



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Universitat Politècnica de València

Instituto de Tecnología Química

**SÍNTESIS DE CATALIZADORES
SÓLIDOS ORGÁNICOS E
HÍBRIDOS ORGÁNICOS-INORGÁNICOS
Y SU APLICACIÓN**

Tesis Doctoral

Presentada por

BEATRIZ VILLORIA DEL ÁLAMO

Dirigida por

Prof. Dr. Avelino Corma Canos

Dra. Pilar García García

Valencia, Noviembre 2020

Agradecimientos:

Me gustaría dar las gracias a todas esas personas que me han acompañado a lo largo de esta experiencia tanto a nivel personal como a nivel profesional.

A mis directores, el Prof. Avelino Corma y la Dra. Pilar García, les agradezco la oportunidad ofrecida para embarcarme en esta aventura en el Instituto de Tecnología Química (ITQ).

A todos mis compañeros de laboratorio, a las amistades allí surgidas, al personal de apoyo del instituto (científico, administrativo y de taller) les agradezco enormemente la ayuda y las enseñanzas transmitidas.

¡Gracias a todos!

**RESUMEN,
Abstract,
Resum**

Resumen

En este trabajo de tesis doctoral, la investigación se ha centrado en el desarrollo de diferentes procesos catalíticos heterogéneos empleando materiales híbridos orgánico-inorgánicos porosos (MOFs y sílices funcionalizadas) y materiales orgánicos aromáticos (PAFs), que se han estudiado en diversas reacciones orgánicas. Tras la preparación de los MOFs en estudio, se han caracterizado sus propiedades estructurales y se han determinado sus centros activos en los clústeres metálicos (circonio, hafnio o cerio). La reactividad de estos MOFs y de los materiales híbridos sílice-aminas se ha estudiado teniendo en cuenta sus centros catalíticos; estas reacciones se han optimizado llevando a cabo un estudio de los mecanismos de reacción. Finalmente, se han preparado sólidos homoquirales de tipo PAF que presentan el sistema binaftilo, cuya reactividad también ha sido probada.

Más específicamente, en el capítulo 3 se ha estudiado la esterificación de amidas, que permite convertirlas en ésteres, grupos funcionales más versátiles. Esta transformación se ha abordado desde la catálisis heterogénea *via* MOFs basados en circonio, hafnio y cerio de las series MOF-808, UiO-66 y MOF-801. El catalizador más eficiente para la esterificación de amidas ha sido el MOF-808-Zr. Mediante análisis TGA y la adsorción de una molécula sonda básica (CO) estudiada utilizando espectroscopia FT-IR, se han determinado los centros ácidos de Lewis y Brønsted presentes en ellos. De los MOFs preparados en este trabajo, el MOF-808-Zr posee una menor conectividad de los clústeres metálicos y un mayor tamaño de poro mayor que el UiO-66 y el MOF-801; además, tiene el balance adecuado de centros ácidos y básicos de Brønsted y Lewis para activar los sustratos de la reacción. El alcance de la alcoholisis con n-butanol se ha extendido a un gran número de sustratos (amidas primarias, secundarias y terciarias; aromáticas y alifáticas). La reacción también se ha estudiado en condiciones no solvolíticas con alcoholes más complejos. El catalizador es estable durante la reacción y puede ser reutilizado fácilmente. El mecanismo de reacción en la esterificación de benzamida con n-butanol catalizada por MOF-808-Zr se ha investigado mediante el análisis cinético

empleando el modelo de LHHW y el estudio *in situ* de las interacciones moleculares por FT-IR.

En el capítulo 4, se ha investigado la deuteración por intercambio isotópico deuterio/hidrógeno catalizada por aminas soportadas en sílice comerciales empleando D₂O como fuente de deuterio. Este procedimiento es aplicable a una gran gama de sustratos, como compuestos carbonílicos, sales de organofosfonio, nitrocompuestos e, incluso, hormonas esteroideas. La estabilidad del catalizador, SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, se mantiene hasta en 10 usos de reacción sin pérdidas significativas de la actividad.

Por último, en el capítulo 5, se afronta la síntesis y aplicación de PAFs homoquirales donde se ha integrado el esqueleto del BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) y del BINBAM (1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida) generando tres nuevos PAFs activos en catálisis asimétrica: PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM. En concreto, el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL ha demostrado su actividad catalítica en la reacción de alquilación de aldehídos aromáticos con dietil-zinc y el catalizador PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM es activo en la reacción aldólica de Mukaiyama y la reducción del doble enlace de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

Abstract

In this Doctoral Thesis, the research has been focused on the development of different heterogeneous catalytic processes using hybrid porous organic-inorganic materials (MOFs and functionalized silicas) and organic aromatic materials (PAFs), which have been studied in various organic reactions. After the preparation of the MOFs under study, their structural properties have been characterised and their active centres in the metal clusters (zirconium, hafnium or cerium) have been determined. The reactivity of these MOFs and the hybrid silica-mine materials has been studied considering their catalytic centres; these reactions have been optimised by carrying out a study of the reaction mechanisms. Finally, homochiral PAF-type solids have been prepared with the binafil system, whose reactivity has also been tested.

More specifically, the esterification of amides has been studied in Chapter 3. This reaction allows to convert the amides into esters, which are more versatile functional groups. This transformation has been approached from the heterogeneous catalysis *via* MOFs based on zirconium, hafnium and cerium of the MOF-808, UiO-66 and MOF-801 series. The most efficient catalyst for amide esterification has been MOF-808-Zr. Using TGA analysis and the adsorption of a basic probe molecule (CO) studied using FT-IR spectroscopy, the acid centres of Lewis and Brönsted present in them have been determined. Among the MOFs prepared in this work, MOF 808-Zr has a lower metal cluster connectivity and a larger pore size than UiO-66 and MOF-801; it also has the appropriate balance of acid and basic Brönsted and Lewis centres to activate the reaction substrates. The scope of n-butanol alcoholysis has been extended to a large number of substrates (primary, secondary and tertiary amides; aromatic and aliphatic). The reaction has also been studied in non-solvolytic conditions with more complex alcohols. The catalyst is stable during the reaction and can be easily reused. The reaction mechanism in the esterification of benzamide with n-butanol catalysed by MOF-808-Zr has been investigated through kinetic analysis using the LHHW model and the *in situ* study of molecular interactions by FT-IR.

In Chapter 4, the deuteration by isotopic deuterium/hydrogen exchange catalysed by commercial silica-supported amines using D₂O as a source of deuterium has been investigated. This procedure is applicable to a wide range of substrates, such as carbonylic compounds, organophosphonium salts, nitro compounds and, even, steroid hormones. The stability of the catalyst, SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, is maintained for up to 10 reaction uses without significant loss of activity.

Finally, in Chapter 5, the synthesis and application of homochiral PAFs, in which the structure of BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) and BIN-BAM (1,1' binaftil-2,2'-disulfonimide) has been integrated, is discussed. Three new PAFs active in asymmetric catalysis has been generated: PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL and PAF 3,3'-(*S*)-BINBAM. In particular, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL has demonstrated its catalytic activity in the alkylation reaction of aromatic aldehydes with diethyl zinc and the catalyst PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM is active in the Mukaiyama aldolic reaction and the reduction of the double bond of carbonylic α,β -unsaturated compounds.

Resum

En aquesta tesi doctoral, la investigació s'ha centrat en el desenvolupament de diferents processos catalítics heterogenis emprant materials híbrids orgànic-inorgànics porosos (MOFs i sílices funcionalitzades) i materials orgànics aromàtics (PAFs), que s'han estudiat en diverses reaccions orgàniques. Després de la preparació dels MOFs en estudi, s'han caracteritzat les seues propietats estructurals i s'han determinat els seus centres actius en els clústers metàl·lics (zirconi, hafni o ceri). La reactivitat d'aquests MOFs i dels materials híbrids sílice-amines s'ha estudiat tenint en compte els seus centres catalítics; aquestes reaccions s'han optimitzat duent a termini un estudi dels mecanismes de reacció. Finalment, s'han preparat sòlids homoquirals de tipus PAF que presenten el sistema binaftilo, la reactivitat del qual també ha sigut provada.

Més específicament, en el capítol 3 s'ha estudiat l'esterificació d'amides, que permet convertir-les en èsters, grups funcionals més versàtils. Aquesta transformació s'ha abordat des de la catàlisi heterogènia via *MOFs basats en zirconi, hafni i ceri de les sèries MOF-808, UiO-66 i MOF-801. El catalitzador més eficient per a l'esterificació d'amides ha sigut el MOF-808-Zr. Mitjançant anàlisi TGA i l'adsorció d'una molècula sonda bàsica (CO) estudiada utilitzant espectroscopia FT-IR, s'han determinat els centres àcids de Lewis i Brønsted presents en ells. Dels MOFs preparats en aquest treball, el MOF 808-Zr posseeix una menor connectivitat dels clústers metàl·lics i una major grandària de porus que el UiO-66 i el MOF-801; a més, té el balanç adequat de centres àcids i bàsics de Brønsted i Lewis per a activar els substrats de la reacció. L'abast de l'alcoholisi amb n-butanol s'ha estès a un gran nombre de substrats (amides primàries, secundàries i terciàries; aromàtiques i alifàtiques). La reacció també s'ha estudiat en condicions no solvolítiques amb alcohols més complexos. El catalitzador és estable durant la reacció i pot ser reutilitzat fàcilment. El mecanisme de reacció en l'esterificació de benzamida amb n-butanol catalitzada per MOF-808-Zr s'ha investigat mitjançant l'anàlisi cinètica emprant el model de LHHW i l'estudi *in situ* de les interaccions moleculars per FT-IR.

En el capítol 4, s'ha investigat la deuteració per intercanvi isotòpic deuteri/hidrògen catalitzada per amines suportades en sílices comercials emprant D₂O com a font de deuteri. Aquest procediment és aplicable a una gran gamma de substrats, com a compostos carbonílics, sals d'organofosfoni, nitrocompostos i, inclosa, hormones esteroidals. L'estabilitat del catalitzador, SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, es manté fins a 10 usos de reacció sense pèrdues significatives de l'activitat.

Finalment, en el capítol 5, s'afronta la síntesi i aplicació de PAFs homoquirals on s'ha integrat l'esquelet del BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) i del BINBAM (1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida) generant tres nous PAFs actius en catàlisi asimètrica: PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL i PAF 3,3'-(*S*)-BINBAM. En concret, el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL ha demostrat la seua activitat catalítica en la reacció d'alquilació d'aldehids aromàtics amb dietil-zinc i el catalitzador PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM és actiu en la reacció aldòlica de Mukaiyama i la reducció del doble enllaç de compostos carbonílics α,β -insaturats.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS

% D: Porcentaje de incorporación de deuterio

%m: Tanto por ciento en masa

2-Me-THF: 2-Metiltetrahidrofurano

9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano

ac.: Acuoso

acac: Acetilacetato

ACDC: (*Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis*) Catálisis asimétrica dirigida por el contra-anión

ACN: Acetonitrilo

AcOH: Ácido acético

Ad: Adamantilo

ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

AIBN: Azobisisobutironitrilo

Ala: Alanina

anh.: Anhidro

AO: Amidoxima

APTES: 3-(Aminopropil)triétoxisilano

Ar: Sustituyente aromático

ATP: Adenosín Trifosfato

BASF: (*Badische Anilin- und Soda-Fabrik*) Fábrica badense de bicarbonato de sodio y anilina

BET: Brunauer–Emmett–Teller

BINBAM: 1,1'-Binaftil-2,2'-disulfonimida

BINOL: 1,1'-Binaftil-2,2'-diol

BiPy: 2,2'-Bipiridina

BJH: Barrett–Joyner–Halenda

BMMI·Im: Imidazolato de 1-n-butil-2,3-dimetilimidazolium

Boc: *N-terc*-Butilcarbamat

bpa: *N,N*-Bis(2-picolil)amida

BSA: Albúmina de Suero Bovino

C. Org.: Contenido Orgánico

C: Conversión

C_{arom}: Átomos de carbono aromáticos

CD: Ciclodextrina

CG: Cromatografía de Gases

CG-MS: Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas

CIQ: Catalizador iónico quirral

cod: 1,5-Ciclooctadieno

COFs: (*Covalent Organic Frameworks*) Materiales covalentes orgánicos

conc.: Concentrado o Concentración

CP/MAS RMN: (*Cross Polarization/Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance*) Resonancia Magnética Nuclear con Rotación de Ángulo Mágico/Polarización Cruzada

CRN: (*Continuous Random Network*) Red aleatoria continua

CUS: (*Coordinatively unsaturated metal sites*) Sitios coordinativamente insaturados

DCM: Diclorometano

DEPT: (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) Mejora sin distorsión por transferencia de polarización

Df: Defectos de ligandos en cada núcleo M₆

DFT: Teoría Funcional de la Densidad

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

DME: 1,2-Dimetoxietano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

D_{poro}: Diámetro de poro

DRXP: Difracción de Rayos X en Polvo

DTGS: Sulfato de triglicina deuterada

e.r.: Relación enantiomérica

EA: Economía Atómica

ee: Exceso enantiomérico

EPA: (*Environmental Protection Agency*) Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

eq: Equivalente

EQ: Factor Medioambiental

fcc: Cúbica centrada en las caras

FESEM: (*Field Emission Scanning Electron Microscopy*) Microscopia Electrónica de Barrido con Emisión de Campo

FID: (*Flame Ionization Detector*) Detector por Ionización de Llama

FR: Factor de respuesta calculado

FT-IR: Infrarrojos por Transformada de Fourier

Gly: Glicina

H₂ATC: Ácido adamantin-1,3,5,7-tetracarboxílico

H₂BDC: Ácido bencenodicarboxílico

H₂BTB: Ácido 4,4',4''-benzeno-1,3,5-triyl-tris(benzoico)

H₂BTC: Ácido bencenotricarboxílico

H₂FA: Ácido fumárico

H₂PDC: Ácido piridina-2,6-dicarbóxico

H₂THBTS: Ácido 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-trisulfónico

H₄CIP: Ácido 5-(4-carboxibenzamido)isoftálico

HCPs: (*Hyper-Cross-Linked Polymers*) Polímeros Hiper cruzados

HDA: Reacción Hetero-Diels-Alder

HEH: Ésteres de Hantzsch

Hex: n-Hexanilo

HKUST: (*Hong Kong University of Science and Technology*) Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong

HPLC: (*High Pressure Liquid Chromatography*) Cromatografía Líquida de Alta Resolución

ICP-AES: (*Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy*) Espectroscopia de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo

Int_A : Integral correspondiente a la señal de H en el crudo de reacción

Int_{ref} : Integral correspondiente a la señal de H en el espectro de 1H RMN de referencia

iPr: *iso*-Propilo

IR: Infrarrojo

IUPAC: (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

k : Diferencia de masa entre MO_2 y $MO_4(OH)_4$ (normalizada a 100 g de MO_2)

K_{het-x} : Función de la constante cinética de la reacción y las constantes de adsorción de los sustratos particular para cada etapa

KHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de potasio

k_r : Constante cinética para la reacción

K_x : Constante de adsorción para el compuesto x

La : Cantidad (mol) de ligando determinada por TGA (normalizado a 100 g de MO_2)

LHHW: Langmuir-Hinshelwood-Hougen-Watson

Ln : Ligando

Lt : Cantidad teórica (mol) de ligando correspondiente para el peso normalizado de 100 g de residuo de MO_2

M: Elemento metálico

MCM: (*Mobil Composition of Matter*)

M_l : Metal lixiviado en la solución sobrenadante

MOFs: (*Metal-Organic frameworks*) Materiales Metal-Orgánico

MOM: Metoximetiléter

MTBE: Metil *terc*-butil éter

MW: Microondas

n.d.: No determinado

n : Cantidad de moles del compuesto

N_A : Número de protones asignados a ella a la señal H en el crudo de reacción

NADH: Nicotin Adenin Dinucleótido Reducido

NBS: *N*-Bromosuccinimida

n-BuOH: n-Butanol

NCS: *N*-Clorosuccinimida

NHC: Carbeno-*N*-heterocíclico

NL: Número de ligandos por núcleo M_6

N_{ref} : Número de protones asignados a ella a la señal H en el espectro de 1H RMN de referencia

Nt: Número teórico de ligandos por núcleo M_6

Nu: Nucleófilo

Oc: n-Octilo

OIEA: Organismo Internacional de Energía Atómica

PAFs: (*Porous aromatic frameworks*) Materiales porosos aromáticos

PCs: Polímeros de Coordinación

PE: Polietileno

Ph: Fenilo

Phos: Fosfaceno

pm: Peso molecular

POFs: (*Porous organic framework*) Materiales orgánicos porosos

POMs: (*Porous Organic Materials*) Materiales orgánicos porosos o polioxometalato sustituidos con metales

PPAF: (*Porous Polimeric Aromatic Framework*) Material polimérico poroso aromático

Pro: Prolina

Py: Piridina

R: Sustituyente aromático/alquílico

R^2 : Coeficiente de correlación

Rdto: Rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

S(MOF): Centro catalítico en el material

S: Selectividad

S_{BET}: Área superficial calculada por el método BET

SBU: (*Secondary Building Unit*) Subunidad secundaria

Sec-Pen: *sec*-Pentilo

S_{ext}: Superficie externa determinada por diferencia entre S_{BET} y S_{micro}

SiO₂-(CH₂)₃-Guanidina: Sílice de 3-(1,3,4,6,7,8,-hexahidro-2*H*-pirimido-[1,2-*a*]pirimidino)propilo

SiO₂-(CH₂)₃-Piperazina: Sílice de 3-(1-piperazino)propilo

SIPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-ylideno

SMe: Sulfuro de metilo

S_{micro}: Área de microporo calculada por el método de t-plot

spf: 9,9'-Espirobisfluoreno

STP: Condiciones Estándar de Temperatura y Presión

t.a.: Temperatura ambiente

T: Tiempo

TBD: 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno

TBS: *tert*-Butildimetilsililo

t-BuOAc: Acetato de *tert*-butilo

Temp.: Temperatura

TES: Trietilsililo

Tf: Triflato

TFA: Ácido trifluoroacético

TGA: Análisis Termogramétrico o pérdida de masa del ligando determinada en la curva termogravimétrica (normalizada a 100 g de MO₂)

TGA-DTG: Análisis termogramétrico y análisis termogravimétrico diferencial

THF: Tetrahidrofurano

TLC: (*Thin Layer Chromatography*) Cromatografía en Capa Fina

TMEDA: *N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiamina

tmhd: 2,2,6,6-Tetrametil-3,5-heptanedionato

TMP: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina

TMS: Tetrametilsilano

TOF: (*TurnOver Frequency*) = velocidad inicial/concentración del catalizador

TON: (*TurnOver Number*) = n° de moles de producto obtenido/moles de catalizador

Ts: Tosilo

u.a.: Unidades arbitrarias

UE: Unión Europea

UiO: (*Universtity of Oslo*) Universidad de Oslo

UV: Ultravioleta

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

v_o : velocidad inicial de aparición del producto

$v_{PhCOOBu}$: velocidad de formación del benzoato de butilo

$V_{t\text{ poro}}$: Volumen total de poro

v : Número de onda

ÍNDICE

Índice

Capítulo 1: Introducción.	1
1.1. Desarrollo Sostenible y Química Verde.....	3
1.2. Materiales metal-orgánicos: MOFs.....	5
1.2.1. Metodologías de síntesis de MOFs.	7
1.2.2. Estabilidad y defectos en los materiales tipo MOF.	8
1.2.3. MOFs como catalizadores heterogéneos.....	9
1.2.4. MOFs del grupo 4 (zirconio, hafnio) y MOF de cerio.	11
1.3. Sólidos porosos aromáticos: PAFs.....	15
1.3.1. PAF-1 y su estructura.....	16
1.3.2. Metodologías de síntesis para los materiales tipo PAF.....	18
1.3.3. Aplicaciones para los PAFs.....	19
1.3.4. PAFs como catalizadores heterogéneos.	20
1.4. Sílice funcionalizada.	31
1.5. Referencias.....	33
Capítulo 2: Objetivos y Plan de trabajo.	45
2.1. Objetivos.....	47
2.2. Plan de trabajo.....	47
2.2.1. Capítulo 3: Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.....	48
2.2.2. Capítulo 4: Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.	48
2.2.3. Capítulo 5: Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs	49
Capítulo 3. Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.	51
3.1. Esterificación de amidas.....	53
3.1.1. Amidas.....	53
3.1.2. Modos de activación de las amidas.....	56
3.1.3. Antecedentes en la esterificación de amidas.....	57

3.1.4. Esterificación de amidas en condiciones heterogéneas.	69
3.2. Resultados y discusión.....	74
3.2.1. Caracterización de los sólidos tipo MOF empleados como catalizadores. .76	
3.2.2. Actividad catalítica en la esterificación de amidas catalizada por MOFs.	93
3.3. Conclusiones.....	124
3.4. Sección experimental.....	126
3.4.1. Preparación del MOFs.....	126
3.4.2. Procedimiento experimental para la esterificación de amidas.....	130
3.4.3. Procedimiento experimental para la preparación de los sustratos de partida empleados en la esterificación de amidas.....	135
3.5. ANEXO I: Caracterización de los catalizadores preparados.	136
3.5.1. Difractogramas de DRXP.....	136
3.5.2. Cálculo del número de ligandos (BTC^{-3} , BDC^{-2} o FA^{-2}) por clúster metálico (Zr_6 o Hf_6).....	141
3.5.3. Determinación de la cantidad relativa de los centros ácido de Lewis y Brönsted en los MOFs.....	144
3.5.4. Caracterización del MOF-808-Zr (3:1) recuperado tras la esterificación de benzamida.....	148
3.6. ANEXO II: Caracterización de los productos obtenidos en la reacción catalítica... ..	155
3.7. Referencias.	187
Capítulo 4. Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.....	199
4.1. Introducción.....	201
4.1.1. Deuterio.....	201
4.1.2. Compuestos deuterados o deutéridos.	202
4.1.3. Síntesis de compuestos orgánicos deuterados. Acetona y acetofenona deuterada.	206
4.2. Discusión y resultados.....	211
4.2.1. Deuteración de acetona.....	211
4.2.2. Deuteración de aldehídos y cetonas.....	221

4.2.3. Deuteración de la acetofenona y sus derivados.....	230
4.2.4. Deuteración hormonas esteroideas.....	240
4.2.5. Deuteración de otros grupos funcionales.....	245
4.3. Conclusiones.....	251
4.4. Sección experimental.....	252
4.5. ANEXO I. Caracterización de los catalizadores.....	256
4.6. ANEXO II. Caracterización de los productos deuterados obtenido.....	265
4.6.1. Espectros de ¹ H RMN.....	280
4.6.2. Cromatogramas por CG y espectros de fragmentación de masas.....	300
4.7. Referencias.....	320
Capítulo 5. Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs.....	327
5.1. BINOL y BINBAM.....	329
5.1.1. BINOL quiral.....	329
5.1.2. BINBAM quiral.....	338
5.2. Discusión y resultados.....	344
5.2.1. PAFs basados en BINOL y BINBAM.....	344
5.2.2. Reacción enantioselectiva de alquilación de aldehídos catalizada por los PAFs basados en el ligando BINOL.....	354
5.2.3. Reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama catalizada por PAF-3,3'-(S)-BINBAM.....	365
5.2.4. Reacción enantioselectiva de transferencia de hidrógeno catalizada por PAF-3,3'-(S)-BINBAM.....	369
5.3. Conclusiones.....	378
5.4. Sección experimental.....	379
5.4.1. Síntesis de los sólidos PAF-3,3'-(S)-BINOL y PAF-6,6'-(R)-BINOL....	379
5.4.2. Síntesis del sólido PAF-3,3'-(S)-BINBAM y de su análogo homogéneo.....	385
5.4.3. Procedimiento experimental para la síntesis de alcoholes aromáticos secundarios catalizada por Ti-PAF.....	391
5.4.4. Procedimiento experimental para la síntesis de ésteres β-hidroxicarboxílicos mediante la reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama.....	391

5.4.5. Procedimientos experimentales en el estudio de la reacción enantioselectiva de transferencia de hidrógeno.....	392
5.5. ANEXO I. Caracterización de los productos de reacción.....	393
5.5.1. Tetrakis(4-bromofenil)metano y tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano.....	393
5.5.2. (S)-BINBAM, 3,3'-Ph-(S)-BINBAM y precursores.....	395
5.5.3. Alcoholes aromáticos secundarios, obtenidos en la reacción enantioselectiva alquilación de aldehídos.....	401
5.5.4. Ésteres β -hidroxicarboxílicos; obtenidos en la reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama.....	408
5.5.5. Productos involucrados en la reacción de transferencia de hidrógeno asimétrica.....	419
5.6. Referencias.....	421
Capítulo 6. Conclusiones generales.....	429
6.1. Conclusiones generales.....	431
6.1.1. Capítulo 3: Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.....	431
6.1.2. Capítulo 4: Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.....	431
6.1.3. Capítulo 5: Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs.....	432
Capítulo 7. Materiales y técnicas experimentales.....	433
7.1. Reactivos y disolventes.....	435
7.2. Técnicas experimentales empleadas para la caracterización de los materiales preparados.....	435
7.2.1. Análisis elemental.....	435
7.2.2. Espectroscopía de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-AES, Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy).....	435
7.2.3. Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).....	436
7.2.4. Resonancia magnética nuclear con rotación de ángulo mágico y polarización cruzada (CP/MAS-RMN).....	436
7.2.5. Análisis termogravimétrico (TGA-DTG).....	437

7.2.6. Difracción de rayos X en polvo (DRXP).	437
7.2.7. Microscopía electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM).	438
7.2.8. Adsorción-desorción de N ₂ y determinación del área superficial específica.	438
7.3. Técnicas experimentales utilizadas para análisis de las muestras de reacción y la caracterización de los productos obtenidos.	438

Capítulo 1

Introducción

1.1. Desarrollo Sostenible y Química Verde.....	3
1.2. Materiales metal-orgánicos: MOFs.....	5
1.3. Sólidos porosos aromáticos: PAFs.....	15
1.4. Sílice funcionalizada.....	31
1.5. Referencias.....	33

1.1. Desarrollo Sostenible y Química Verde.

Desde el inicio de la humanidad, ésta se ha sentido atraída por las transformaciones de la materia y la energía. La obtención de este conocimiento le ha proporcionado herramientas para enfrentarse a problemas en numerosas áreas como en salud, higiene, alimentación, vivienda o, incluso, ocio. Estos avances son responsables de la mejora de la calidad y la esperanza de vida en los países desarrollados, pero también han generado otras complicaciones como el aumento de la contaminación o problemas alternativos en la salud. Esa prosperidad se fundamentaba en la idea de un crecimiento económico exponencial. No obstante, la sociedad está supeditada a los recursos finitos naturales. Por ello, en la década de los ochenta se creó la Comisión Mundial para el Medio Ambiente y Desarrollo,¹ que se encarga de establecer unas directrices que reconduzcan a la sociedad hacia un “Desarrollo Sostenible”, es decir, hacia la armonía en el progreso económico, la conservación del medioambiente y la justicia social; y, en el último periodo, también teniendo en cuenta el papel de la cultura en la sociedad humana.^{2,3,4} El fin es no comprometer el futuro de las próximas generaciones.

Derivado de estas políticas de “Desarrollo Sostenible”, en los años noventa surgió el concepto de “Química Verde o Sostenible”, introducido por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos. P. T. Anastas y J. C. Warner⁵ expresaron el concepto en doce principios fundamentales:

1. Prevención de la generación de residuos.
2. Mejora de la eficiencia atómica.
3. Diseño de metodologías químicas que produzcan intermedios y compuestos finales con menos toxicidad.
4. Obtención de productos eficaces y seguros.
5. Reducción del uso de sustancias auxiliares.
6. Disminución del consumo energético por diseño de procesos con eficiencia energética.
7. Uso de materias primas renovables.

8. Abstención de la derivatización innecesaria.
9. Potenciación de la catálisis.
10. Generación de productos químicos biodegradables.
11. Desarrollo de metodologías analíticas que permitan la monitorización a tiempo real.
12. Minimización del potencial de accidentes químicos.

Estos principios resumen las estrategias para la optimización de los procesos químicos reduciendo su impacto ambiental. La comunidad científica ha establecido unos parámetros matemáticos que permiten la cuantificación de este impacto y, por lo tanto, permiten evaluar su sostenibilidad. Algunos de estos parámetros son:

- La economía atómica (EA), introducido por B. M. Trost⁶ en 1991. Se define como la relación de la masa molecular del producto final deseado y la suma de los pesos moleculares de los reactivos empleados.
- El Factor E, propuesto por R. A. Sheldon⁷ en 1992. Establece una relación entre la masa total de los residuos generados respecto a la masa de los productos obtenidos.
- El Factor Medioambiental (EQ),⁸ derivado del anterior. Se calcula multiplicando el Factor E por el coeficiente Q, que depende del propio compuesto en función de su toxicidad para el medio ambiente.

El noveno principio de los doce definidos por P. T. Anastas y J. C. Warner⁵ se asienta en la catálisis. En particular, la catálisis heterogénea presenta una serie de ventajas interesantes desde el punto de vista medioambiental, práctico y económico en comparación con la homogénea. Un catalizador heterogéneo proporciona una fácil separación del medio de reacción tras la catálisis, permitiendo su reutilización o, incluso, su operación en continuo. Por lo que, aunque el precio de un catalizador heterogéneo sea mayor que el de su análogo homogéneo, se reduce el coste del proceso en conjunto. Estas características van ligadas a una reducción de los residuos generados, una menor contaminación

del producto final y, normalmente, a una mayor seguridad en el trabajo, que permiten cumplir con otros de los principios de la “Química Verde”.

Durante esta tesis doctoral, se han desarrollado y ensayado en diversas reacciones químicas una serie de catalizadores heterogéneos, tales como sólidos híbridos metal-orgánico (MOFs: *Metal-Organic frameworks*), polímeros orgánicos (PAFs: *Porous aromatic frameworks*) y materiales orgánicos-inorgánicos (sílice funcionalizada), que abarcan ejemplos de varios tipos de sólidos avanzados.⁹ En todos ellos se han estudiado sus propiedades mediante la caracterización con diferentes técnicas instrumentales. Además, se han aplicado como catalizadores heterogéneos en nuevas metodologías, como la esterificación de amidas, la deuteración mediante intercambio isotópico hidrógeno/deuterio y reacciones orgánicas asimétricas heterogéneas.

1.2. Materiales metal-orgánicos: MOFs.

Los MOFs (*Metal-Organic Frameworks*) son compuestos cristalinos tridimensionales formados por la asociación entre un átomo o clúster metálico (subunidad secundaria, SBU) y un ligando orgánico (bitópico o politópico) a través de un enlace de coordinación.^{9,10} Son un subgrupo dentro de los polímeros de coordinación (PCs), que se distinguen por la robustez de sus interacciones metal-ligando, la geometría simétrica de su red cristalina y su porosidad intrínseca.

Estas estructuras comenzaron a estudiarse a mediados del siglo pasado.^{11,12,13} Sin embargo, no fue hasta la década de los noventa cuando se impulsó su investigación de la mano de los grupos de O. Yaghi,^{14,15} I. D. Williams¹⁶ y R. Robson,¹⁷ paralelamente. En esta época, la compañía química BASF se interesó por estos nuevos compuestos y entabló una colaboración con O. Yaghi para explotar su potencial industrial.^{18,19}

Los MOFs presentan una gran versatilidad en el diseño, prometiendo infinitas posibilidades de combinación entre sus subunidades. En bibliografía, se han descrito MOFs formados con prácticamente todos los elementos metálicos de la tabla periódica,²⁰

comúnmente enlazados con ligandos oxigenados, aunque también se han descrito MOFs con ligandos nitrogenados o fosforados (**Fig. 1. 1**).^{9,21} Esta variabilidad se refleja en la posibilidad de controlar la composición química del metal y de los grupos funcionales del ligando, la direccionalidad de crecimiento del cristal, el tamaño, forma y dimensionalidad de los poros.¹⁰

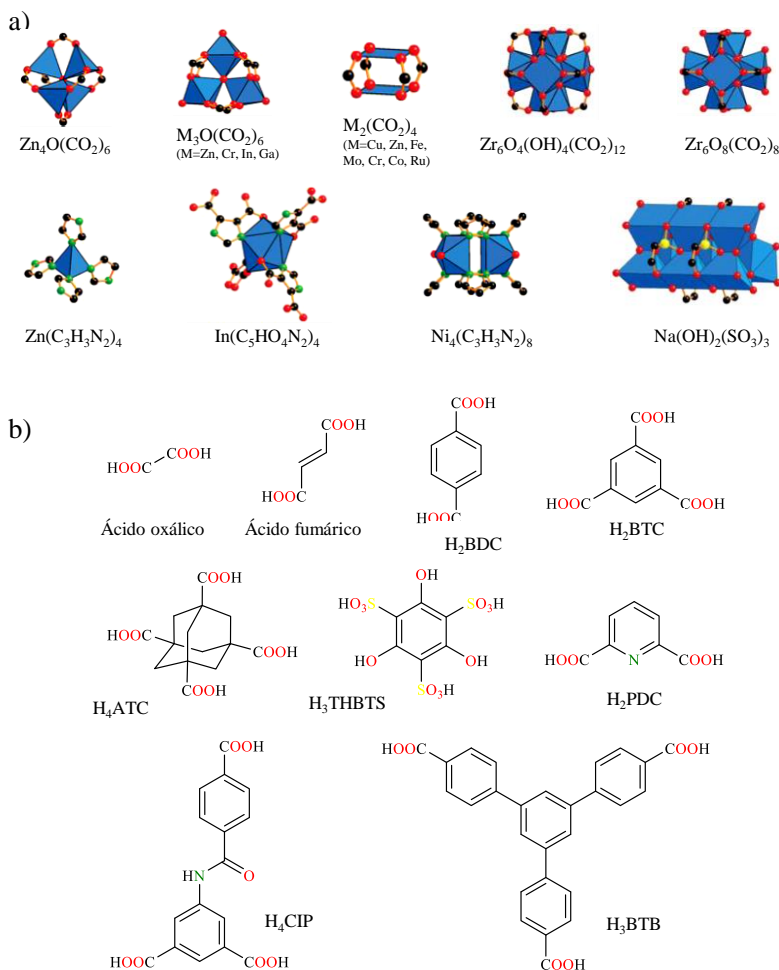


Figura 1. 1 Ejemplos de a) Clúster metálicos (SBU) (Copyright 2008 American Chemical Society²²) y b) ligandos orgánicos más comunes en la formación de MOFs. Código de colores: carbono (negro), oxígeno (rojo), nitrógeno (verde), azufre (amarillo), poliedros de los iones metálicos (azul).

Esta notable diversidad, junto con sus sobresalientes propiedades, han motivado la exploración de aplicaciones en varios campos. Algunos ejemplos de ello son su empleo como adsorbentes de moléculas discretas para su almacenamiento, como tamiz separador de mezclas complejas (los MOFs de zirconio son eficientes en la adsorción de metano),²³ como semiconductores magnéticos (como el MOF-5)²⁴ o como catalizadores heterogéneos.²⁵

1.2.1. Metodologías de síntesis de MOFs.

Los primeros protocolos descritos para la síntesis de MOFs cristalinos estuvieron inspirados en las técnicas empleadas para la preparación de cristales de sales inorgánicas simples,¹⁰ pero requerían de largos tiempos de preparación debido al lento acoplamiento entre las subunidades de construcción (SBU). Posteriormente, la cristalización solvotermal se instauró como una metodología más eficaz. En ella, el precursor metálico y el ligando orgánico bidentado o multidentado se mezclan en un disolvente coordinante (como la dimetilformamida o el agua) a una temperatura determinada y a presión autógena, favoreciendo el proceso de autoensamblaje *in situ* entre las unidades secundarias a través de enlaces de coordinación (**Fig. 1. 2**). Aun así, en la síntesis de algunos MOFs se obtenían materiales en polvo con pobre cristalinidad e inestables. Esto es debido a que los enlaces de coordinación presentan cierto grado de carácter covalente, lo que ralentiza el proceso de intercambio de ligandos y, por tanto, la reparación de defectos.²⁶

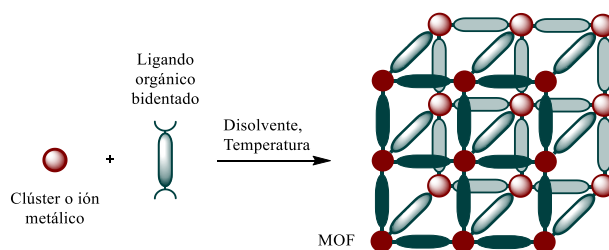


Figura 1. 2 Esquema sintético de la formación de MOFs.

Actualmente, un protocolo de síntesis que mejora la cristalinidad del material y la reproducibilidad de los procedimientos es la estrategia modular,^{27,28,29} que aprovecha la

naturaleza reversible del enlace de coordinación. En este enfoque, el equilibrio de quelación se regula por adición de una molécula moduladora, con una funcionalidad química monodentada igual a la del ligando orgánico. Entre ellos se establece una reacción competitiva para coordinarse al clúster metálico, que altera la velocidad de nucleación y el crecimiento de los cristales.²⁷ Se ha demostrado que la concentración del modulador influye en el grado de agregación de los cristales y, por tanto, en el tamaño y morfología de las partículas.^{28,29,30}

Por otro lado, la funcionalización post-sintética es, también, una estrategia extendida en la preparación de MOFs para mejorar las características del material. Algunos de los protocolos empleados para crear nuevos centros activos para la adsorción o la catálisis son: (1) la modificación covalente para introducir otros grupos funcionales orgánicos en los ligandos,^{9,31} (2) el anclaje de nuevos ligandos orgánicos en las posiciones de coordinación vacantes del clúster metálico,^{32,33} (3) la metalación por coordinación de cationes en esos mismos ligandos³⁴ y (4) la introducción de nanopartículas.³⁵

1.2.2. Estabilidad y defectos en los materiales tipo MOF.

La naturaleza cristalina de los MOFs permite conocer con precisión la posición de cada átomo en la estructura, es decir, su entorno de químico, sus distancias de enlaces, la periodicidad de los centros activos. Esta propiedad facilita el diseño topológico de las estructuras tipo MOF³⁶ y la aplicación de métodos computacionales para la predicción del comportamiento del material ante un determinado estímulo externo.^{23,37}

La estabilidad en los MOFs está afectada por múltiples factores, como los propios clústeres metálicos (densidad de carga y potencial de reducción de los cationes metálicos), los ligandos (su pKa), la geométrica de coordinación entre ellos, la hidrofobicidad del material, el número de defectos, etc.^{21,38}

A pesar de que los MOFs de especies metálicas divalentes del grupo 11 y 12 (como el Zn²⁺ o el Cu²⁺) fueron los primeros en ser desarrollados, las estructuras de los MOFs de estos cationes con ligandos carboxilato son inestables, sensibles químicamente al aire

y con estabilidad mecánica limitada.^{39,40} Por el contrario, los elementos metálicos del grupo 4 (Zr^{4+} , Hf^{4+}), desarrollados en la última década, han demostrado ser más estables térmica, química y mecánicamente.²⁰ Como regla general, los MOFs de cationes metálicos con mayores estados de oxidación, son más estables porque forman un enlace de coordinación más fuerte con los ligandos.²¹

Termodinámicamente, el número de defectos en la estructura tipo MOF influye en su estabilidad. Conceptualmente, los MOFs son sólidos cristalinos en toda su red infinita, pero estos materiales presentan defectos, introducidos de forma espontánea o controlada, que alteran sus propiedades. Estos defectos son posiciones del metal coordinativamente insaturadas (CUS) o vacantes del clúster metálico. Se pueden generar durante su síntesis,⁴¹ actuando sobre la temperatura y sobre la relación entre el ligando y el precursor metálico. En concreto, las posiciones coordinativamente insaturadas se pueden originar por la eliminación de moléculas monodentadas o del disolvente que permanecían coordinadas al metal. Estos defectos suponen centros ácidos de Lewis, con un gran potencial en catálisis.

1.2.3. MOFs como catalizadores heterogéneos.

Las características comentadas hasta ahora sobre los MOFs (porosidad, alta área superficial, versatilidad química, estabilidad, etc) los hacen idóneos para emplearlos como catalizadores heterogéneos. El tamaño de los canales en los MOFs puede ser de una magnitud similar al de las moléculas discretas empleadas en las reacciones químicas, por lo que se facilitan las interacciones secundarias entre ambos. Además, se favorece la orientación del sustrato respecto al centro activo en el MOF, lo que ayuda a disminuir la energía del estado de transición y aumentar la velocidad de reacción.

Los sitios activos para la catálisis en los MOFs se pueden localizar en cada uno de los elementos de éste: en el clúster metálico, en el ligando orgánico o en sus espacios intracristalinos (**Fig. 1. 3**).⁹

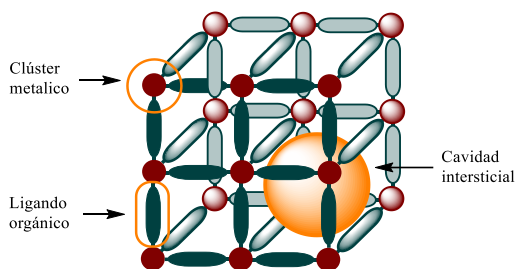


Figura 1. 3 Posibles sitios activos para catálisis heterogénea en el MOF.

Los núcleos metálicos coordinativamente insaturados (CUS) son centros activos para la catálisis. Cuando la esfera de coordinación del catión metálico (en el clúster) está completamente rodeada por los ligandos orgánicos estructurales, esas posiciones se encuentran bloqueadas para la coordinación de los sustratos de reacción y, por tanto, inactivas.^{9,42} Pero en la estructura del MOF puede haber vacantes inherentes o defectos de coordinación que facilitan la quimisorción de sustratos de reacción. Estos sitios pueden actuar como ácidos de Lewis o, incluso, como oxidantes en reacciones químicas.⁴³

Los ligandos orgánicos de los MOFs pueden poseer otros grupos funcionales, además de los dos (o más) grupos conectores estructurales que participan en el enlace de coordinación, que sean activos para la catálisis, como, por ejemplo, aminas.⁴⁴ Por lo tanto, en los procesos de post-síntesis, se pueden introducir nuevos grupos funcionales específicos,³³ como, por ejemplo, grupos quirales.⁴⁵

Por último, se considera que las cavidades intracristalinas del material pueden actuar como reactores a escala nanométrica. La encapsulación de especies catalíticas ajenas al MOF, como nanopartículas o complejos metálicos,⁴⁶ incorpora nuevos centros activos. En estos casos, el MOF no interviene en la catálisis, solamente proporciona un medio físico donde dispersar los centros catalíticos.

Otro aspecto importante a considerar en el diseño de los procesos catalíticos donde intervienen los MOFs es su estabilidad durante el mismo.⁹ Los MOFs presentan estabilidad térmica (son adecuados como catalizadores heterogéneos para reacciones de química fina donde la temperatura no supere los 200 °C), estabilidad mecánica (presentan

cierta resistencia mecánica a la compresión que puede afectar a su utilización en reactores en continuo)⁴⁷ y estabilidad química (la presencia de ácidos, bases o ciertos grupos funcionales puede generar la lixiviación del metal o de los ligandos orgánicos). Normalmente, su estabilidad como catalizadores heterogéneos se comprueba mediante la prueba del filtrado en caliente y la reusabilidad del material, mediante el estudio de usos sucesivos de reacción en *batch* o estudiando la estabilidad operacional en continuo. Además, se corrobora la integridad del sólido mediante su caracterización después del proceso.

1.2.4. MOFs del grupo 4 (zirconio, hafnio) y MOF de cerio.

La estabilidad excepcional de los MOFs del grupo 4 de la tabla periódica ha impulsado su investigación desde su descubrimiento.²⁰ En 2008, el grupo de K. P. Lillerud sintetizaba por primera vez el MOF llamado UiO-66-Zr (UiO: *University of Oslo*) (**Fig. 1. 4**), formado a partir de $ZrCl_4$ y el ácido bencenodicarboxílico.⁴⁸

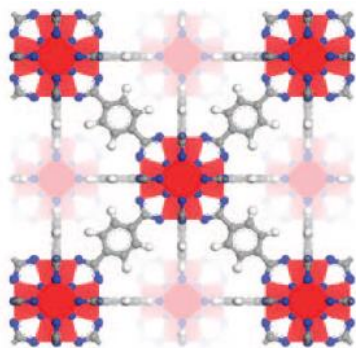


Figura 1. 4 Estructura del UiO-66-Zr (Copyright 2008 American Chemical Society⁴⁸).

No obstante, no fue hasta 4 años después, con la utilización de la síntesis modulada,⁴⁹ cuando la síntesis, caracterización y aplicación de estos materiales creció exponencialmente. Esta estrategia ayudó en la síntesis de MOFs isoreticulares al UiO-66-Zr como UiO-66-NH₂ o UiO-66-(OH)₂, (**Fig. 1. 5**), empleando ácido acético como modulador.⁵⁰ Se observa que, aunque el uso del modulador facilita la síntesis de un sólido más cristalino, la velocidad de precipitación del MOF disminuye debido al propio mecanismo de nucleación entre los clústeres metálicos y el ligando orgánico en presencia del AcOH.

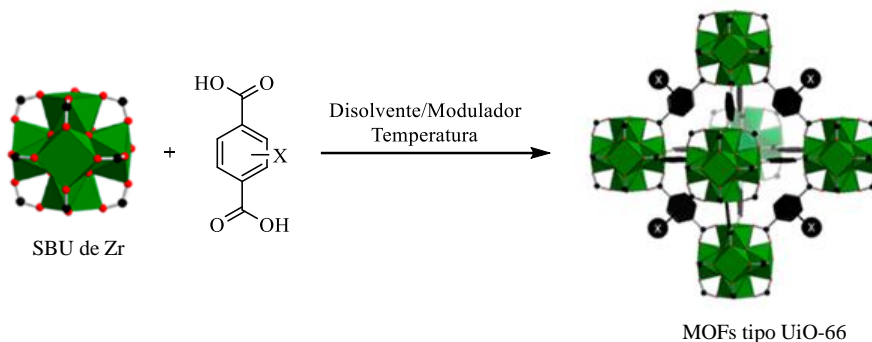


Figura 1. 5 Síntesis modular para los sólidos MOFs isoreticulares a UiO-66 (Copyright 2008 American Chemical Society⁵⁰).

En 2012, el grupo de P. Behrens²⁷ sintetizaba por primera vez el MOF-801-Zr (**Fig. 1. 6**) con ácido fumárico como ligando y con ácido fórmico como modulador. Este ácido monodentado, a diferencia del acético, acelera la formación del sólido, posiblemente al promover la presencia de agua en el medio de reacción, que hidroliza al precursor metálico. En el medio de reacción, el agua descompone el disolvente DMF formando ácido fórmico, por lo que, cuando este ácido se emplea como modulador, el equilibrio de la hidrólisis está desplazado hacia la izquierda y se favorece la presencia de agua. Este hallazgo, potenció la síntesis de MOF basados en Hf,⁵¹ de cristalización más lenta y, generalmente, más amorfos.

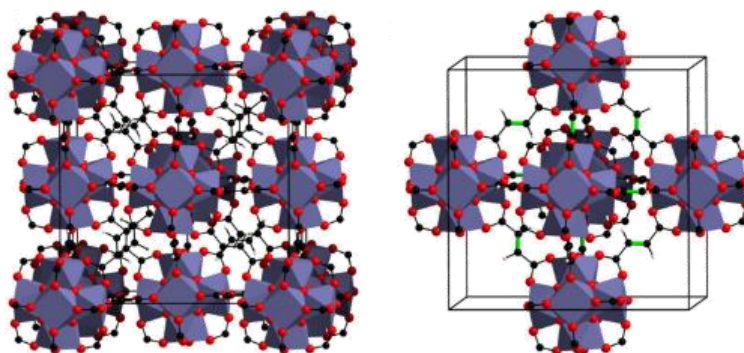


Figura 1. 6 Estructura del MOF-801-Zr (Copyright 2011 Elsevier Inc.²⁷).

En 2014, el grupo de O. Yaghi⁵² describió por primera vez el MOF-808-Zr (**Fig. 1. 7**), que utiliza el ácido bencenotricarboxílico como ligando. Se anunciaba como un material capaz de absorber agua atmosférica.

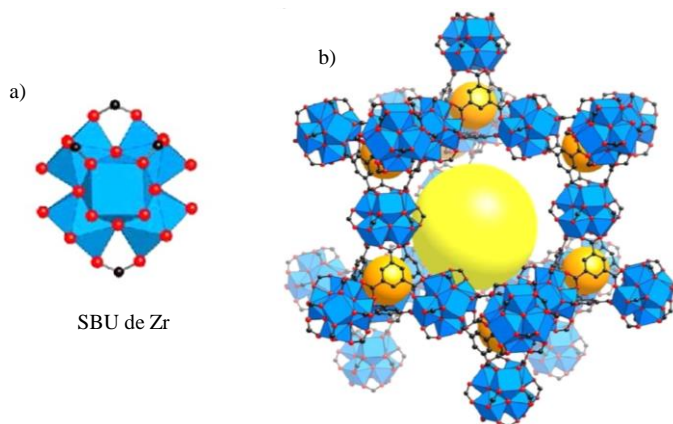


Figura 1. 7 a) SBU y b) Estructura del MOF-808-Zr (Copyright 2014 American Chemical Society⁵²).

El Zr^{4+} y el Hf^{4+} poseen la misma configuración electrónica (d^2s^2) y, debido a la contracción de los lantánidos, su radio iónico es prácticamente el mismo (0,80-0,81 Å, respectivamente).^{53,54} Estas características son cruciales para la estabilidad de los MOFs, por lo que sus similitudes pronostican propiedades parecidas para los MOFs de ambos metales. En comparación, el Ce^{4+} presenta una configuración electrónica diferente ($f^1d^1s^2$), que le hace susceptible de participar en procesos de reducción-oxidación, y, además, su radio iónico es mayor (1,01 Å).⁵⁵ Así pues, las propiedades de los MOFs de cerio deben diferir de las de los MOFs de circonio y hafnio. De hecho, la preparación de MOFs de cerio tiene sus peculiaridades: por ejemplo, la sal formada entre el ion metálico y el formiato (empleado como modulador) es más estable termodinámicamente que el propio sólido MOF-808-Ce.

En general, los MOFs de cada familia de ligandos son isoreticulares y cristalizan en las mismas estructuras y tipologías independientemente de elemento metálico.^{20,56} El clúster metálico para los MOFs mencionados es el grupo octaédrico $X_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4$, donde X es el ion metálico correspondiente en cada caso (Hf^{4+} , Zr^{4+} o Ce^{4+}). En él, se

origina una carga de 12+, que es compensada por coordinación con los ligandos orgánicos carboxilatos durante la formación del sólido. En la SBU, los cationes se sitúan en los vértices del octaedro y los aniones de O^{2-} u OH^- se colocan alternativamente en las caras triangulares del mismo (**Fig. 1. 8**).³⁸ Cada catión metálico está quelado a ocho aniones oxigenados en una geometría antiprismática cuadrada, cuatro procedentes de los aniones O^{2-} u OH^- del clúster y los otros cuatro suministrados por grupos carboxilato de los ligandos. La alta conectividad que presentan estos cationes favorece la formación de estructuras compactas, con una gran estabilidad térmica e hidrolítica. Los iones metálicos del grupo 4 son altamente oxofílicos, cada átomo de oxígeno de los grupos carboxilatos interacciona con el catión a través de un enlace de coordinación o mediante un fuerte anclaje electrostático anión-catión. Esto conlleva que el punto más débil de estos MOFs no sea el enlace de coordinación como es habitual, sino el enlace en el ligando entre el grupo carboxilato y el carbono unido a éste. La fortaleza de esta interacción se manifiesta en la estabilidad de estos materiales en disolvente orgánicos, agua e, incluso, en disolución ácidas.^{20,57} Tan sólo se debilita en disolución básicas, donde los grupos OH^- reemplazan a los ligandos estructurales del MOF con facilidad.²⁰

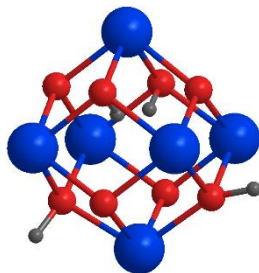


Figura 1. 8 Representación del clúster $X_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4$. Código de colores: metal (azul), oxígeno (rojo), hidrógeno (gris).

Además, a alta temperatura, se ha estudiado que, en UiO-66, el núcleo $X_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4$ puede perder dos moléculas de agua generando el núcleo distorsionado $X_6(\mu_3-O)_6$, donde se mantiene la estructura cristalina del MOF. Estas dos formas se conocen como las fases hidroxiladas y deshidroxiladas, respectivamente (**Fig.**

1. 9).^{38,58} La pérdida de estas moléculas de agua, junto con las de otras moléculas del modulador o del disolvente, supone la generación de centros ácidos de Lewis activos.⁵⁹

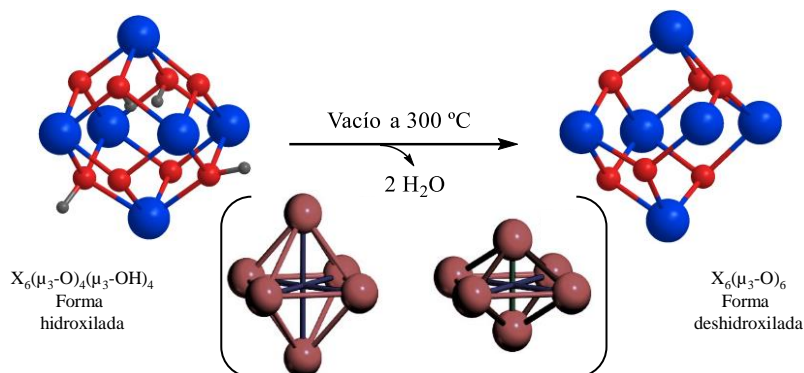


Figura 1. 9 Deshidroxilación del clúster $Zr_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4$ después de un tratamiento térmico a $300\text{ }^\circ\text{C}$ a vacío. Representación esquemática de la distorsión generada (Copyright 2011 American Chemical Society⁵⁸).

Las aplicaciones catalíticas para este grupo de MOFs ha sido ampliamente desarrollada, aunque también han destacado en otros ámbitos. Por ejemplo, el UiO-66-Hf es efectivo en la transformación de moléculas plataforma procedentes de la biomasa.^{35,60} El UiO-66-Zr se ha empleado como transportador y liberador de alendronato, sustancia activa para el tratamiento de la osteoporosis.⁶¹ El MOF-808-Zr también ha sido intensamente estudiado: es activo para la degradación del enlace fosfodiéster presente en algunos gases neurotóxicos^{62,63} o para la descontaminación de fuentes acuosas por adsorción de metales pesados.^{64,65} El MOF-801-Zr soportado sobre carbono mesoporoso es un sensor electroquímico para el ácido gálico y la luteolina en muestras como el té verde.⁶⁶

1.3. Sólidos porosos aromáticos: PAFs.

Los PAFs (*Porous Aromatics Frameworks*) son polímeros porosos orgánicos de estructura abierta, formados por monómeros de grupos aromáticos unidos a través de enlaces covalentes. Estos materiales se engloba dentro de la familia de materiales porosos orgánicos (POFs o POMs),⁶⁷ donde también se incluyen los COFs (*Covalent Organic Frameworks*) o los HCPS (*Hyper-Cross-Linked Polymers*).

Los inicios en la investigación de estos materiales comenzaron en 2008, cuando el grupo de A. Thomas^{68,69} sintetizó diferentes PAFs mediante reacciones de acoplamiento de arenos asistidas por microondas, como, por ejemplo, el que se muestra en la **Fig. 1. 10** llamado PPAF (*Porous Polimeric Aromatic Framework*).

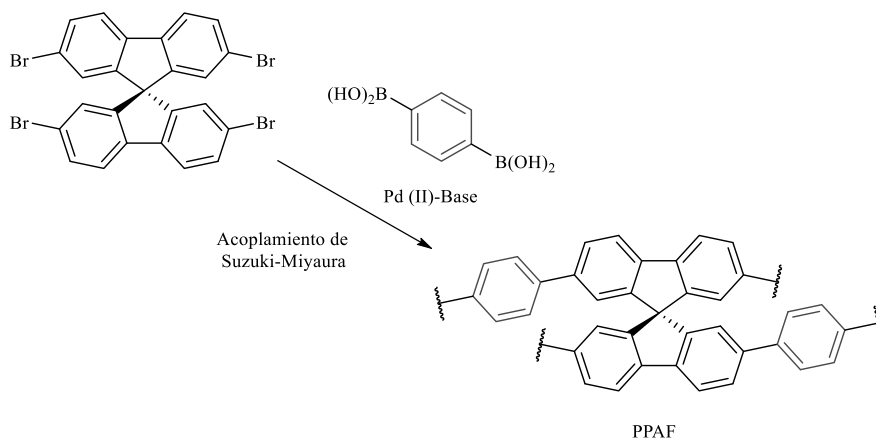


Figura 1. 10 Síntesis esquemática del PPAF diseñado por el grupo de Thomas.⁶⁸

1.3.1. PAF-1 y su estructura.

Poco después, en 2009, el grupo de G. Zhu sintetizó el denominado PAF-1,⁷⁰ formado exclusivamente por monómeros de tetrakis(4-bromofenil)metano, a través de una reacción de acoplamiento de tipo Ullman-Yamamoto (**Fig. 1. 11. a**). La concepción del esqueleto del PAF-1 se inspiró en la estructura del diamante, donde cada átomo de carbono se encuentra tetraédricamente conectado a otros cuatro por enlaces covalentes. Al intercalar anillos fenilo entre esos átomos de carbono, se representa la estructura del PAF-1. Y así, inicialmente, se describió la organización de la red formada en el PAF-1, con una topología día como la del diamante, respaldándose en evidencias experimentales⁷⁰ (**Fig. 1. 11. b**). No obstante, ya se consideraba que los dominios cristalinos eran de pequeño tamaño.⁷¹ Actualmente, se defiende que esta estructura ordenada sólo se mantiene a corto alcance, mientras que a largo alcance la estructura es amorfa, similar a la sílice vítrea⁷² (**Fig. 1. 11. c**).

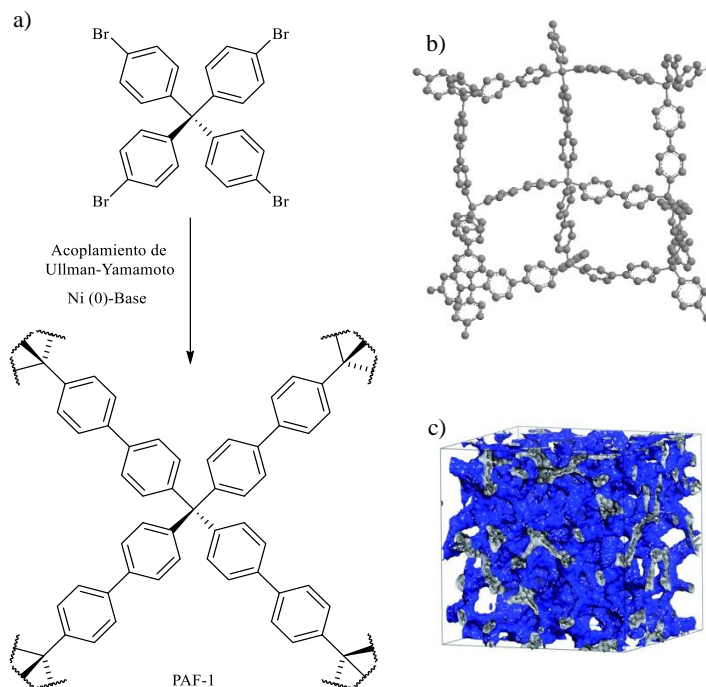


Figura 1. 11 PAF-1 a) Esquema sintético. b) Modelo estructural cristalino. c) Modelo computacional amorfo desarrollado tomando SiO₂ amorfa como ejemplo (Copyright 2010 WILEY-VCH⁷²).

Esta última descripción del PAF-1 está en consonancia con el modelo de red aleatoria continua (CRN).^{67,73} Este paradigma es el aceptado actualmente para explicar la topología de los materiales orgánicos porosos amorfos. Los PAFs se sintetizan a través de reacciones de acoplamiento C-C irreversibles, por lo que no existe la posibilidad de reparación de los defectos estructurales y se generan sólidos mayoritariamente desordenados. Por otro lado, las unidades de construcción son monómeros rígidos, pero que pueden rotar libremente en la estructura. Además, el efecto plantilla del disolvente en las interacciones entre la red del polímero y el solvente de reacción impide la interpenetración durante el crecimiento del material, lo que proporciona cavidades abiertas.^{67,74} Esto explica las propiedades descritas para el PAF-1: gran robustez y estabilidad fisicoquímica y alta área superficial. El PAF-1 ha demostrado una gran estabilidad térmica (no se

descompone hasta los 520 °C) e hidrotermal (su estructura aguanta 7 días en agua en ebullición); su área superficial BET es de 5600 cm³/g.

1.3.2. Metodologías de síntesis para los materiales tipo PAF.

Los protocolos sintéticos de los PAFs se apoyan en reacciones de acoplamiento de tipo Ullman-Yamamoto (catalizada por Ni (0)⁷⁰ entre monómeros halogenados) o de tipo Suzuki-Miyaura^{75,76} o Sonogashira-Hagihara⁷⁷ (catalizada por Pd (0) entre la unidad tetraédrica (o un trímero) y un conector). Otros métodos experimentales menos habituales adaptan la reacción de Friedel-Craft entre monómeros tetraédricos funcionalizados (como en la síntesis del PAF-32), el acoplamiento cruzado de tipo Cham-Lam en microextracción en fase sólida⁷⁸ o el acoplamiento tipo Scholl entre derivados de areno catalizada por AlCl₃.⁷⁹

Los monómeros aromáticos del esqueleto de los PAFs pueden estar funcionalizados con diferentes centros activos que complementen las características específicas del material. Esta modificación se puede introducir en un proceso de pre- o post-síntesis. Por ejemplo, el grupo de O. Farha y S. T. Nguyen⁸⁰ sintetizó los PAF-1-CH₃, PAF-1-CH₂OH y PAF-1-CH₂-ftalimida a partir de monómeros derivatizados con los correspondientes grupos funcionales. El grupo de F. Sánchez⁸¹ también sintetizó un PAF pre-funcionalizado con grupos nitro (PAF-NO₂), de manera que controlaba las posiciones exactas de los centros activos en la red del PAF. Posteriormente, se modificaron estos grupos en el PAF transformándolos en derivados de la L-prolina (PAF-NPro) o de la piridina (PAF-NPy) en procesos de post-síntesis.

Además de la introducción de diversas moléculas discretas en los PAFs, también se ha estudiado la decoración de estos esqueletos con otras estructuras poliméricas, como las ciclodextrinas (CD-PAF) (**Fig. 1 12**).⁸²

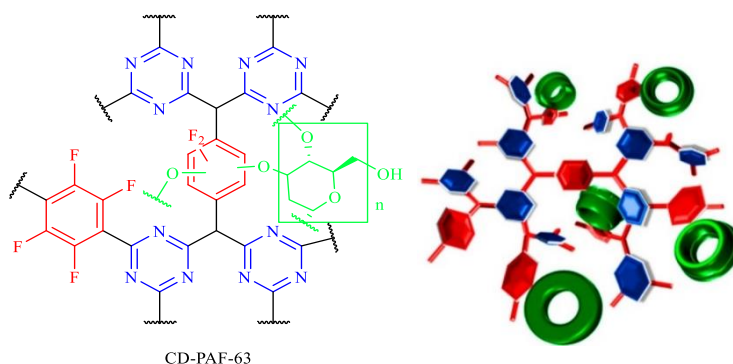


Figura 1. 12 Fragmento estructural y visualización esquemática de CD-PAF-63 (Copyright 2017 American Chemical Society⁸²).

1.3.3. Aplicaciones para los PAFs.

Toda esta variedad de técnicas sintéticas ha desembocado en la descripción de un gran número de nuevos sólidos tipo PAF con unas excepcionales propiedades: una gran estabilidad y robustez, una alta área superficial y porosidad, un determinado carácter hidrofílico-hidrofóbico y una estructura rica en electrones, que los hacen idóneos para su aplicación en diversas áreas.

Su capacidad de adsorción y almacenamiento de moléculas discretas permite aprovecharlos para tratar algunos problemas medioambientales actuales o aplicarlos en biomedicina. En general, los PAFs actúan como descontaminantes debido a su gran capacidad de adsorción de sustancias químicas, tanto orgánicas como inorgánicas. Por ejemplo, el PAF-45⁸³ es capaz de capturar altas dosis de fenol, compitiendo con el carbono activo, y el PAF-5^{84,85} retiene moléculas como benceno, metanol o dióxido de carbono. El PAF-1 funcionalizado con amidoxima (PAF-1-CH₂AO)⁸⁶ concentra moléculas de uranio en su interior, incluso en agua de mar simulada. El PAF-1 funcionalizado con grupos tioéter (PAF-1-SMe)⁸⁷ (**Fig. 1. 13**) ha demostrado ser útil para el diagnóstico de las enfermedades de Wilson y Menkes por su capacidad de encapsular selectivamente iones de cobre en tejidos biológicos.

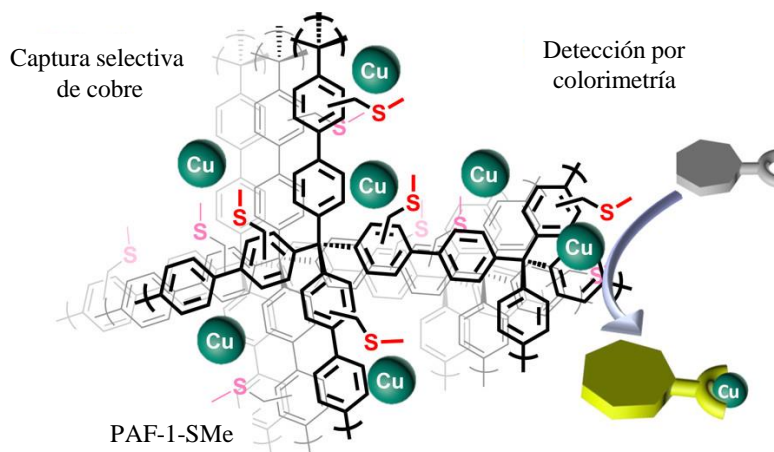


Figura 1. 13 Ensayo de detección de cobre con PAF-1-SMe como material selectivo de captura de iones de cobre acoplado a un indicador colorimétrico para detección (Copyright 2016 American Chemical Society⁸⁷).

Las propiedades electrónicas que presentan los PAFs estimularon el estudio de las posibles aplicaciones derivadas de ellas. Por ejemplo, el PAF-1 carbonizado⁸⁸ posee una alta capacidad eléctrica, por lo que podrían emplearse como supercondensador.

1.3.4. PAFs como catalizadores heterogéneos.

Al igual que otros sólidos avanzados, la porosidad y las funcionalidades químicas de la estructura de los PAFs, los habilita para intervenir en catálisis heterogénea, ya sea en organocatálisis o en catálisis organometálica, e incluso con carácter enantioselectivo.

1.3.4.1 PAFs como organocatalizadores heterogéneos.

Los organocatalizadores son compuestos químicos puramente orgánicos, cuyos centros activos son ácidos o básicos, ya sea de Lewis o de Brønsted, capaces de intervenir en múltiples reacciones orgánicas como en reacciones aldólicas, de Michael, en la condensación de Knoevenagel o la reacción de Henry. Aunque tradicionalmente, sea más común la inmovilización de centros activos metálicos, la heterogenización de estos catalizadores homogéneos también es una de las estrategias de la química sostenible empleadas para cumplir con sus doce principios.

De hecho, en los PAFs, los primeros centros activos incorporados (por post-funcionalización de los monómeros en el polímero) fueron grupos ácidos y básicos derivados del ácido sulfónico o de aminas primarias, respectivamente. El grupo de F. Sánchez introdujo estos centros activos ($-\text{SO}_3\text{H}$ y $-\text{NH}_2$) tanto en el PPAF⁸⁹ (el PAF desarrollado por el grupo de A. Thomas) [PPAF- SO_3H -3 NH_2 , **Fig. 1. 14**] como en un derivado del PAF-1⁹⁰ [PAF- SO_3H y PAF- NH_2 , **Fig. 1. 15**] y los aplicó en la reacción en cascada para desacetilización de aldehídos seguida de la reacción de Knoevenagel (**Fig. 1. 16**).

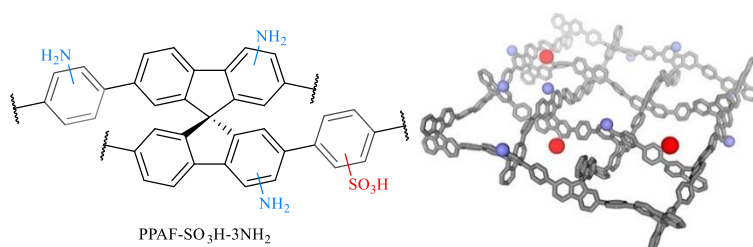


Figura 1. 14 Estructura y representación del PPAF- SO_3H -3 NH_2 bifuncional (Copyright 2013 American Chemical Society ⁸⁹).

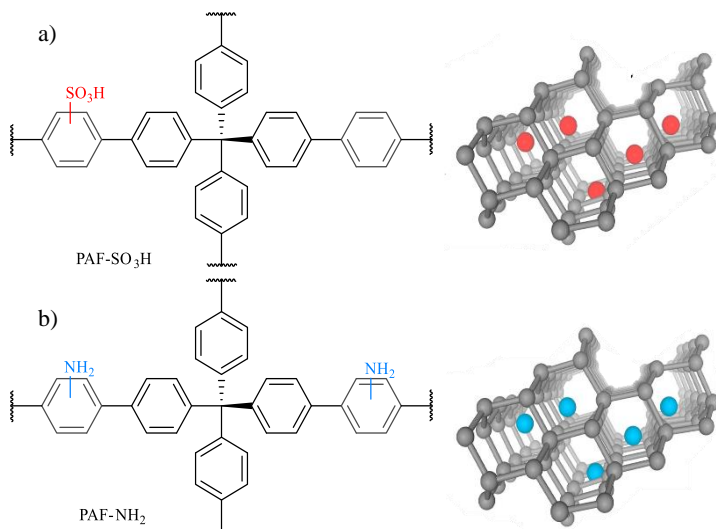


Figura 1. 15 Estructura y representación del a) PAF- SO_3H y del b) PAF- NH_2 (Copyright 2013 Elsevier B.V.⁹⁰).

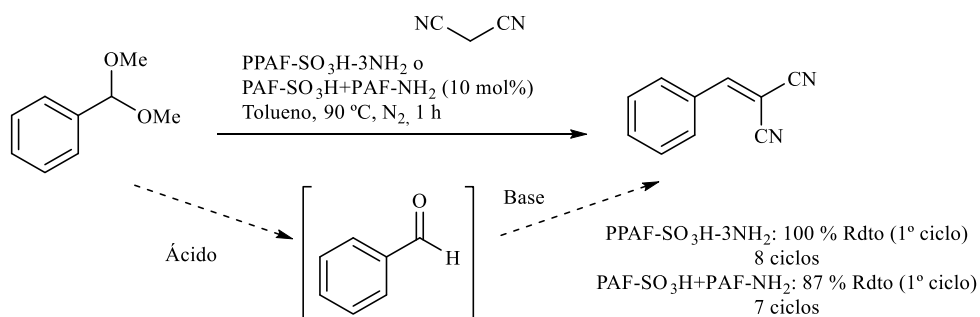


Figura 1. 16 Reacción en cascada de desprotección-Knoevenagel catalizada por el PPAF-SO₃H-3NH₂ bifuncional o la mezcla PAF-SO₃H y PAF-NH₂.

Paralelamente, el grupo de S. Ma⁹¹ también desarrolló una bifuncionalización para el PAF-1 con un grupo ácido (como el -SO₃H) y otro básico (como el -NHCH₂CH₂NH₂) [PAF-1-SO₃H-NHCH₂CH₂NH₂, **Fig. 1. 17**] que es efectiva para la reacción tándem de desacetilización de aldehídos seguida de la reacción de Henry (**Fig. 1. 18**). En este caso, el alargamiento de la cadena básica facilita la proximidad de los centros activos y favorece la catálisis.

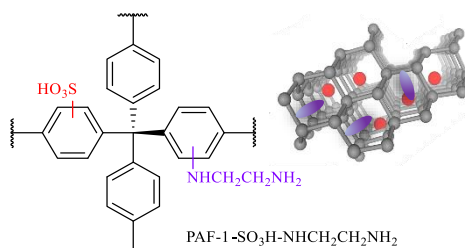


Figura 1. 17 Estructura y representación del PAF-1-SO₃H-NHCH₂CH₂NH₂.

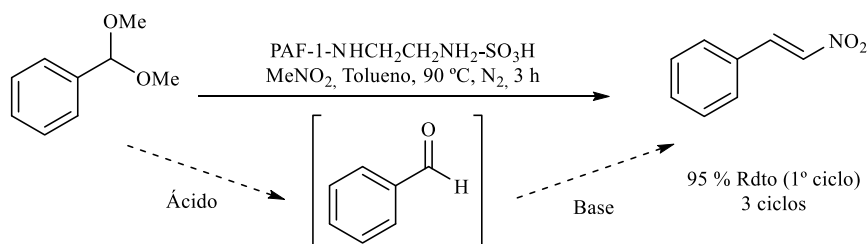


Figura 1. 18 Reacción tándem de desacetilización-Henry catalizada por el PAF-1-SO₃H-NHCH₂CH₂NH₂.

Las funcionalidades presentes en estos PAFs son antagónicas, sin embargo, no se neutralizan ni en una mezcla física de los PAFs con centros activos anclados independientemente (como en (PAF-SO₃H + PAF-NH₂)) ni en los PAFs bifuncionalizados (como en PPAF-SO₃H-3NH₂ o en PAF-1-SO₃H-NHCH₂CH₂NH₂).

También en la bibliografía se encuentran ejemplos de PAFs monofuncionales aplicados a otras reacciones orgánicas. Como los PAFs 2D funcionalizados con grupos sulfónicos (**Fig. 1. 19**), desarrollados por el grupo de J. Gascon,⁷⁶ que catalizan la reacción de esterificación de butanol con ácido acético (**Fig. 1. 20**).

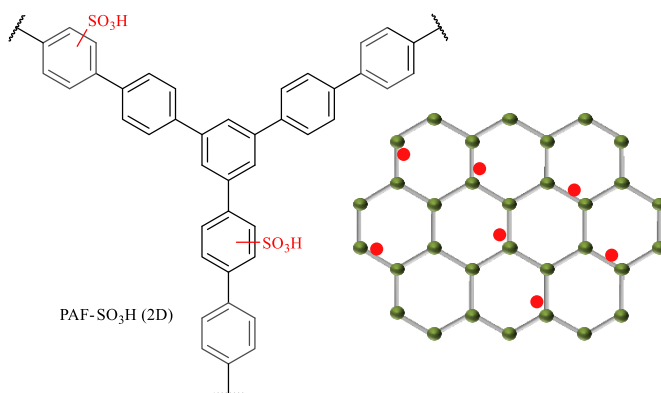


Figura 1. 19 Estructura y representación del PAF-SO₃H (2D).

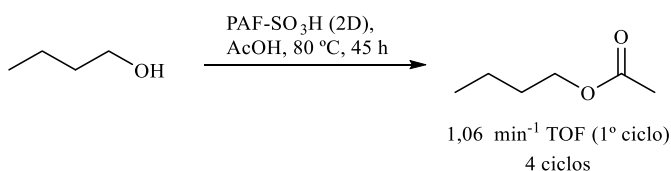


Figura 1. 20 Reacción de esterificación de alcoholes catalizada por el PAF-SO₃H (2D).

El, ya mencionado, grupo de F. Sánchez⁹² sintetizó un nuevo organocatalizador basado en la superbase (fosfaceno) soportada sobre un derivado del PAF-1 (con grupos adamantilo en lugar de carbono tetrasustituido) [PPAF-Ad-Phos, **Fig. 1. 21**]. Éste resultó ser un buen organocatalizador heterogéneo en la polimerización de lactonas para generar poliésteres (**Fig. 1. 22**).

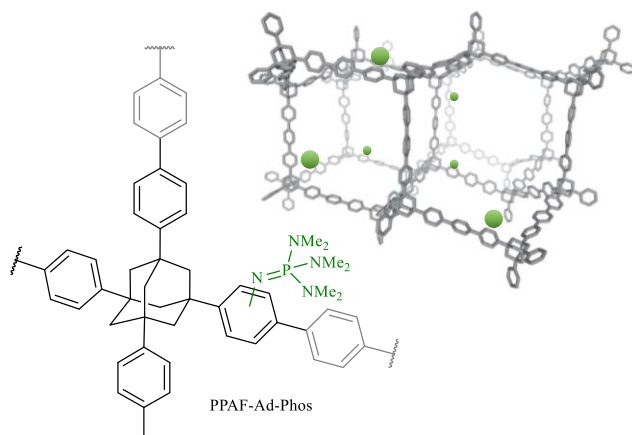


Figura 1. 21 Estructura y representación del PPAF-Ad-Phos.⁹²

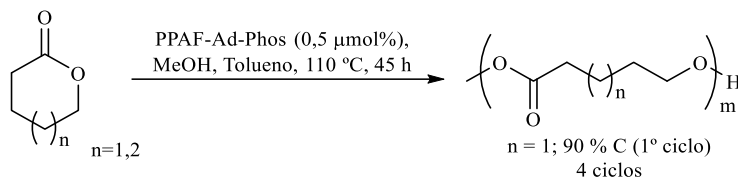


Figura 1. 22 Polimerización por apertura de cicloésteres catalizada por PPAF-Ad-Phos.

Por su lado, el grupo de G. Zhu⁹³ inmovilizó el grupo tiourea covalentemente en la estructura del PAF-70 [PAF-70-tiourea, **Fig. 1. 23**], tras una post-modificación a partir del PAF-70-NH₂. Como catalizador, se estudió en la reacción radicalaria de oxidación de alcoholes asistida por *N*-bromosuccinimida (NBS) (**Fig. 1. 24**).

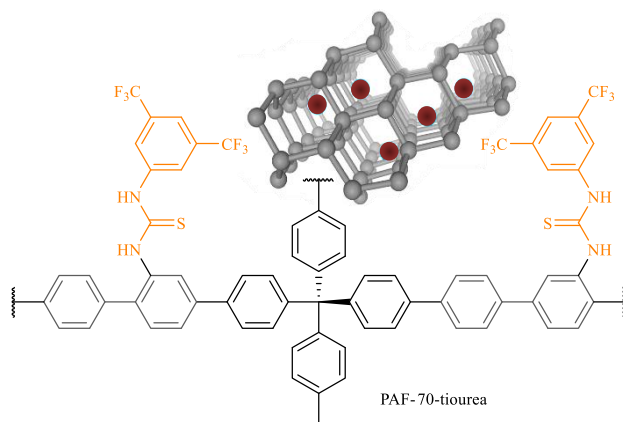


Figura 1. 23 Estructura y representación del PAF-70-tiourea.

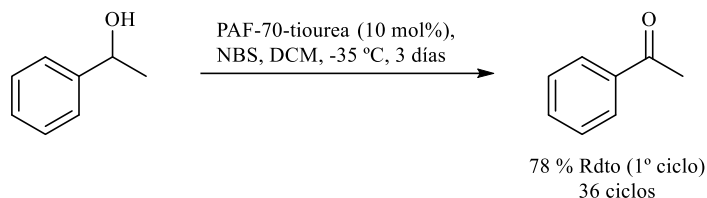


Figura 1. 24 Reacción de oxidación de alcoholes catalizada por PAF-70-tiourea.

1.3.4.2 PAFs en catálisis organometálica heterogénea.

Al poco tiempo del desarrollo de los PAFs como organocatalizadores, se empezó a estudiar la introducción de iones metálicos sobre estructuras modificadas de esos PAFs con grupos funcionales simples, lo que permitió emplearlos como catalizadores organometálicos.

Los grupos de F. Sánchez y G. Zhu investigaron sobre la incorporación de otros ligandos, como la L-prolina o la piridina, en las estructuras de los PAFs mediante procesos de post-modificación a partir del PAF-NH₂. Estos ligandos forman complejos de coordinación estables con ciertos metales divalentes (como el Cu, el Rh o el Pd) que han demostrado ser excelentes catalizadores heterogéneos. Por ejemplo, los PAFs con Cu (II) [PAF-NPy-Cu, PAF-NPro-Cu, **Fig. 1. 25**],⁸¹ sintetizados a partir del PAF-NH₂ pre-funcionalizado, se probaron con éxito en la reacción de ciclopropanación de alquenos (**Fig. 1. 26**). La actividad catalítica de éstos compite con la de otros catalizadores heterogéneos inorgánicos (como MCM-41-Cu, Cu₃BTC₂). Los autores conjeturan que los microambientes orgánicos creados en el PAF favorecen la catálisis.

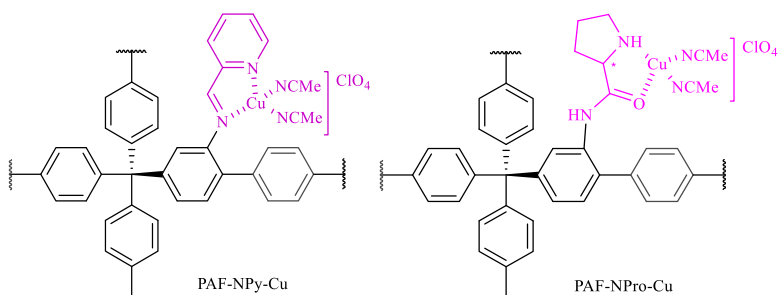


Figura 1. 25 Estructura del PAF-NPy-Cu y del PAF-NPro-Cu.

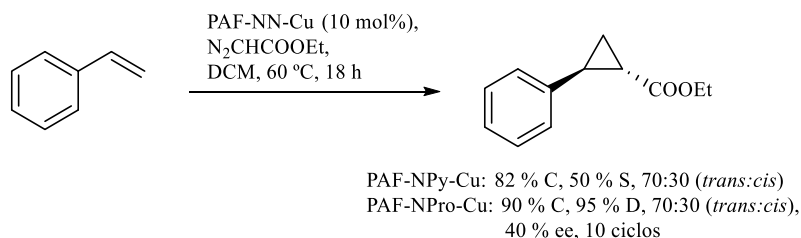


Figura 1. 26 Reacción de ciclopropanación de alquenos catalizada por PAF funcionalizados con iones de cobre.

En el PAF-NPro, tanto en el esqueleto con nodos formados por carbono tetrasustituido como por el grupo adamantilo, se introdujeron cationes de Rh (II) ocupando parcialmente las posiciones disponibles [PAF-Ad-NPro-Rh o PAF-C-NPro-Rh, **Fig. 1. 27**].⁹⁴ Este sólido resultó eficiente en otra reacción dominó: la condensación de Knoevenagel (catalizada por centros de L-prolina aún libres), seguida de la hidrogenación de la olefina o la imina formada (catálisis metálica) (**Fig. 1. 28**).

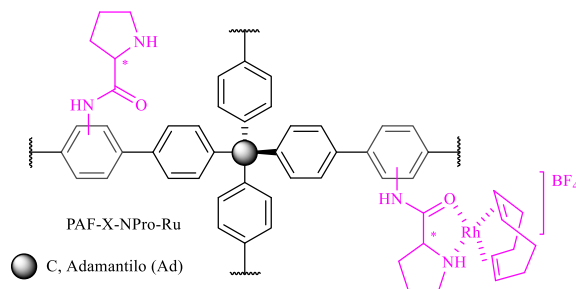


Figura 1. 27 Estructura del PAF-X-NPro-Rh.

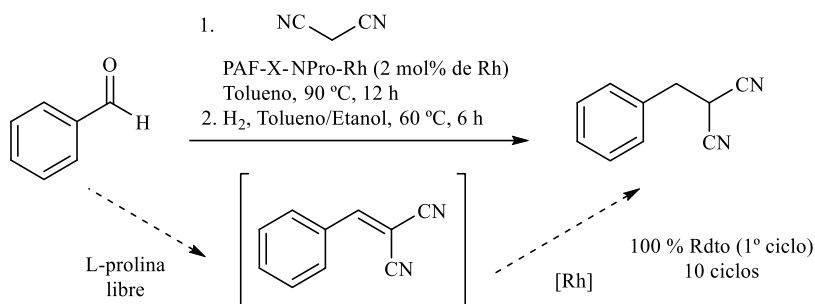


Figura 1. 28 Reacción tándem de Knoevenagel-hidrogenación catalizada por PAF-X-NPro-Rh.

El complejo heterogéneo PAF70-NPy-Pd (**Fig. 1. 29**)⁹⁵ es un material análogo al PAF-1-NPy-Pd, pero con poros de mayor tamaño. Precisamente, debido a esta diferencia el PAF70-NPy-Pd cataliza eficientemente la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura (**Fig. 1. 30**), frente a la inactividad que presenta el PAF-1-NPy-Pd. Como la reacción ocurre en las cavidades, la elongación de los conectores de estructura del PAF genera poros de mayor tamaño que condicionan la catálisis.

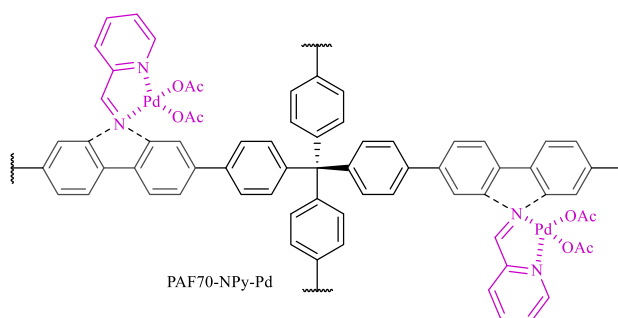


Figura 1. 29 Estructura del PAF70-NPy-Pd.

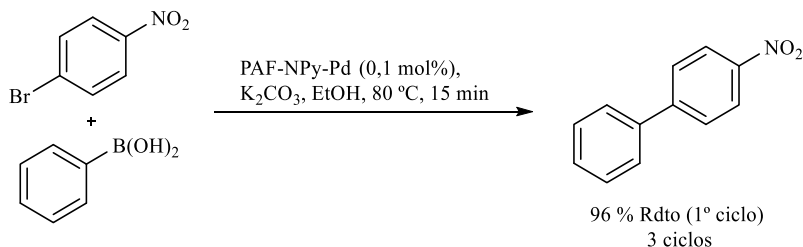


Figura 1. 30 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por PAF70-NPy-Pd.

Los carbenos *N*-heterocíclicos también se han introducidos en plataformas de PAFs. Concretamente, dos derivados de imidazolio fueron anclados en PAFs con diferentes nodos (como carbono tetrasustituido, adamantilo o 9,9'-espirobisfluoreno (spf)) por el grupo de F. Sánchez.⁹⁶ Se formaron complejos de estos ligandos con metales como Ru o Ir (como en el PAF_{spf}-NHC-Ir, **Fig. 1. 31**) para emplearlos como catalizadores heterogéneos en la reducción de Meerwein-Ponndorf o en la reacción de *N*-alquilación de aminas con alcoholes (**Fig. 1. 32**).

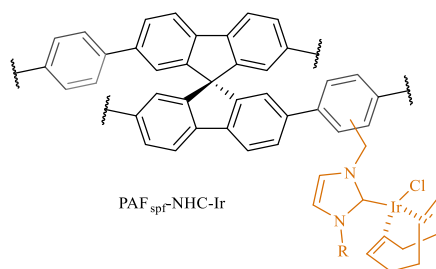


Figura 1. 31 Estructura del PAF_{spf}-NHC-Ir.

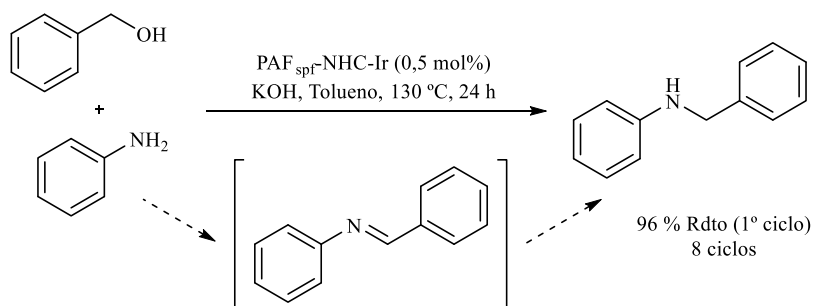


Figura 1. 32 Reacción de alquilación de aminas con alcoholes catalizada por PAF_{spf}-NHC-Ir.

1.3.4.3 PAFs como catalizadores asimétricos heterogéneos.

A pesar de que el ligando quiral privilegiado L-prolina fue incluido en los PAFs por primera vez en 2014,⁸¹ su carácter asimétrico apenas fue explotado en catálisis enantioselectiva. En la ciclopropanación de alquenos catalizada por PAF-NPro-Cu se obtuvo hasta un 85 % ee con uno de los sustratos (3,4-dihidro-2*H*-pirano). No fue hasta el 2019, cuando se prosiguió explorando el potencial enantioselectivo de estos materiales, principalmente como organocatalizadores heterogéneos.

El grupo de G. Zhu⁹⁷ ensayó la actividad catalítica del PAF-1-NHPro (**Fig. 1. 33**) en la reacción aldólica, obteniendo buenos resultados de diastereoselectividad y enantioselectividad (**Fig. 1. 34**).

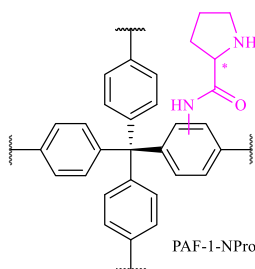


Figura 1. 33 Estructura del PAF-1-NHPro.

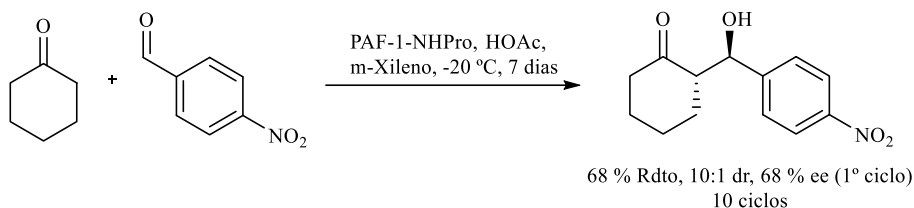


Figura 1. 34 Reacción aldólica asimétrica catalizada por el PAF-1-NHPro.

En todos los ejemplos discutidos hasta ahora, los centros catalíticos no forman parte de la estructura de los PAFs, sino que son ramificaciones ancladas a ella. En 2019, el grupo F. Sánchez⁹⁸ describió un PAF 2D que incluye derivados quirales de adamantil-binaptilo integrados en el esqueleto del material [Ad-BINOL-OH-PAF, **Fig. 1. 35. a**]. Este material es un ligando heterogéneo en la alquilación asimétrica de aldehídos aromáticos catalizada por titanio (**Fig. 1. 36**). Posteriormente, este PAF fue derivatizado hacia el ácido fosfórico, formando Ad-BINOL-PO₂H-PAF y Ad-BINOL-PO₂-Rh-PAF (**Fig. 1. 35. b** y **35. c**), útiles en la ciclación de antranilamida con benzaldehídos (**Fig. 1. 37**), en la transferencia de hidrógeno asistida por el éster de Hantzsch (**Fig. 1. 38**) o en la ciclopropación de estireno (**Fig. 1. 39**). En estos casos, aunque los rendimientos y las diastereoselectividades son buenos, la enantioselectividad es baja.

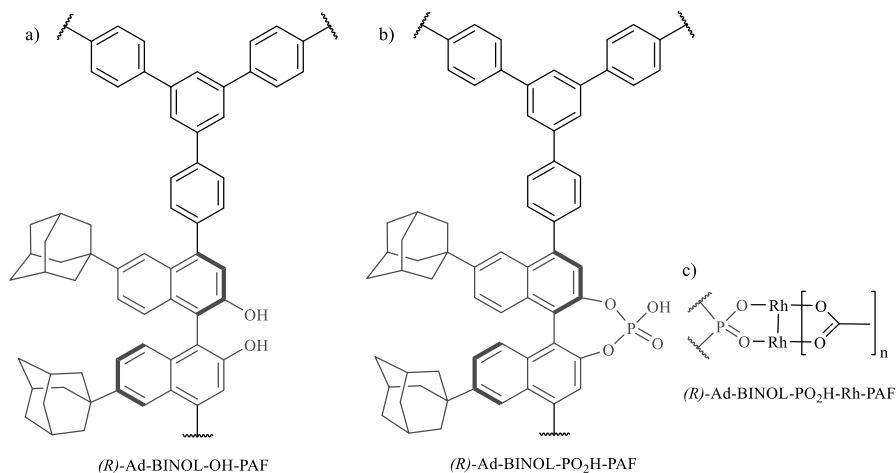


Figura 1. 35 Estructura del a) *(R)*-Ad-BINOL-OH-PAF, del b) *(R)*-Ad-BINOL-PO₂H-PAF y del c) *(R)*-Ad-BINOL-PO₂H-Rh-PAF.

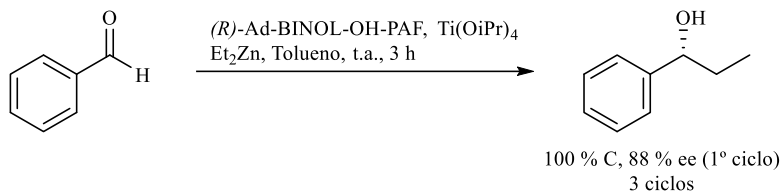


Figura 1. 36 Reacción asimétrica de alquilación de aldehídos catalizada por Ad-BINOL-OH-PAF.

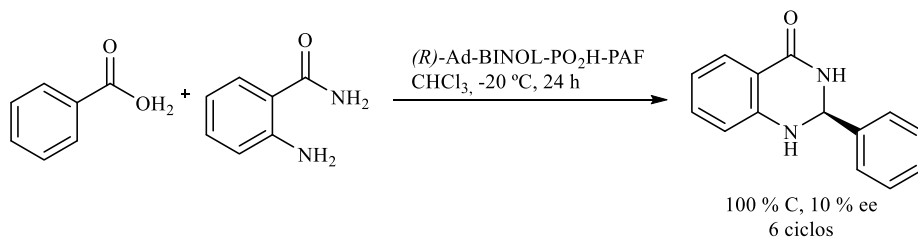


Figura 1. 37 Ciclación de antranilamida catalizada por Ad-BINOL-PO₂H-PAF.

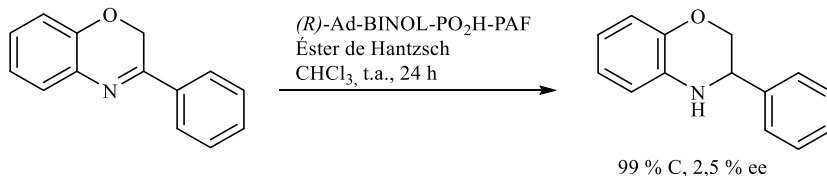


Figura 1. 38 Reacción de transferencia de hidrógeno catalizada por Ad-BINOL-PO₂H-PAF.

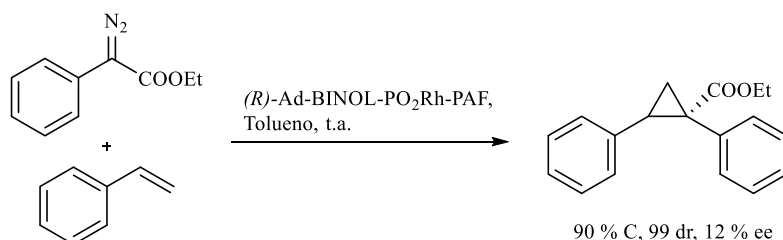


Figura 1. 39 Reacción de ciclopropanación de estireno catalizada por Ad-BINOL-PO₂H-Rh-PAF.

1.4. Sílice funcionalizada.

La sílice es un óxido de silicio amorfo, cuya unidad estructural son tetraedros de $[\text{SiO}_4]^{4-}$ (**Fig. 1. 40**) conectados aleatoriamente entre sí. Se encuentra ampliamente dispersos en la naturaleza, en algunos minerales como cuarzo (en su estado cristalino) u ópalo o formando parte de algunos organismos vivos.⁹⁹ Aunque también se prepara industrialmente, mediante un proceso de sol-gel de forma más habitual.¹⁰⁰ Hoy en día, este material se han integrado en la vida moderna hallándose en componentes electrónicos o dentro de la industria agroalimentaria.

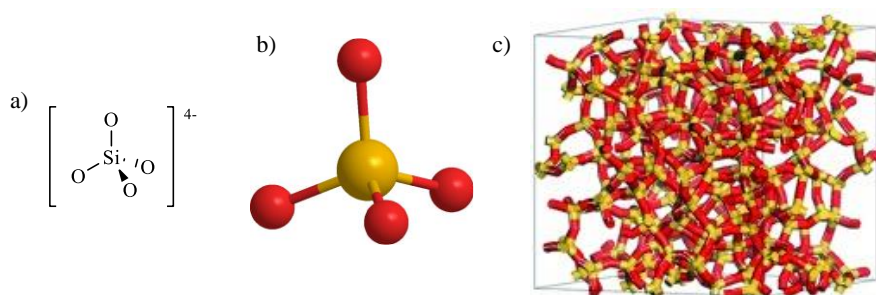


Figura 1. 40 a) Estructura y b) representación de un tetraedro de $[\text{SiO}_4]^{4-}$. c) Modelo de sílice amorfa.⁷² Código de colores: silicio (amarillo) y oxígeno (rojo).

La sílice se caracteriza por su gran estabilidad física y mecánica. No es prácticamente soluble ni en agua ni en otros disolventes orgánicos y solamente se disgrega en ácido fluorhídrico o en disoluciones básicas fuertes. Químicamente, su superficie está compuesta por silanoles (Si-OH ; aislados, vecinales o geminales) y siloxanos (Si-O-Si , formados por la condensación de los grupos vecinales y geminales) (**Fig. 1. 41**). Los

silanoles son zonas hidrofílicas, mientras que los siloxanos son hidrofóbicos. En la estructura de la sílice, se pueden encontrar poros de diferentes formas (**Fig. 1. 41 (a,b,c)**) y de una gran variedad de tamaños (macroporos, mesoporos y microporos).¹⁰¹ Sin embargo, el tamaño de los poros es fácilmente controlable empleando surfactantes orgánicos en el proceso de síntesis que actúen como plantilla durante el autoensamblaje de los monómeros de silicato.^{102,103} Generalmente, estos surfactantes se eliminan tras la etapa de calcinación.

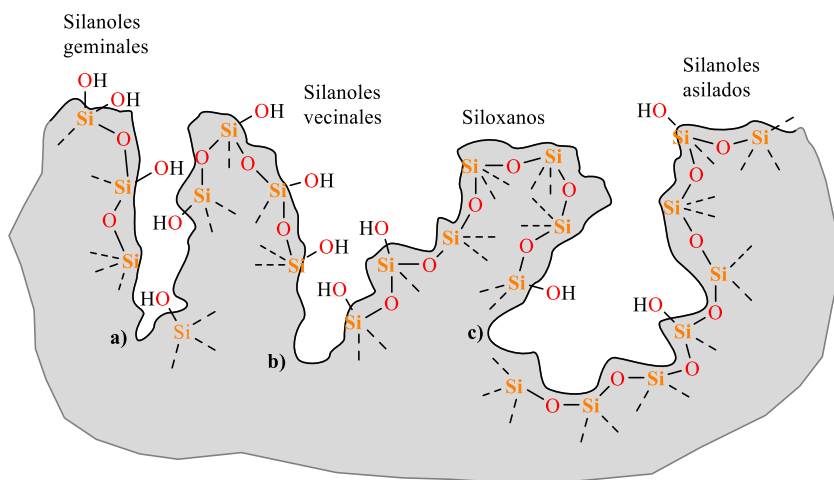


Figura 1. 41 Esquema de los tipos de uniones Si-O en la sílice y la posible forma de sus poros (a) cilíndrica, b) en forma de embudo y c) en forma de botella de tinta).

Las interacciones moleculares entre la sílice y los diferentes sustratos se producen a través de los silanoles, por lo que la capacidad de adsorción del material dependerá de su contenido. Además, en ellos se puede introducir diversos grupos funcionales activos (tanto orgánicos y metálicos)^{104,105} unidos covalentemente durante procesos de post-síntesis, por esterificación de los alcoholes correspondientes, mediante una reacción de organosililación o a través del acoplamiento de organosilanos.¹⁰¹ Estas funcionalizaciones también se pueden incorporar directamente durante el proceso de autoensamble empleando derivados organosililados junto a los monómeros de los silicatos.¹⁰⁶ Como

efecto concomitante a la transformación de la superficie de la sílice con estos grupos, se modifica su hidrofobicidad.¹⁰⁵

La funcionalización de la sílice permite emplearla como soporte heterogéneo de catalizadores homogéneos.¹⁰⁵ Por ejemplo, la sílice funcionalizada con 3-aminopropilo catalizada la condensación de Knoevenagel (**Fig. 1. 42**)¹⁰⁷ o la síntesis en cascada de derivados del 4*H*-cromeno (**Fig. 1. 43**).¹⁰⁸

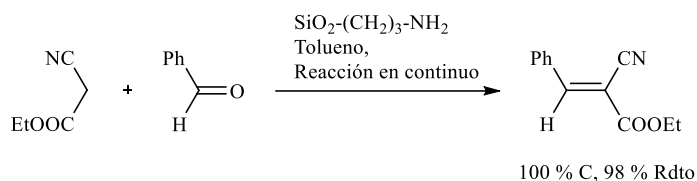


Figura 1. 42 Condensación de Knoevenagel catalizada por 3-aminopropilo-silica gel.

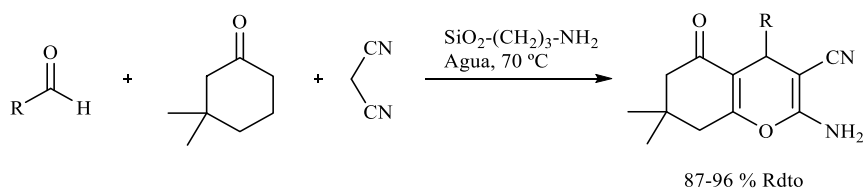


Figura 1. 43 Síntesis de derivados de 4*H*-cromeno catalizada por 3-aminopropilo-silica gel.

1.5. Referencias.

1. Asamblea General de Naciones Unidas. Informe de la Comisión Mundial sobre medio Ambiente y el Desarrollo: Nuestro Futuro (Desarrollo y Cooperación Económica internacional: Medio Ambiente). (1987).
2. Asamblea General de Naciones Unidas. Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (Agenda 2021). (1992).
3. Asamblea General de Naciones Unidas. Documento Final de la Cumbre Mundial 2005. (2005).
4. Asamblea General de Naciones Unidas. Declaración Universal de la UNESCO sobre la Diversidad Cultural (Actas de la Conferencia General, 31 reunión, v. 1

- Resoluciones). 66–70 (2001).
- Anastas, P. T. & Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. (Oxford University Press, 1998).
 - Trost, B. M. The atom economy - A search for synthetic efficiency. *Science* (80-.). **254**, 1471–1477 (1991).
 - Sheldon, R. A. The E Factor: Fifteen years on. *Green Chem.* **9**, 1273–1283 (2007).
 - Sheldon, R. A. Consider the environmental quotient. *Chemtech* **24**, 38–47 (1994).
 - Corma, A., García, H. & Llabrés i Xamena, F. X. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **110**, 4606–4655 (2010).
 - Rowsell, J. L. C. & Yaghi, O. M. Metal-organic frameworks: A new class of porous materials. *Microporous Mesoporous Mater.* **73**, 3–14 (2004).
 - Knobloch, F. W. & Rauscher, W. H. Coordination Polymers of Copper(II) Prepared At Liquid-Liquid Interfaces. *J. Polym. Sci.* **38**, 261–262 (1959).
 - Kinoshita, Y., Matsubara, I., Higuchi, T. & Saito, Y. The Crystal Structure of Bis(succinonitrilo)copper(I) Nitrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **32**, 1221–1226 (1959).
 - Berlin, A. A. & Matveeva, N. G. Polymeric Chelate Compounds. *Russ. Chem. Rev.* **29**, 119–128 (1960).
 - Yaghi, O. M. & Li, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10401–10402 (1995).
 - Li, H., Eddaoudi, M., O’Keeffe, M. & Yaghi, O. M. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous-metal-organic framework. *Nature* **402**, 276–279 (1999).
 - Chui, S. S. Y., Lo, S. M. F., Charmant, J. P. H., Orpen, A. G. & Williams, I. D. A chemically functionalizable nanoporous material $[\text{Cu}_3(\text{TMA})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_{(n)}$. *Science* (80-.). **283**, 1148–1150 (1999).

17. 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 $Zn(CN)_2$ and $Cd(CN)_2$ Structures and the Synthesis and Structure of the Diamond-Related Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 1546–1554 (1990).
18. Frameworks for commercial success. *Nat. Chem.* **8**, 987 (2016).
19. BASF. BASF Metal Organic Frameworks (MOFs): Innovative Fuel Systems for Natural Gas Vehicles (NGVs). *Chem. Soc. Rev.* **43**, 6173–6174 (2014).
20. Yuan, S., Qin, J., Lollar, C. T. & Zhou, H.-C. Stable Metal–Organic Frameworks with Group 4 Metals: Current Status and Trends. *ACS Cent. Sci.* **4**, 440–450 (2018).
21. Devic, T. & Serre, C. High valence 3p and transition metal based MOFs. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 6097–6115 (2014).
22. Furukawa, H., Cordova, K. E., O’Keeffe, M. & Yaghi, O. M. The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Science (80-.)*. **341**, 1230444 (2013).
23. Vandenbrande, S., Verstraelen, T., Gutiérrez-Sevillano, J. J., Waroquier, M. & Speybroeck, V. Van. Methane Adsorption in Zr-Based MOFs: Comparison and Critical Evaluation of Force Fields. *J. Phys. Chem. C* **121**, 25309–25322 (2017).
24. Llabrés i Xamena, F. X., Corma, A. & Garcia, H. Applications for Metal-Organic Frameworks (MOFs) as Quantum Dot Semiconductors. *J. Phys. Chem. C* **111**, 80–85 (2007).
25. Lee, J. *et al.* Metal-organic framework materials as catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1450–1459 (2009).
26. Zhang, M. *et al.* Symmetry-guided synthesis of highly porous metal-organic frameworks with fluorite topology. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 815–818 (2014).
27. Wißmann, G. *et al.* Modulated synthesis of Zr-fumarate MOF. *Microporous Mesoporous Mater.* **152**, 64–70 (2012).

28. Diring, S., Furukawa, S., Takashima, Y., Tsuruoka, T. & Kitagawa, S. Controlled multiscale synthesis of porous coordination polymer in nano/micro regimes. *Chem. Mater.* **22**, 4531–4538 (2010).
29. Tsuruoka, T. *et al.* Nanoporous nanorods fabricated by coordination modulation and oriented attachment growth. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 4739–4743 (2009).
30. Umemura, A., Furukawa, S., Uehara, H., Tsuruoka, T. & Kitagawa, S. Morphology Design of Porous Coordination Polymer Crystals by Coordination Modulation. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 15506–15513 (2011).
31. Wang, Z. & Cohen, S. M. Postsynthetic modification of metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1315–1329 (2009).
32. Hwang, Y. K. *et al.* Amine Grafting on Coordinatively Unsaturated Metal Centers of MOFs: Consequences for Catalysis and Metal Encapsulation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 4144–4148 (2008).
33. Banerjee, M. *et al.* Postsynthetic Modification Switches an Achiral Framework to Catalytically Active Homochiral Metal–Organic Porous Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 7524–7525 (2009).
34. Manna, K., Zhang, T., Abney, C. W. & Lin, W. Salicylaldimine-Based Metal–Organic Framework Enabling Highly Active Olefin Hydrogenation with Iron and Cobalt Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 13182–13185 (2014).
35. Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Hf-based Metal–Organic Frameworks as acid–base catalysts for the transformation of biomass-derived furanic compounds into chemicals. *Green Chem.* **20**, 3081–3091 (2018).
36. O’Keeffe, M. & Yaghi, O. M. Deconstructing the Crystal Structures of Metal–Organic Frameworks and Related Materials into Their Underlying Nets. *Chem. Rev.* **112**, 675–702 (2012).
37. Xia, L. & Wang, F. Prediction of hydrogen storage properties of Zr-based MOFs. *Inorganica Chim. Acta* **444**, 186–192 (2016).

38. Bai, Y. *et al.* Zr-based metal-organic frameworks: design, synthesis, structure and applications. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 2327–2367 (2016).
39. Bazer-Bachi, D., Assié, L., Lecocq, V., Harbuzaru, B. & Falk, V. Towards industrial use of metal-organic framework: Impact of shaping on the MOF properties. *Powder Technol.* **255**, 52–59 (2014).
40. Huang, L. *et al.* Synthesis, morphology control, and properties of porous metal-organic coordination polymers. *Microporous Mesoporous Mater.* **58**, 105–114 (2003).
41. Fang, Z., Bueken, B., De Vos, D. E. & Fischer, R. A. Defect-Engineered Metal-Organic Frameworks. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 7234–7254 (2015).
42. Rogge, S. M. J. *et al.* Metal-organic and covalent organic frameworks as single-site catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **46**, 3134–3184 (2017).
43. Noei, H. *et al.* Low-Temperature CO Oxidation over Cu-Based Metal-Organic Frameworks Monitored by using FTIR Spectroscopy. *ChemCatChem* **4**, 755–759 (2012).
44. Hasegawa, S. *et al.* Three-dimensional porous coordination polymer functionalized with amide groups based on tridentate ligand: Selective sorption and catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 2607–2614 (2007).
45. Yoon, M., Srirambalaji, R. & Kim, K. Homochiral Metal-Organic Frameworks for Asymmetric Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **112**, 1196–1231 (2012).
46. Yoshizawa, M., Klosterman, J. K. & Fujita, M. Functional molecular flasks: new properties and reactions within discrete, self-assembled hosts. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 3418–3438 (2009).
47. Dhakshinamoorthy, A., Navalon, S., Asiri, A. M. & Garcia, H. Metal organic frameworks as solid catalysts for liquid-phase continuous flow reactions. *Chem. Commun.* **56**, 26–45 (2019).
48. Cavka, J. H. *et al.* A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal

- Organic Frameworks with Exceptional Stability. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 13850–13851 (2008).
49. Schaate, A. *et al.* Modulated Synthesis of Zr-Based Metal–Organic Frameworks: From Nano to Single Crystals. *Chem. - A Eur. J.* **17**, 6643–6651 (2011).
50. Hu, Z., Peng, Y., Kang, Z., Qian, Y. & Zhao, D. A Modulated Hydrothermal (MHT) Approach for the Facile Synthesis of UiO-66-Type MOFs. *Inorg. Chem.* **54**, 4862–4868 (2015).
51. Jakobsen, S. *et al.* Structural determination of a highly stable metal-organic framework with possible application to interim radioactive waste scavenging: Hf-UiO-66. *Phys. Rev. B* **86**, 1–11 (2012).
52. Furukawa, H. *et al.* Water Adsorption in Porous Metal–Organic Frameworks and Related Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 4369–4381 (2014).
53. Lenntech. <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/zr>.
54. Lenntech. No Title <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/hf>.
55. Lenntech. <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/ce>.
56. Lammert, M., Glißmann, C., Reinsch, H. & Stock, N. Synthesis and Characterization of New Ce(IV)-MOFs Exhibiting Various Framework Topologies. *Cryst. Growth Des.* **17**, 1125–1131 (2017).
57. Wang, K. *et al.* Pyrazolate-Based Porphyrinic Metal–Organic Framework with Extraordinary Base-Resistance. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 914–919 (2016).
58. Valenzano, L. *et al.* Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework : A Synergic Combination of Experiment and Theory. *Chemistry Mater.* **23**, 1700–1718 (2011).
59. Vermoortele, F. *et al.* Synthesis Modulation as a Tool To Increase the Catalytic Activity of Metal – Organic Frameworks: The Unique Case of UiO-66(Zr). *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 11465–11468 (2013).

60. Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Catalytic Transfer Hydrogenation of Biomass-Derived Carbonyls over Hafnium-Based Metal–Organic Frameworks. *ChemSusChem* **11**, 432–438 (2018).
61. Zhu, X. *et al.* Inherent anchorages in UiO-66 nanoparticles for efficient capture of alendronate and its mediated release. *Chem. Commun.* **50**, 8779–8782 (2014).
62. Mondal, S. S. & Holdt, H.-J. Breaking Down Chemical Weapons by Metal–Organic Frameworks. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 42–44 (2016).
63. Plonka, A. M. *et al.* In Situ Probes of Capture and Decomposition of Chemical Warfare Agent Simulants by Zr-Based Metal Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 599–602 (2017).
64. Peng, Y. *et al.* A versatile MOF-based trap for heavy metal ion capture and dispersion. *Nat. Commun.* **9**, 1–9 (2018).
65. Efome, J. E., Rana, D., Matsuura, T. & Lan, C. Q. Metal–organic frameworks supported on nanofibers to remove heavy metals. *J. Mater. Chem. A* **6**, 4550–4555 (2018).
66. Liu, H., Hassan, M., Bo, X. & Guo, L. Fumarate-based metal-organic framework/mesoporous carbon as a novel electrochemical sensor for the detection of gallic acid and luteolin. *J. Electroanal. Chem.* **849**, 113378 (2019).
67. Das, S., Heasman, P., Ben, T. & Qiu, S. Porous Organic Materials: Strategic Design and Structure-Function Correlation. *Chem. Rev.* **117**, 1515–1563 (2017).
68. Weber, J. & Thomas, A. Toward stable interfaces in conjugated polymers: Microporous poly(p-phenylene) and poly(phenyleneethynylene) based on a spirobifluorene building block. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6334–6335 (2008).
69. Schmidt, J., Werner, M. & Thomas, A. Conjugated microporous polymer networks via yamamoto polymerization. *Macromolecules* **42**, 4426–4429 (2009).
70. Ben, T. *et al.* Targeted synthesis of a porous aromatic framework with high stability and exceptionally high surface area. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 9457–9460 (2009).

71. Ben, T. & Qiu, S. Porous aromatic frameworks: Synthesis, structure and functions. *CrystEngComm* **15**, 17–26 (2013).
72. Trewin, A. & Cooper, A. I. Porous Organic Polymers: Distinction from disorder? *Angew. Chemie - Int. Ed.* **49**, 1533–1535 (2010).
73. Cairns, A. B. & Goodwin, A. L. Structural disorder in molecular framework materials. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 4881–4893 (2013).
74. Fayon, P. & Trewin, A. Formation mechanism of ultra porous framework materials. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 16840–16847 (2016).
75. Ren, H. *et al.* Synthesis of a porous aromatic framework for adsorbing organic pollutants application. *J. Mater. Chem.* **21**, 10348–10353 (2011).
76. Goesten, M. G. *et al.* Sulfonated Porous Aromatic Frameworks as Solid Acid Catalysts. *ChemCatChem* **8**, 961–967 (2016).
77. Ma, H. *et al.* Novel lithium-loaded porous aromatic framework for efficient CO₂ and H₂ uptake. *J. Mater. Chem. A* **1**, 752–758 (2013).
78. Guo, H., Chen, G., Wu, M., Ma, J. & Jia, Q. Preparation of a porous aromatic framework via the Chan-Lam reaction: a coating for solid-phase microextraction of antioxidants and preservatives. *Microchim. Acta* **184**, 4409–4416 (2017).
79. Li, L., Ren, H., Yuan, Y., Yu, G. & Zhu, G. Construction and adsorption properties of porous aromatic frameworks via AlCl₃-triggered coupling polymerization. *J. Mater. Chem. A* **2**, (2014).
80. Garibay, S. J. *et al.* Accessing functionalized porous aromatic frameworks (PAFs) through a de novo approach. *CrystEngComm* **15**, 1515–1519 (2013).
81. Verde-Sesto, E. *et al.* First pre-functionalised polymeric aromatic framework from mononitrotetrakis(iodophenyl)methane and its applications. *Chem. A Eur. J.* **20**, 5111–5120 (2014).
82. Yang, Y. *et al.* Porous Aromatic Frameworks for size-selective halogenation of aryl

- compounds. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9**, 30958–30963 (2017).
83. Zhang, S.-X., Sun, F.-X. & Zhu, G.-S. Porous aromatic framework as an efficient adsorbent in removing phenol from water. *Inorg. Chem. Commun.* **85**, 110–112 (2017).
 84. Ren, H. *et al.* Synthesis of a porous aromatic framework for adsorbing organic pollutants application. *J. Mater. Chem.* **21**, 10348–10353 (2011).
 85. Sung, S. & Suh, M. P. Highly efficient carbon dioxide capture with a porous organic polymer impregnated with polyethylenimine. *J. Mater. Chem. A* **2**, 13245–13249 (2014).
 86. Li, B. *et al.* Functionalized Porous Aromatic Framework for Efficient Uranium Adsorption from Aqueous Solutions. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9**, 12511–12517 (2017).
 87. Lee, S. *et al.* Copper Capture in a Thioether-Functionalized Porous Polymer Applied to the Detection of Wilson’s Disease. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 7603–7609 (2016).
 88. Li, Y., Roy, S., Ben, T., Xu, S. & Qiu, S. Micropore engineering of carbonized porous aromatic framework (PAF-1) for supercapacitors application. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 12909–12917 (2014).
 89. Merino, E. *et al.* Synthesis of structured porous polymers with acid and basic sites and their catalytic application in cascade-type reactions. *Chem. Mater.* **25**, 981–988 (2013).
 90. Merino, E. *et al.* Mono-functionalization of porous aromatic frameworks to use as compatible heterogeneous catalysts in one-pot cascade reactions. *Appl. Catal. A Gen.* **469**, 206–212 (2014).
 91. Zhang, Y., Li, B. & Ma, S. Dual functionalization of porous aromatic heterogeneous cascade catalysis. *Chem. Commun.* **50**, 8507–8510 (2014).
 92. Liras, M., Verde-Sesto, E., Iglesias, M. & Sánchez, F. Synthesis of polyesters by an efficient heterogeneous phosphazene (P1)-Porous Polymeric Aromatic Framework

- catalyzed-Ring Opening Polymerization of lactones. *Eur. Polym. J.* **95**, 775–784 (2017).
93. Sun, J.-S. *et al.* Task-specific design of a hierarchical porous aromatic framework as an ultrastable platform for large-sized catalytic active site binding. *Chem. Commun.* **54**, 1603–1606 (2018).
94. Verde-Sesto, E. *et al.* Postfunctionalized Porous Polymeric Aromatic Frameworks with an Organocatalyst and a Transition Metal Catalyst for Tandem Condensation-Hydrogenation Reactions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **4**, 1078–1084 (2016).
95. Jing, L.-P., Sun, J.-S., Sun, F., Chen, P. & Zhu, G. Porous aromatic framework with mesopores as a platform for a super-efficient heterogeneous Pd-based organometallic catalysis. *Chem. Sci.* **9**, 3523–3530 (2018).
96. Rangel-Rangel, E., Verde-Sesto, E., Rasero-Almansa, A. M., Iglesias, M. & Sánchez, F. Porous aromatic frameworks (PAFs) as efficient supports for N-heterocyclic carbene catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **6**, 6037–6045 (2016).
97. Chen, P. *et al.* Porous aromatic framework (PAF-1) as hyperstable platform for enantioselective organocatalysis. *Sci. China Mater.* **62**, 194–202 (2019).
98. Monterde, C., Navarro, R., Iglesias, M. & Sánchez, F. Adamantyl-BINOL as platform for chiral porous polymer aromatic frameworks. Multiple applications as recyclable catalysts. *J. Catal.* **377**, 609–618 (2019).
99. Brandstadt, K. F. Inspired by nature: An exploration of biocatalyzed siloxane bond formation and cleavage. *Curr. Opin. Biotechnol.* **16**, 393–397 (2005).
100. Buckley, A. M. & Greenblatt, M. The sol-gel preparation of silica gels. *J. Chem. Educ.* **71**, 599–602 (1994).
101. Žuvėla, P. *et al.* Column Characterization and Selection Systems in Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Chem. Rev.* **119**, 3674–3729 (2019).
102. Zhao, D. *et al.* Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science (80-.)*. **279**, 548–552 (1998).

103. Kresge, C. T., Leonowicz, M. E., Roth, W. J., Vartuli, J. C. & Beck, J. S. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature* **359**, 710–712 (1992).
104. Rascón, F., Wischert, R. & Copéret, C. Molecular nature of support effects in single-site heterogeneous catalysts: Silica vs. alumina. *Chem. Sci.* **2**, 1449–1456 (2011).
105. Minakata, S. & Komatsu, M. Organic reactions on silica in water. *Chem. Rev.* **109**, 711–724 (2009).
106. Jaroniec, M. Organosilica the conciliator. *Nature* **442**, 638–640 (2006).
107. Angeletti, E., Canepa, C., Martinetti, G. & Venturello, P. Amino groups immobilized on silica gel: An efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel condensation. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 105–107 (1989).
108. Joshi, V. M. *et al.* Novel one-pot synthesis of 4H-chromene derivatives using amino functionalized silica gel catalyst. *Chinese Chem. Lett.* **25**, 455–458 (2014).

Capítulo 2

Objetivos y plan de trabajo

2.1. Objetivos	47
2.2. Plan de trabajo.....	47

2.1. Objetivos.

Este trabajo de tesis doctoral se centra en el desarrollo de metodologías en catálisis heterogénea sostenibles con el medioambiente empleando materiales híbridos orgánico-inorgánicos y sólidos orgánicos. Este propósito se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis de materiales híbridos metal-orgánicos tipo MOF.
2. Desarrollo de nuevos materiales orgánicos tipo PAF basados en compuestos quirales.
3. Caracterización de los nuevos sólidos obtenidos, con el fin de determinar sus propiedades estructurales e identificar los centros activos, mediante técnicas instrumentales (difracción de rayos X de polvo, microscopía electrónica de barrido con emisión de campo, análisis termogravimétrico, análisis elemental, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear o análisis del área superficial mediante las isothermas de adsorción de N₂ y el método BET).
4. Identificación de posibles reacciones catalizadas por los materiales preparados, así como de otros sólidos comerciales que sean susceptibles de ser empleados como catalizadores heterogéneos, para obtener productos de alto valor añadido.
5. Optimización de las condiciones experimentales para cada reacción concreta. Así como, el estudio de su alcance y/o limitaciones y el análisis del carácter heterogéneo del catalizador durante la reacción y su reusabilidad.

2.2. Plan de trabajo.

Con estos objetivos en mente, el plan de trabajo desarrollado durante esta tesis doctoral se ha estructurado en estos capítulos:

2.2.1. Capítulo 3: Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.

1. Preparación de MOFs, que sean previsibles catalizadores heterogéneos, en la esterificación de amidas concretamente. Como elemento metálico se elige el zirconio y el hafnio debido a la estabilidad conocida que presentan los MOFs basados en estos metales. Como elemento orgánico, se seleccionan ligandos orgánicos bi- o tri-dentados para generar estructuras con variedad de tamaño de poro interno. La intención es obtener una gama de MOFs con diferentes características catalíticas: mediante la modulación de los centros activos ácidos y básicos y la red tridimensional con huecos confinados, que puedan dirigir la reactividad por impedimento estérico.
2. Caracterización de los MOFs preparados. Determinación de defectos de estructura y centros ácidos de Lewis y Brönsted.
3. Aplicación de los MOFs en la reacción de esterificación de amidas. Estudio del alcance del proceso, heterogeneidad del catalizador y posibilidades de reutilización.

2.2.2. Capítulo 4: Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.

1. Identificación de reacciones de intercambio isotópico hidrógeno/deuterio asistidas por catalizadores comerciales basado en sílice funcionalizada.
2. Estudio de la optimización de las condiciones de deuteración de compuestos carbonilos, extensión de la metodología a una gran variedad de compuestos y análisis de la heterogeneidad y la estabilidad del catalizador.
3. Aplicación del protocolo experimental en compuestos de interés farmacológico: hormonas esteroides.

2.2.3. Capítulo 5: Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs.

1. Diseño y síntesis de diversos PAFs que incluyen una unidad básica quiral (el grupo binaftilo) con grupos funcionales diferentes como el BINOL o el BINBAM.
2. Caracterización de estos nuevos PAFs mediante diversidad técnicas instrumentales disponibles.
3. Identificación de posibles aplicaciones en catálisis orgánica asimétrica heterogénea según el centro activo concreto de cada PAF. Se ensayan en reacciones en las que los correspondientes catalizadores homogéneos han demostrado una elevada actividad e inducción asimétrica. Por ejemplo, el grupo BINOL es una pieza clave en la alquilación de aldehídos con dietil-zinc y el BINBAM, en la reacción aldólica de Mukaiyama.

Capítulo 3

Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr

3.1. Esterificación de amidas.....	53
3.1.1. Amidas.....	53
3.1.2. Modos de activación de las amidas.....	56
3.1.3. Antecedentes en la esterificación de amidas.....	57
3.1.4. Esterificación de amidas en condiciones heterogéneas.....	69
3.2. Resultados y discusión.....	74
3.2.1. Caracterización de los sólidos tipo MOF empleados como catalizadores..	76
3.2.2. Actividad catalítica en la esterificación de amidas catalizada por MOFs. .	93
3.3. Conclusiones.....	124
3.4. Sección experimental.....	126
3.5. ANEXO I: Caracterización de los catalizadores preparados.....	136
3.6. ANEXO II: Caracterización de los productos obtenidos en la reacción catalítica.	155
3.7. Referencias.....	187

3.1. Esterificación de amidas.

3.1.1. Amidas.

Las amidas (-N-C(=O)-) son grupos funcionales comunes que se han estudiado en química orgánica sintética y biorgánica durante décadas.¹ Están presentes en una gran diversidad de compuestos, como proteínas y péptidos,² productos naturales biológicamente activos, fármacos³ o productos sintéticos, como polímeros.⁴

En general, el enlace amida se caracteriza por su estabilidad termodinámica y cinética. En condiciones neutras y a temperatura ambiente, el tiempo de vida media de la hidrólisis de amidas no activadas está aproximadamente entre 350-600 años.^{5,6,7} Ya en 1930, Pauling relacionó la baja reactividad de las amidas con sus características estructurales.⁸ Veinte años después, predijo que el enlace N-C=O (en amidas primarias)⁹ presenta un 40 % de carácter de doble enlace. Este aspecto es descrito tanto por el modelo de polarización del enlace como por el modelo de resonancia.

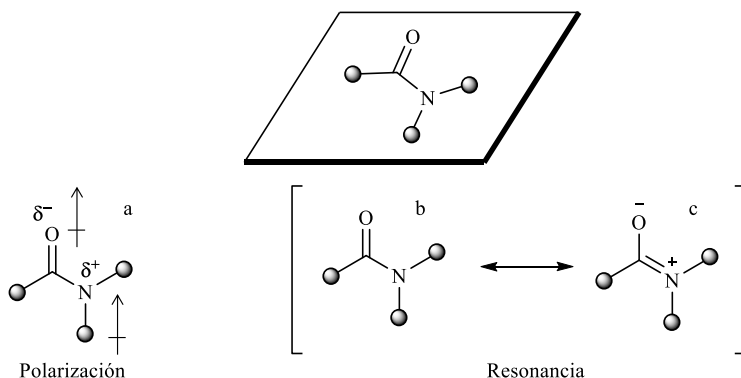


Figura 3. 1 Planaridad del enlace amida. Estabilización del enlace por resonancia y polarización.

La polarización del enlace se debe al efecto inductivo generado por la diferencia de electronegatividad de los átomos de nitrógeno y oxígeno (**Fig. 3. 1. a**). Por otro lado, la estructura de la amida se puede explicar considerando sus estructuras resonantes: una en la que el átomo de nitrógeno adopta una hibridación sp^3 con configuración piramidal (**Fig. 3. 1. b**) y otra en la que este átomo posee una hibridación sp^2 , por lo que el grupo

es plano (o casi plano) (**Fig 3. 1. c**).¹⁰ El modelo de resonancia está en concordancia con la teoría de los orbitales moleculares: que apoya la posibilidad de deslocalización del par de electrones no compartido desde el orbital atómico n del átomo de nitrógeno al orbital molecular antienlazante π^* del C=O ($n(\text{N}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$).

El grupo funcional amida forma parte de moléculas que son esenciales para la vida. Por ejemplo, conforma el enlace peptídico en las proteínas. En la naturaleza, algunas enzimas (como las proteasas) tienen la capacidad de romper el enlace N-C de las amidas en condiciones suaves dependientes de ATP, es decir, su escisión requiere una alta energía de activación.¹¹ Estas enzimas regulan muchas funciones celulares, como la degradación de las proteínas a aminoácidos, y son indispensables para el correcto funcionamiento del metabolismo de los seres vivos.¹²

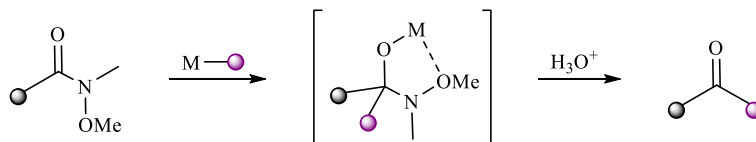
Químicamente, los métodos para la preparación de amidas son numerosos en la bibliografía.¹³ Sin embargo, comparativamente, el número de estrategias para la escisión del enlace amida es considerablemente pequeño. Las investigaciones acerca de su ruptura se han centrado en estudiar diferentes modos de activación. Su estabilidad ha frenado el uso de este grupo como bloque sintético, a pesar de que las amidas son adecuadas para la síntesis de productos de interés en múltiples etapas de reacción debido, precisamente, a su robustez frente a una gran serie de condiciones de reacción (como ácidas y básicas, redox, altas temperatura...).

Las transformaciones sintéticas de las amidas más convencionales son:

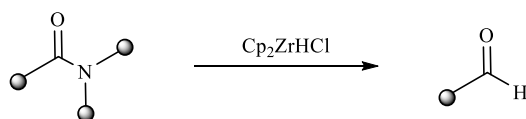
- La conversión de amidas de Weinreb en cetonas con reactivos organometálicos (básicos y pirofóricos) (**Fig. 3. 2. a**).^{14,15}
- La reducción estequiométrica de las amidas en aldehídos o su transaminación con el reactivo de Schwartz, basado en zirconio (**Fig. 3. 2. b**).^{16,17,18}
- La hidrólisis o esterificación de amidas en condiciones de reacción básicas o ácidas, con un gran exceso de nucleófilos y/o altas temperaturas.⁴ Otros métodos

clásicos empleados para la esterificación de amidas son la nitrosación de *N*-alquilamidas (**Fig. 3. 2. c**),^{19,20} el protocolo de metilación/hidrólisis de Keck (**Fig. 3. 2. d**),^{21,22} tratamientos con tetraóxido de teluro (**Fig. 3. 2. e**)²³ o con DMF-DMA en metanol (**Fig. 3. 2. f**).²⁴

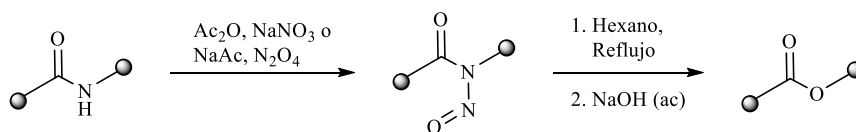
a. Amida de Weinreb-Nahm



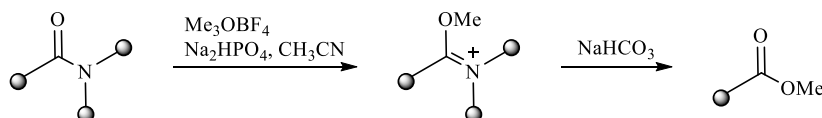
b. Protocolo con el reactivo de Schwartz



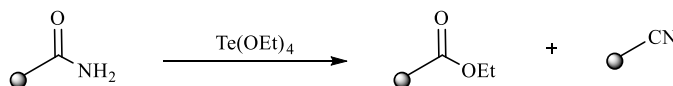
c. Esterificación por nitrosación de amidas



d. Método metilación/hidrólisis de Keck



e. Esterificación con tetraóxido de teluro



f. Esterificación con DMF-DMA

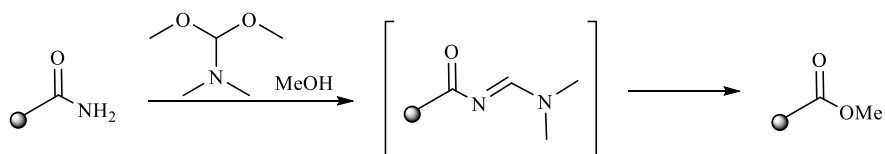


Figura 3. 2 Transformaciones sintéticas clásicas de las amidas.

3.1.2. Modos de activación de las amidas.

La estabilidad característica de las amidas confiere a estos sistemas una alta energía de activación, por lo que se consideran grupos funcionales casi inertes. Sin embargo, cuando a estas estructuras se las desvía del estado fundamental, se restringe su conjugación electrónica y el enlace amida se debilita volviéndose más reactivo.²⁵ En base a esto, la distorsión del enlace amida se ha aceptado como principio general para su activación y durante décadas se han desarrollado estrategias que perturban la estructura de las amidas por efectos estéricos o electrónicos. Desde esta perspectiva se distinguen principalmente tres tipos de amidas desestabilizadas geoméricamente:^{26,27}

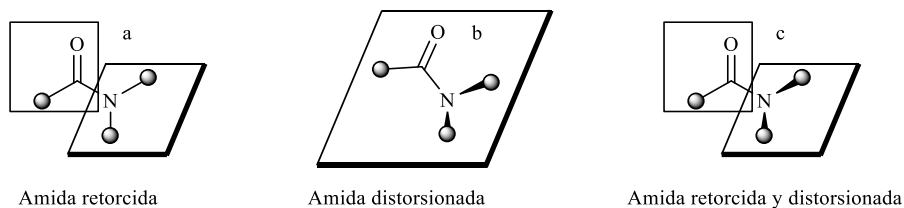


Figura 3. 3 Clasificación de las amidas desestabilizadas geoméricamente.

- Amidas retorcidas (**Fig. 3. 3. a**). El plano del enlace amina es casi perpendicular al plano del carbonilo y no hay piramidalización del átomo de nitrógeno.
- Amidas distorsionadas (**Fig. 3. 3. b**). El enlace amida se limita por un impedimento estérico o una tensión debida a un sistema cíclico rígido. La rotación del enlace amida exige una hibridación del átomo de nitrógeno a sp^3 y, por lo tanto, el grupo se comporta como un sistema amino-cetona altamente reactivo.
- Amidas retorcidas y distorsionadas (**Fig. 3. 3. c**). Constituyen el grupo de amidas que presentan las dos características descritas anteriormente. Por ejemplo, la funcionalización de amidas primarias o secundarias con *N-terc*-butilcarbamatato (*N*-Boc) o *N*-tosilato (*N*-Ts) genera este tipo de amidas.^{28,29} Es un método común en la activación de amidas acíclicas.

Además de estas amidas desestabilizadas inherentemente, también ha sido investigada la activación *in situ* de amidas no reactivas mediante un “agente” externo que

deforme su estructura, ya sea por interacción con el átomo de oxígeno o con el átomo de nitrógeno (**Fig. 3. 4**).²⁶ La coordinación de ácidos de Lewis a través del oxígeno refuerza la estructura resonante con hibridación sp^2 , estabilizando la carga negativa sobre este átomo y activa al carbono carbonílico para el ataque nucleófilo. Aunque generalmente el grupo amida prefiere la interacción *vía* átomo de oxígeno con los cationes de metales oxófilos, el nitrógeno también exhibe cierta basicidad de Lewis que, en ciertas condiciones, puede facilitar la interacción con iones metálicos. Esta coordinación induce una modificación estructural generando una amida distorsionada (con hibridación sp^3), que aumenta la electrofilia del átomo de carbono, posibilitando el ataque nucleófilo sobre él.³⁰ En ocasiones, esta distorsión se puede conseguir por coordinación del ion metálico con heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno) situados en posiciones específicas en los sustituyentes de la amida.^{31,32}

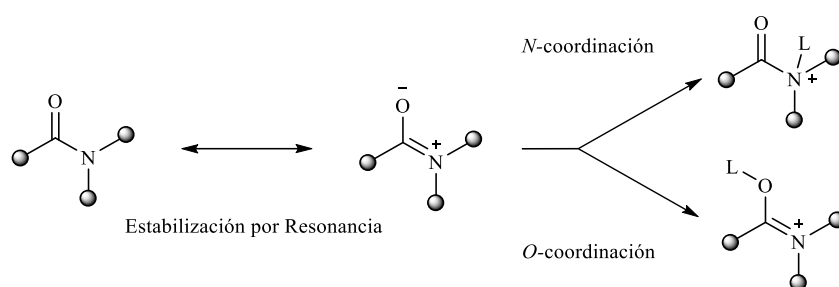


Figura 3. 4 Activación de amidas por *O-/N*-coordinación.

3.1.3. Antecedentes en la esterificación de amidas.

La estrategia de transformación de las amidas en ésteres proporciona una buena metodología para la utilización de estos grupos como bloques sintéticos en química orgánica. Los ésteres son grupos funcionales mucho más versátiles, con una química más dinámica y con una reactividad más desarrollada. Los ésteres heteroaromáticos son importantes intermedios en la preparación de productos farmacéuticos.³³ Por ejemplo, los ésteres derivados del ácido picolínico (**Fig. 3. 5. a**) son activos para la apoptosis de las células de la leucemia humana³⁴ o los ésteres bencílicos de la niacina (**Fig. 3. 5. b**) son profármacos rubefacientes.^{35,34}



Figura 3. 5 Ésteres derivados del ácido picolínico (a) y de la niacina (b).

Sin embargo, la esterificación de amidas, como cualquier otra transformación de amidas, no está libre de obstáculos como su baja reactividad, la reducida nucleofilia de los alcoholes y el hecho de que los productos finales tengan menor estabilidad termodinámica que los sustratos de partida. En los últimos años, se han ido desarrollando diferentes metodologías para la esterificación de amidas, tanto por catálisis con ácidos o bases orgánicos/inorgánicos (derivados del ácido fosfórico) como con metales de transición (níquel, cerio o zinc) que aplican los modos de activación explicados en la sección anterior.

Activación de las amidas por ácidos o bases.

Tradicionalmente, la conversión de amidas en ésteres se produce por la formación de un intermedio electrofílico (éter iminio o imidato (**Fig. 3. 6**)) que active a la amida para su hidrólisis o solvolisis.³⁶ Esta activación está facilitada por la basicidad de Lewis del átomo de oxígeno.

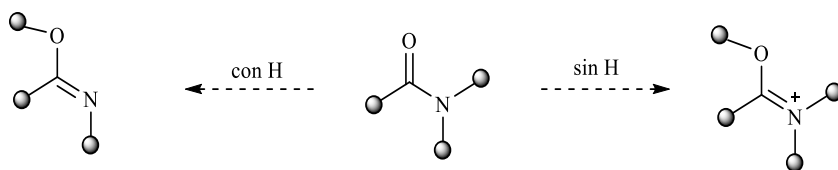


Figura 3. 6 Estrategia convencional para la preactivación de amidas.

En 1998, basándose en este modo de activación, A. B. Charette y P. A. Chua³⁷ describieron la esterificación de amidas secundarias y terciarias con anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf₂O) y piridina, en exceso del alcohol nucleofílico (**Fig. 3. 7**). Estas amidas se activan por generación de productos intermedios de triflatos, desde donde se deriva al ortoéster en condiciones de exceso de alcohol y ligera acidez. El éster carboxílico se libera por tratamiento acuoso. Esta metodología no es válida para amidas primarias porque deshidratan cuantitativamente al nitrilo en las condiciones de reacción.

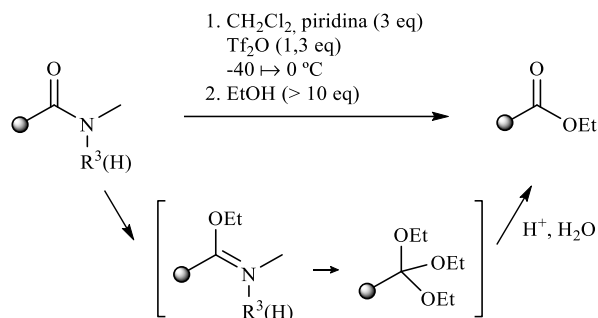


Figura 3. 7 Esterificación de amidas secundarias y terciarias con anhídrido trifílico.

En 2012, K. I. Booker-Milburn y colaboradores³⁸ postularon una nueva ruta de activación para esta reacción solvolítica con amidas acíclicas simples (**Fig. 3. 8**). La esterificación de las amidas de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP) se produce mediante un mecanismo de eliminación-adición, a través de un intermedio cetena (**Fig. 3. 9**). Esta vía está facilitada por el impedimento estérico impuesto sobre el átomo de nitrógeno y por un sustituyente sustractor de electrones en el carbono α , que aporta acidez a sus protones.

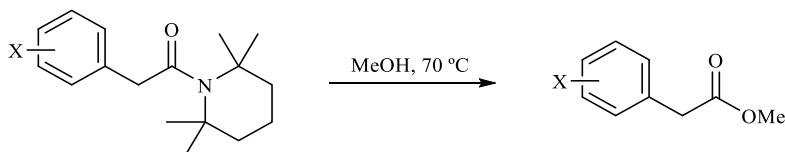


Figura 3. 8 Metanólisis de arilacetamidas N-TMP sustituidas.

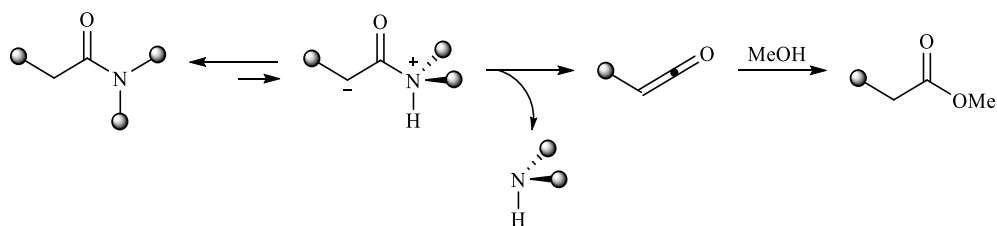


Figura 3. 9 Mecanismo propuesto de eliminación-adición para la esterificación de amidas a través de cetenas.

En 2018, Z. Zeng y colaboradores³⁹ estudiaron la esterificación de amidas catalizada por fluoruro de cesio (**Fig. 3. 10**). El fluoruro, entre todos los halógenos, es el único nucleófilo suficientemente fuerte como para activar el grupo carbonilo de la amida y formar el fluoruro de acilo. Esta especie intermedia es atrapada por el alcohol nucleófilo

formando el éster. Este mecanismo de reacción es factible de realizarse en tres tipos de amidas sustituidas con: *N-terc*-butilcarbamato (*N*-Boc), *N*-tosilato (*N*-Ts) y di-*terc*-butil-*N*-acilimidodicarbonato. La fácil funcionalización de amidas primarias y secundarias con estos sustituyentes permite que esta metodología se extienda a una amplia gama de ellas.

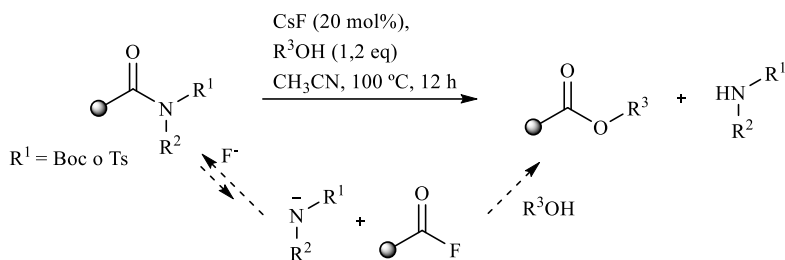


Figura 3. 10 Ruta para la esterificación de amidas mediada por fluoruro de cesio.

Sólo unos meses después, M. Szostak y colaboradores⁴⁰ publicaban la conversión de estas mismas amidas no planares sustituidas con *N*-Boc o *N*-Ts en ésteres catalizada por fosfato potásico a temperatura ambiente (**Fig. 3. 11**). En estas amidas retorcidas, el fosfato es capaz de realizar una activación selectiva del átomo de nitrógeno facilitando el ataque nucleófilo del alcohol. Esta metodología es adecuada para la esterificación de amidas con fenoles y una diversidad de alcoholes naturales y productos farmacéuticos.

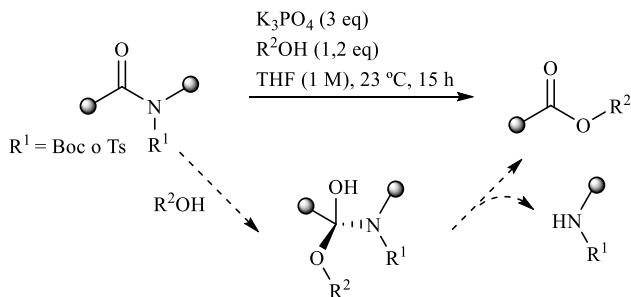


Figura 3. 11 Esterificación de amidas catalizada por fosfato.

Activación de las amidas *in situ* mediante un metal de transición.

Actualmente la coordinación entre el nitrógeno de las amidas y un metal de transición es bien conocida, sin embargo, históricamente esta unión ha sido controvertida.⁴¹

En los años 70, R. P. Houghton y R. R. Puttner estudiaron la metanólisis de derivados de *N,N*-bis(2-picolil)amida (*bpa'*) en presencia de CuCl_2 (**Fig. 3. 12**). Esta transformación transcurre a través de un complejo de coordinación (*bpa'*- CuCl_2), desde donde se genera el metiléster correspondiente y el complejo *N,N*-bis(2-picolil)amina-Cu (II) (*bpa*- CuCl_2).⁴² Por aquel entonces se desconocía la naturaleza de las especies reactivas reales, pero se propuso la existencia de un enlace de coordinación entre el ion Cu^{2+} y el átomo de nitrógeno basándose en los espectros de IR de los complejos.

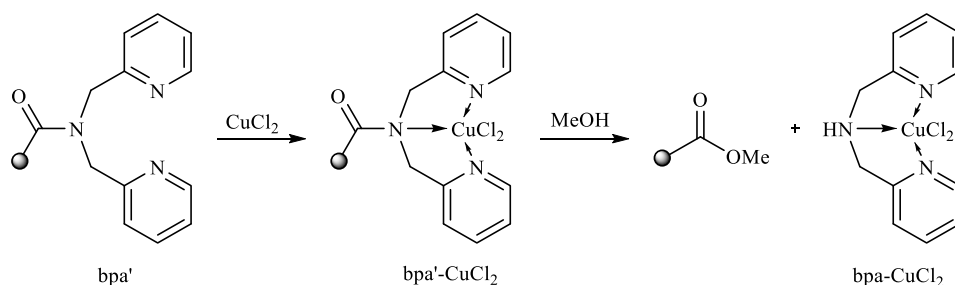


Figura 3. 12 Metanolisis de derivados de *N,N*-bispicolilamida catalizada por Cu (II).

No obstante, a pesar de las escasas evidencias de la existencia de este tipo de complejos, se prosiguió con el estudio de la hidrólisis del grupo amida catalizada por iones de cobre en diferentes compuestos biológicamente activos, como la penicilina o la cefalosporina⁴³ y en algunos oligopéptidos.⁴⁴

En 1996, T. Lectka y colaboradores,^{45,46} analizando en la isomerización *cis-trans* del enlace peptídico catalizada por sales de Cu (II), consiguieron cristalizar el complejo *bpa*- CuCl_2 . Con la caracterización de este cristal se confirmó la presencia del enlace Cu-N en este tipo de interacciones. La investigación sobre los aspectos estructurales y físicos de los complejos de Cu (II) no quedó ahí. En 2001, R. Alsasser y colaboradores estudiaron decenas de derivados de estos compuestos basados en Cu (II), al explorar las

diferentes condiciones que favorecen la isomerización *cis-trans* o la ruptura del enlace amida terciarias (**Fig. 3. 13**).⁴⁷ En su reacción modelo con *tert*-butilcarbamato-alanina bispicolilamina (Boc-Ala-bpa), ambas reacciones ocurren, aunque la ruptura del enlace es mucho más lenta que la isomerización. Por tanto, dedujeron que la división del enlace amida catalizada por iones de cobre es altamente improbable en proteínas. No obstante, la isomerización del enlace amida ya induce cambios conformacionales significativos en péptidos y proteínas.

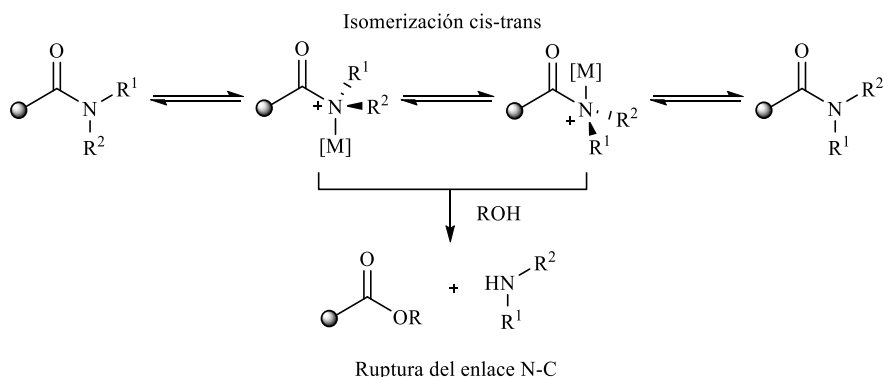


Figura 3. 13 Reactividad de las carboxamidas terciarias: isomerización *cis-trans* y ruptura del enlace amida.

La escisión del enlace amida sólo se produce en complejos amida-metal fuertemente activados, donde el centro metálico induce una distorsión significativa en la estructura, como ya se anunció en la sección de los modos de activación. El grupo de investigación de R. Alsfasser determinó que esta desviación es dependiente tanto de la acidez de Lewis del centro metálico como de su contracción.⁴⁸ La unión metal-nitrógeno modifica los orbitales del átomo de nitrógeno en un sistema sp^3 y favorece un enlace covalente, en contraste con los sistemas hibridados sp^2 donde los enlaces son aparentemente más electrostáticos.⁴⁹ Esta interacción se observa tanto en los cristales sólidos como en los complejos en disolución.⁵⁰

W. Bannwarth y colaboradores aportaron un enfoque más práctico a esta reactividad. En 2008, este grupo desarrolló un enlazador versátil y robusto basado en el enlace amida

para química en fase sólida.⁵¹ En un soporte sólido con grupos terminales *N,N*-bis(2-picolil)amina (bpa) se enlaza un aminoácido protegido con *N-terc*-butilcarbamato (Boc), que es suavemente liberado con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ posteriormente. En el proceso, tanto el soporte sólido como el producto mantienen su integridad. Esta misma metodología fue adaptada a la utilización de los sistemas *N,N*-bis(2-picolil)amida (bpa') como grupos protectores para ácidos carboxílicos aromáticos, alifáticos e incluso para aminoácidos (**Fig. 3. 14**).^{30,52} Son estables en condiciones tanto ácido-básicas como reductor-oxidantes débiles. La desprotección puede regenerar el ácido de nuevo, o puede encauzarse en la obtención del éster, empleando metanol u otros alcoholes.⁵³

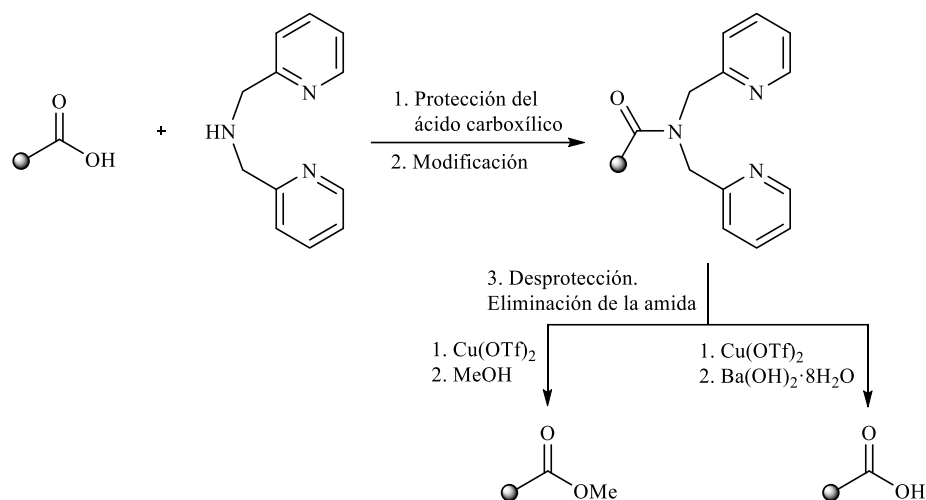


Figura 3. 14 Procedimiento de protección-desprotección de ácidos carboxílicos.

Esta técnica para la protección y desprotección de ácidos carboxílicos es ortogonal. En la práctica, este mismo principio puede ser aplicado con diferentes amidas como grupos protectores para realizar sucesivamente una desprotección escalonada con diferentes metales de transición, como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, CuCl_2 o FeCl_3 .⁵⁴ El mecanismo de la reacción de esterificación por catálisis de $\text{Cu}(\text{II})$ fue estudiado por R. S. Brown y colaboradores.^{55,56}

Adición oxidativa por inserción de un metal de transición.

En 2015, emergió un nuevo modo de activación del enlace N-C=O para la esterificación de amidas por inserción oxidativa de un metal de transición en el enlace C-N de una amida ligeramente distorsionada y retorcida (**Fig. 3. 3 c**). Paralelamente, M. Stoztak⁵⁷ y K. N. Garg⁵⁸ iniciaron a las amidas en este tipo de reactividad. El grupo de M. Stoztak^{59,60} comenzó estas investigaciones empleando el paladio como catalizador metálico en el acoplamiento C-C desde amidas, mientras que el grupo de K. N. Garg se iniciaba con la catálisis de Ni (II). K. N. Garg y colaboradores⁵⁸ documentaron la activación de las amidas con diferentes catalizadores basados en níquel coordinado con un carbeno. El níquel es un metal de transición no precioso, que presenta ciertas ventajas sobre el paladio.⁶¹ La clave de su estrategia consiste en una adición oxidativa del níquel al enlace amida C-N formándose un acilmetal, especie activa para el ataque de nucleófilos y desde donde se libera la amina (**Fig. 3. 15**).⁶²

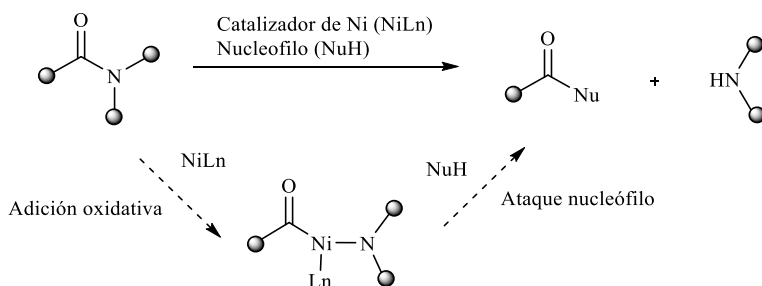


Figura 3. 15 Activación de amidas catalizada por níquel.

Esta metodología fue validada en la conversión de amidas terciarias ligeramente retorcidas, como las *N*-metilanilidas aromáticas,⁶³ a ésteres catalizada por Ni(cod)₂ empleando 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-ylideno (SIPr) como ligando en tolueno a 80 °C en atmósfera inerte (**Fig. 3. 16**).⁶² El alcance de esta metodología se estudió en amidas con heterociclos y alifáticas, con sustituyentes estéricamente congestionados⁶⁴ o con centros epimerizables (se ha utilizado, por ejemplo, en la metanolisis de *N*-aciloxazolidinonas quirales);⁶⁵ incluso a gran escala.⁶⁶

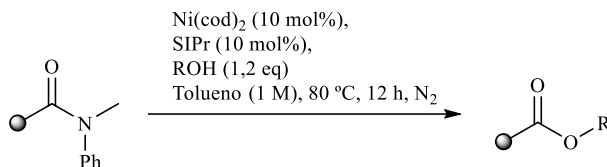


Figura 3. 16 Procedimiento experimental para la esterificación de amidas catalizada por níquel.

Uno de los inconvenientes del uso de este catalizador de níquel (Ni(cod)_2) es su inestabilidad al aire, que requiere su manejo en atmósfera inerte. Sin embargo, K. N. Garg y colaboradores eliminaron esta limitación preparando cápsulas de parafina del catalizador no reutilizables,⁶⁷ que actualmente se encuentran disponibles comercialmente. Estas facilidades posibilitaron proponer este experimento como método de enseñanza para estudiantes de química.⁶⁸

El interés en la reactividad de las amidas inducido por catalizadores de níquel no se ha quedado en el grupo de K. N. Garg. Por ejemplo, en 2017, T. Ohshima y colaboradores⁶⁹ extendieron esta estrategia de escisión del enlace N-C a las amidas derivadas de la 8-aminoquinolina utilizando como catalizador el complejo Ni(tmhd)_2 (**Fig. 3. 17**). Para estas amidas se sugiere que la adición oxidativa está asistida por un enlace de coordinación entre el átomo de N del anillo de la 8-aminoquinolina y el catalizador de Ni (II).

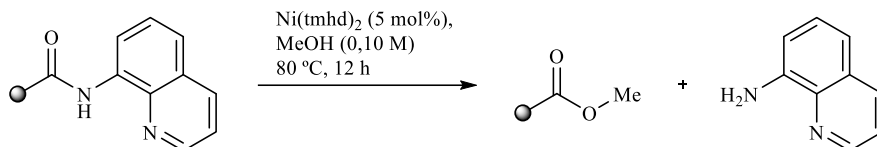


Figura 3. 17 Estrategias sintéticas para la transformación de amidas catalizada por níquel.

La activación de las amidas aromáticas con Ni (II) también se ha estudiado en otras transformaciones como la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura⁷⁰ y Negishi⁷¹ para la obtención de cetonas y la reacción de transamidación⁷² (**Fig. 3. 18**).

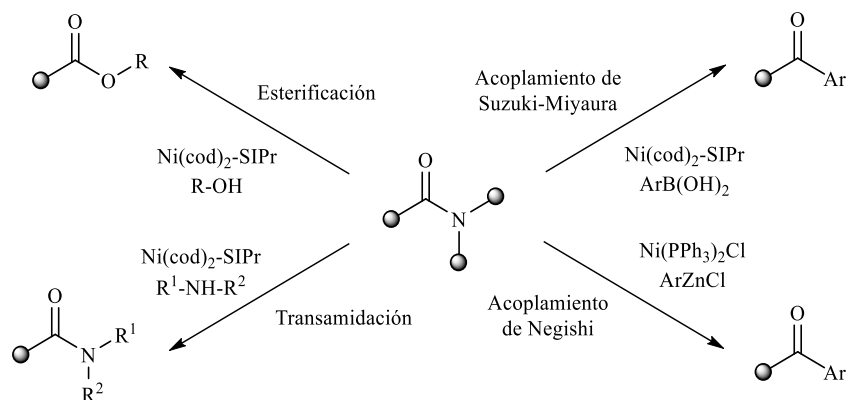


Figura 3. 18 Estrategias sintéticas para la transformación de amidas catalizada por níquel.

Otros metales de transición también han demostrado ser activos en la inserción de los enlaces de amidas poco reactivos. El cobalto presenta actividad en la adición oxidativa de la amida terciaria *N*-Boc-benzanilidas (**Fig. 3. 19**).⁷³ Esta metodología requiere CoBr_2 como precursor, biperidina como ligando y manganeso activado con TMSCl como reductor, además la reacción es llevada a cabo en una mezcla de DMF y piridina.

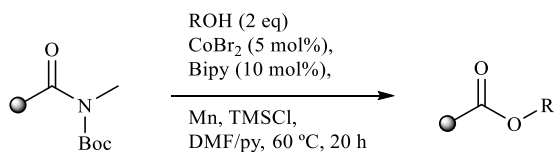


Figura 3. 19 Esterificación de *N*-Boc-benzanilidas catalizada por Co (II).

Activación de las amidas inspirada en la reactividad de las proteasas.

Las enzimas proteasas presentes en la naturaleza son capaces de realizar la hidrólisis del enlace peptídico en las proteínas. Existen varios tipos de proteasas clasificadas en función de su mecanismo de reacción, por ejemplo, las metaloenzimas hidrolíticas poseen metales en sus centros activos. Una de las enzimas con mayor interés en la hidrólisis del enlace amida es la carboxipeptidasa A^{74,75} (con núcleo activo con especies de zinc mononucleares). Como los complejos enzimáticos son sistemas muy complicados, se han desarrollado modelos sintéticos más simples para el análisis detallado de su mecanismo de acción.⁷⁶

Algunas de las características intrínsecas de las enzimas naturales conllevan en grandes ventajas, como su alta selectividad al producto deseado o su capacidad de operar en condiciones de reacción suaves. No obstante, también poseen ciertas limitaciones; por ejemplo, tienen una baja estabilidad fuera de sus condiciones de reacción óptimas y presentan una gran especificidad de sustrato, que impiden establecerlas como catalizadores de uso general. Por esta razón, la búsqueda de sistemas análogos, que superen estos condicionantes, ha tenido un gran atractivo durante décadas. Los investigadores químicos han encontrado diferentes catalizadores inorgánicos, basados en diversos iones metálicos (Ni (II), Cu (II), Zn (II), Pd (II), etc) que presentan actividad peptidasa.^{77,78,79} La motivación en estos estudios no recae solamente en la idea de imitar a la naturaleza, sino también en las numerosas aplicaciones de la escisión selectiva de péptidos y proteínas, como el análisis de la secuenciación de proteínas o el diseño de fármacos.¹² Además, el alcance de la actividad de estos nuevos sistemas artificiales inorgánicos se extiende a multitud de enlaces amida. Algunos ejemplos se muestran a continuación.

En 2012, el grupo de K. Mashima¹¹ investigó la esterificación de β -hidroxietilamida con n-butanol catalizada por $Zn(OTf)_2$ (**Fig. 3. 20**). La coordinación del Zn (II) con el átomo de oxígeno de la amida aumenta la electrofilia del carbono lo suficiente para facilitar el ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidroxilo. Desde este intermedio, se produce la transesterificación con n-butanol. La reacción es reversible, pero la utilización del dietilcarbonato (que atrapa el subproducto en una oxazolidinona) desplaza el equilibrio termodinámico. El mecanismo es factible para la ruptura selectiva de péptidos con residuos serina.⁸⁰ Un par de años después, este mismo grupo de investigación extendió esta metodología empleando $Mn(acac)_2$ y 2,2'-bipiridina.⁸¹

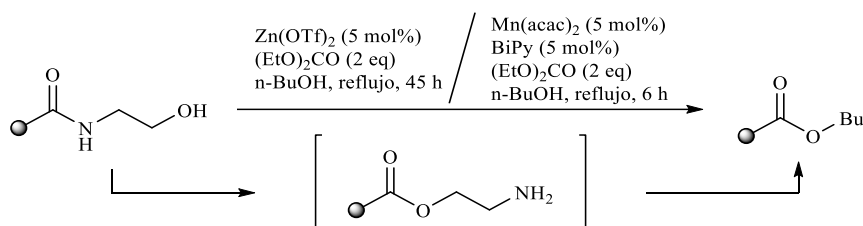


Figura 3. 20 Esterificación de β -hidroxietilamida con n-butanol catalizada por $Zn(OTf)_2$.

En 2018, B. V. W. Maes y colaboradores⁸² desarrollaron un nuevo protocolo para activar amidas primarias con un grupo director *tert*-butilnicotinato y llevar a cabo su esterificación catalizada por $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (**Fig. 3. 21**). Este sistema es biomimético a la acción de una metalo-exopeptidasa. El confórmero *trans* de la amida derivada con *tert*-butilnicotinato está fijado por un enlace de intramolecular entre el carbonilo del acetato y el hidrógeno de la amida, lo que facilita una coordinación bidentada con el Zn (II) a través del oxígeno de la amida y el nitrógeno del anillo aromático. Además, la escisión del enlace amida se puede realizar sin previa purificación, en un proceso *one-pot* desde la amida primaria.

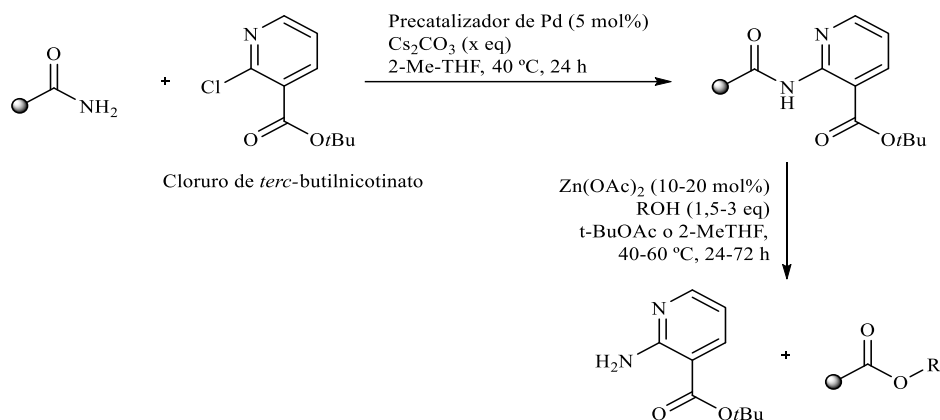


Figura 3. 21 Esterificación de amidas derivadas del *tert*-butilnicotinato con Zn (II).

Reactividad de las amidas primarias.

Hasta el momento, se han descrito esterificaciones con amidas retorcidas y/o distorsionadas o con sustituyentes concretos que asisten su activación. En la bibliografía, se han encontrado pocos ejemplos de la esterificación de amidas primarias sin necesidad de una activación previa, ya que éstas son muy estables.^{83,29}

En 2013, el grupo de K. Mashima⁸⁴ diseñó un catalizador cooperativo basado en un complejo de escandio ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) y un éster borónico, que lograba la escisión del enlace C-N en amidas primarias (**Fig. 3. 22**).

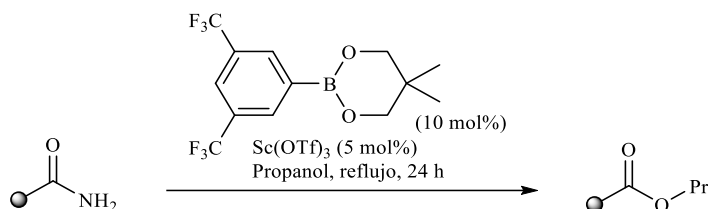


Figura 3. 22 Esterificación de amidas primarias con el catalizador $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ y éster arilborónico.

En 2014, B. N. Atkinson y J. M. J. Williams⁸⁵ emplearon ese mismo triflato de escandio para esterificar amidas alifáticas con alcoholes primarios y secundarios en hexano anhidro a 100 °C durante 24 h, con excelentes resultados.

En 2018, se publicó una nueva metodología para la esterificación de amidas con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalizador, empleando HCl como aditivo (**Fig. 3. 23**).⁸⁶ El alcance de este protocolo es considerablemente amplio, teniendo en cuenta las limitaciones que presentan los procedimientos anteriores. Es compatible con amidas primarias, secundarias y terciarias, aromáticas y alifáticas y con alcoholes primarios, secundarios y terciarios. En el mecanismo plausible propuesto, el Fe (III) activa tanto a la amida como al alcohol por coordinación con el oxígeno, facilitando un ataque intramolecular.

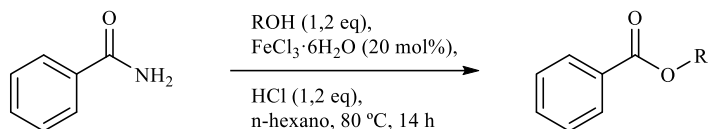


Figura 3. 23 Esterificación de amidas catalizada por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

3.1.4. Esterificación de amidas en condiciones heterogéneas.

En los años 50, se informaba de la utilización de hidróxidos de lantánidos como catalizadores heterogéneos activos para la hidrólisis de dipéptidos, aunque su actividad y su selectividad eran escasas.^{87,77} En ese momento, las investigaciones avanzaron hacia la catálisis homogénea, demostrando que la actividad de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ era superior a la de otros lantánidos y otros metales de transición.⁸⁸ Complejos de Zr (IV)/azacorona también demostraron su eficacia en la hidrólisis de péptidos no activados a pH neutro.^{89,90} Se postuló que esta catálisis exhibía un cierto carácter heterogéneo.

Sin embargo, no fue hasta el 2014 cuando se presentó el primer ejemplo de catálisis heterogénea en la esterificación de amidas primarias. K.-I. Shimizu y colaboradores⁹¹ publicaron su estudio sobre la alcoholólisis de amidas primarias con óxido de cerio a 165 °C en atmósfera inerte (**Fig. 3. 24**), inspirándose en sus investigaciones previas sobre la conversión de nitrilos en ésteres.^{33,34}

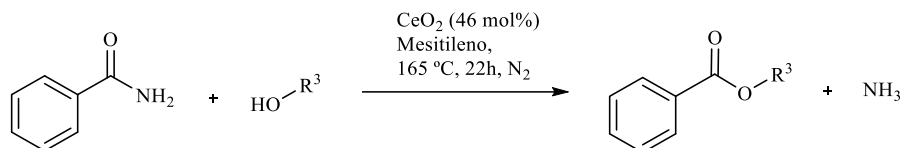


Figura 3. 24 Alcoholólisis de amidas primarias catalizada por óxido de cerio.

El óxido de cerio se caracteriza por sus propiedades redox y sus centros de Lewis ácidos débiles y básicos fuertes, careciente de sitios ácido-base de Brönsted.⁹² En la alcoholólisis de amidas primarias,⁹¹ es un catalizador heterogéneo reusable tras un simple lavado con acetona y una reactivación a 90 °C durante 1 h. Su actividad catalítica se mantiene sin pérdidas significativas durante cuatro usos consecutivos y se recupera en los siguientes mediante una calcinación a 600 °C del catalizador. Además, la reacción también se llevó a cabo exitosamente a gran escala, con menor carga catalítica.

El mecanismo de la reacción⁹³ fue elucidado apoyándose en la teoría funcional de la densidad (DFT), mediciones *in situ* de FT-IR y estudios catalíticos. Las etapas del ciclo catalítico se resumen en las siguientes (**Fig. 3. 25**):

- Adsorción del alcohol y generación de la especie alcóxido y protones en la superficie del óxido promovido por sus centros ácidos de Lewis. La disociación de los protones genera sitios con acidez de Brönsted.
- Adsorción disociativa de la amida. La amida se adsorbe sobre el sólido a través de pares de ácido-base de Lewis. El oxígeno del carbonilo de la amida se enlaza con los átomos de cerio (sitios con acidez de Lewis). Entonces, se produce el ataque nucleófilo del oxígeno de la red (centro de Lewis básico) sobre el carbono amidico para formar un intermedio tetraédrico, que debilita el enlace C-N.

Esto facilita la disociación de la amina, asistida por su protonación (a través de los centros de Brönsted generados). Se libera NH_3 y se forma una especie carboxilato en la superficie del material.

- Ataque nucleófilo del alcóxido a la especie de carboxilato, formando el éster. Finalmente, se libera el éster anclado al sólido y se regenera superficie del óxido. El ataque directo del alcóxido sobre la amida adsorbida no se produce porque es un proceso altamente endotérmico.

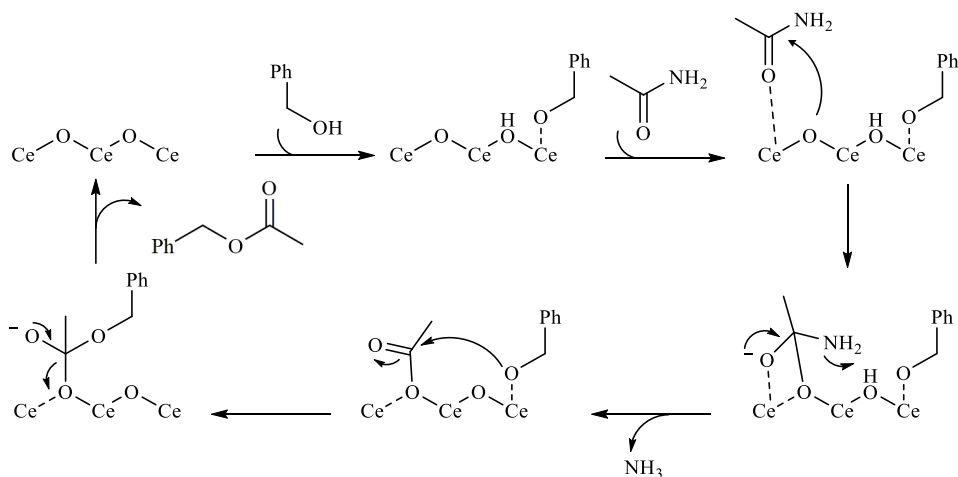


Figura 3. 25 Mecanismo de reacción para la esterificación de acetamida con bencilalcohol catalizada por óxido de cerio.

Al tiempo de la publicación descrita previamente, en 2014, F. Yuan y colaboradores⁹⁴ demostraron que el MOF de Cu (II) con ligandos orgánicos tridentados, BTC⁻³, (HKUST-1) posee una actividad mímica a la de la enzima tripsina para la hidrólisis de la albúmina de suero bovino (BSA) y la caseína. Este catalizador heterogéneo inicialmente lixivia una gran cantidad de Cu (II), pero en las condiciones de reacción (tampón borónico y proteína BSA) se produce una modificación estructural que lo estabiliza y permite su reutilización hasta en 10 usos con buena actividad proteolítica. El mecanismo de reacción aún no ha sido investigado detalladamente.

Anteriormente, T. N. Parac-Vogt y colaboradores ya habían indagando en la hidrólisis de péptidos no activados catalizada por complejos de polioxometalato sustituidos con

metales (POMs).⁹⁵ Estos complejos son agregados aniónicos formados por oxígeno y metales de transición en su estado de oxidación más alto, cuyas propiedades se pueden ajustar introduciendo iones lantánido u otros metales de transición. La catálisis con POMs en la hidrólisis de oligopéptidos se ha analizado considerablemente, demostrando que los POMs sustituidos con Zr (IV) son los que mayor actividad catalítica presentan.⁹⁶ El Zr (IV) se caracteriza por su oxofilia, su capacidad para formar complejos con altos números de coordinación, su geometría flexible y su labilidad cinética, además de poseer unas características ácido-base concretas.⁹⁷

El mecanismo de la hidrólisis de dipéptidos catalizada por POM de Zr (IV) ha sido ampliamente estudiado.⁹⁶ En medio acuoso, se forman complejos hidrolíticamente activos de Zr (IV) con un solo centro catalítico. Como cada dipéptido en concreto presenta unas características electrónicas determinadas, cada uno de ellos presentará un comportamiento de coordinación particular. Por ejemplo, el dipéptido glicilglicina (Gly-Gly) (**Fig. 3. 26**) se coordina tanto por el nitrógeno de la amina terminal como por el oxígeno del enlace peptídico al centro Zr (IV). Entonces, una molécula de agua ataca nucleofílicamente al carbono de este enlace péptico asistido por el extremo carboxilato libre. El extremo C-terminal (con el grupo carboxilato) de otro dipéptido se une también a este centro Zr (IV) de forma monodentada para acelerar la reacción. Aunque esta catálisis es homogénea y presenta problemas de purificación del producto, inspiró el estudio de la hidrólisis de péptidos catalizada por estructuras heterogéneas basadas en Zr (IV).

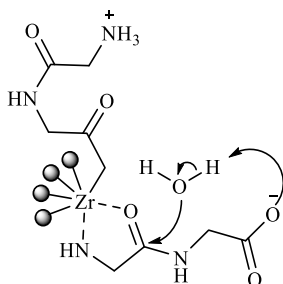


Figura 3. 26 Mecanismo de reacción en la hidrólisis de Gly-Gly catalizada por un POM sustituido con Zr (IV).

En 2018, cuando este mismo grupo de investigación⁹⁸ publicó su análisis de la hidrólisis del enlace peptídico en una serie de dipéptidos (como la Gly-Gly (**Fig. 3. 27**)) e, incluso, en la proteína de lisozima de la clara de huevo de gallina catalizada por el MOF-808 de Zr (IV) a pH 7,4 y 60 °C. Este sólido es un catalizador heterogéneo, con una reusabilidad de hasta cinco ciclos, tras ser lavado con etanol o metanol y realizar una activación previa a 150 °C en cada uno de ellos.

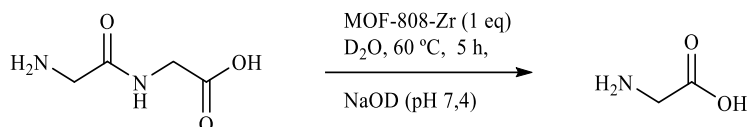


Figura 3. 27 Hidrólisis del dipéptido Gly-Gly catalizada por el MOF-808 de Zr (IV).

El mecanismo de reacción propuesto para la hidrólisis de Gly-Gly,⁹⁸ promovida por MOF-808-Zr, está basado en un estudio cuántico detallado con métodos computacionales y en el estudio experimental realizado. T. N. Parac-Vogt y colaboradores postularon que el dipéptido Gly-Gly (**Fig. 3. 28**) se une a dos centros Zr (IV) del núcleo $[Zr_6O_8]$ del MOF-808 a través del átomo de oxígeno del grupo amida y el extremo N-terminal, al igual que en la coordinación bidentada del dipéptido con los POMs sustituidos con Zr (IV). Esta unión desestabiliza el enlace peptídico y favorece el ataque nucleófilo del agua. En verdad, se produce una competencia entre diferentes modos de unión de la Gly-Gly con el centro catalítico en los núcleos Zr (IV), pero solamente la coordinación descrita activa el enlace amida y fomenta la hidrólisis. La interacción de las cadenas de los aminoácidos con los ligandos del MOF también intervienen en la aceleración de la reacción. Por ejemplo, los dipéptidos pequeños e hidrófilos se hidrolizan más rápido que aquellos con residuos voluminosos e hidrofóbicos.

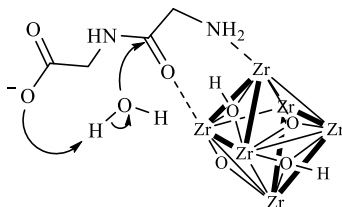


Figura 3. 28 Modo de activación del enlace peptídico en la hidrólisis por catálisis vía MOF-808-Zr.

3.2. Resultados y discusión.

En esta tesis doctoral, y con los antecedentes comentados en la introducción de este capítulo, se destaca la importancia de la escisión del enlace amida tanto en moléculas discretas como en péptidos. Dado el bagaje de nuestro grupo de investigación en la química de los MOFs, se ha abordado la esterificación de amidas catalizada por sólidos tipo MOF basados en zirconio, hafnio y cerio de diferentes series. En general, los MOFs del grupo 4 poseen características similares y han demostrado buena estabilidad térmica, química y mecánica en comparación con MOFs basados en elementos metálicos de otros grupos.⁹⁹ Además, el MOF-808-Zr ya ha demostrado su eficacia en la hidrólisis de péptidos y proteínas.⁹⁸ Por su parte, aunque los MOFs de cerio no han sido tan ampliamente estudiados,^{100,101,102} dados los precedentes de este elemento metálico en la esterificación de amida, su ensayo parece interesante.

Con el fin de obtener una amplia variabilidad de catalizadores, se han preparado tres series de MOFs con diferentes estructuras tipo (MOF-808, UiO-66 y MOF-801) de los elementos metálicos seleccionados. Estas familias se distinguen en el ligando orgánico de unión, que genera diferentes redes cristalinas con formas y tamaños de poro diversos, como se vio en la introducción general.^{103,104} En resumen, los MOFs-808 se preparan a partir del ligando tridentado ácido trimésico (H_2BTC) y poseen una estructura topología spn, que genera huecos tipo adamantano y espacios tetraédricos. La estructura de la serie UiO-66 se sustenta en el ligando bidentado ácido tereftálico (H_2BDC), con una topología cúbica centrada en las caras (fcc), que crea huecos tetraédricos y espacios octaédricos. Finalmente, los MOFs-801, formados con el ligando bidentado ácido fumárico (H_2FA), presentan la misma red topológica con espacios intersticiales iguales que los de la serie UiO-66 (**Fig. 3. 29, Tabla 3. 1**).

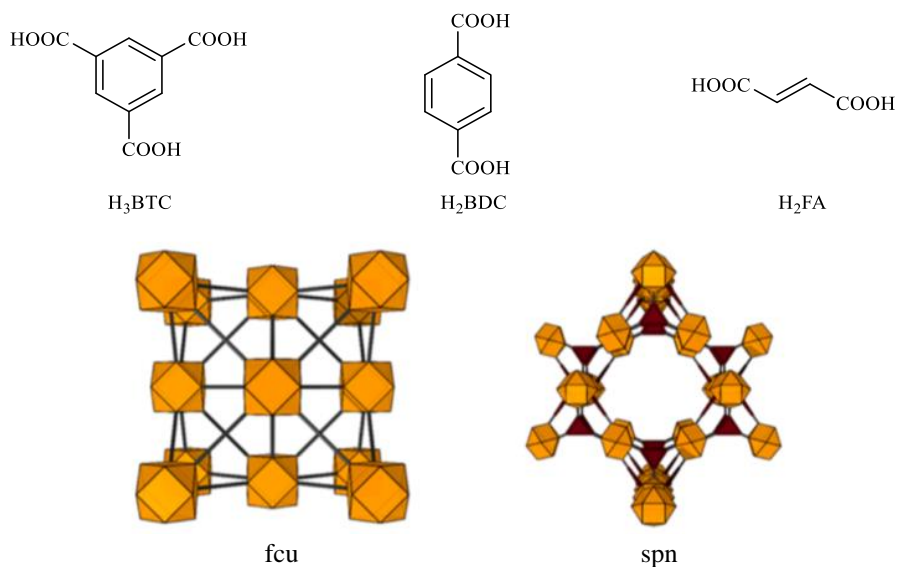


Figura 3. 29 Ligandos orgánicos de los MOFs descritos y sus redes topológicas (Copyright 2017 American Chemical Society¹⁰¹).

Tabla 3. 1 Características estructurales de las diferentes familias de MOFs.

MOF	Fórmula molecular	Topología		Morfología del hueco
		Estructura cristalina	Número de coordinación	
MOF-808	$\text{M}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{BTC})_2(\text{HCOO})_6$	spn	(3,6)	Tipo adamantano y tetraédrico
UiO-66	$\text{M}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{BDC})_{12}$	fcc	12	Octaédrico y tetraédrico
MOF-801	$\text{M}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{FA})_{12}$	fcc	12	Octaédrico y tetraédrico

En bibliografía, se han registrado las propiedades concretas para cada uno de estos MOFs (**Tabla 3. 2**). Se observa que el MOF-808-Zr posee un área superficial BET superior y un mayor volumen y diámetro de poro que el UiO-66-Zr y el MOF-801-Zr. Y, a su vez, el UiO-66-Zr, mayor que la del MOF-801-Zr.

Tabla 3. 2 Propiedades texturales bibliográficas de la serie de MOFs de Zr (IV).

MOF	S _{BET} (m ² /g)	V _{t poro} (cm ³ /g)	D _{poro} (Å)
MOF-808-Zr ¹⁰⁵	1606	0,84	18,4; 4,8
UiO-66-Zr ¹⁰³	1290	0,49	8,4; 7,4
MOF-801-Zr ¹⁰³	990	0,45	7,4; 5,6-4,8

En general, la actividad catalítica de los MOFs depende de sus características estructurales y de su núcleo metálico. Los clústeres metálicos, modulados por los ligandos, conforman los centros ácidos y básicos y la red tridimensional crea huecos confinados, que pueden dirigir la reactividad de las moléculas por impedimento estérico. Además, en la síntesis modular, el modulador empleado influye en el grado de defectos generados en el material, es decir, en la formación de nuevos centros con acidez de Lewis. Por ello, la estrategia sintética empleada en esta tesis ha sido la misma para todos los sólidos. De esta forma, se anticipa un efecto similar de la molécula moduladora en la generación de defectos similar en cada material y se puede comparar la actividad catalítica en función de la naturaleza del MOF. Por otro lado, el MOF-808 se ha preparado en dos proporciones de metal-ligando (3:1 y 1:1), con objeto de promover la formación de un mayor número de defectos al disminuir la proporción de ligando frente al metal. En todos los casos, la preparación del MOF se lleva a cabo tal y como se describe en la sección experimental (*sección 3.4.1*): mediante la disolución de la sal correspondiente con el ligando orgánico oportuno en la mezcla DMF/HCOOH (este último utilizado como modulador) a alta temperatura durante un tiempo concreto para cada uno de ellos.

3.2.1. Caracterización de los sólidos tipo MOF empleados como catalizadores.

Se realiza una caracterización de los sólidos tipo MOF preparados empleando varias técnicas instrumentales. Este estudio permite conocer la composición química, la estabilidad y las propiedades estructurales y texturales de cada material. Estos análisis se llevan a cabo tras la activación del material, por activación a 150 °C en alto vacío, durante aproximadamente 1,5 h.

3.2.1.1 Composición química y estabilidad térmica de los MOFs.

La composición química de los diferentes MOFs se ha determinado mediante el análisis elemental, la espectroscopia de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-AES, *Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy*), la espectroscopia de infrarrojos, la resonancia magnética nuclear y el análisis termogravimétrico.

Análisis elemental y del elemento metálico mediante ICP-AES.

Estos análisis facilitan la composición química elemental de los diferentes materiales en tanto por ciento en peso (**Tabla 3. 3**). El análisis químico CHN muestra un porcentaje muy bajo o nulo de nitrógeno, lo que indica que el disolvente (DMF) ha sido eliminado prácticamente en su totalidad. El análisis por ICP-AES proporciona el porcentaje del elemento metálico, que se considera el centro catalítico para la esterificación de amidas. Este dato permite calcular el número de equivalentes de catalizador en cada reacción experimental.

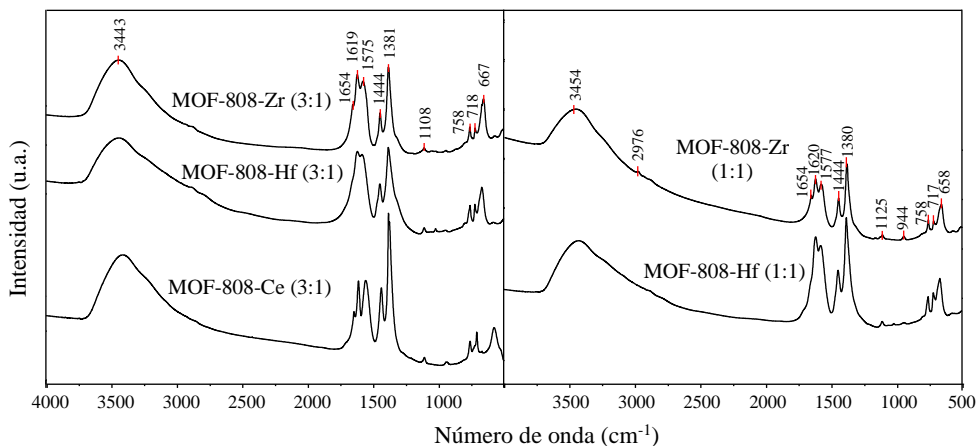
Tabla 3. 3 Análisis elemental químico de los MOFs.

MOF	C (%m)	H (%m)	N (%m)	M ^a (%m)	M/S ^b (mmol/g)	C. Org. (%m)	
						CHN ^c	TGA ^d
MOF-808-Zr (3:1)	19,4	1,8	0,9	28	3,1	22,1	35
MOF-808-Zr (1:1)	21,4	3,0	0,7	34	3,7	25,1	30
MOF-808-Hf (3:1)	13,8	1,8	1,2	38	2,1	16,8	29
MOF-808-Hf (1:1)	18,1	1,7	1,2	48	2,7	21	29
MOF-808-Ce (3:1)	18,7	1,9	0,8	42	3,0	21,4	29
UiO-66-Zr	25,9	2,6	0	27	3,0	28,5	42
UiO-66-Hf	17,6	2,6	0	41	2,3	20,2	29
MOF-801-Zr	14,7	3,4	0	34	3,7	18,1	39
MOF-801-Hf	14,5	2,6	1,3	38	2,1	18,4	25

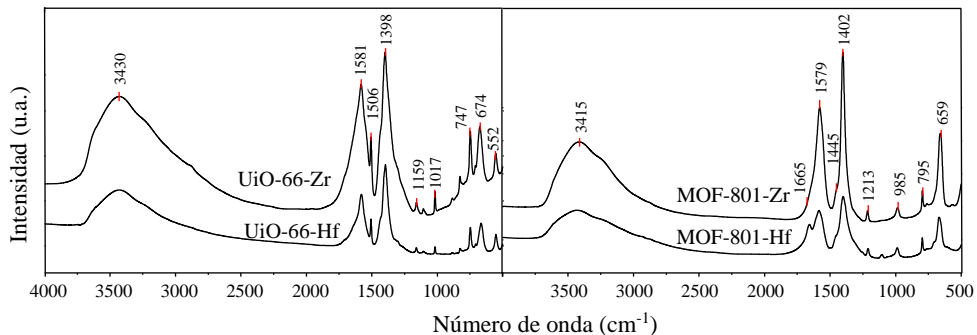
^aDeterminado por análisis ICP-AES; ^bMetal/Sólido (mol de metal/g total del sólido); ^cContenido orgánico (C. Org.) calculado mediante análisis elemental CHN; ^dContenido orgánico (C. Org.) determinado mediante análisis termogravimétrico (bajo atmósfera de aire) sin tener en cuenta la cantidad de agua de hidratación.

Análisis del espectro de infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR).

En los espectros de FT-IR (**Graf. 3. 1 y Graf. 3. 2**) se aprecian las señales características del ligando orgánico y de la unión de éste con el elemento metálico. También es posible visualizar las señales relacionadas con las moléculas del modulador ancladas sobre el clúster metálico.



Gráfica 3. 1 Espectros de FT-IR para la serie de MOFs-808.



Gráfica 3. 2 Espectros de FT-IR de cada uno de los MOFs de la serie UiO-66 y MOF-801.

Los espectros de FT-IR de cada serie de MOFs son muy parecidos entre sí. La señal de vibración del enlace Hf-O aparece a n° de onda similares a la señal de vibración del enlace Zr-O, en torno a $750\text{-}600\text{ cm}^{-1}$.^{106,107,108} La señal a 3440 cm^{-1} corresponde a la vibración de los grupos O-H de los clústeres metálicos. Para el

MOF-801-Zr, las señales a 1579 y 1402 cm^{-1} corresponden a la vibración de tensión simétrica y antisimétrica del enlace C-O de los grupos carboxilato.¹⁰⁹ Estas señales se observan en todos los espectros, aunque ligeramente desplazadas. Por ejemplo, para el MOF-808-Zr (3:1) se encuentran a 1575 y 1381 cm^{-1} . En los MOFs-808-Zr, se aprecia como la intensidad relativa de estas señales respecto a la señal a 1380 cm^{-1} es menor para el MOF-808-Zr (1:1) que para el MOF-808-Zr (3:1), indicando el mayor número de ligandos en este último.^{108,110,111} En ninguno de los espectros aparece la señal correspondiente al grupo -COOH sin coordinar del ligando, que se localizaría a 1715 cm^{-1} .¹¹¹ Finalmente, las señales en el espectro del MOF-808-Zr a 1619 y 1444 cm^{-1} pueden corresponder a la vibración de los enlaces C=C y C-H del anillo aromático de los ligandos¹¹⁰ y la señal a 1654 cm^{-1} se puede asignar a la vibración del enlace C=O de la DMF residual en el material.¹⁰¹

Análisis por resonancia magnética nuclear con rotación de ángulo mágico y polarización cruzada (CP/MAS RMN).

La fracción orgánica de los MOFs de Zr (IV) se estudia por ^{13}C CP/MAS RMN (Fig. 3.30 y Fig. 3.31). En todos ellos, se aprecian las señales relativas a los carbonos aromáticos (o del doble enlace (FA)) en torno a 130 ppm y las señales de los C de los grupos carboxilato del ligando sobre 160 ppm. La señal del carbono del modulador (HCOOH) aparece a 170 ppm. En los espectros de los MOFs-808-Zr se observa la presencia residual de DMF (señal de los metilos a 35 ppm aproximadamente).

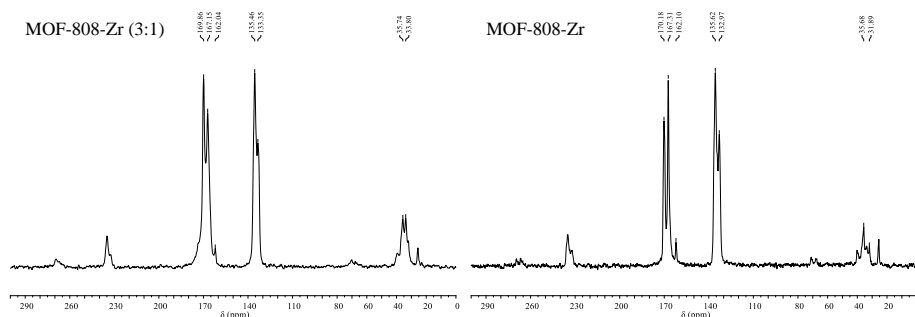


Figura 3. 30 Espectros ^{13}C CP/MAS RMN (101 MHz) de los MOFs-808-Zr.

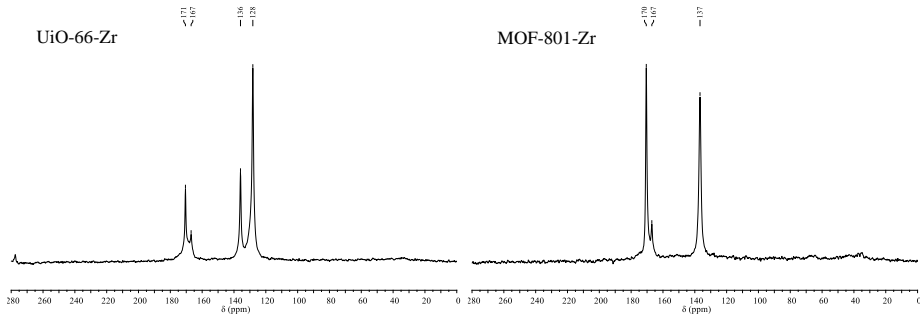
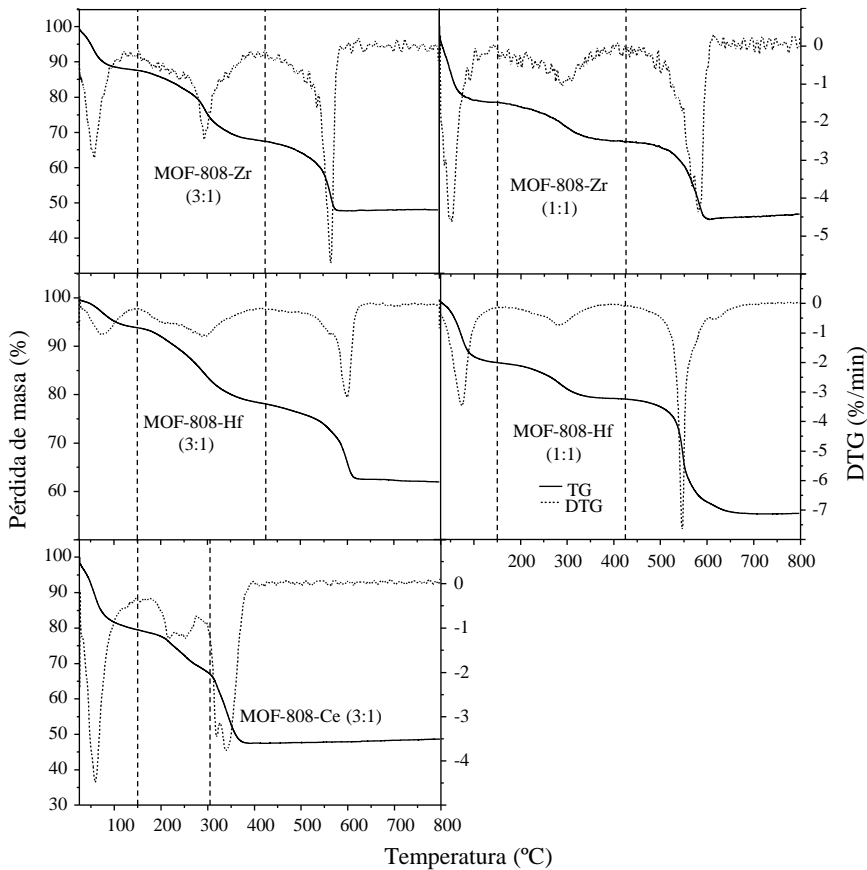


Figura 3.31 Espectros ^{13}C CP/MAS RMN (101 MHz) del UiO-66-Zr y MOF-808-Zr.

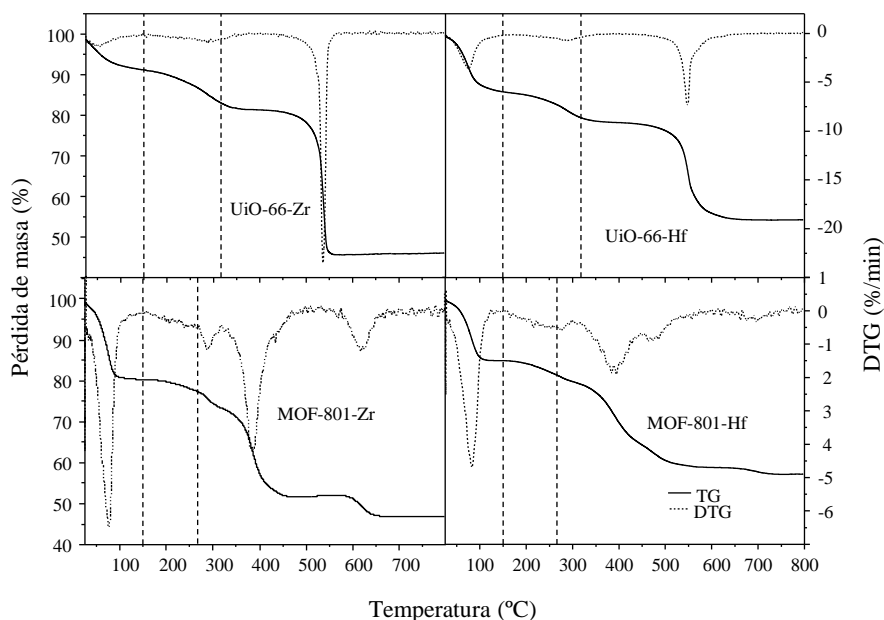
Análisis termogravimétrico (TGA-DTG).



Gráfica 3.3 Perfiles termogravimétrico (bajo atmósfera de aire) de los MOFs-808.

Las curvas termogravimétricas describen la estabilidad térmica de los materiales bajo una atmósfera determinada. En las **Graf. 3. 3** para la serie MOF-808 y **Graf. 3. 4** para las series UiO-66 y MOF-801, se muestran los perfiles termogravimétricos (obtenidos bajo atmósfera de aire). A pesar de las diferencias encontradas entre ellos, se identifican tres regiones, ya descritas en bibliografía:^{111,105}

- Región I (entre 25 °C y 150 °C): se asigna a la pérdida de agua y disolventes. En los perfiles termogravimétricos se aprecia que la cantidad de agua fisisorbida en los sólidos es mínima después del tratamiento térmico al que éstos fueron sometidos (110 °C durante 1,5 h a alto vacío).
- Región II (entre 150 °C y 250-450 °C): se atribuye a la eliminación del modulador, del disolvente residual y la deshidroxilación de los clústeres metálicos.



Gráfica 3. 4 Perfiles termogravimétrico (bajo atmósfera de aire) de los MOFs-801 y UiOs-66.

La serie MOFs-808, excepto el MOF-808-Ce (3:1), muestra estabilidad térmica hasta 450 °C, sin diferencias notables debidas al elemento metálico. En el caso del MOF-808-Ce (3:1), el ligando estructural comienza a perderse a los 300 °C. Para las series de UiO-66 y MOF-801, la estabilidad térmica alcanza alrededor de 300 °C y 250 °C, respectivamente.

- Región III (> 250-400 °C aproximadamente hasta 800 °C): comienza la descomposición térmica de los MOFs, hasta formarse el óxido metálico (MO₂) por la eliminación de los ligandos.

La determinación de la cantidad estequiométrica de ácido fórmico o DMF presente en la muestra es difícil mediante el análisis termogravimétrico porque estas pérdidas se producen simultáneamente. Sin embargo, el último tramo descrito (la región III) permite conocer el número de ligandos orgánicos por fórmula molecular de cada catalizador.^{112,113,114,115} Para ello, se normaliza el porcentaje TGA del residuo sólido (MO₂: ZrO₂ o HfO₂) que queda después de ser calcinado a 800 °C en cada perfil. Entonces, se aplican las siguientes fórmulas, cuyos resultados se muestran en **Tabla 3. 4**:

$$La = \frac{TGA - 100 + k}{pm}; NL = \frac{Nt * La}{Lt}; Df = Nt - NL \quad Ec. 1; Ec. 2; Ec. 3$$

Siendo *La*, cantidad (mol) de ligando determinada por TGA (normalizado a 100 g de MO₂); *TGA*, pérdida de masa del ligando determinada en la curva termogravimétrica (normalizada a 100 g de MO₂); *k*, diferencia de masa entre MO₂ y MO₄(OH)₄ (normalizada a 100 g de MO₂); *pm*, peso molecular del ligando; *NL*, número de ligandos por núcleo M₆; *Nt*, número teórico de ligandos por núcleo M₆, *Lt*, cantidad teórica (mol) de ligando correspondiente para el peso normalizado de 100 g de residuo de MO₂; *Df*, defectos de ligandos en cada núcleo M₆. (Tratamiento matemático detallado en la sección 3.5.2. del Anexo I).

En general, los MOFs-808 (3:1) presentan más defectos que los MOFs-808 (1:1) en su estructura. Es decir, el número de ligandos en la estructura es menor cuando se

disminuye la proporción de ligando durante la preparación del material, aunque este descenso no es proporcional al porcentaje de ligando reducido en la mezcla reactiva. Estos defectos en la estructura implican la ausencia de ligandos orgánicos y, con ello, la descompensación de cargas en el clúster metálico. Sin embargo, la neutralidad de la estructura debe garantizarse, por lo tanto, esta carga se debe contrarrestar con grupos hidroxilo procedentes del agua o con aniones formiato del modulador empleado. Estos puntos suponen posibles centros reactivos, debido a la labilidad del anión formiato. En conclusión, este mayor número de defectos en la estructura podría suponer un incremento en el número de centros catalíticos accesibles. En las series UiO-66 y MOF-801 el número de ligandos es mayor que en la serie MOF-808, lo que implica menor número de defectos y menor número posibles centros catalíticos.

Tabla 3. 4 Estudio de los ligandos y defectos por fórmula molecular en los MOFs.

	Formula*	NL	Df
MOF-808-Zr (3:1)	Zr ₆ O ₆ (BTC) ₂	1,7	0,3
MOF-808-Zr (1:1)	Zr ₆ O ₆ (BTC) ₂	1,9	0,1
MOF-808-Hf (3:1)	Hf ₆ O ₆ (BTC) ₂	1,9	0,1
MOF-808-Hf (1:1)	Hf ₆ O ₆ (BTC) ₂	2,8	-0,8
MOF-808-Ce (3:1)	Ce ₆ O ₆ (BTC) ₂	1,6	0,4
UiO-66-Zr	Zr ₆ O ₆ (BDC) ₆	4	2
UiO-66-Hf	Hf ₆ O ₆ (BDC) ₆	3,9	2,1
MOF-801-Zr	Zr ₆ O ₆ (FA) ₆	4,7	1,3
MOF-801-Hf	Hf ₆ O ₆ (FA) ₆	5,2	0,8

*Fórmula molecular tras la dehidroxilación, la eliminación del disolvente y del ácido fórmico; NL, ligandos por unidad de formula molecular; Df, defectos por unidad de formula molecular.

3.2.1.2 Propiedades estructurales y texturales de los MOFs.

Las propiedades estructurales y texturales vienen definidas por la cristalinidad, la morfología y la estructura porosa. Estas características se analizan por las técnicas de difracción de rayos X en polvo (DRXP), microscopia electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM) y por el análisis de las isothermas de adsorción-desorción de N₂.

Cristalinidad y morfología.

El cotejo de los patrones de DRXP de estos materiales (**Graf. 3. 19, Graf. 3. 20, Graf. 3. 21, Graf. 3. 22, Graf. 3. 23, Graf. 3. 24, Graf. 3. 25, Graf. 3. 26 y Graf. 3. 27** del *sección 3.5.1* del Anexo I de este capítulo) con los difractogramas de estos MOFs descritos en bibliografía corrobora la estructura cristalina de los MOFs preparados.¹⁰³ En general, todos los sólidos muestran una alta cristalinidad, excepto el MOF-808-Hf (3:1) y MOF-808-Ce (3:1).

Las imágenes FESEM de MOF-808-Zr (3:1), MOF-808-Zr, MOF-808-Hf (3:1), UiO-66-Zr y MOF-801-Zr muestran morfologías parecidas, excepto para el MOF-808-Ce (3:1) (**Fig. 3. 32**). Los sólidos muestran cristales octaédricos interpenetrados de tamaño similar. Aunque el tamaño de los cristales MOF-808-Hf (3:1) parece ligeramente mayor que los demás y los de MOF-801-Zr son los más pequeños de este grupo. El MOF-808-Ce (3:1) presenta una alta cantidad de material amorfo.

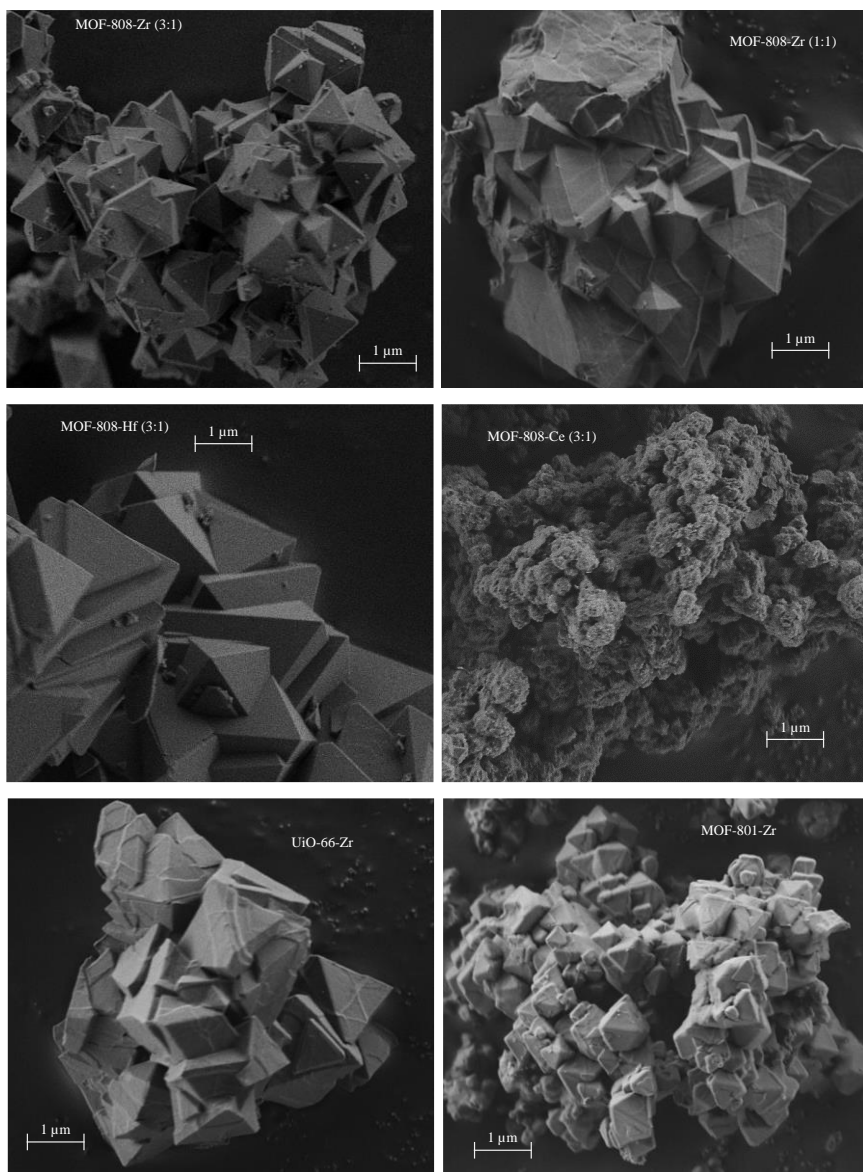
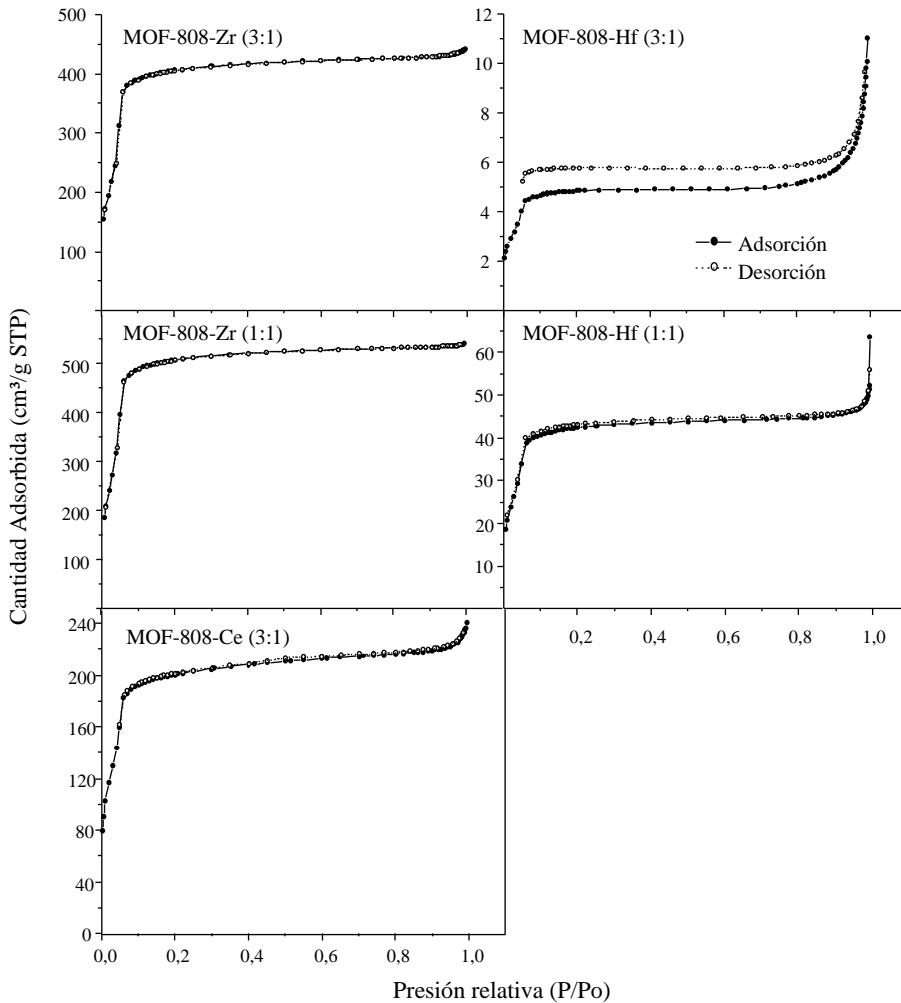


Figura 3. 32 Imágenes FESEM de MOF-808-Zr (3:1), MOF-808-Zr (1:1), MOF-808-Hf (3:1), MOF-808-Ce (3:1), UiO-66-Zr y MOF-801-Zr.

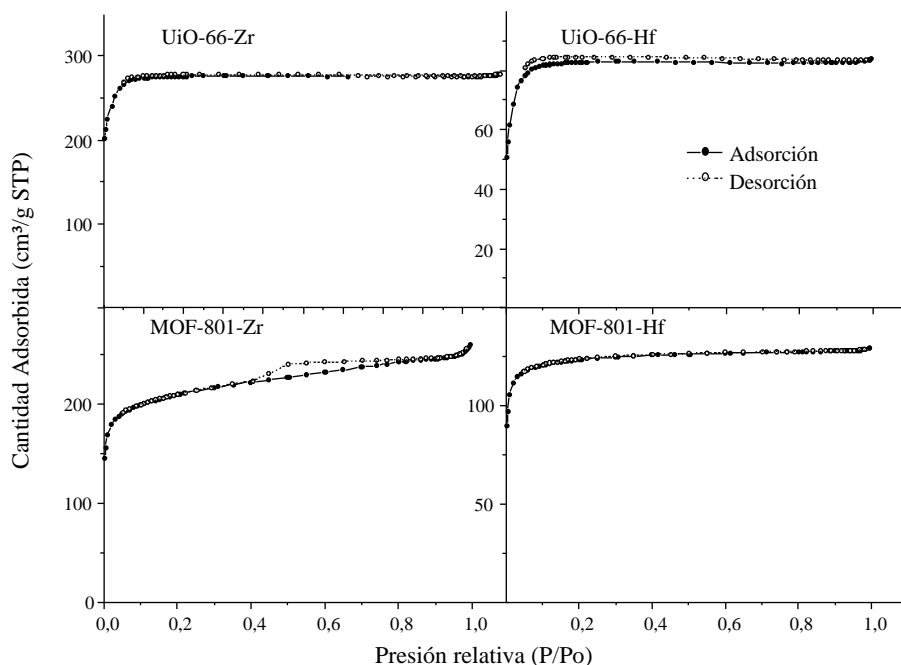
Estructura porosa. Análisis del área superficial específica mediante las isothermas de adsorción-desorción de N₂ y el método BET.



Gráfica 3. 5 Isothermas de adsorción-desorción de N₂ para los MOFs de la serie MOF-808.

Las isothermas de adsorción-desorción de N₂ aportan información sobre la porosidad del sólido según la clasificación definida por la IUPAC.¹¹⁶ En las **Graf. 3. 5** y **Graf. 3. 6** se representan las isothermas de adsorción-desorción de N₂ para los MOFs preparados. En general, las curvas de las isothermas son de tipo I, las cuales se asignan a sólidos

microporosos. Algunas de los materiales presentan ciclos de histéresis, que se relacionan con la geometría del poro en particular. La IUPAC también ha establecido una clasificación para los ciclos de histéresis. La isoterma del MOF-808-Hf (1:1), el MOF-808-Ce (3:1), el MOF-801-Hf y la serie UiO-66 presenta una histéresis de tipo H4, relacionada con el llenado de los poros en materiales microporosos. Durante la evaporación capilar en la desorción, los poros se pueden bloquear provocando que el ciclo de adsorción-desorción no sea reversible y generando el ciclo de histéresis. El MOF-801-Zr exhibe una histéresis de tipo H2, asociada a sólidos con cavidades interconectadas por cuellos estrechos.¹¹⁶ En la isoterma del MOF-808-Hf (3:1), se observa una aparente histéresis debida a la baja área superficial de este material.



Gráfica 3. 6 Isotermas de adsorción-desorción de N₂ para los MOFs de la serie MOF-801 y UiO-66.

Las áreas superficiales para los sólidos preparados se han calculado aplicando el método de la teoría BET con el criterio de Rouquerol.^{117,118} En la **Tabla 3. 5** se muestran el área superficial BET y el volumen total de poro calculado para cada uno de los sólidos

preparados en esta tesis junto con los datos recogidos en bibliografía. En general, los MOFs-Zr presentan un área superficial mayor que sus análogos de Hf. Para la serie MOF-808, la diferencia es considerable: en los MOFs-808-Zr ronda los 1200 m²/g mientras que en los MOFs-808-Hf no supera los 150 m²/g. Por su lado, el MOF-808-Ce (3:1) presenta un área superficial de 907 m²/g, un valor ligeramente menor que para los MOFs-808-Zr, pero comparable con ellos. El área superficial del UiO-66-Zr y MOF-801-Zr es 1115 m²/g y 791 m²/g, respectivamente. Este descenso relativo es coherente: los materiales comparten la misma red topológica, pero formada por diferentes ligandos orgánicos. (El ligando BDC de los UiOs-66 tiene una mayor longitud que el FA de los MOFs-801). Sin embargo, en los MOFs-Hf está tendencia se invierte: los MOFs-808-Hf tienen menor área que el UiO-66-Hf y éste, mayor que el MOF-801-Hf. En conjunto, las áreas superficiales y el volumen total de poro calculada para los materiales preparados es comparable con los datos encontrados en bibliografía, a excepción de los MOFs-808-Hf donde estos valores difieren.

Tabla 3. 5 Área superficial y volumen total de poro para cada uno de los sólidos preparados.

MOF	Experimental				En bibliografía	
	S _{BET} ^a (m ² /g)	S _{micro} ^b (m ² /g)	S _{ext} ^c (m ² /g)	V _{t poro} (cm ³ /g)	S _{BET} (m ² /g)	V _{t poro} (cm ³ /g)
MOF-808-Zr (3:1)	1110	1053	57	0,62	-	-
MOF-808-Zr (1:1)	1276	1197	70	0,78	1606 ¹⁰⁵	0,84 ¹⁰⁵
MOF-808-Hf (3:1)	27	27	0	0,007	-	-
MOF-808-Hf (1:1)	134	128	6	0,065	458 ¹¹⁹	0,3 ¹¹⁹
MOF-808-Ce (3:1)	958	913	58	0,3	1725 ^{d,101}	0,62 ^{d,101}
UiO-66-Zr	1115	1115	0	0,43	1290 ¹⁰³	0,49 ¹⁰³
UiO-66-Hf	331	331	0	0,13	584 ¹¹⁹	0,45 ¹¹⁹
MOF-801-Zr	791	560	231	0,3	990 ¹⁰³	0,45 ¹⁰³
MOF-801-Hf	494	414	81	0,19	-	-

^aÁrea superficial calculada por el método BET con el criterio de Rouquerol. ^bÁrea de microporo calculada por el método de t-plot. ^cSuperficie externa determinada por diferencia. El MOF-808 tiene un poro estructural de 2 nm, que está en el límite de los micro/mesoporo. En este caso, se han incluido en la determinación del área microporosa.

^dDatos referentes al MOF-808-Ce (1:1).

3.2.1.3 Propiedades ácido-base de los MOFs.

En general, la composición química en la superficie de los materiales suele diferir de la composición en el núcleo cristalino. Con este concepto en mente, se ha realizado un estudio de las propiedades ácido-base de los MOFs mediante la adsorción de una molécula sonda con carácter básico analizado por espectroscopia infrarroja (FT-IR). Esta técnica permite analizar la superficie del material, que es la interfaz con los sustratos.

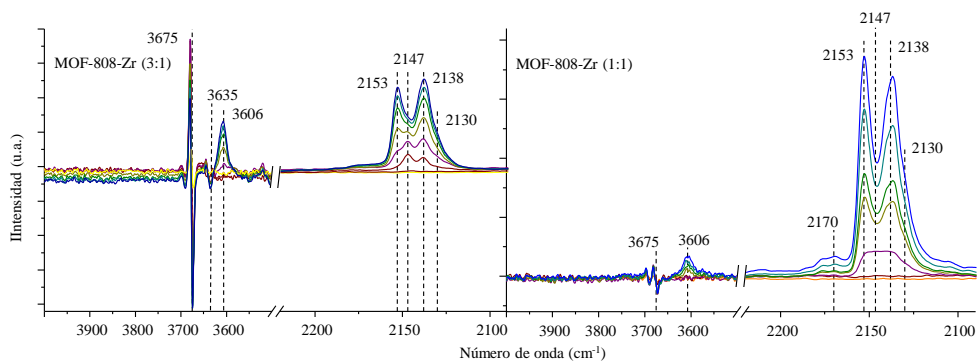
Anteriormente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la caracterización de los centros básicos del MOF-808 (1:1) de Zr y Hf por adsorción de la molécula sonda ácida (CDCl_3).¹¹⁹ Para el estudio de los centros ácidos, se ha elegido una molécula sonda bien establecida, como es el CO.^{120,121,122} Esta molécula es anfótera, aunque suele actuar como base. Tiene una basicidad débil que permite discriminar entre centros con acidez de Lewis o de Brönsted.

La frecuencia de vibración de las moléculas adsorbidas está condicionada por su entorno electrónico. Su quimisorción sobre el material se produce por formación de enlaces de puente de hidrógeno con grupos hidroxilo o por coordinación con los cationes coordinativamente insaturados (CUS). Estas interacciones suponen un cambio en el orden y la distancia de enlace, desplazando la frecuencia de vibración de su señal en función de la naturaleza y la fuerza del sitio. Para el CO, se produce una donación electrónica desde su orbital enlazante σ al sitio ácido en la superficie a la vez que una retrodonación de electrones desde el centro de adsorción al orbital antienlazante π^* . En conjunto, el enlace C-O se refuerza, lo que genera un efecto batocrómico en la señal de $\nu(\text{CO})$ pseudolíquida (2138 cm^{-1}).^{121,122} En el caso de los centros ácidos de Brönsted, este intercambio también afecta al enlace H-O, que se debilita, por lo que su banda sufre un efecto hipsocrómico.¹²³

En los experimentos realizados en este trabajo, se adsorbe la molécula sonda sobre una muestra del MOF a baja temperatura tras realizar un pretratamiento térmico. El CO se dosifica gradualmente hasta la saturación de los centros. Los espectros de FT-IR de los MOFs se registran *in situ* a diferentes presiones del gas y se referencian al espectro

de infrarrojos de la muestra del MOF prístino, anterior al inicio de la adsorción de la molécula sonda (es decir, se calculan los espectros diferencia).

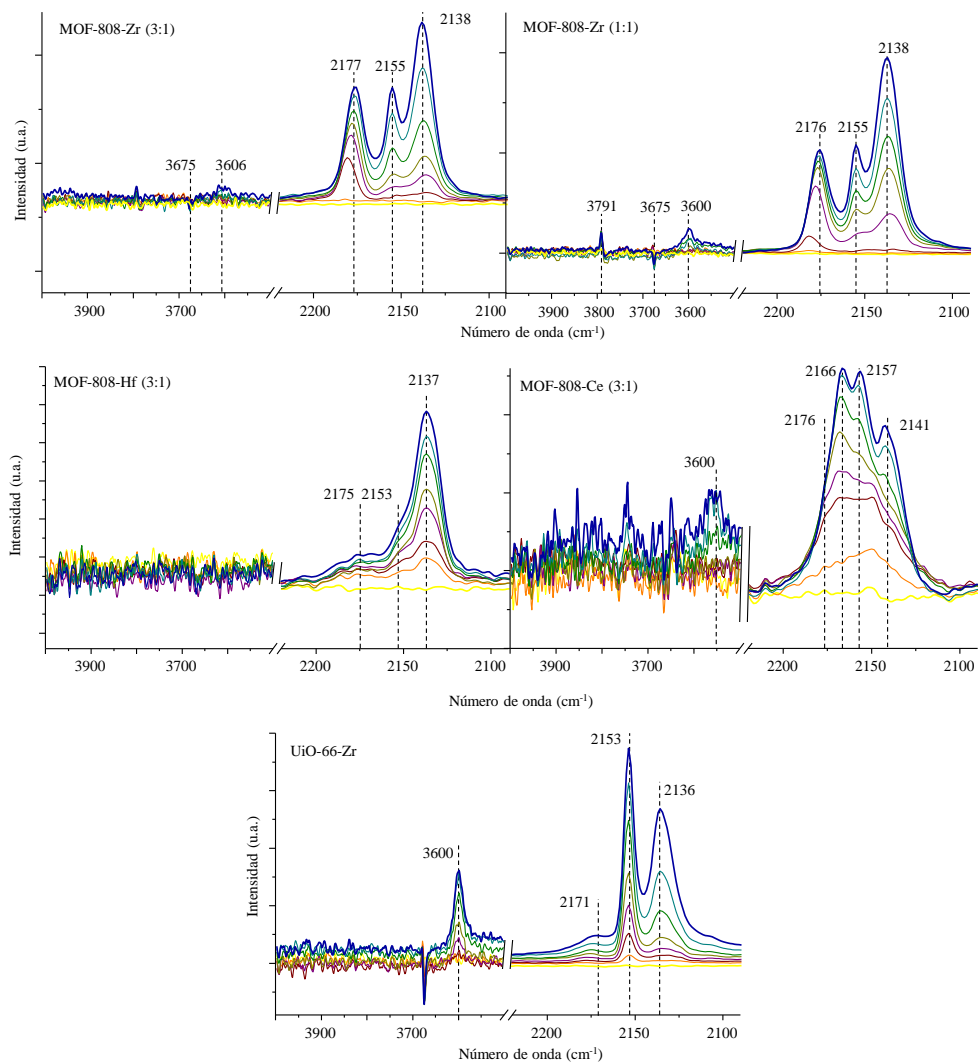
Con una activación inicial a 100 °C en alto vacío, se eliminan las moléculas de agua que hidratan la superficie del MOF y se adsorben para compensar parcialmente la insaturación coordinativa de los centros Zr provocada por la falta de ligandos.¹²⁴ En la **Graf. 3. 7**, se representa la secuencia de espectros de infrarrojo diferencia de la adsorción de CO sobre los MOFs-808-Zr (3:1) y (1:1) tras este pretratamiento a 100 °C, observándose varios máximos en la zona de absorción de la molécula sonda. Las señales a 2138 cm⁻¹ y 2130 cm⁻¹ se corresponden a la fisisorción de CO en los poros internos y externos respectivamente. Las bandas a 2153 y 2147 cm⁻¹ se asignan a dos tipos de centros Brönsted. Éstas aparecen asociadas a un desplazamiento de la banda de vibración de los hidroxilos. Se aprecian dos picos negativos con desplazamiento a 3675 y 3635 cm⁻¹ que se mueven hacia frecuencias más bajas respecto a 3606 cm⁻¹, correspondientes a grupos OH tridentado.^{124,125} Además, se intuye un hombro a 2170 cm⁻¹ relacionado con los sitios ácidos de Lewis en los dos materiales.



Gráfica 3. 7 Espectros de FT-IR diferencia de la adsorción de CO para los MOFs-808-Zr, con unpretratamiento a 100 °C.

Cuando se realiza un pretratamiento a una mayor temperatura, es posible producir la deshidroxilación de los clústeres de zirconio¹²⁶ y/o eliminar los ligandos del modulador.¹¹⁵ Con este objetivo, se calientan las muestras de los MOFs a 200 o 250 °C en alto

vacío, según en perfil termogravimétrico de cada material. Los espectros de FT-IR diferencia observados durante la adsorción de CO para los MOFs-808-Zr, MOF-808-Hf (3:1), MOF-808-Ce (3:1) y UiO-66-Zr son los mostrados en la **Graf. 3. 8**.



Gráfica 3. 8 Espectros de FT-IR diferencia de la adsorción de CO para los MOFs-808-Zr y MOF-808-Hf (3:1) con un pretratamiento a 250 °C y para el MOF-808-Ce (3:1) y UiO-66-Zr con un pretratamiento a 200 °C.

En la secuencia de espectros FT-IR diferencia para los MOFs-808-Zr se identifican cuatro bandas: a 2177 cm^{-1} (que se asigna a los centros con acidez de Lewis), a 2155 cm^{-1} (que corresponden a la interacción del CO con los centros con acidez de Brönsted), a 3600 cm^{-1} (está asociada con la segunda) y, finalmente, a 2138 cm^{-1} (relacionada con la fisisorción de CO). Por lo tanto, uno de los tipos de sitios ácidos de Brönsted se pierde con la deshidroxilación, generando los centros ácidos de Lewis. La interacción del CO con la muestra de MOF-808-Ce (3:1) da lugar a dos señales asignadas a los centros con acidez de Lewis (a 2171 y 2169 cm^{-1}) y una señal relacionada con los sitios ácidos de Brönsted (a 2153 cm^{-1} , aunque también puede deberse a la presencia de Ce (III)).^{127,128,129,130,131} Finalmente, en el UiO-66-Zr se identifica mayoritariamente centros ácidos de Brönsted (señal a 2153 cm^{-1}).

Bajo la hipótesis de que la absorbancia de la molécula sonda es proporcional a su concentración, las integrales de la deconvolución de las señales de vibración pueden correlacionarse directamente con el número de centros ácidos en el MOF.^{121,122} Entonces, la deconvolución de las bandas FT-IR a 2155 y 2177 cm^{-1} en el máximo de adsorción de CO permite determinar la cantidad relativa de centros ácidos de Lewis y de Brönsted para cada MOF (**Tabla 3. 6**, detalles de la deconvolución en la *sección 3.5.3* del Anexo D). De estos cálculos se puede concluir que el MOF-808-Zr (3:1) posee un número ligeramente mayor de centros ácidos que el MOF-808-Zr (1:1) para la fórmula deshidroxilada. En MOF-808-Hf (3:1), MOF-808-Ce (3:1) y UiO-66-Zr, la cantidad de centros ácidos es menor en comparación con los materiales de MOFs-808-Zr, lo que concuerda con el número de defectos determinado por termogravimetría.

Tabla 3. 6 Cantidad relativa del número de centros ácidos de Lewis y Brönsted.

Ácido	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	MOF-808-Zr (3:1)	MOF-808-Zr (1:1)	Relación
Lewis	2175	0,70	0,68	1,04
Brönsted	2155	0,50	0,47	1,05
Ácido	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Hf-MOF-808 (3:1)	Ce-MOF-808 (3:1)	Zr-UiO-66
Lewis	2175	0,073	0,15+0,09	0,09
Brönsted	2155	0,046	0,1	1,2

3.2.2. Actividad catalítica en la esterificación de amidas catalizada por MOFs.

3.2.2.1 Estudios preliminares.

Inicialmente, se realiza una prueba de concepto en las siguientes condiciones de reacción (**Fig. 3. 33**): 0,1 mmol de benzamida (**1a**) en n-butanol (0,5 M) a 150 °C durante 24 h catalizada con 42 mol% de Zr como MOF-808-Zr (3:1); obteniendo un 76 % de benzoato de butilo (**2a**).

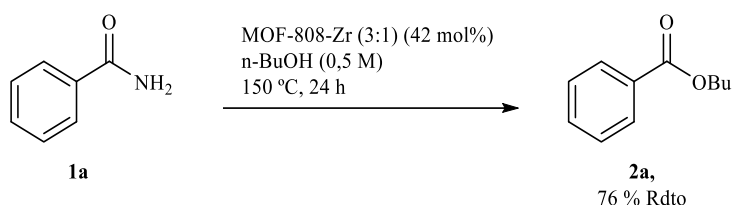
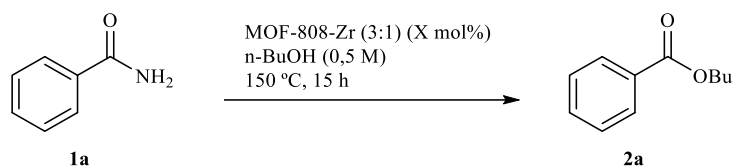


Figura 3. 33 Prueba de concepto para la esterificación de amidas catalizada por MOFs.

Dado su éxito, se procede a optimizar las condiciones experimentales de reacción (como son la carga catalítica, el disolvente y la dilución de los sustratos). En la **Tabla 3. 7** se muestra el análisis para la determinación de la carga catalítica más adecuada: se concluye que con 25 mol% de Zr (en el MOF) en 24 h se obtienen una alta conversión y un excelente rendimiento.

En la **Tabla 3. 8**, se exponen los resultados de conversión y rendimiento para la esterificación de benzamida en diferentes disolventes (como mesitileno, nitropropanol o benzonitrilo) y a diferentes diluciones en condiciones solvolíticas. Se comprueba que la reacción es más eficiente en n-butanol, con una concentración de 0,5 M, es decir, 22 equivalentes con respecto a la benzamida.

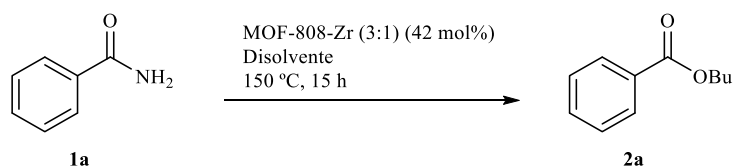
Tabla 3. 7 Optimización de la carga catalítica.



MOF-808-Zr (3:1) (mol%)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a
10 ^b	43	34
15	91	61
25	97	79
25 ^b	100	99
35	100	78

Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (X mol%), n-butanol (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C, 24 h. ^aEl rendimiento se ha determinado mediante cromatografía de gases, con n-dodecano (0,1 mmol) como patrón interno. ^bEn 24 h de reacción.

Tabla 3. 8 Optimización del uso de disolventes y su concentración en la reacción de la benzamida con n-butanol.



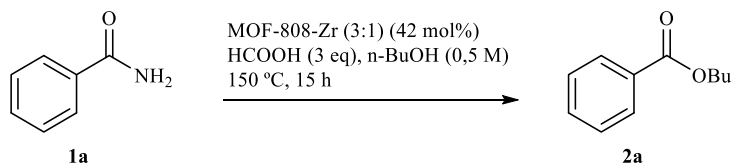
Disolvente (M) ^b	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	n-BuOH (M) ^c		
			C (%) ^a	Rdto (%) ^a	
Mesitileno (0,5 M)	46	24	1	71	52
Propanol-NO ₂ (2 M)	43	26	0,5	84	68
PhCN (2 M)	51	8	0,25	87	64
			0,125	81	49

Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), n-butanol (18,3 μmol, 2 eq), disolvente o n-butanol, 150 °C. ^aEl rendimiento se ha determinado mediante cromatografía de gases, con n-dodecano (0,1 mmol) como patrón interno. ^bEn 24 h de reacción. ^cEn 10 h de reacción

A continuación, se estudia el efecto de la presencia de ácido fórmico en la reacción, ya que este compuesto forma parte de la estructura del MOF y es un ligando lábil, como se ha comentado previamente. Así, tras estimar la cantidad de HCOOH presente en la carga catalítica empleada, se comprueba la actividad de la reacción en tres ensayos: (1)

en presencia de HCOOH y ausencia del MOF; (2) empleando el HCOOH como aditivo en las condiciones de reacción descritas y, finalmente, (3) en ausencia de HCOOH ajeno al presente en el MOF (**Tabla 3. 9**). Se concluye que el ácido fórmico no es capaz de generar el producto de reacción por sí sólo y, además, como aditivo, obstaculiza la acción del MOF-808-Zr (3:1).

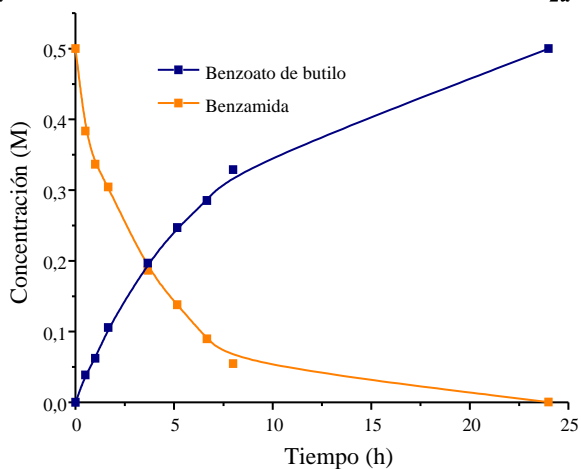
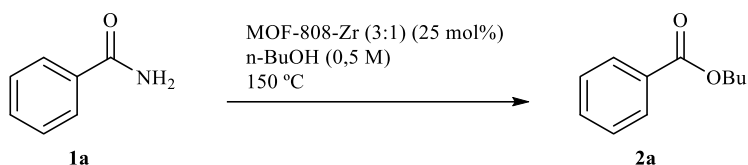
Tabla 3. 9 Efecto del ácido fórmico en la solvólisis de benzamida con n-butanol.



MOF-808-Zr (3:1) (mol%)	HCOOH (eq)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a
-	3	19	5
42	3	97	43
42	-	100	78

Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (42 mol%) y/o HCOOH (11,3 μmol, 3 eq), n-butanol (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C, 15 h. ^aEl rendimiento se ha determinado mediante cromatografía de gases, con n-dodecano (0,1 mmol) como patrón interno.

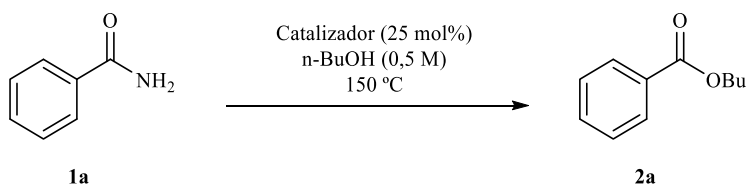
Con estos experimentos preliminares, se establecen las condiciones óptimas de reacción (benzamida en n-butanol (0,5 M) a 150 °C durante 24 h catalizada con 25 mol% (Zr) de carga catalítica) para el análisis de la esterificación de amidas catalizada por MOFs. En la **Graf. 3. 9**, se observa la disminución de la concentración del sustrato (benzamida, **1a**) en favor de la aparición del producto (benzoato de butilo, **2a**) con el tiempo en estas condiciones experimentales.

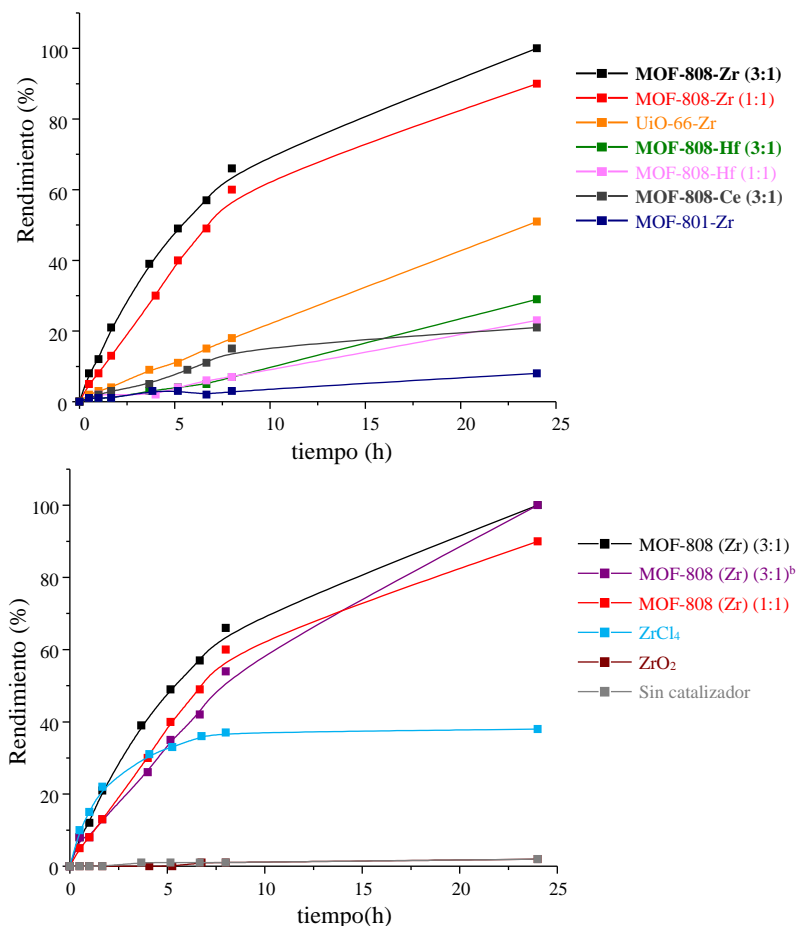


Gráfica 3. 9 Velocidad de desaparición de la benzamida y de aparición del benzoato de butilo. Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), n-butanol (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C, n-dodecano (0,1 mmol) como patrón interno.

3.2.2.2 Análisis de la actividad catalítica de los diferentes MOFs.

Tras la optimización de las condiciones de reacción, la esterificación de benzamida (**1a**) para obtener benzoato de butilo (**2a**) se estudia con los diferentes MOFs descritos en la sección anterior. La cinética de estas catálisis se representa en el **Graf. 3. 10**.





Gráfica 3. 10 Estudio cinético en la solvólisis de benzamida con n-butanol con varios catalizadores. Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,3 mmol), catalizador (0,075 mmol, 25 mol%), n-butanol (0,6 ml, 0,5 M), 150 °C. Alícuota de 30 μ l con n-dodecano (0,05 mmol) como patrón interno. ^bMOF preparado en autoclave.

Tanto el MOF-808-Zr (3:1) como el MOF-808-Zr (1:1) alcanzan un alto rendimiento tras 24 h de reacción (superior o igual al 90 %, **Tabla 3. 10**). Aunque la velocidad inicial del MOF-808-Zr (3:1) es 1,7 mayor que la del catalizador MOF-808-Zr (1:1) (62,0 mM/h y 37,4 mM/h, respectivamente), que puede derivarse del menor número de defectos generados en MOF-808-Zr (1:1). En contraste, sus homólogos de Hf presentan una actividad moderadamente baja (que no supera el 30 % de rendimiento tras 24 h) y una velocidad inicial pequeña (4,2 mM/h y 3,6 mM/h para el MOF-808-Hf (3:1) y el MOF-808-Hf

(1:1), respectivamente, **Tabla 3. 10**). Esta menor actividad catalítica podría explicar por las diferentes propiedades ácido-base entre los núcleos metálicos. Finalmente, el MOF-808-Ce (3:1) presenta una actividad ligeramente significativa (el rendimiento tras 24 h llega al 21 %). En este caso, además de las propiedades ácido-base concretas del Ce, posee características redox que podrían influir en la catálisis. En conclusión, en este examen de la actividad presentada por los MOFs-808, se aprecia la efectividad de los centros de circonio en la catálisis de la esterificación de benzamida.

Tabla 3. 10 Resultados de la solvólisis de benzamida con n-butanol con los diferentes catalizadores.

Catalizador	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	TON	TOF (h ⁻¹)	v _o (mM/h)
MOF-808-Zr (3:1)	100	99	4,48	0,496	62,0
MOF-808-Zr (3:1)^b	100	96	4,41	0,291	36,4
MOF-808-Zr (1:1)	91	90	3,50	0,299	37,4
MOF-808-Hf (3:1)	49	29	1,50	0,034	4,2
MOF-808-Hf (1:1)	28	23	0,94	0,029	3,5
MOF-808-Ce (3:1)	57	21	0,83	0,034	0,6
UiO-66-Zr	55	51	2,06	0,086	10,7
UiO-66-Hf	48	26	1,04	0,031	3,9
MOF-801-Zr	35	8	0,33	0,013	2,2
MOF-801-Hf	16	2	0,98	0,007	0,5
ZrO₂	23	2	0,08	0,003	0,4
ZrCl₄	64	38	1,53	0,513	64,1
Blanco	18	2	0,08	0,003	0,3

^aEl rendimiento se ha determinado mediante cromatografía de gases, con n-dodecano como patrón interno a las 24 h. TON (TurnOver Number) = n° de moles de producto obtenido/moles de catalizador. TOF (TurnOver Frequency) = velocidad inicial/concentración del catalizador. v_o = velocidad inicial de aparición del producto. ^bMOF preparado en autoclave.

Por otro lado, en comparación con las actividades catalíticas registradas para los MOFs de las otras series (UiO-66 y MOF-801), el MOF-808 resulta destacar claramente. Este MOF parece presentar dos características estructurales clave para esta catálisis: en primer lugar, su red cristalina (spn, con una conectividad de 6) expone más los centros ácidos y básicos que la red de los otros dos MOFs (fcu, con una conectividad de 12) y, en segundo lugar, sus poros poseen un mayor tamaño (poros de 18,4 y 4,8 Å del

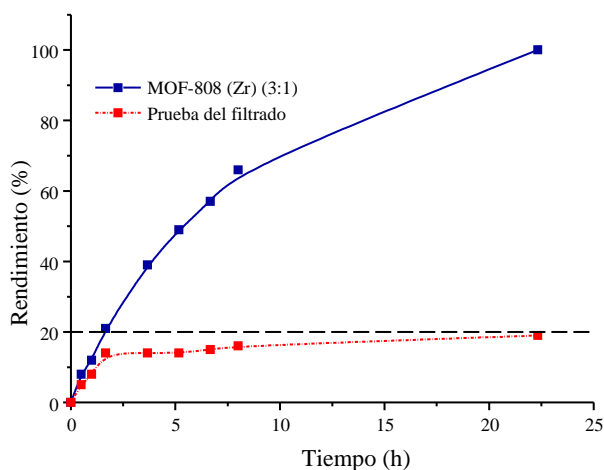
MOF-808-Zr frente a poros de 8,4 y 7,4 Å del UiO-66-Zr y de 7,4 y 5,6 Å del MOF-801-Zr, **Tabla 3. 2**). Este último factor permite una mayor difusión de los sustratos a través de los canales del material, haciendo más sencillo aún el acceso a los centros activos. El UiO-66-Zr y el MOF-801-Zr comparten estructura cristalina (fcu), pero sus poros son de tamaños diferentes, lo que parece influir en la actividad catalítica. El rendimiento obtenido para cada uno de ellos es 51 % (con una velocidad inicial de 10,7 mM/h) para el primero y solamente un 8 % (con una velocidad inicial de 2,2 mM/h) para el segundo (**Tabla 3. 10**).

Además, se analizan las cinéticas de la esterificación de benzamida con n-butanol utilizando $ZrCl_4$, que es el precursor del clúster metálico en la síntesis de MOF-808-Zr, y del óxido de zirconio, como catalizadores. Ambas especies podría encontrarse como impurezas en el MOF. Para el tetracloruro de zirconio se alcanza una velocidad inicial comparable a la del MOF-808-Zr (3:1) (62 mM/h frente a 64 mM/h, **Tabla 3. 10**), pero su rendimiento se estanca alrededor del 40 % tras 7,5 h de reacción. En este material posiblemente, tras uno o dos ciclos de reacción en los centros activos, éstos se bloquean para la siguiente transformación del sustrato. La actividad del ZrO_2 es análoga a la de la reacción sin ningún tipo de catalizador, es decir, nula.

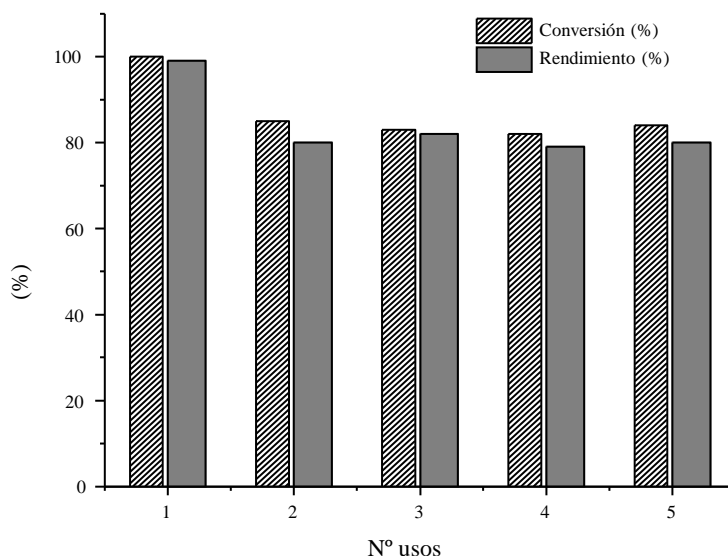
Por último, como las características intrínsecas de los MOFs dependen de sus condiciones de preparación, con objeto de determinar la consistencia de la catálisis independientemente del método de síntesis del catalizador, se compara la actividad del MOF-808-Zr (3:1) preparado a reflujo (método de síntesis habitual en este trabajo para este MOF) con la actividad de ese mismo MOF preparado en autoclave. Esta metodología forma un MOF-808-Zr (3:1) altamente cristalino con un 45 % en peso de circonio, cuya actividad alcanza un 96 % de rendimiento tras 24 h con una velocidad inicial de 36,4 mM/h (**Tabla 3. 10**). Estos resultados son comparables a la reactividad presentada por el MOF-808-Zr (1:1), por lo que se deduce que el número de defectos generados durante la síntesis en el autoclave es ligeramente menor que durante la síntesis a reflujo.

3.2.2.3 Estudio de la heterogeneidad y la estabilidad del MOF-808-Zr (3:1) en la catálisis.

La heterogeneidad durante la solvólisis de la benzamida en las condiciones experimentales (MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), n-butanol (0,5 M), 150 °C) se estudia mediante la prueba del filtrado en caliente. Tras 1,7 h de reacción, con un 14 % de rendimiento, la mezcla de reacción se filtra en caliente para retirar el catalizador sólido. Entonces, el sobrenadante se deja evolucionar durante 20 h más, alcanzándose un 19 % de rendimiento para el producto final, es decir, se produce un ligero progreso de la reacción (**Graf. 3. 11**). La lixiviación de los sitios activos al medio de reacción fue analizada por el ICP-AES. En la solución post-reacción medida después de un primer uso del catalizador (con la cual se obtiene un 99 % de rendimiento tras 22 horas) contiene 65 ppm de Zr. En el experimento de la prueba del filtrado en caliente (después de 1,7 horas de tiempo de reacción), la solución sobrenadante contiene 85 ppm de Zr (promedio de dos experimentos). Estos datos podrían explicar la escasa catalítica observada en el ensayo de filtración en caliente.



Gráfica 3. 11 Estudio cinético en la solvólisis de benzamida catalizada por el MOF-808-Zr (3:1) junto con la prueba de filtrado en caliente. Condiciones de reacción: benzamida **1a** (0,3 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (0,075 mmol, 25 mol%), n-butanol (0,6 ml, 0,5 M), 150 °C. Alícuota de 50 µl con n-dodecano (0,05 mmol) como patrón interno.



Gráfica 3. 12 Evolución de la conversión y el rendimiento de la solvólisis de la benzamida en la reutilización del catalizador MOF-808-Zr (3:1).

La estabilidad del catalizador durante la esterificación de benzamida se estudia mediante su reutilización sucesiva. El MOF-808-Zr (3:1) se puede recuperar fácilmente de la mezcla de reacción mediante centrifugación y ser empleado en un siguiente uso tras ser lavado con acetato de etilo y diclorometano, para eliminar los productos orgánicos, y una reactivación a 110 °C a alto vacío durante una hora y media aproximadamente. Con este tratamiento, el catalizador se puede reutilizar hasta en 5 usos consecutivos, manteniéndose su actividad en un 80 % de rendimiento hacia el producto deseado, tras una pérdida inicial de un 17 % (**Graf. 3. 12**).

El MOF-808-Zr (3:1) recuperado en cada uso se caracteriza mediante las técnicas instrumentales habituales como análisis elemental, ICP-AES, espectroscopia de infrarrojos, ^{13}C CP/MAS RMN, análisis termogravimétrico, difracción de rayos X en polvo (DRXP), microscopia electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM) y fisisorción de N_2 (véase *sección 3.5.4* en el Anexo I).

El espectro de ^{13}C CP/MAS RMN del catalizador MOF-808-Zr (3:1) tras el primer uso en la reacción muestra ya un intercambio de los ligandos de formiato, no

estructurales más lábiles, por ligandos de benzoato (**Fig. 3. 37**). El ácido benzoico se puede formar como resultado de la hidrólisis de benzamida o butilbenzoato. Además, ese intercambio puede verse facilitado por el disolvente polar (n-BuOH) empleado en la reacción, como ocurre durante la absorción selectiva de 4-metilguaiacol de una mezcla de bioaceite en MOF-808-Zr (1:1) al utilizar metanol.¹¹⁵ Esta deducción puede explicar la disminución de la actividad catalítica observada después del primer uso del catalizador. El intercambio de ligandos también es observado en la esterificación de butiramida (amida alifática) (**Fig. 3. 38**). En el ¹³C CP/MAS RMN del catalizador MOF-808-Zr (3:1) recuperado después de la transformación de butiramida se aprecia la presencia de ligandos butirato en lugar de los de formiato, al igual que en el caso de la benzamida.

Con las demás técnicas instrumentales empleadas (análisis elemental (**Tabla 3. 21**), espectroscopia de infrarrojos (**Graf. 3. 29**), análisis termogravimétrico (**Graf. 3. 30**)) se corroboran este intercambio producido durante la esterificación de la benzamida. Estos análisis reflejan un aumento de la proporción orgánica en el sólido. En la estructura cristalina y la morfología de los cristales también se aprecian ligeros cambios. El cambio estructural se observa en difractograma DRXP del catalizador empleado cinco veces (**Graf. 3. 32**), reflejado en diferencias en las intensidades y en la anchura a media altura de la señal en comparación con el MOF-808-Zr (3:1) prístino. Las imágenes del FESEM (**Fig. 3. 39**), después del primer ensayo, registran la aparición de una pequeña cantidad de fase amorfa del material. Asimismo, el análisis de las isoterma de adsorción y desorción de N₂ medida en el catalizador utilizado cinco veces se determina una reducción del volumen total de los poros, aunque no se produzca un cambio significativo en el área superficial BET (**Graf. 3. 33** y **Tabla 3. 22**).

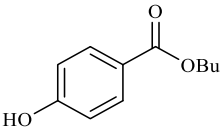
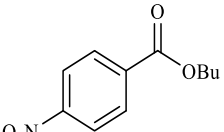
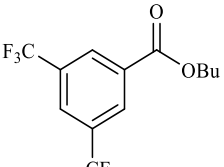
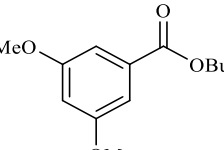
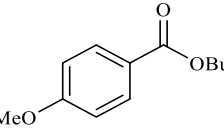
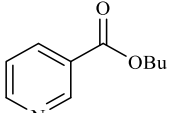
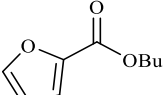
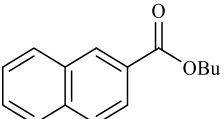
3.2.2.4 Estudio del alcance de la metodología de la esterificación de amidas.

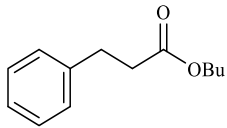
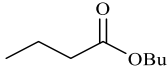
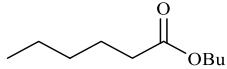
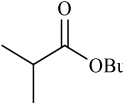
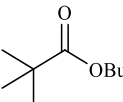
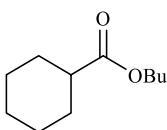
El alcance de esta metodología para la formación de ésteres se discute en una amplia gama de sustratos amídicos primarios (**Tabla 3. 11**).

Tabla 3. 11 Estudio del alcance de la solvólisis de amidas con n-butanol catalizada por MOF-808-Zr.

MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%)
n-BuOH (0,5 M)
150 °C

Sustrato	Producto	Tiempo ^a	C (%) ^b	Rdto (%) ^{a,b}
1a		2a 24 (36)	100	99 (92)
3b		2b 24 (42)	86	86 (86)
3c		2c 48	50	39
3d		2d 24	98	84
3e		2e 48	64	53
3f		2f 24 (42)	90	74 (90)

Sustrato	Producto	Tiempo ^a	C (%) ^b	Rdto (%) ^{a,b}	
3g		2g	72	31	15
3h		2h	24 (42)	97	93 (87)
3i		2i	75	100	87
3j		2j	75	100	98
3k		2k	88 (96)	86	86 (93)
3l		2l	24	90	97
3m		2m	24	84	71
3n		2n	72	96	90

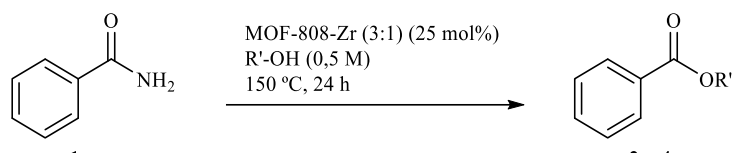
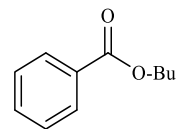
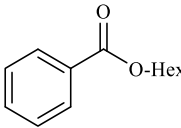
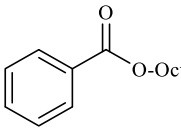
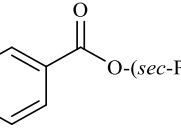
Sustrato	Producto	Tiempo ^a	C (%) ^b	Rdto (%) ^{a,b}
3o		2o 24 (44)	100	96 (90)
3p		2p 24	100	99
3q		2q 24	100	95
3r		2r 24	95	87
3s		2s 24	78	81
3t		2t 24 (44)	98	100 (85)

Condiciones de reacción: Sustrato **1a** o **3** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), n-butanol (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C. ^aEntre paréntesis, el rendimiento del producto aislado por cromatografía flash. ^bEl rendimiento se ha determinado mediante ¹H RMN empleando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

La solvólisis con n-butanol catalizada por MOF-808-Zr (3:1) se aplica en varias amidas primarias aromáticas sustituidas con diferentes grupos donadores de electrones sobre el anillo, como el grupo metilo (**3b**) o metoxilo (**3k**, **3j**), y también con diversos grupos sustractores de electrones, como el grupo trifluorometilo (**3i**), el nitro (**3h**) o los halógenos (**3d**, **3f**), obteniéndose, en todos ellos, un alto rendimiento (siempre superior al 70 %), excepto para la 4-hidroxibenzamida (**3g**), cuyo rendimiento apenas roza el 30 %. Se destaca que los sustituyentes bromuro, e incluso yoduro, estaba bien tolerado, en contraste con otros sistemas catalíticos homogéneos donde se produce la deshalogenación. Sin embargo, para las amidas aromáticas con grupos en posición *orto* (como el grupo metilo (**3c**) y el yoduro (**3e**)), la conversión al éster es mucho menor (entorno al 50 %) probablemente debido al impedimento estérico. En las amidas heterocíclicas aromáticas

(**3l**, **3m**), el rendimiento al producto también es elevado (70-100 %). Las amidas primarias alifáticas (**3p**, **3q**, **3r**, **3s**, **3t**) se convierten en su correspondiente derivado éster con alto rendimiento, que desciende ligeramente con presencia de ramificaciones en la posición alfa de la cadena (de 99 % a 81 %). Todos los resultados de conversión y rendimiento han sido determinados por ¹H RMN y constatados con la obtención del producto aislado para algunos de ellos por cromatografía flash en columna. La caracterización de los sustratos sintetizados y los productos de reacción se expone en el Anexo II de este capítulo.

Tabla 3. 12 Alcance de la metodología para la solvólisis de amidas con diferentes alcoholes.

		
Producto	C (%) ^a	Rdto (%) ^a
	2a 100	92
	4b 92	85
	4c 92	90
	4d 38	31

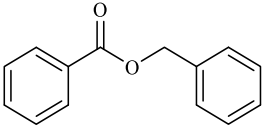
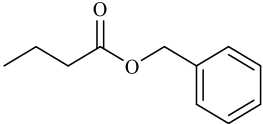
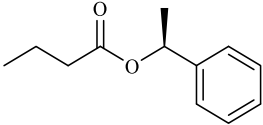
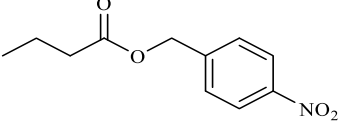
Condiciones de reacción: Sustrato **1a** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), R'-OH (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C, 24 h. ^aEl rendimiento se ha determinado mediante ¹H RMN empleando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Este protocolo experimental se extiende a la solvólisis con otros alcoholes de cadenas más largas, como el n-hexanol o el n-octanol, obteniéndose resultados muy similares a

los alcanzados para el n-butanol. (**Tabla 3. 12**). La longitud de la cadena alifática del alcohol no resulta determinante para la esterificación de la benzamida. Sin embargo, la solvólisis en un alcohol secundario (2-pentanol) alcanza un rendimiento menor.

De otro lado, la esterificación catalizada por el MOF-808-Zr (3:1) con otros alcoholes más complejos se analiza en condiciones no-solvólicas (**Tabla 3. 13**). La reacción de la amida primaria con alcoholes tales como el bencilalcohol, el 4-nitrobencilalcohol o el (*S*)-1-feniletanol se lleva a cabo con tan sólo dos equivalentes de éstos en mesitileno (frente a los veintidós empleados en la solvólisis). Bajo estas condiciones experimentales, los rendimientos al producto aislado son excelentes, superiores al 80 %.

Tabla 3. 13 Extensión de la metodología a la esterificación de amidas con alcoholes en mesitileno.

Sustrato	R'-OH	Producto	Rdto (%) ^a
1a, 3p			
		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{1a, 3p} \end{array} \xrightarrow[\text{R}'\text{-OH (2 eq), 150 }^\circ\text{C, 44 h}]{\text{MOF-808-Zr (3:1) (25 mol\%)} \\ \text{Mesitileno (0,5 M)}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \text{5} \end{array}$	
1a	Bencilalcohol		5a 85
3p	Bencilalcohol		5b 84
3p	(<i>S</i>)-1-feniletanol		5c 94
3p	4-nitrobencilalcohol		5d 90

Condiciones de reacción: Sustrato **1a** o **3** (1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (25 mol%), R'-OH (2 mmol, 2 eq), mesitileno (1 ml, 1 M), 150 °C, 44 h. ^aEl rendimiento del producto aislado por cromatografía en columna.

En la introducción de este capítulo se documentó que el grupo saliente en la amida es un factor determinante en su reactividad. Por ello, como prueba de concepto, se estudió la esterificación de diferentes amidas sustituidas, como algunas amidas distorsionadas y/o retorcidas (**1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1h**), otras más estables (**1g**, **1i**) o con otras particularidades, como (*N*-(2-hidroxiethyl)benzamida (**1j**), cuya estructura le permite desarrollar un mecanismo de reacción alternativo a través de un reordenamiento *N,O*.^{11,81}

Tabla 3. 14 Elección del grupo saliente adecuado en la solvólisis de amidas con n-butanol catalizada por el MOF-808-Zr (3:1).

Sustrato, -NR ₂	Rdto (%) ^a	Sustrato, -NR ₂	Rdto (%) ^a
	1a 76		1f 62
	1b 3		1g 21
	1c 13		1h 19
	1d 43		1i 17
	1e 33		1j 42

Condiciones de reacción: Sustrato **1** (0,1 mmol), MOF-808-Zr (3:1) (42 mol%), n-butanol (0,2 ml, 0,5 M), 150 °C, 15 h. ^aEl rendimiento se ha determinado mediante cromatografía de gases, con n-dodecano (0,1 mmol) como patrón interno.

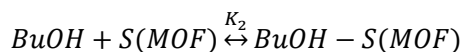
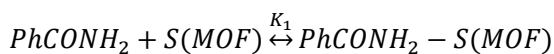
En la **Tabla 3. 14** se muestran los rendimientos obtenidos en la solvólisis de estos sustratos con n-butanol a 150 °C utilizándose un 42 mol% de Zr (MOF-808-Zr (3:1)) como catalizador. Sin lugar a duda, con la amida primaria (**1a**) se observa la mayor actividad, seguida de cerca por la actividad presentada por la *N*-metoxi-*N*-metilbenzamida

(**1f**). El rendimiento para la *N*-Boc-*N*-metilbenzamida (**1d**), la *N,N*-dimetilbenzamida (**1e**) o la *N*-(2-hidroxietil)benzamida (**1j**) es moderado. Cabe mencionar que las condiciones de reacción durante la esterificación de la *N*-Boc-*N*-metilbenzamida (**1d**) inducen la eliminación térmica del grupo Boc en la amida con mayor rapidez que su esterificación, por lo que el rendimiento obtenido se debe a la mezcla de dos sustratos de partida: *N*-Boc-*N*-metilbenzamida y *N*-metilbenzamida. Este fenómeno sucede igual para la *N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (**1f**), pero con menor relevancia. Para el resto de las amidas, la transformación es menos exitosa (alcanzando entre el 3 y el 19 % de rendimiento). En el caso de la *N*-fenilbenzamida (**1g**) y *N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (**1h**) se observa que las aminas liberadas (anilinas) forman *N*-butilanilina como resultado de la reacción de *N*-alquilación con el disolvente *n*-butanol.

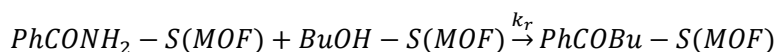
3.2.2.5 Estudio cinético de la esterificación de benzamida con *n*-butanol catalizada por el MOF-808-Zr (3:1).

La esterificación de la benzamida con *n*-butanol se estudia mediante un modelo cinético de tipo Langmuir-Hinshelwood-Hougen-Watson (LHHW).¹³² Este modelo considera que sólo hay un tipo de sitio activo en la superficie del catalizador en el que los sustratos pueden ser adsorbidos. Como la reacción de esterificación es bimolecular, una molécula de cada sustrato se adsorbe en estos centros activos. La reacción de esterificación se produce de forma irreversible entre una molécula de benzamida y otra de *n*-butanol adsorbidas en centros activos próximos. Finalmente, el benzoato de butilo se desorbe del material. Con esta base, las etapas del proceso se resumen en:

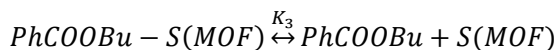
- Adsorción de los sustratos sobre el sólido:



- Transformación sobre el sólido de los sustratos en el producto:



- Desorción del producto:



Donde se denomina $S(MOF)$ al centro catalítico en el material. K_1 y K_2 corresponden a las respectivas constantes de adsorción para la benzamida y el n-butanol, K_3 se asigna a la constante de adsorción del benzoato de butilo y finalmente k_r es la constante cinética para la reacción.

Entonces, si se considera que cada uno de estos pasos es el determinante y los demás están en equilibrio, la ecuación de la velocidad puede formularse de la siguiente manera para cada caso:¹³³

- Si el paso limitante es la adsorción de benzamida (Ec. 4):

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-1} \left(\frac{[PhCONH_2]}{1 + K_2[BuOH] + K_3[PhCOOBu] + \frac{K_3[PhCOOBu]}{k_r K_2[BuOH]}} \right)$$

- Si el paso controlador es la adsorción de n-BuOH (Ec. 5):

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-2} \left(\frac{[BuOH]}{1 + K_1[PhCONH_2] + K_3[PhCOOBu] + \frac{K_3[PhCOOBu]}{k_r K_1[PhCONH_2]}} \right)$$

- Cuando la reacción de la superficie es el determinante (Ec. 6):

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-3} \left(\frac{[PhCONH_2][BuOH]}{(1 + K_1[PhCONH_2] + K_2[BuOH] + K_3[PhCOOBu])^2} \right)$$

- Si el paso limitante es la desorción del benzoato de butilo (Ec. 7):

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-4} \left(\frac{[PhCONH_2][BuOH]}{1 + K_1[PhCONH_2] + K_2[BuOH] + k_r(K_1[PhCONH_2])(K_2[BuOH])} \right)$$

Donde $v_{PhCOOBu}$ corresponde a la velocidad de formación del benzoato de butilo y K_{het-x} es una función de la constante cinética de la reacción y las constantes de adsorción de los sustratos particular para cada etapa.

Estas ecuaciones cinéticas se resuelven empleando el método de las velocidades iniciales, es decir, determinando la velocidad inicial de formación del producto en una serie de cinéticas donde la cantidad de benzamida se mantiene constante (**Tabla 3. 15**, detalles experimentales en la *sección 3.4.2* de la sección experimental).

Tabla 3. 15 Velocidad inicial en función de la benzamida, manteniendo el resto de los parámetros constantes.

$v_{PhCOOBu}=f([PhCONH_2]_0)$	
$[PhCONH_2]_0$ (mmol)	$v_{PhCOOBu}$ (mmol/h)
0,05	0,0089
0,1	0,0149
0,2	0,0185
0,3	0,0198
0,4	0,0203
0,5	0,0208

Condiciones de reacción: para $v_{PhCOOBu}=f([PhCONH_2]_0)$, benzamida **1a**, MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol (2,18 mmol, 0,2 ml, 22 eq), benzoato de butilo **2a** (0 mmol), 150 °C.

Entonces, cada ecuación de la velocidad se linealiza para discriminar qué aproximación es la correcta:

1. Adsorción de la benzamida (*Ec. 4*):

$$v_{PhCOOBu} = \left(\frac{K_{het-1}}{1 + K_2[BuOH]} \right) [PhCONH_2]$$

2. Adsorción del n-BuOH (*Ec. 5*):

$$\frac{1}{v_{PhCOOBu}} = \frac{K_1}{[BuOH]K_{het-2}} [PhCONH_2] + \frac{1}{[BuOH]K_{het-2}}$$

3. Reacción de la superficie entre los sustratos (*Ec. 6; Ec. 6-1*):

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-3} \left(\frac{[PhCONH_2][BuOH]}{(1 + K_1[PhCONH_2] + K_2[BuOH])^2} \right)$$

$$\sqrt{\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}}} = \frac{K_1}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het-3}}} [PhCONH_2]_0 + \frac{1 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het-3}}}$$

4. Desorción del benzoato de butilo (Ec. 7; Ec. 7-1):

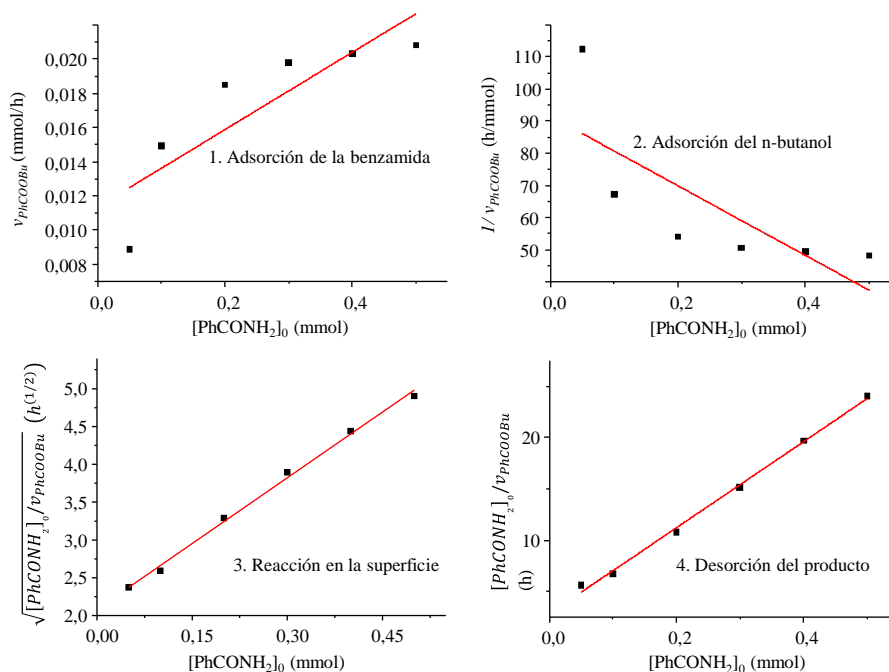
$$v_{PhCOOBu} = K_{het-4} \left(\frac{[PhCONH_2][BuOH]}{1 + K_1[PhCONH_2] + K_2[BuOH] + k_r(K_1[PhCONH_2])(K_2[BuOH])} \right)$$

$$\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}} = \frac{1 + K_1 + k_r[BuOH]}{\sqrt{[BuOH]_0}K_{het-4}} [PhCONH_2]_0 + \frac{1 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0}K_{het-4}}$$

Tras el tratamiento matemático de los datos de la **Tabla 3. 15** se realiza su representación gráfica en función de las ecuaciones definidas (**Graf. 3. 13**). El ajuste lineal de los datos experimentales se muestra en la **Tabla 3. 16**. El coeficiente de correlación para el ajuste según las ecuaciones que describen la adsorción de la benzamida o del n-butanol como etapa determinante es cercano a 0,5, mientras que para el ajuste según la ecuación cinética que aproxima la reacción en la superficie como paso limitante es cercano a 1. Por lo tanto, esta etapa es la que controla la velocidad del proceso. La adsorción y desorción de los sustratos y el producto se pueden considerar etapas rápidas, que se encuentran en equilibrio.

Tabla 3. 16 Ecuaciones del ajuste lineal matemático de los datos experimentales de la velocidad inicial de formación del producto en función de la benzamida.

Etapa	Ecuación	R ²
1 Ec.4	$v_{PhCOOBu} = 0,2259[PhCONH_2] + 0,9114$	0,677
2 Ec.5	$\frac{1}{v_{PhCOOBu}} = -108,4022[PhCONH_2] + 91,5657$	0,471
3 Ec.6-1	$\sqrt{\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}}} = 5,7871 [PhCONH_2]_0 + 2,0855$	0,996
4 Ec.7-1	$\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}} = 41,8743 [PhCONH_2]_0 + 2,8549$	0,996



Gráfica 3. 13 Velocidad inicial de formación del producto en función de la benzamida, según la linealización de cada etapa.

Tabla 3. 17 Velocidad inicial obtenida en función de la benzamida, el n-butanol o el benzoato de butilo, manteniendo el resto de los parámetros constante.

$v_{PhCOOBu}=f([PhCONH_2]_0)$		$v_{PhCOOBu}=f([BuOH]_0)$		$v_{PhCOOBu}=f([PhCOOBu]_0)$	
$[PhCONH_2]_0$ (mmol)	$v_{PhCOOBu}$ (mmol/h)	$[BuOH]_0$ (mmol)	$v_{PhCOOBu}$ (mmol/h)	$[PhCOBu]_0$ (mmol)	$v_{PhCOOBu}$ (mmol/h)
0,05	0,0089	1,06	0,0126	0	0,0149
0,1	0,0149	2,18	0,0149	0,01	0,0123
0,2	0,0185	3,27	0,0131	0,02	0,0114
0,3	0,0198			0,03	0,0104
0,4	0,0203				
0,5	0,0208				

Condiciones de reacción: para $v_{PhCOOBu}=f([PhCONH_2]_0)$, benzamida **1a**, MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol (2,18 mmol, 0,2 ml, 22 eq), benzoato de butilo **2a** (0 mmol) 150 °C; para $v_{PhCOOBu}=f([BuOH]_0)$, benzamida **1a** (0,1 mmol, 12,1 mg, 1 eq), MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol, benzoato de butilo **2a** (0 mmol), 150 °C; para $v_{PhCOOBu}=f([PhCOOBu]_0)$, benzamida **1a** (0,1 mmol, 12,1 mg, 1 eq), MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol (2,18 mmol, 0,2 ml, 22 eq), benzoato de butilo **2a**, 150 °C.

Por consiguiente, con la ecuación cinética *Ec. 6* se calculan las constantes de adsorción para los reactivos y de desorción para el producto en la esterificación de benzamida con n-butanol catalizada por MOF-808-Zr (3:1). Para ello, se determina la velocidad inicial en una serie de cinéticas de la reacción en las que se varía la cantidad de la benzamida, n-BuOH y benzoato de butilo a tiempo inicial (**Tabla 3. 17**, detalles experimentales en la *sección 3.4.2* de la sección experimental).

La linealización de la ecuación de velocidad (*Ec. 6*) en función de cada compuesto (benzamida, n-butanol o benzoato de butilo) permite determinar las constantes de adsorción, K_1 , K_2 y K_3 . Con el estudio de la velocidad inicial respecto a uno de los sustratos, manteniendo el otro constante, se calculan las constantes de adsorción de los sustratos y con análisis de la velocidad inicial en función de la cantidad de producto añadido a tiempo cero se calcula la constante de adsorción del benzoato de butilo.

$$v_{PhCOOBu} = K_{het-3} \left(\frac{[PhCONH_2][BuOH]}{(1 + K_1[PhCONH_2] + K_2[BuOH])^2} \right) \quad Ec. 6$$

1. Linealización de la ecuación a $[BuOH]$ constante (*Ec. 6-1*; empleada en el procedimiento anterior):

$$\sqrt{\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}}} = \frac{K_1}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het}}} [PhCONH_2]_0 + \frac{1 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het}}}$$

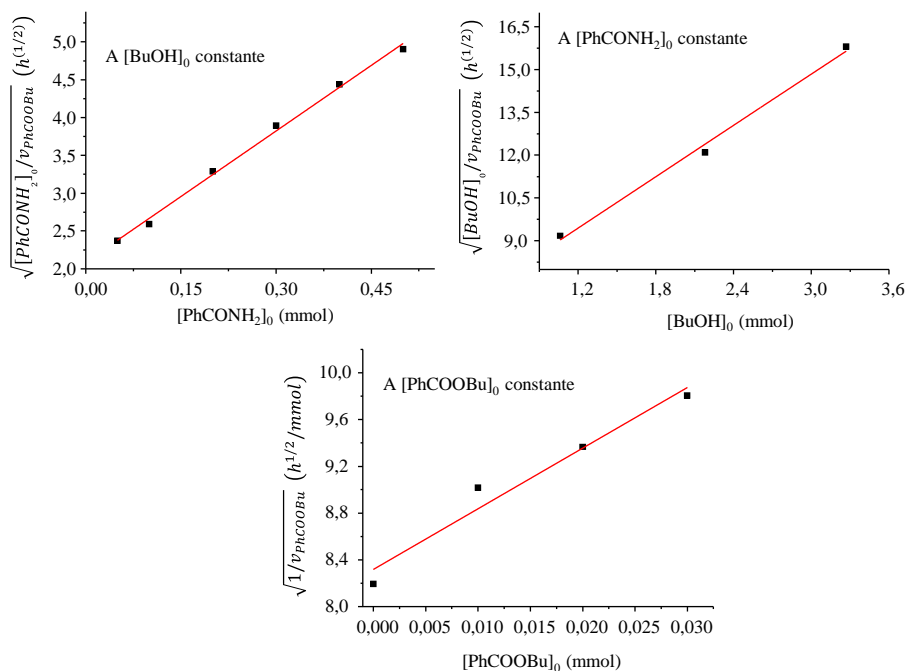
2. Linealización de la ecuación a $[PhCONH_2]$ constante (*Ec. 6-2*):

$$\sqrt{\frac{[BuOH]_0}{v_{PhCOOBu}}} = \frac{K_2}{\sqrt{[PhCONH_2]_0 K_{het}}} [BuOH]_0 + \frac{1 + K_1[PhCONH_2]_0}{\sqrt{[PhCONH_2]_0 K_{het}}}$$

3. Linealización de la ecuación a $[PhCOOBu]$ constante (*Ec. 6-3*):

$$\sqrt{\frac{1}{v_{PhCOOBu}}} = \frac{K_3}{\sqrt{[BuOH]_0 [PhCONH_2]_0 K_{het}}} [PhCOOBu]_0 + \frac{1 + K_1[PhCONH_2]_0 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0 [PhCONH_2]_0 K_{het}}}$$

Al igual que en procedimiento anterior, un pequeño tratamiento matemático de los resultados de la **Tabla 3. 17** permite su representación gráfica en función de las ecuaciones linealizadas (**Graf. 3. 14**), cuyo ajuste lineal se muestra en la **Tabla 3. 18**.



Gráfica 3. 14 Velocidad inicial de formación del producto en función de cada compuesto (benzamida, n-butanol o benzoato de butilo).

Tabla 3. 18 Ecuaciones del ajuste lineal matemático de los datos experimentales de la velocidad inicial de formación del producto en función de cada compuesto (benzamida, n-BuOH o PhCOOBu).

	Ecuación	R²
Ec.6-1	$\sqrt{\frac{[PhCONH_2]_0}{v_{PhCOOBu}}} = 5,7871 [PhCONH_2]_0 + 2,0855$	0,996
Ec.6-2	$\sqrt{\frac{[BuOH]_0}{v_{PhCOOBu}}} = 2,997[BuOH]_0 + 5,8523$	0,994
Ec.6-3	$\sqrt{\frac{1}{v_{PhCOOBu}}} = 51,896[PhCOOBu]_0 + 8,3167$	0,962

Por lo tanto, para cada ecuación se puede asignar la pendiente y la ordenada en el origen según:

	m	n
<i>Ec. 6-1</i>	$\frac{K_1}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het}}} = 5,7871 h^{(1/2)} mmol^{-1}$	$\frac{1 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0 K_{het}}} = 2,997 h^{(1/2)} mmol^{-1}$
<i>Ec. 6-2</i>	$\frac{K_2}{\sqrt{[PhCONH_2]_0 K_{het}}} = 2,0855 h^{(1/2)}$	$\frac{1 + K_1[PhCONH_2]_0}{\sqrt{[PhCONH_2]_0 K_{het}}} = 5,8523 h^{(1/2)}$
<i>Ec. 6-3</i>	$\frac{K_3}{\sqrt{[BuOH]_0 [PhCONH_2]_0 K_{het}}} = 51,896 h^{(1/2)} mmol^{-(3/2)}$	$\frac{1 + K_1[PhCONH_2]_0 + K_2[BuOH]_0}{\sqrt{[BuOH]_0 [PhCONH_2]_0 K_{het}}} = 8,3167 (h \cdot mmol)^{1/2}$

La combinación de las igualdades de obtenidas vía *Ec. 6-1* y *Ec. 6-2* resuelve las constantes de adsorción de la benzamida (K_1) y del n-butanol (K_2) en el MOF-808-Zr (3:1).

$$K_1 = \frac{1 + \frac{2,997 h^{(1/2)} mmol^{-1}}{5,8523 h^{(1/2)}} [BuOH]_0}{\frac{2,0855 h^{(1/2)}}{5,7871 h^{(1/2)} mmol^{-1}} - \frac{2,997 h^{(1/2)} mmol^{-1}}{5,8523 h^{(1/2)}} [BuOH]_0 [PhCONH_2]_0} = 8,53$$

$$K_2 = \frac{2,997 h^{(1/2)} mmol^{-1}}{5,8523 h^{(1/2)}} (1 + K_1 [PhCONH_2]_0) = 0,94$$

La constante de adsorción del benzoato de butilo (K_3) se calcula por combinación de las ecuaciones derivadas de la *Ec. 6-3*.

$$K_3 = \frac{51,896 h^{(1/2)} mmol^{-(3/2)}}{8,3167 (h \cdot mmol)^{1/2}} (1 + K_1 [PhCONH_2]_0 + K_2 [BuOH]_0) = 24,17$$

Resumiendo, para la reacción de esterificación de benzamida con n-butanol catalizada por el MOF-808-Zr (3:1) para obtener benzoato de butilo las constantes de adsorción tanto de sustratos y productos sobre el catalizador son:

K₁ (PhCONH₂)	K₂ (BuOH)	K₃ (PhCOOBu)
8,53	0,95	24,17

Es decir, el n-BuOH se adsorbe débilmente en la superficie del MOF-808-Zr (3:1), lo que explica la necesidad de una mayor cantidad de éste en el medio de reacción y el benzoato de butilo se adsorbe más fuertemente que la benzamida. Los conocimientos adquiridos en el estudio cinético han sido muy útiles para diseñar los experimentos de FT-IR *in situ* para el mecanismo de reacción molecular.

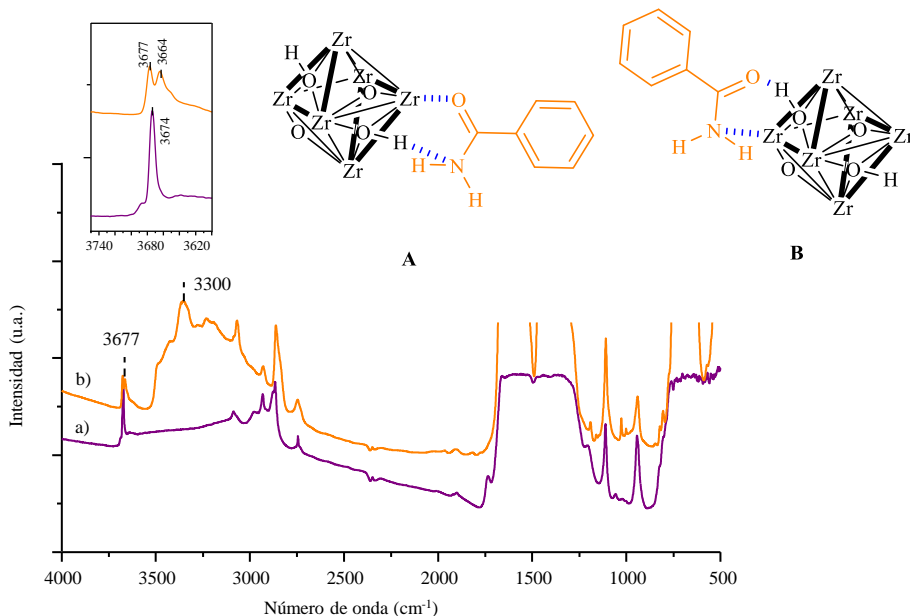
3.2.2.6 Estudio mecanístico de la esterificación de benzamida con n-butanol catalizada por el MOF-808-Zr (3:1) mediante espectroscopia de FT-IR *in situ*.

La interacción y la reactividad de los sustratos con el catalizador se investiga mediante la espectroscopia de FT-IR *in situ*. El experimento se plantea de la siguiente forma: primero en una muestra del catalizador activada se preadsorbe benzamida (en una proporción de 1:1 molar). Después, sobre ésta y otra muestra del sólido sin benzamida se dosifica n-BuOH a temperatura ambiente y, seguidamente, se exponen a una rampa de temperatura creciente a un tiempo dado.

Interacción entre MOF-808-Zr (3:1) y la benzamida.

En la benzamida, el grupo amida posee dos puntos susceptibles (el átomo de nitrógeno o el de oxígeno) de unirse al MOF-808-Zr en sus centros ácidos. Esta característica permite establecer un anclaje bidentado sobre el sólido. Los centros ácidos de Lewis en los MOFs se encuentran en los átomos de zirconio coordinativamente insaturados. Dada la oxofilia de este elemento, es previsible que estos sitios se unan preferentemente con el oxígeno de la benzamida (**A**). La coordinación vía nitrógeno también es factible (**B**). No obstante, esta interacción promueve la desprotonación de la amina y vuelve a la molécula inactiva para la esterificación.⁸⁷ El otro punto de anclaje se establece a través de los centros ácidos de Brönsted del sólido. En el espectro FT-IR del MOF-808-Zr con benzamida preadsorbida (**Graf. 3. 15**) se observa una división en la banda a 3677 cm⁻¹ junto con un incremento de la señal centrada en 3300 cm⁻¹, lo que podría atribuirse a la interacción entre la benzamida y los grupos hidroxilo del MOF mediante la unión intermolecular de hidrógeno. Las bandas asociadas al grupo carbonilo (~1600 cm⁻¹) de la

benzamida, que serían de gran utilidad, no pueden observarse porque se encuentran dentro de la región de la huella dactilar de MOF. Al asumir como más probable la unión de los centros ácidos de Lewis vía oxígeno ($\text{Zr}(\text{MOF}) \cdots \text{O}=\text{C}(\text{benzamida})$), se deduce que los centros ácidos de Brönsted se unirán al átomo de nitrógeno de la amida ($\text{O}-\text{H}(\text{MOF}) \cdots \text{N}-\text{H}_2(\text{benzamida})$).

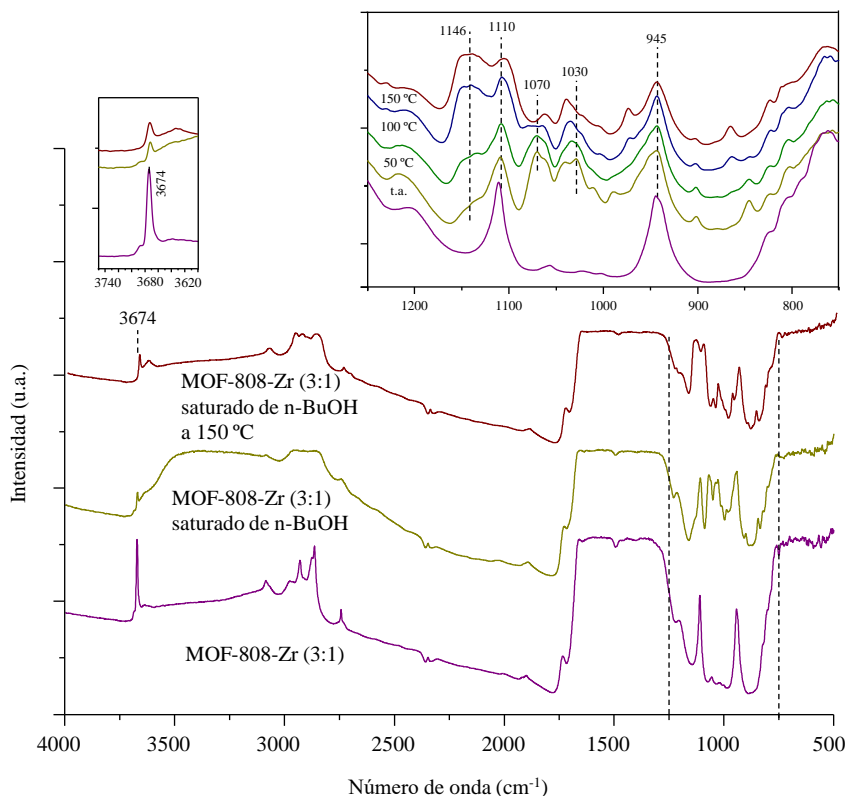


Gráfica 3. 15 Espectros de FT-IR de a) MOF-808-Zr (3:1) y b) MOF-808-Zr (3:1) con benzamida preadsorbida en su superficie. Interacciones propuestas entre la benzamida y el MOF-808-Zr (A y B).

Interacción entre el MOF-808-Zr (3:1) y el n-butanol.

La dosificación de n-BuOH sobre el MOF-808-Zr (3:1) sin benzamida produce cambios en el espectro de FT-IR del MOF-808-Zr (**Graf. 3. 16**). Se observa la aparición de una banda ancha a 3000 cm^{-1} en favor de la disminución de la señal a 3674 cm^{-1} , que es un reflejo de las interacciones por puente de hidrógeno establecidas entre el sólido y el disolvente. También surgen bandas a 1070 y 1028 cm^{-1} , que corresponden a la vibración del enlace $\nu(\text{C}-\text{O})$ y se relacionan con la interacción del n-butanol con los centros ácidos de Lewis. En base a esto y considerando las posibles interacciones entre el n-BuOH y

los centros activos del MOF-808-Zr (3:1) (**Fig. 3. 34**), se deduce que la interacción más probable se establece por formación de un par de Lewis entre el oxígeno del n-BuOH y de circonio del catalizador (Zr(MOF)···O-H(n-BuOH)) y un puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del alcohol y el centro básico del MOF (O(MOF)···H-O(n-BuOH)) (**Fig. 3 34 A**).



Gráfica 3. 16 Espectros de FT-IR *in situ* del MOF-808-Zr (3:1) sin benzamida preadsorbida durante la introducción de n-butanol gaseoso a temperatura ambiente y su posterior calentamiento.

Cuando esta muestra se somete a temperatura creciente (a 50, 100 y 150 °C secuencialmente), se provoca otra transformación en el espectro de FT-IR *in situ* del MOF-808-Zr (**Graf. 3. 16**). La señal correspondiente a los grupos hidroxilo (a 3674 cm^{-1}) reaparece en favor de una ligera disminución de la banda a 3000 cm^{-1} . Es decir, algunas interacciones intermoleculares establecidas por puente de hidrógeno desaparecen,

liberando grupos hidroxilo. Por otro lado, surge una nueva banda a 1146 cm^{-1} en detrimento de la señal a 1070 cm^{-1} . Esta variación corresponde a la formación de las especies butóxido, preferentemente en las posiciones terminales del alcohol, en los centros ácidos de Lewis (**Fig. 3. 35**).^{134,135,111} Estas especies son más activa para el ataque nucleofílico a la benzamida.

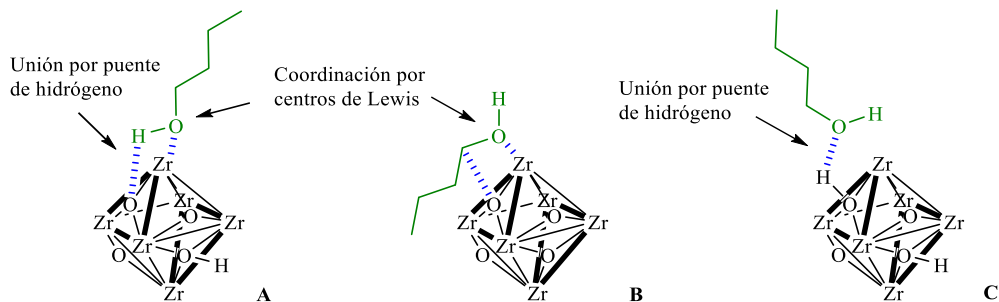


Figura 3. 34 Posibles interacciones del MOF-808-Zr con n-butanol.

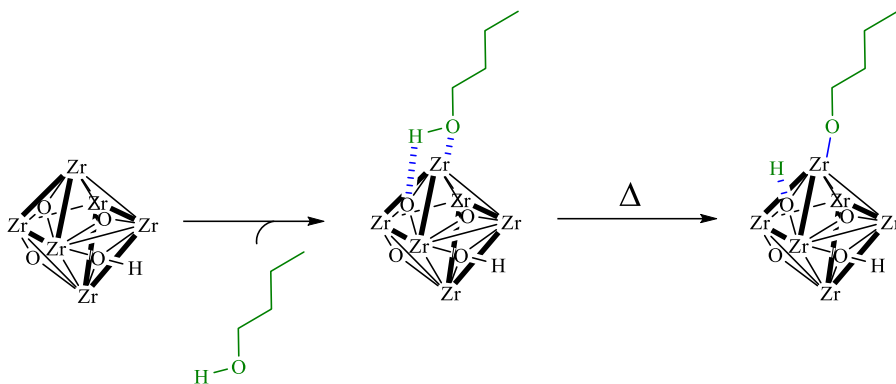
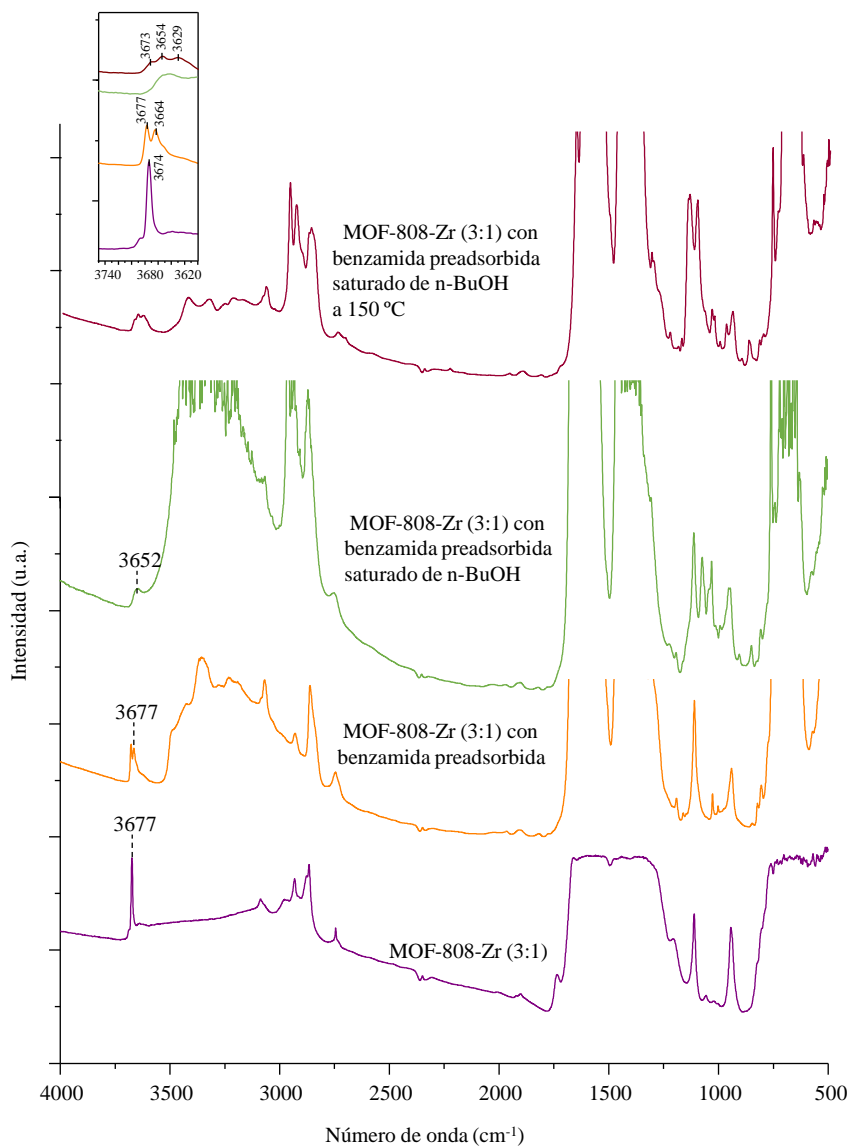


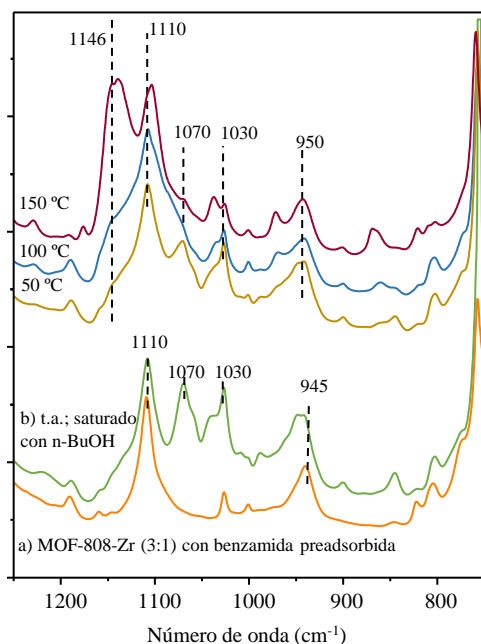
Figura 3. 35 Formación de butóxido sobre el MOF-808-Zr.

Tras dejar enfriar de nuevo el sólido, el sistema se revierte prácticamente en su totalidad. En los espectros de FT-IR *in situ* de la fase gaseosa, realizados después del periodo de incubación del MOF-808-Zr (3:1) con el n-butanol a las temperaturas indicada, se observa como se desprende la cantidad residual de H_2O y DMF presente en el sólido inicialmente, seguido de la liberación de CO_2 y ácido fórmico a $150\text{ }^\circ\text{C}$.

Interacción entre el MOF-808-Zr (3:1), el n-BuOH y la benzamida.



Gráfica 3. 17 Comparación de los espectros de FT-IR durante la interacción del MOF-808-Zr (3:1) con benzamida preadsorbida con n-BuOH a temperatura creciente.



Gráfica 3. 18 Espectros de FT-IR en el rango de 1250-750 cm^{-1} de MOF-808-Zr (3:1) con benzamida preadsorbida, saturado de n-BuOH a temperatura ambiente y en el incremento de temperatura.

Las alteraciones observadas en los espectros de FT-IR *in situ* durante la interacción entre el n-butanol y el MOF-808-Zr (3:1) con la benzamida preadsorbida (**Graf. 3. 17** y **Graf. 3. 18**) son análogas a las descritas para el proceso entre el n-butanol y el MOF-808-Zr (3:1). Es decir, sobre el catalizador con la benzamida unida, se ancla el n-butanol, que con el incremento de temperatura forma especies butóxido. No obstante, esta vez, estos intermedios no se aprecian hasta que se alcanzan los 150 °C.

Con estos datos experimentales, se propone a la especie butóxido como la que promueve el ataque nucleofílico sobre el carbono amídico de la benzamida. Esto justifica la necesidad de esta alta temperatura durante la reacción. Además, esta temperatura favorece la liberación del amoníaco, que se obtiene como subproducto durante la esterificación anclado en los centros ácidos de Bronsted y que puede inhibir la adsorción de otros sustratos con menor basicidad.

En este caso, tras enfriar la muestra, el perfil no se recupera totalmente como para el MOF-808-Zr (3:1) sin benzamida, lo que está en concordancia con el intercambio de ligandos en el catalizador o la generación de benzoato de butilo durante el calentamiento. En los espectros de FT-IR *in situ* de la fase gaseosa de este experimento, se aprecia la liberación de las mismas especies que para el MOF-808-Zr (3:1) sin benzamida. No se puede afirmar la formación de NH_3 mediante esta técnica, aunque esta especie sí se ha detectado mediante métodos organolépticos.

Propuesta mecanística para la esterificación de benzamida con n-BuOH.

En base a la información experimental recopilada y a la bibliografía examinada, tanto para la reacción de esterificación de amidas con otros catalizadores⁹³ como en otras catálisis del MOF-808-Zr,^{136,111} se propone el siguiente mecanismo de reacción, desarrollado en la **Figura 3. 37**.

- La benzamida interacciona con el MOF-808-Zr (3:1) tanto a través de los centros ácidos de Lewis (por unión entre los centros de zirconio coordinativamente insaturados y el oxígeno amídico de la benzamida) como por sus centros ácidos de Bronsted (por formación de enlaces puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del sólido y el nitrógeno de la amida) (**Intermedio A**).
- El n-butanol se ancla a los centros ácidos de Lewis aún libres a través del átomo de oxígeno. Este acoplamiento se ve reforzada por la interacción entre el hidrógeno del alcohol y el centro básico O^{2-} del MOF-808-Zr (**Intermedio B**). A 150 °C, esta doble unión fomenta la formación de butóxido, que es una especie más nucleofílica (**Intermedio C**).
- El intermedio butóxido reacciona con la benzamida adyacente, asistido por la liberación de la tensión estérica del intermedio tetraédrico del nitrógeno (**Intermedio D**). De la reacción se obtiene el producto final (benzoato de butilo) y el subproducto (NH_3) que se desorbe inmediatamente al medio debido a las altas temperaturas, desocupando ese centro activo.

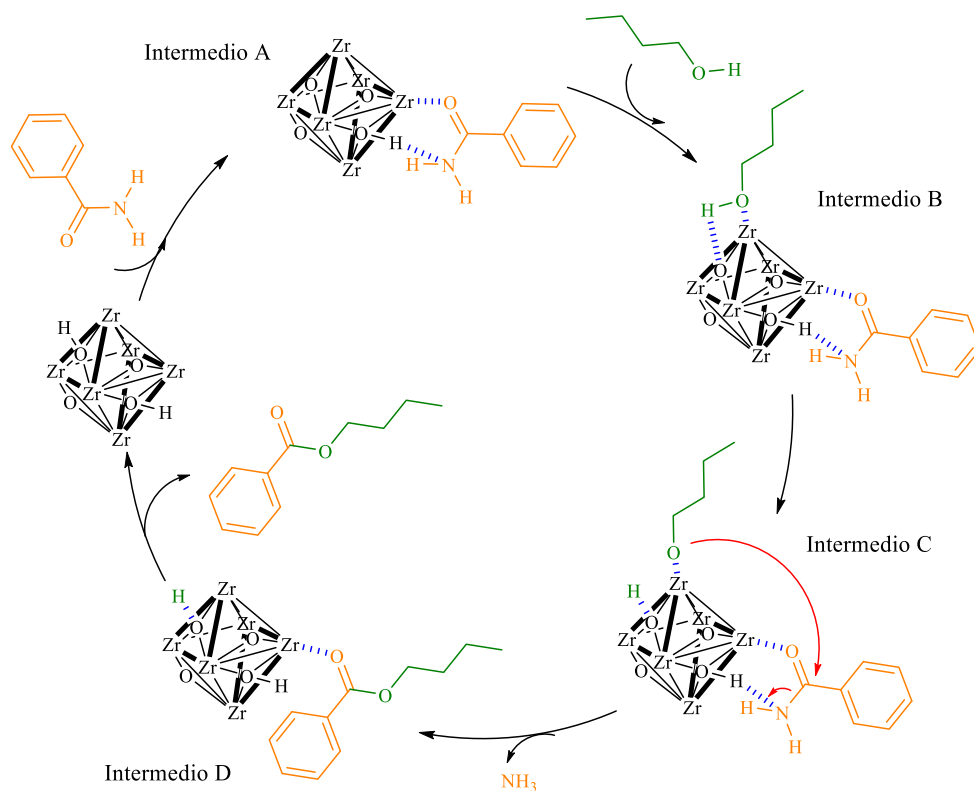


Figura 3. 36 Propuesta de mecanismo plausible para la esterificación de benzamida con n-BuOH catalizada por el MOF-808-Zr.

3.3. Conclusiones.

A lo largo de esta investigación se ha estudiado detalladamente varias cuestiones: la caracterización de los sólidos tipo MOF basados en elementos metálicos del zirconio, hafnio y cerio y la reactividad entre amidas y alcoholes para formar ésteres. A continuación, se exponen las conclusiones de este capítulo.

- En la caracterización de los MOFs, el análisis termogravimétrico ha determinado el número de ligandos en cada núcleo, verificando que el MOF-808-Zr (3:1) presenta más defectos estructurales que el MOF-808-Zr (1:1). Y éstos, a

su vez, tienen un menor número de ligandos estructurales que los de la serie UiO-66 y MOF-801.

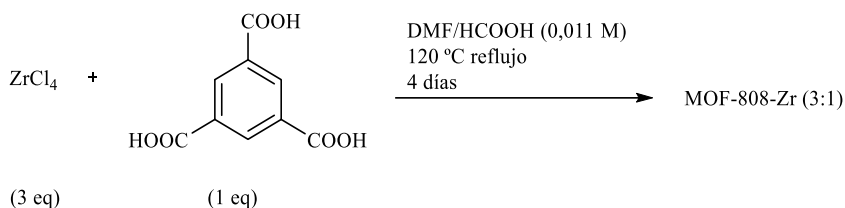
- Se ha calculado la cantidad relativa de centros ácidos de Lewis y Brønsted para los MOFs-808 de Zr, Hf y Ce y para el UiO-66-Zr mediante el análisis de los espectros de FT-IR de la adsorción de CO como molécula sonda. El número de centros activos en los MOFs-808-Zr es bastante superior al encontrado en los otros sólidos.
- Se ha desarrollado una metodología para la esterificación de benzamida catalizada por MOFs (sustrato (1 eq) en n-butanol (0,5 M) a 150 °C durante 24 h catalizada con 25 mol% de carga catalítica). La actividad del catalizador MOF-808-Zr (3:1) sobresale frente a otros sólidos relacionados, como su homólogo basado en hafnio y otros materiales con distintas estructuras cristalinas, como el UiO-66 y el MOF-801.
- En la alcoholisis de benzamida, el MOF-808-Zr (3:1) no presenta una lixiviación significativa y mantiene su actividad catalítica sin cambios apreciables hasta en cinco usos.
- El alcance de la metodología se extiende a la alcoholisis de amidas primarias en sistemas aromáticos y alifáticos, con buenos rendimientos de reacción, y también a la esterificación de amidas con diferentes sustituyentes, con resultados moderados.
- El protocolo de la esterificación de benzamida también se amplía a otros alcoholes primarios o, incluso en condiciones no solvolíticas, con alcoholes más complejos, como el bencilalcohol, el 4-nitrobencilalcohol o el (*S*)-feniletanol.
- A través del estudio cinético de la reacción a través y los modelos de LHHW se han determinado que la reacción en la superficie es el paso limitante del proceso. Además, se han calculado las constantes de adsorción para la benzamida (8,53), el n-butanol (0,95) y el benzoato de butilo (24,17) sobre el MOF-808-Zr (3:1).

- Mediante un estudio por espectroscopia de FT-IR *in situ*, se ha propuesto un mecanismo plausible para la esterificación de la benzamida con n-butanol catalizada por el MOF-808-Zr (3:1). Se plantea que el anclaje bidentado entre la benzamida y el catalizador y la formación de un butóxido terminal por la interacción entre el n-butanol y el sólido a alta temperatura, intermedio capaz de realizar el ataque nucleofílico a la benzamida.

3.4. Sección experimental.

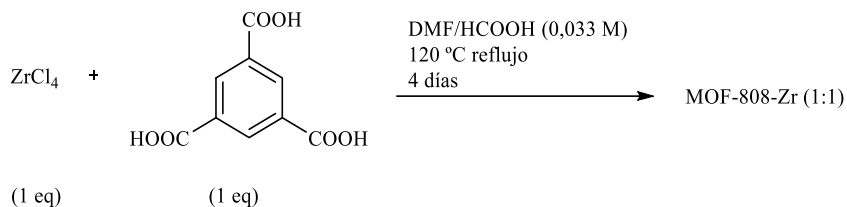
3.4.1. Preparación del MOFs.

MOF-808-Zr (3:1)



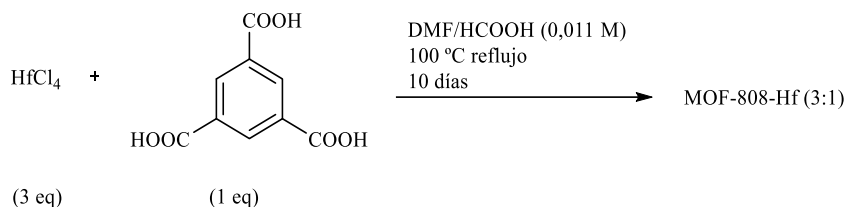
En la preparación del MOF-808-Zr (3:1),¹⁰³ se disuelve H₃BTC (ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico) (0,52 g, 2,5 mmol) y ZrCl₄ (1,75 g, 7,5 mmol) en una mezcla de DMF/ácido fórmico (226 ml, 1:1; 0,011 M) en un matraz redondo de fondo plano de 500 ml, que se calienta a reflujo (120 °C) con agitación durante cuatro días. Se recoge un precipitado por filtración al vacío y se lava tres veces con DMF y otras tres veces con acetona. Luego, la muestra sólida se calienta a 110 °C a alto vacío durante dos horas aproximadamente para activarla. El producto final se obtiene como un sólido blanco (0,52 g, 2,3 mmol, 92 % de rendimiento).

MOF-808-Zr (1:1)



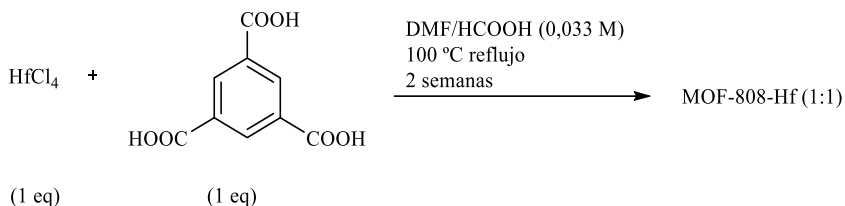
MOF-808-Zr (1:1) se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el empleado para MOF-808-Zr (3:1), pero utilizando ZrCl_4 (0,58 g, 2,5 mmol) y H_3BTC (0,53 g, 2,5 mmol). El producto se obtiene como un sólido blanco (0,49 g, 2,15 mmol, 86 % de rendimiento).

MOF-808-Hf (3:1)



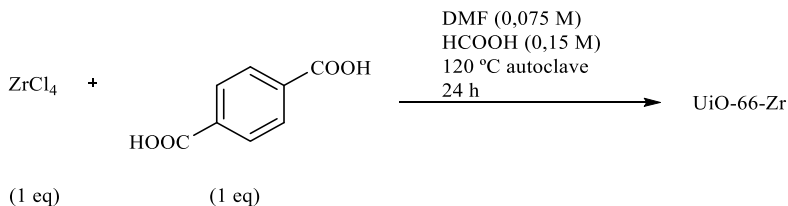
MOF-808-Hf (3:1) se prepara siguiendo un procedimiento adaptado descrito por O. Yaghi y colaboradores.¹⁰³ Se disuelven HfCl_4 (0,64 g, 2 mmol) y H_3BTC (0,14 g, 0,66 mmol) en una mezcla de DMF/HCOOH (60 ml, 1:1; 0,011 M) en un matraz de 250 ml de fondo plano, que se calienta a 120 °C durante 10 días. Se recoge un precipitado por filtración al vacío y se lava tres veces con DMF y otras tres veces con acetona. Luego, la muestra sólida se calienta a 110 °C a vacío durante dos horas aproximadamente para activarla. El producto final se obtiene como un sólido blanco (0,56 g, 1,78 mmol, 89 % de rendimiento).

MOF-808-Hf (1:1)



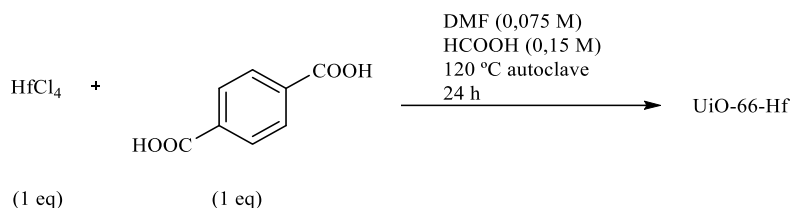
MOF-808-Hf (1:1) se prepara mediante el mismo procedimiento que para MOF-808-Hf (3:1), pero utilizando HfCl₄ (0,96 g, 3 mmol) y H₃BTC (0,63 g, 3 mmol) en una mezcla de DMF/HCOOH (90 ml, 1:1; 0,033 M) en un matraz de 250 ml de fondo plano durante dos semanas. El producto final se obtiene como un sólido blanco (0,86 g, 2,73 mmol, 91 % de rendimiento).

UiO-66-Zr



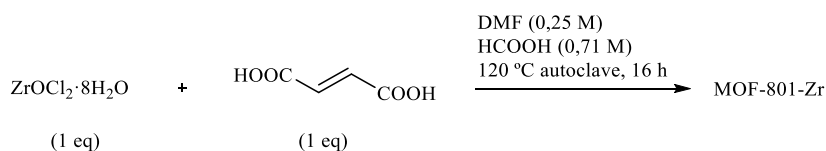
UiO-66-Zr se prepara siguiendo el procedimiento adaptado de la síntesis descrita para el UiO-66-Hf.¹¹⁴ Entonces, ZrCl₄ (0,70 g, 3 mmol) y H₂BDC (ácido 1,4-benzenodicarboxílico) (0,50 g, 3 mmol) se disuelve en DMF (40 ml, 0,075 M) y HCOOH (20 ml, 0,15 M) en un autoclave, que se calienta a 120 °C durante 24 horas. Se recoge un precipitado por filtración al vacío y se lava tres veces con DMF y otras tres veces con acetona. Luego, la muestra sólida se calienta a 110 °C a vacío durante dos horas aproximadamente para activarla. El producto final se obtiene como un sólido blanco (0,67 g, 2,42 mmol, 81 % de rendimiento).

UiO-66-Hf



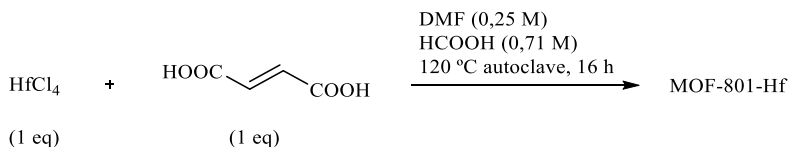
UiO-66-Hf se prepara mediante el mismo procedimiento descrito para UiO-66-Zr, pero utilizando HfCl₄ (0,90 g, 3 mmol) y H₂BDC (0,50 g, 3 mmol). El sólido blanco se obtiene como producto (0,69 g, 1,89 mmol, 63 % de rendimiento).

MOF-801-Zr



MOF-801-Zr es sintetizado siguiendo un procedimiento adaptado de A. M. Schneider y colaboradores.¹⁰⁹ El ácido fumárico (0,29 g, 2,5 mmol) y ZrOCl₂·8H₂O (0,81 g, 7,5 mmol) se disuelven en una mezcla de DMF (10 ml, 0,25 M) y ácido fórmico (3,5 ml, 0,71 M) en un autoclave, que se calienta a 120 °C durante 16 horas. Se recoge un precipitado por filtración al vacío y se lava tres veces con DMF y otras tres veces con acetona. Luego, la muestra sólida se calienta a 110 °C a vacío durante dos horas aproximadamente para activarla. El producto final se obtiene como un sólido blanco (0,35 g, 1,54 mmol, 62 % de rendimiento).

MOF-801-Hf



MOF-801-Hf se sintetiza mediante el mismo procedimiento que para MOF-801-Zr, pero utilizando HfCl₄ (0,80 g, 2,5 mmol) y ácido fumárico (0,29 g, 2,5 mmol). El sólido blanco se obtiene como producto (0,36 g, 21,14 mmol, 46 % de rendimiento).

3.4.2. Procedimiento experimental para la esterificación de amidas.

Estudio de la actividad catalítica en la solvólisis de amidas catalizada por MOFs.

La mezcla reactiva del catalizador, el sustrato y el n-butanol se agita vigorosamente en un vial de vidrio de 2 ml a 150 °C. Las reacciones se dejan evolucionar durante el tiempo correspondiente o se toman alícuotas de 30 µl. Entonces, a la disolución reactiva se le añade n-dodecano como patrón interno y se diluye con acetato de etilo. Tras eliminar el sólido por centrifugación, la fase líquida se analiza por cromatografía de gases (GC) con una columna HP-5. El rendimiento y la conversión se calcula empleando factores de respuesta.

Metodología experimental en el estudio del alcance de la solvólisis de amidas.

La mezcla de MOF-808-Zr (3:1) (6,5 mg, 0,025 mmol, 25 mol%), amida primaria (0,1 mmol) y n-butanol (0,2 ml, 0,5 M) en un vial de vidrio de 2 ml se agita vigorosamente a 150 °C durante el tiempo correspondiente. Después, la mezcla de reacción se diluye con DMSO-d y se añade el estándar interno (1,3,5-trimetoxibenceno). Entonces, tras eliminar el sólido por centrifugación, el crudo de reacción se analiza por ¹H RMN. Todos los productos obtenidos han sido descritos previamente y se caracterizan por GC-MS.

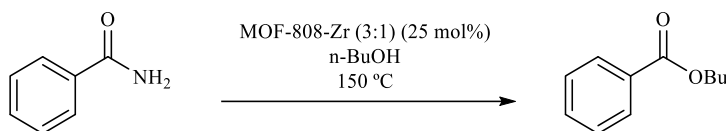
Procedimiento general en la solvólisis de amidas para la determinación del rendimiento aislado.

En un tubo de vidrio pyrex de 10 ml con MOF-808-Zr (3:1) (65 mg, 0,25 mmol, 25 mol%), se añade la amida (1 mmol) y n-butanol (2 ml, 0,5 M). Esta mezcla se agita vigorosamente a 150 °C durante el tiempo correspondiente. Después, se filtra para separar el catalizador y se lava abundantemente con acetato de etilo. Se elimina el disolvente en un rotavapor a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía *flash* en columna usando hexano/acetato de etilo como eluyente. Todos los productos obtenidos se caracterizan por GC-MS y/o espectroscopía de ¹H RMN.

Procedimiento para la esterificación de amidas en mesitileno.

El protocolo experimental seguido en la esterificación de amidas con disolvente es el mismo que para la determinación del rendimiento aislado. Se prepara una mezcla reactiva con MOF-808-Zr (3:1) (65 mg, 0,25 mmol, 25 mol%), la amida (1 mmol), el derivado de alcohol correspondiente (2 mmol) y mesitileno (1 ml, 1 M) como disolvente en un tubo de vidrio pyrex de 10 ml. Se agita vigorosamente a 150 °C durante 44 h y después se filtra para separar el catalizador, que se lava con acetato de etilo. Se elimina el disolvente en un rotavapor a presión reducida y el producto bruto se purifica por cromatografía *flash* en columna usando hexano/acetato de etilo como eluyente. Todos los productos obtenidos se caracterizan por GC-MS y espectroscopía de ¹H RMN.

Procedimiento experimental en el estudio del cinético de la reacción.



Estudio cinético de la reacción variando la cantidad de benzamida.

$v_{\text{PhCOOBu}} = f([\text{PhCONH}_2]_0)$. Condiciones experimentales: Benzamida **1a**, MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol (2,18 mmol, 0,2 ml, 22 eq), benzoato de butilo **2a** (0 mmol), 150 °C.

0,05 mmol [PhCONH₂]₀ $t = 0,0089[\text{PhCOOBu}] + 0,0005$ $R^2 = 0,9737$		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0,0
0,17	0,0019	3,7
0,33	0,0040	8,1
0,50	0,0056	11,3
1,00	0,0090	17,9

0,1 mmol [PhCONH₂]₀ $t = 0,0149[\text{PhCOOBu}] + 0,0004$ $R^2 = 0,9959$		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0,0
0,17	0,0028	2,8
0,33	0,0056	5,6
0,50	0,0083	8,5
1,00	0,0150	15,3

0,2 mmol [PhCONH₂]₀ $t = 0,0185[\text{PhCOOBu}] + 0,0009$ $R^2 = 0,9919$		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0,0
0,17	0,0045	2,2
0,33	0,0078	3,9
0,50	0,0101	5,0
1,00	0,0190	9,5

0,3 mmol [PhCONH₂]₀ $t = 0,0198[\text{PhCOOBu}] + 0,0011$ $R^2 = 0,9899$		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0,0
0,17	0,0052	1,7
0,33	0,0082	2,7
0,50	0,0113	3,8
1,00	0,0204	6,8

0,4 mmol [PhCONH₂]₀ t=0,0203[PhCOOBu]+0,0021 R²=0,9581			0,5 mmol [PhCONH₂]₀ t=0,0208[PhCOOBu]+0,0022 R²=0,9631		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto	t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0,0	0,00	0,0000	0,0
0,17	0,0062	1,6	0,17	0,0070	1,4
0,33	0,0096	2,4	0,33	0,0106	2,1
0,50	0,0140	3,5	0,50	0,0131	2,6
1,00	0,0210	5,3	1,00	0,0221	4,4

Estudio cinético de la reacción variando la cantidad de n-butanol.

$v_{PhCOOBu}=f([BuOH]_0)$. Condiciones experimentales: Benzamida **1a** (12,1 mg, 0,1 mmol, 1 eq), MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol, benzoato de butilo **2a** (0 mmol), 150 °C.

1,06 mmol [BuOH]₀ t=0,0126[PhCOOBu]+0,0006 R²=0,9919			3,27 mmol [BuOH]₀ t=0,0131[PhCOOBu]+0,0005 R²=0,9893		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto	t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0,00	0,0000	0	0	0	0
0,17	0,0030	3,0	0,17	0,0026	2,6
0,33	0,0051	5,1	0,33	0,0051	5,1
0,50	0,0072	7,2	0,50	0,0078	7,8
1,00	0,0129	12,9	1,00	0,0131	13,2

Estudio cinético de la reacción variando la cantidad de benzoato de butilo (es decir, añadiendo una cantidad a tiempo cero).

$v_{\text{PhCOOBu}}=f([\text{PhCOOBu}]_0)$. Condiciones experimentales: Benzamida **1a** (12,1 mg, 0,1 mmol, 1 eq), MOF-808-Zr (3:1) (0,025 mmol, 25 mol%), n-butanol (2,18 mmol, 0,2 ml, 22 eq), benzoato de butilo **2a**, 150 °C.

0,01 mmol [PhCOOBu]₀ t=0,0123[PhCOOBu]+0,0103 R²=0,9882			0,02 mmol [PhCOOBu]₂0 t=0,0114[PhCOOBu]+0,0204 R²=0,9884		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto	t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0	0,0100	0,00	0	0,0200	0,00
0,27	0,0130	3,04	0,27	0,0239	3,87
0,55	0,0177	7,68	0,55	0,0273	7,27
0,73	0,0200	10,00	0,73	0,0280	7,95
1,23	0,0249	14,85	1,23	0,0345	14,52

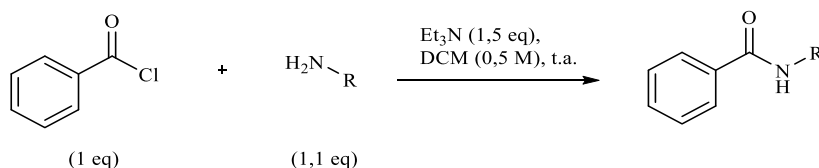
0,03 mmol [PhCOOBu]₀ t=0,0104[PhCOOBu]+0,0303 R²=0,9792		
t (h)	[PhCOOBu] (mmol)	%Rdto
0	0,0300	0,00
0,27	0,0342	4,18
0,55	0,0357	5,65
0,73	0,0373	7,28
1,23	0,0435	13,54

Procedimiento experimental en el estudio del mecanismo de reacción por FT-IR *in situ*.

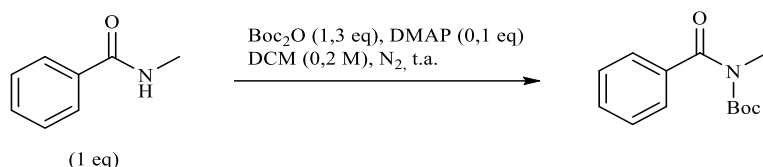
Primeramente, se realiza la preadsorción de las moléculas de benzamida sobre una muestra de MOF-808-Zr (3:1) activado (en proporción 1:1 molar). Para ello, una mezcla de la benzamida en diclorometano, junto con el sólido, se mantiene en agitación hasta la completa evaporación del disolvente.

El análisis del mecanismo de reacción por espectroscopia de FT-IR se lleva a cabo tanto en esta muestra del MOF-808-Zr (3:1) con la benzamida preadsorbida como en otra muestra del sólido sin ella. Previamente, las muestras se calientan a 100 °C a vacío durante 1,5 h para limpiar su superficie. Y, después a temperatura ambiente (31 °C), se dosifica n-BuOH gaseoso sobre el sólido. Una vez alcanzada la saturación, la reacción se deja evolucionar durante 45 min en cada temperatura de la secuencia: 50 °C – 100 °C - 150 °C. En cada punto, se realiza una medida de la absorción IR en el sólido y en la fase gaseosa de la muestra antes de enfriar y, de nuevo, tras enfriar el sólido.

3.4.3. Procedimiento experimental para la preparación de los sustratos de partida empleados en la esterificación de amidas.



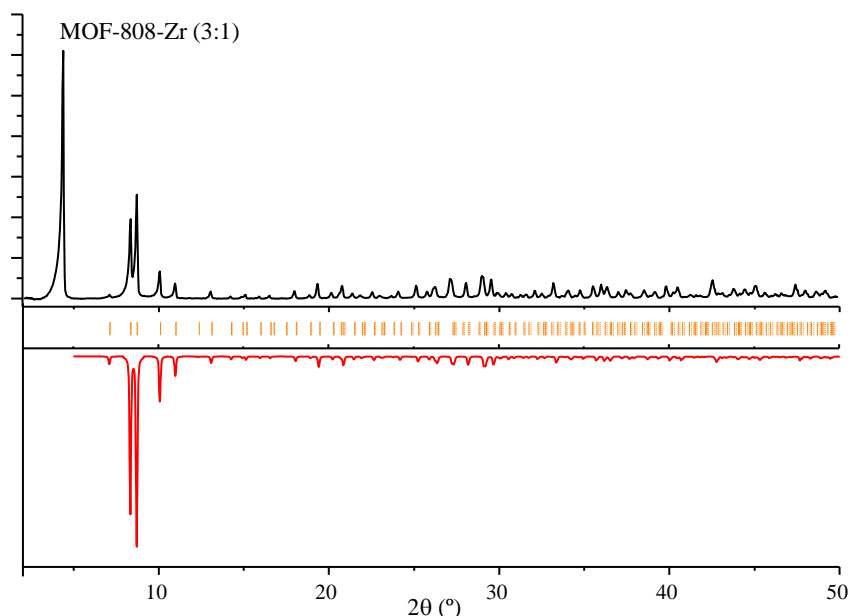
El cloruro de benzoilo (200 mg, 1,42 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (0,5 M, 3 ml), seguidamente se añade la trietilamina (0,3 ml, 2,13 mmol, 1,5 eq). La mezcla se enfría a 0 °C antes de adicionar lentamente la amina correspondiente (1,57 mmol, 1,1 eq). Después se deja en agitación durante toda la noche. Finalizada la reacción, la mezcla reactiva se diluye en DCM y se neutraliza con una disolución acuosa de HCl (1 M). La fase acuosa se extrae con DCM, se seca con MgSO₄ (que se retira por filtración). La fase orgánica se evapora y el crudo de reacción se purifica por cromatografía *flash* en columna usando hexano/acetato de etilo como eluyente.^{137,138} Todos los sustratos obtenidos se caracterizan por espectroscopía de ¹H RMN.



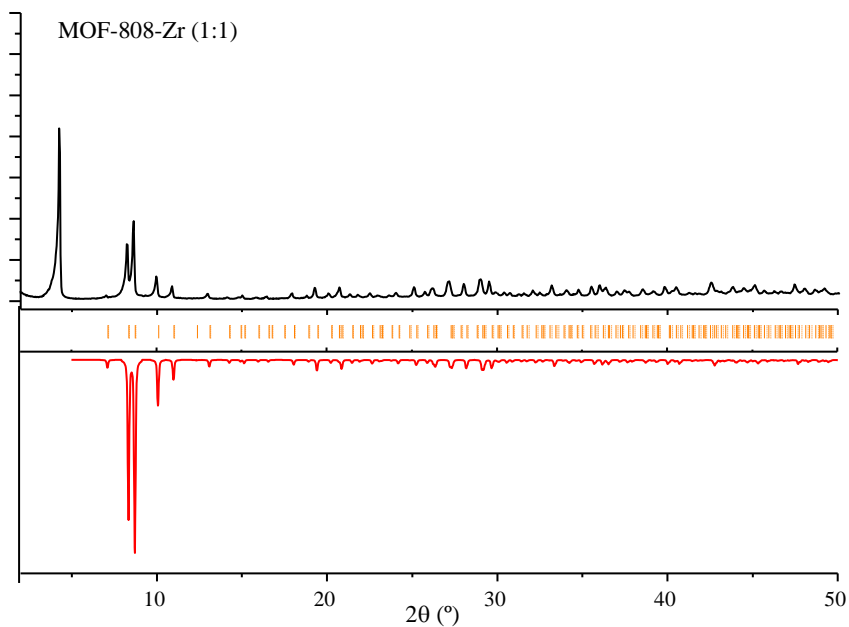
La *N*-metilbenzamida (200 mg, 1,5 mmol, 1 eq) y el DMAP (18,3 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq) se disuelven en DCM anhidro (0,2 M, 7,5 ml), seguidamente se añade el Boc₂O (417 mg, 1,9 mmol, 1,3 eq) en porciones. La mezcla se deja en agitación durante toda la noche. La reacción se detiene por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después, la fase acuosa se extrae con DCM, se seca con MgSO₄ (que se filtra). La fase orgánica se evapora y el crudo de reacción se purifica por cromatografía *flash* en columna usando hexano/acetato de etilo como eluyente.¹³⁹ Este sustrato también se caracteriza por espectroscopía de ¹H RMN.

3.5. ANEXO I: Caracterización de los catalizadores preparados.

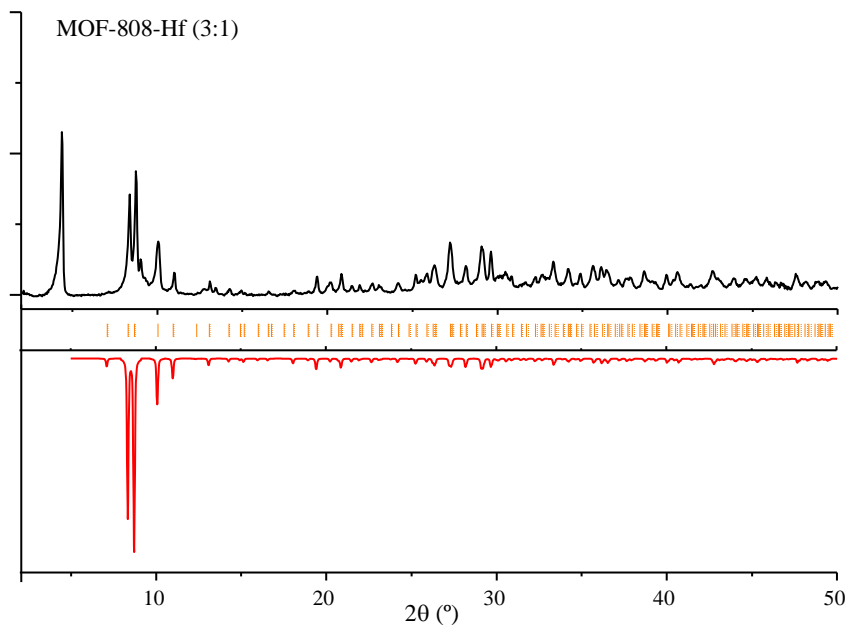
3.5.1. Difractogramas de DRXP.



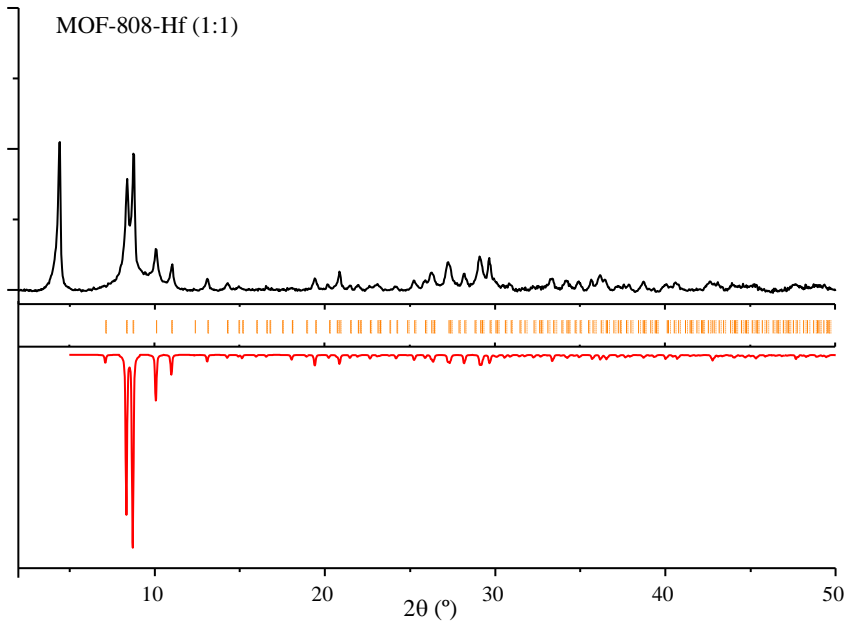
Gráfica 3. 19 Difractograma de DRXP del MOF-808-Zr (3:1) (negro) y patrón de DRXP (rojo).¹⁰³



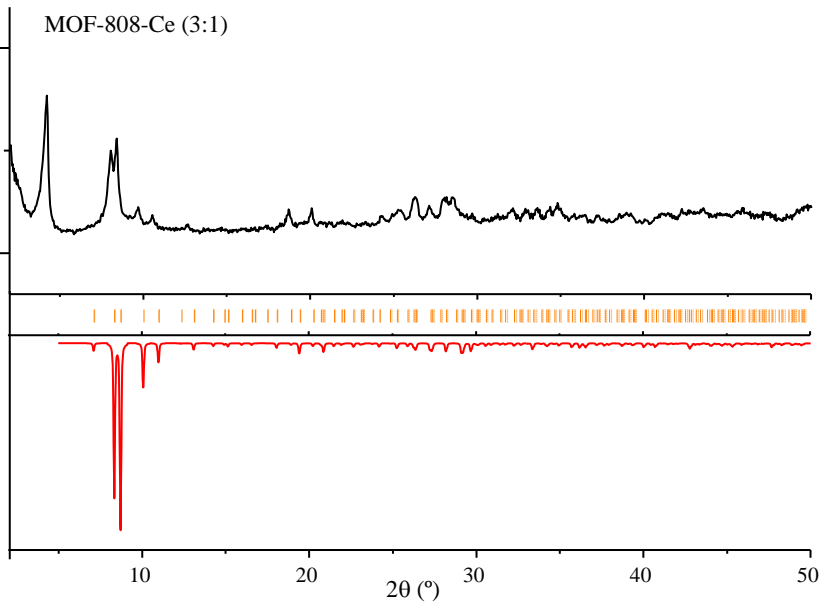
Gráfica 3. 20 Difractograma de DRXP del MOF-808-Zr (1:1) (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



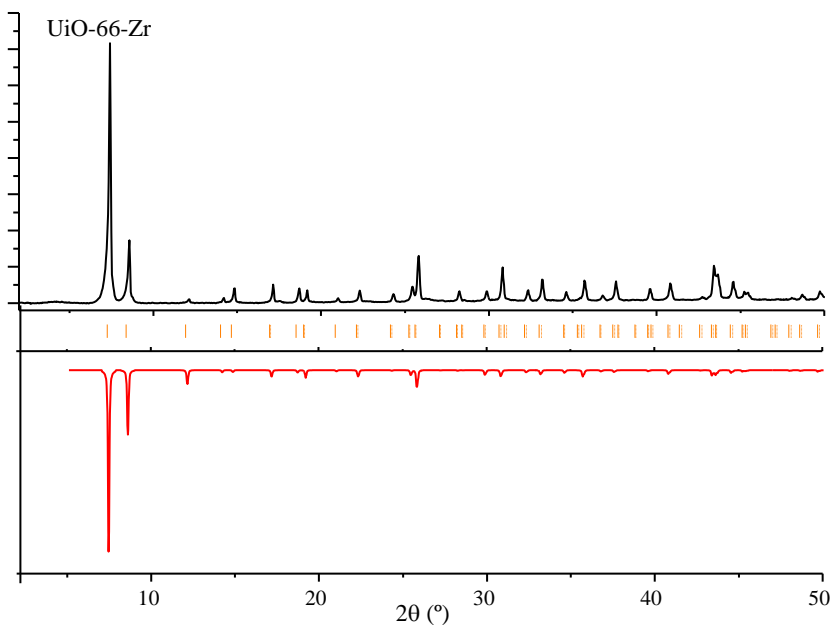
Gráfica 3. 21 Difractograma de DRXP del MOF-808-Hf (3:1) (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



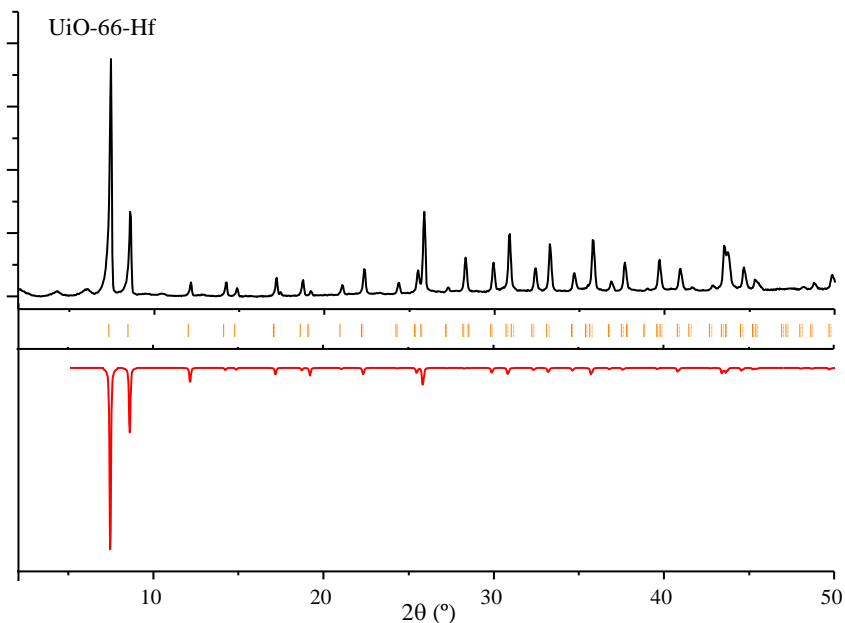
Gráfica 3. 22 Difractograma de DRXP del MOF-808-Hf (1:1) (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



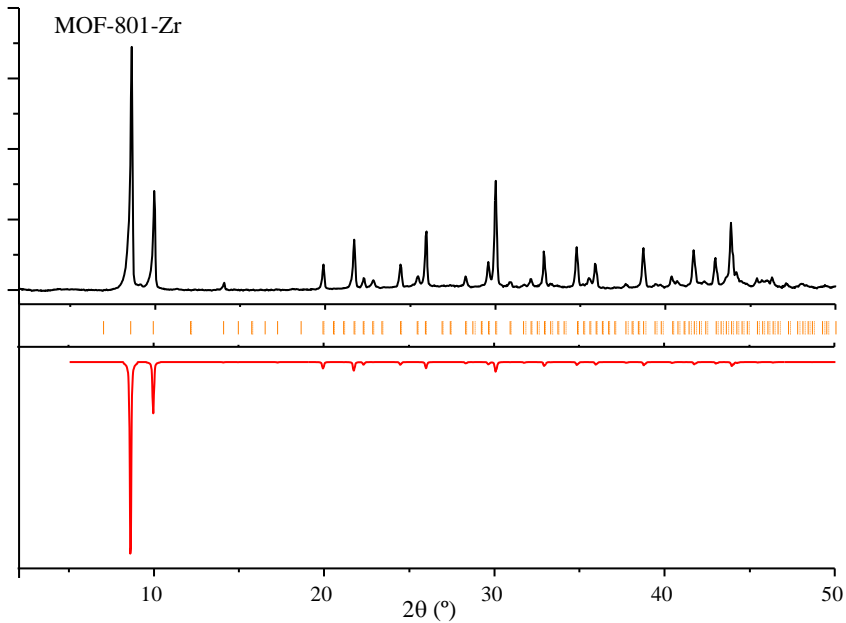
Gráfica 3. 23 Difractograma de DRXP del MOF-808-Ce (3:1) (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



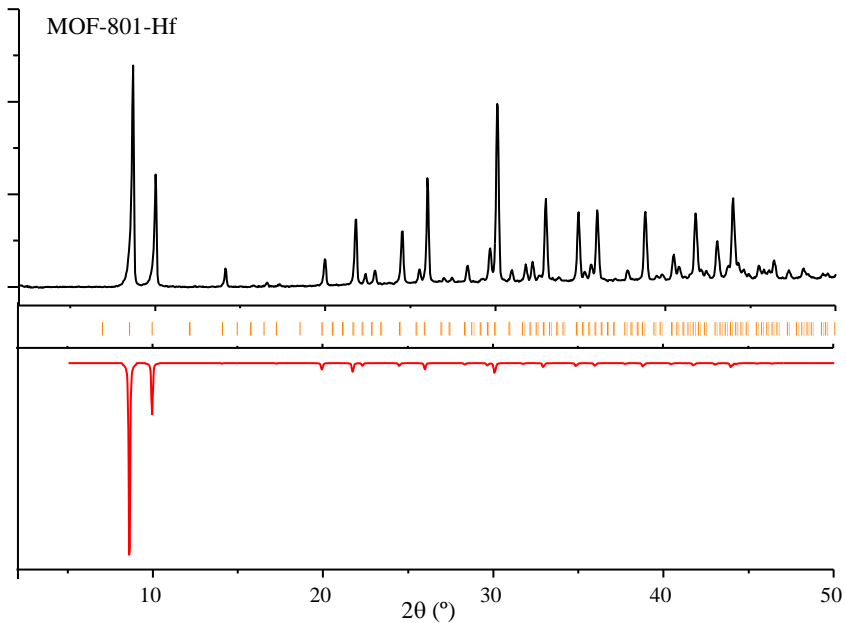
Gráfica 3. 24 Difractograma de DRXP del UiO-66-Zr (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



Gráfica 3. 25 Difractograma de DRXP del UiO-66-Hf (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



Gráfica 3. 26 Difractograma de DRXP del MOF-801-Zr (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³



Gráfica 3. 27 Difractograma de DRXP del MOF-801-Hf (negro) y patrón de DRXP de referencia (rojo).¹⁰³

3.5.2. Cálculo del número de ligandos (BTC^{-3} , BDC^{-2} o FA^{-2}) por clúster metálico (Zr_6 o Hf_6).

La determinación del número de ligandos por clúster metálico se realiza según el tratamiento matemático descrito por D. De Vos.¹¹⁵ Para ello, se normaliza el porcentaje TGA del residuo sólido (MO_2 : ZrO_2 o HfO_2) que queda después de ser calcinado a 800 °C en cada perfil.

Para la normalización de la cantidad de ZrO_2 , se consideran 100 g (0,812 mol) de ZrO_2 , que corresponden de 0,135 mol del clúster de Zr_6 . Por tanto, la masa correspondiente de $Zr_6O_4(OH)_4$ debería ser de 91,7 g. Así, por cada 100 % que quede después de la combustión a 800 °C, se atribuye un 8,3 % (= 100-91,7) extra al ligando orgánico.

De igual modo, para la normalización de la cantidad de HfO_2 , se consideran 100 g (0,475 mol) de HfO_2 , que corresponden de 0,079 mol del clúster de Hf_6 . Por tanto, la masa correspondiente de $Hf_6O_4(OH)_4$ debería ser de 95 g. Así, por cada 100 % que quede después de la combustión a 800 °C, se atribuye un 5 % (= 100-95) extra al ligando orgánico.

Entonces, la siguiente fórmula se emplea para calcular la cantidad de ligando proveniente de 100 g de residuo de MO_2 a partir del perfil termogravimétrico normalizado para cada MOF:

$$La = \frac{TGA - 100 + k}{pm} \quad Ec. 1;$$

Siendo La , cantidad (mol) de ligando determinada por TGA (normalizado a 100 g de MO_2); TGA , pérdida de masa del ligando determinada en la curva termogravimétrica (normalizada a 100 g de MO_2); k , diferencia de masa entre MO_2 y $MO_4(OH)_4$ (normalizada a 100 g de MO_2 ; 8,3 para el ZrO_2 y 5 para el HfO_2); pm , peso molecular del ligando (207 para el BTC^{-3} , 164 para el BDC^{-2} y 114 para el FA^{-2}).

La cantidad de ligando procedente de cada 100 g a partir del TGA permite calcular el número de ligandos por clúster M_6 y, por tanto, la cantidad de defectos presente, según las siguientes formulas:

$$NL = \frac{Nt * La}{Lt}; Df = Nt - NL \quad \text{Ec. 2; Ec. 3}$$

Siendo NL , número de ligandos por núcleo M_6 ; Nt , número teórico de ligandos por núcleo M_6 (2 para el BTC^{-3} , 6 para el BDC^{-2} y 6 para el FA^{-2}), Lt , cantidad teórica (mol) de ligando correspondiente para el peso normalizado de 100 g de residuo de MO_2 (0,27 mol para BTC^{-3} , 0,812 mol para BDC^{-2} y FA^{-2}) Df , defectos de ligandos en cada núcleo M_6 .

Tabla 3. 19 Cálculo del número ligandos y defectos por fórmula molecular en los MOFs.

	Formula*	Rango de temp. (°C)	TGA	La	NL	Df
MOF-808-Zr (3:1)	$Zr_6O_6(BTC)_2$	420-800	139,6	0,23	1,7	0,3
MOF-808-Zr (1:1)	$Zr_6O_6(BTC)_2$	420-800	145,7	0,26	1,9	0,1
MOF-808-Hf (3:1)	$Hf_6O_6(BTC)_2$	420-800	125,8	0,15	1,9	0,1
MOF-808-Hf (1:1)	$Hf_6O_6(BTC)_2$	420-800	141	0,22	2,8	-0,8
MOF-808-Ce (3:1)	$Ce_6O_6(BTC)_2$	300-800	138,9	0,22	1,6	0,4
UiO-66-Zr	$Zr_6O_6(BDC)_6$	310-800	181,5	0,55	4	2
UiO-66-Hf	$Hf_6O_6(BDC)_6$	310-800	145,5	0,31	3,9	2,1
MOF-801-Zr	$Zr_6O_6(FA)_6$	260-800	163,8	0,63	4,7	1,3
MOF-801-Hf	$Hf_6O_6(FA)_6$	260-800	141,4	0,41	5,2	0,8

*Fórmula molecular tras la dehidroxilación, la eliminación del disolvente y del ácido fórmico; TGA, pérdida de masa del ligando determinada en la curva termogravimétrica normalizada; La, cantidad (mol) de ligando determinada por TGA (normalizado a 100 g de MO_2); NL, ligandos por unidad de formula molecular; Df, defectos por unidad de formula molecular.

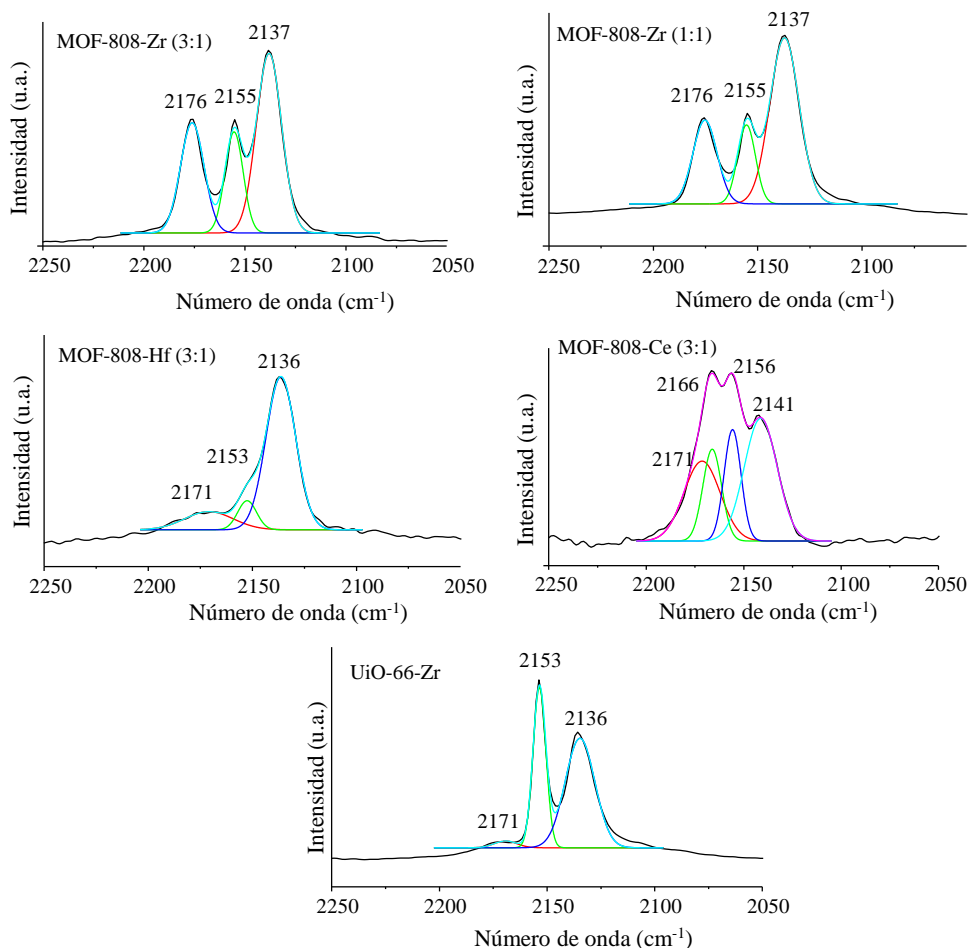
Para cada caso concreto, se detalla:

- MOF-808-Zr (3:1): A 800 °C, el residuo final correspondiente a ZrO_2 es un 48 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 420 °C y 800 °C se atribuye al ligando BTC^{-3} . El peso a 420 °C es del 67 %, que normalizado corresponde en 139,6.

- MOF-808-Zr (1:1): A 800 °C, el residuo final correspondiente a ZrO_2 es un 46 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 420 °C y 800 °C se atribuye al ligando BTC⁻³. El peso a 420 °C es del 67 %, que normalizado corresponde en 145,7.
- MOF-808-Hf (3:1): A 800 °C, el residuo final correspondiente a HfO_2 es un 62 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 420 °C y 800 °C se atribuye al ligando BTC⁻³. El peso a 420 °C es del 78 %, que normalizado corresponde en 125,8.
- MOF-808-Hf (1:1): A 800 °C, el residuo final correspondiente a HfO_2 es un 56 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 420 °C y 800 °C se atribuye al ligando BTC⁻³. El peso a 420 °C es del 79 %, que normalizado corresponde en 141.
- MOF-808-Ce (3:1): A 800 °C, el residuo final correspondiente a CeO_2 es un 49 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 300 °C y 800 °C se atribuye al ligando BTC⁻³. El peso a 300 °C es del 68 %, que normalizado corresponde en 138,9.
- UiO-66-Zr: A 800 °C, el residuo final correspondiente a ZrO_2 es un 46 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 310 °C y 800 °C se atribuye al ligando BDC⁻³. El peso a 310 °C es del 83,5 %, que normalizado corresponde en 181,5.
- UiO-66-Hf: A 800 °C, el residuo final correspondiente a HfO_2 es un 55 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 310 °C y 800 °C se atribuye al ligando BDC⁻³. El peso a 310 °C es del 80 %, que normalizado corresponde en 145,5.
- MOF-801-Zr: A 800 °C, el residuo final correspondiente a ZrO_2 es un 47 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 260 °C y 800 °C se atribuye al ligando FA⁻². El peso a 260 °C es del 77 %, que normalizado corresponde en 163,8.

- MOF-801-Hf: A 800 °C, el residuo final correspondiente a HfO_2 es un 58 % se normaliza al 100 %. La pérdida de peso entre 260 °C y 800 °C se atribuye al ligando FA^- . El peso a 260 °C es del 82 %, que normalizado corresponde en 141,4.

3.5.3. Determinación de la cantidad relativa de los centros ácidos de Lewis y Brønsted en los MOFs.



Gráfica 3. 28 Deconvolución en MOF-808-Zr (1:1), MOF-808-Zr (3:1), MOF-808-Hf (3:1), MOF-808-Ce (3:1), UiO-66-Zr y MOF-801-Zr.

Tabla 3. 20 Parámetros generados con el software ORIGIN sobre la deconvolución para la determinación de la cantidad relativa de los centros ácidos Brønsted y Lewis.

Modelo de Gauss				
Ecuación	$y=y_0 + (A/(w*\sqrt{PI/2}))*\exp(-2*((x-xc)/w)^2)$			
	MOF-808-Zr (1:1)		MOF-808-Zr (3:1)	
χ^2 reducida	5,08124E-6		3,05205E-6	
R ² ajustada	0,99292		0,99422	
	Valor	Error estándar	Valor	Error estándar
y0	0,00345	3,34E-04	-0,01425	2,55E-04
xc	2137,12813	0,09878	2137,99023	0,08887
w	14,05462	0,22583	12,54985	0,19862
A	1,63219	0,02392	1,22832	0,0177
sigma	7,02731	0,11292	6,27493	0,09931
FWHM	16,54805	0,2659	14,77632	0,23385
Altura	0,09266	9,56E-04	0,07809	7,76E-04
y0	0,00345	3,34E-04	-0,01425	2,55E-04
xc	2155,28688	0,16317	2155,33196	0,13445
w	8,53299	0,34615	8,98573	0,28737
A	0,47083	0,01875	0,49564	0,01508
sigma	4,2665	0,17308	4,49287	0,14368
FWHM	10,04683	0,40756	10,57989	0,33835
Altura	0,04403	1,19E-03	0,04401	8,98E-04
y0	0,00345	3,34E-04	-0,01425	2,55E-04
xc	2175,18664	0,14632	2176,05798	0,11103
w	11,56235	0,32786	11,72029	0,24799
A	0,67688	0,01799	0,70362	0,01397
sigma	5,78117	0,16393	5,86015	0,12399
FWHM	13,61362	0,38602	13,79959	0,29198
Altura	0,04671	1,03E-03	0,0479	7,92E-04

	MOF-808-Hf (3:1)		MOF-808-Ce (3:1)	
χ^2 reducida	8,06401E-8		6,11623E-8	
R ² ajustada	0,99787		0,99773	
	Valor	Error estándar	Valor	Error estándar
y0	-0,00194	6,4516E-5	-0,00111	6,17543E-5
xc	2136,34003	0,0777	2141,25249	0,41046
w	14,27281	0,16639	16,86514	0,5362
A	0,37842	0,00436	0,21464	0,00973
sigma	7,13641	0,0832	8,43257	0,2681
FWHM	16,80496	0,19591	19,85719	0,63133
Altura	0,02115	1,23535E-4	0,01015	2,09182E-4
y0	-0,00194	6,4516E-5	-0,00111	6,17543E-5
xc	2152,54431	0,30743	2155,71419	0,35605
w	9,0368	0,72655	8,66976	0,65567
A	0,04568	0,00613	0,10012	0,03052
sigma	4,5184	0,36327	4,33488	0,32783
FWHM	10,64002	0,85545	10,20786	0,77199
Height	0,00403	2,89906E-4	0,00921	0,00235
y0	-	-	-0,00111	6,17543E-5
xc	-	-	2166,14605	0,66694
w	-	-	9,57845	1,92668
A	-	-	0,09102	0,07922
sigma	-	-	4,78923	0,96334
FWHM	-	-	11,27776	2,26849
Altura	-	-	0,00758	0,00517
y0	-0,00194	6,4516E-5	-0,00111	6,17543E-5
xc	2170,8573	1,09373	2171,36351	6,47054
w	23,2774	2,20038	18,55379	4,53773
A	0,07297	0,00754	0,15381	0,11298
sigma	11,6387	1,10019	9,27689	2,26887
FWHM	27,40704	2,59075	21,84541	5,34277
Altura	0,0025	1,07085E-4	0,00661	0,00328

Modelo de Gauss		
Ecuación	$y=y_0 + (A/(w*\sqrt{PI/2}))*\exp(-2*((x-xc)/w)^2)$	
	UiO-66-Zr	
χ^2 reducida	2,68551E-5	
R ² ajustada	0,98605	
	Valor	Error estándar
y0	0,02536	9,10358E-4
xc	2134,6638	0,15531
w	13,76552	0,36034
A	1,90069	0,04919
sigma	6,88276	0,18017
FWHM	16,20766	0,42426
Altura	0,11017	0,00223
y0	0,02536	9,1036E-4
xc	2153,50964	0,07437
w	5,99391	0,15598
A	1,21159	0,02932
sigma	2,99695	0,07799
FWHM	7,05729	0,18365
Height	0,16128	0,00319
y0	0,02536	9,10358E-4
xc	2169,33912	2,19438
w	10,59197	5,0103
A	0,09153	0,04129
sigma	5,29598	2,50515
FWHM	12,47109	5,89918
Altura	0,00689	0,00251

3.5.4. Caracterización del MOF-808-Zr (3:1) recuperado tras la esterificación de benzamida.

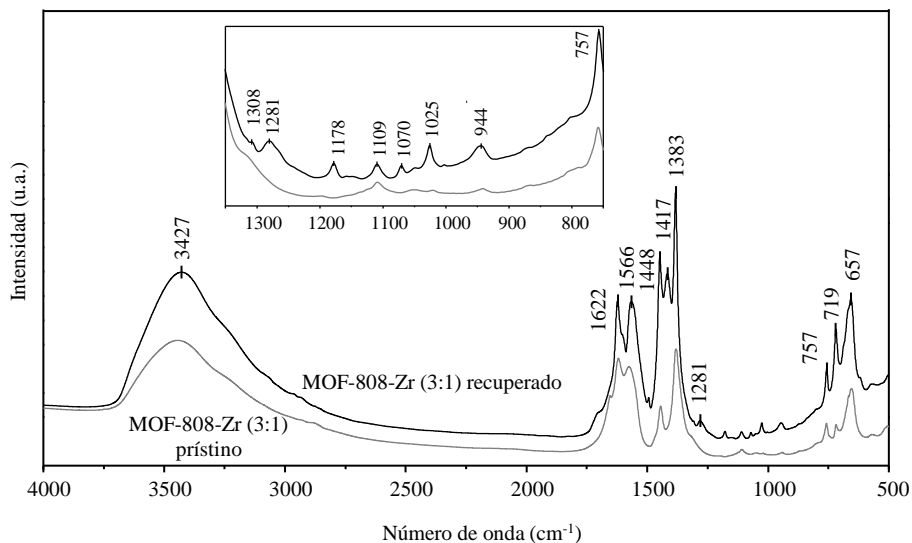
Tabla 3. 21 Análisis elemental del MOF-808-Zr (3:1) prístino y del MOF-808-Zr (3:1) recuperado de la esterificación de benzamida.

MOF	C (%m)	H (%m)	N (%m)	M ^a (%m)	M/S ^b (mmol/g)	M _l ^{a,c} (ppm)	C. Org. (%m)	
							CHN ^d	TGA ^e
prístino	19,4	1,8	0,9	28,2	3,10	-	22,1	35
1º ciclo	25,1	2,4	0,7	27,6	3,03	65	28,2	33
2º ciclo	27,7	2,4	0,6	27,4	3,01	56	30,7	33
3º ciclo	24,7	2,1	0,4	24,3	2,67	71	27,2	38
4º ciclo	28,0	2,5	0,3	23,6	2,59	71	30,9	35
5º ciclo	26,1	2,4	0,2	20,2	2,22	48	28,7	36

^aDeterminado por análisis ICP-AES; ^bMetal/Sólido (mol de metal/g total del sólido); ^cM_l: Metal lixiviado en la solución sobrenadante después de 24 h de reacción; ^dContenido orgánico (C. Org.) calculado mediante análisis elemental CHN; ^eContenido orgánico (C. Org.) determinado mediante análisis termogravimétrico bajo atmósfera de aire sin tener en cuenta el agua de hidratación.

En el análisis elemental (**Tabla 3. 21**) realizado a las sucesivas muestras de MOF-808-Zr (3:1) se refleja como el porcentaje de carbono aumenta después del primer uso del catalizador, mientras que el porcentaje del metal desciende. Esto es coherente con la retención de compuestos orgánicos tras el primer uso, que conlleva un descenso inicial en el rendimiento de la reacción en los usos posteriores.

En ambos espectros de IR (**Graf. 3. 29**) se observan las señales alrededor de 750-600 cm⁻¹ debidas al modo de vibración del enlace Zr-O.^{106,107,108} Las señales de vibración de estiramiento simétrico y asimétrico correspondientes al enlace C-O de los grupos de carboxilato de los ligandos aparecen a 1566 y 1383 cm⁻¹ en el MOF-808-Zr (3:1) reutilizado, similar al MOF-808-Zr (3:1) fresco. En el caso del MOF reutilizado, se observan picos adicionales en el rango de 1300-1700 cm⁻¹, asociados a la adsorción de compuestos orgánicos.



Gráfica 3. 29 Espectros de FT-IR del MOF-808-Zr (3:1) reutilizado (tras 5 usos) y del MOF-808-Zr (3:1) prístino.

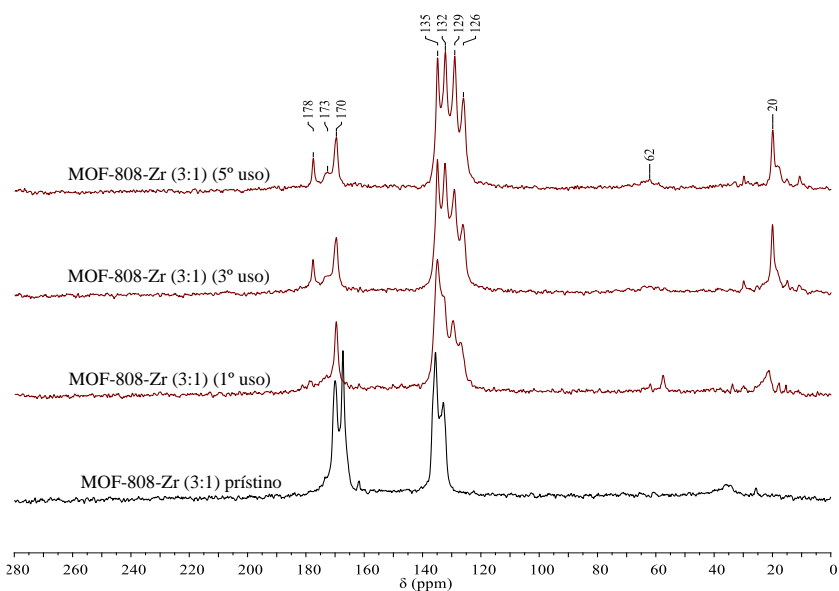


Figura 3. 37 Espectros de ¹³C CP/MAS RMN (101 MHz) del MOF-808-Zr (3:1) prístino y el recuperado de la reacción de esterificación de benzamida.

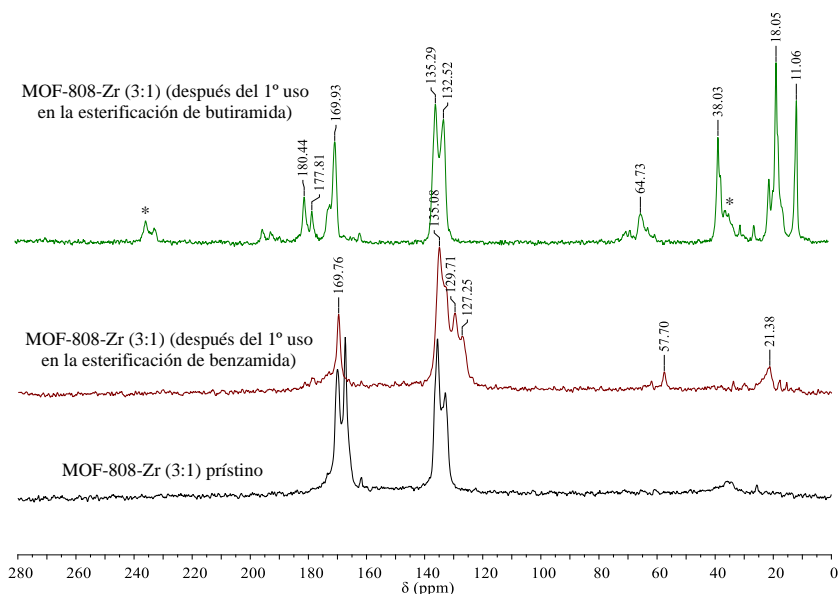
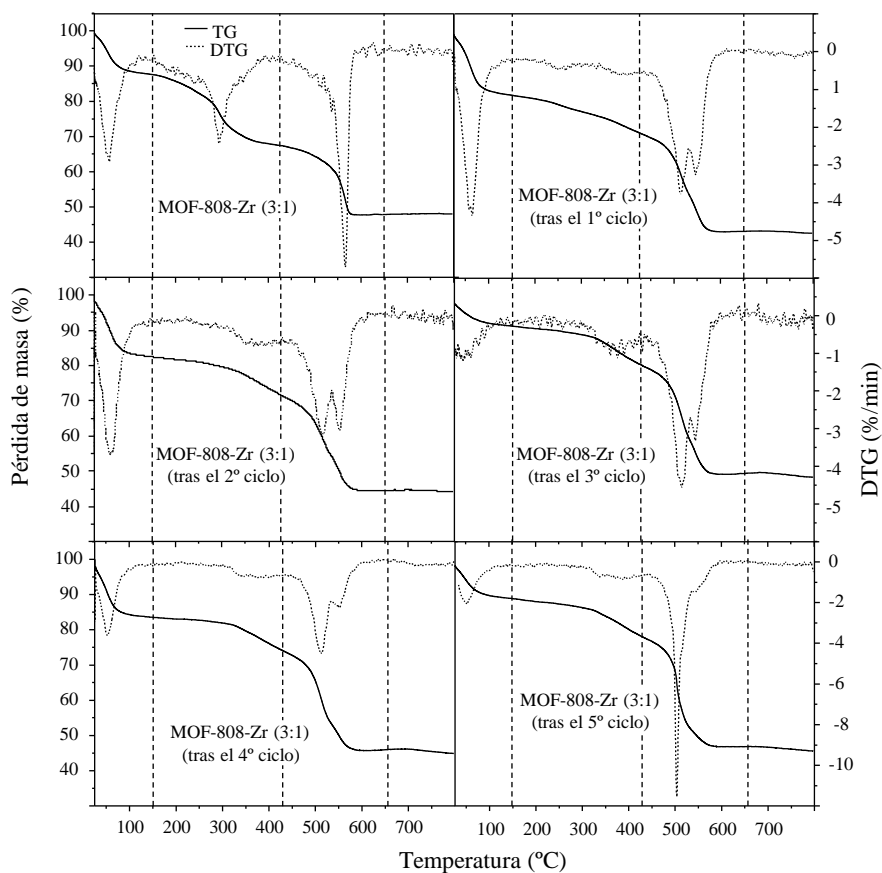
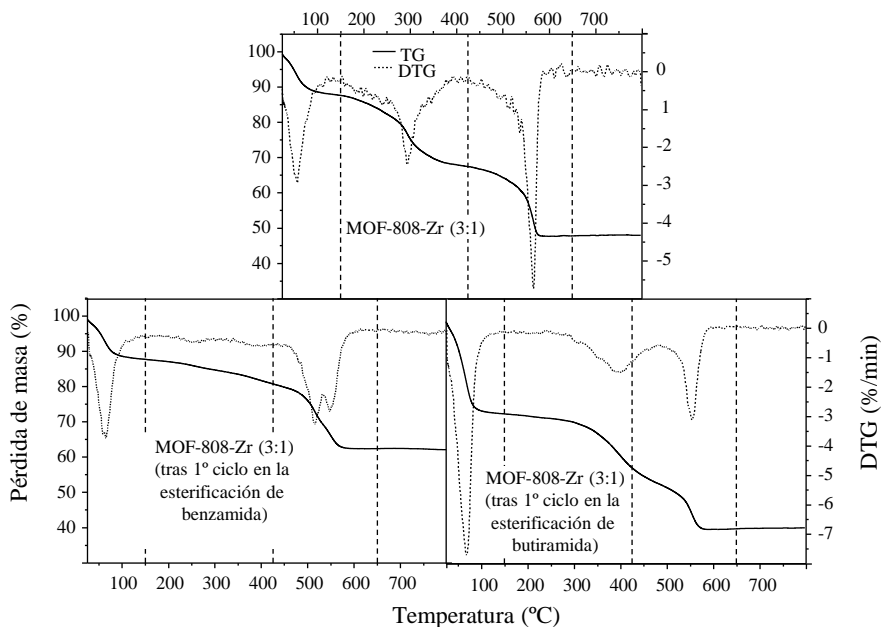


Figura 3. 38 Espectros de ^{13}C CP/MAS RMN (101 MHz) del MOF-808-Zr (3:1) prístino y el recuperado de la esterificación de benzamida y butiramida. (*) señala las bandas de rotación.

En el espectro ^{13}C CP/MAS RMN del MOF-808-Zr (3:1) prístino, las señales del ligando de ácido trimésico, el modulador y el DMF residual están claramente identificadas (^{13}C NMR (101 MHz) δ 170 (BTC^{-3}); 167 (HCOOH); 162 (DMF); 136 (BTC^{-3}); 133 (BTC^{-3}); 36 (DMF)). Tras la esterificación de benzamida, en el espectro de ^{13}C CP/MAS RMN del MOF-808-Zr (3:1) después del primer uso (**Fig. 3. 37**), la señal relacionada con el HCOOH desaparece y aparecen las señales características del ácido benzoico. El ácido benzoico se forma en mínima cantidad como resultado de la hidrólisis de benzamida o butilbenzoato. En el caso de utilizar una amida alifática como la butiramida, en lugar de la benzamida aromática, en el espectro de ^{13}C CP/MAS RMN del catalizador recuperado se observa la aparición del ácido correspondiente, el ácido butanoico (**Fig. 3. 38**).



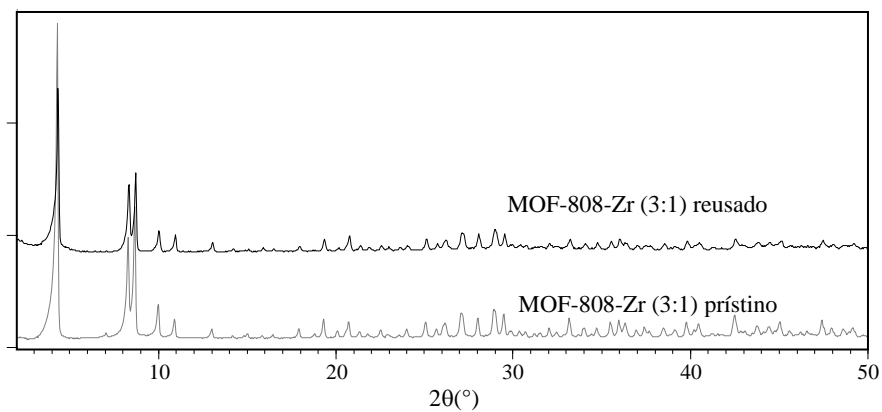
Gráfica 3. 30 Perfiles termogravimétricos (bajo atmósfera de aire) del MOF-808-Zr (3:1) prístino y tras la catálisis de esterificación de benzamida.



Gráfica 3.31 Perfiles termogravimétricos (bajo atmósfera de aire) del MOF-808-Zr (3:1) prístino y tras la catálisis de esterificación de butiramida.

La pérdida de peso correspondiente al formiato (producida entre 200-400 °C en el MOF-808-Zr (3:1) prístino) no se observa en el MOF-808-Zr (3:1) recuperado, ni de la esterificación de benzamida ni de la de butiramida (**Graf. 3.30** y **Graf. 3.31**). El material recuperado de la transformación de benzamida muestran una mayor pérdida de peso en la región por encima de los 450 °C, lo que explica la descomposición de los ligandos de MOF junto con los compuestos orgánicos adsorbidos. Por su lado, en el perfil termogravimétrico del catalizador empleado con la butiramida se aprecia una pérdida cerca de los 400 °C.

Después de 5 usos, el catalizador conserva la cristalinidad (**Graf. 3.32**). Sin embargo, el MOF-808-Zr (3:1) recuperado muestra diferencias en las intensidades y la anchura a mitad de altura de la señal en comparación con el MOF-808-Zr (3:1) prístino, lo que indica un cambio estructural.



Gráfica 3. 32 Difractogramas DRXP del MOF-808-Zr (3:1) prístino y tras 5 ciclos catalíticos.

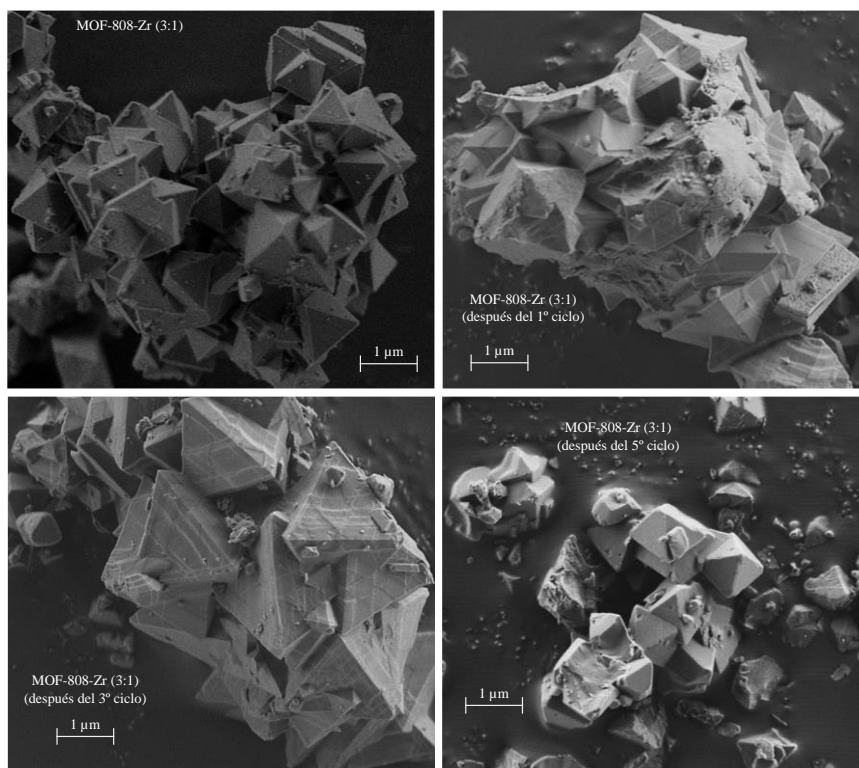
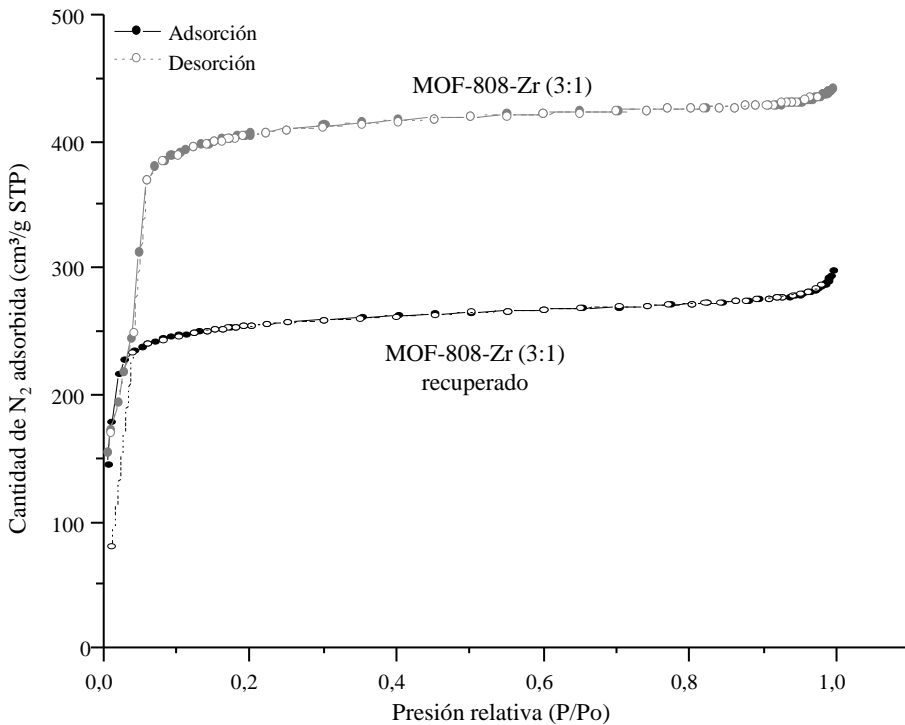


Figura 3. 39 Imágenes FESEM para MOF-808-Zr (3:1) prístino y del MOF-808-Zr (3:1) recuperado de la esterificación de benzamida.

No se observan cambios significativos en el tamaño de los cristales del catalizador (Fig. 3. 39). Sin embargo, después del primer uso se aprecian ligeros cambios en la morfología con la aparición de una pequeña cantidad de fase amorfa.



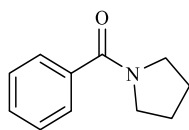
Gráfica 3. 33 Isotermas de adsorción-desorción de N₂ del MOF-808-Zr (3:1) prístino y tras 5 ciclos catalíticos.

Tabla 3. 22 Área superficial calculada por el método BET aplicando el criterio de Rouquerol y volumen total de poro para elMOF-808-Zr (3:1) prístino y el MOF-808-Zr (3:1) recuperado tras cinco ciclos en esterificación de benzamida.

MOF-808-Zr (3:1)	S _{BET} (m ² /g)	V _{t poro} (cm ³ /g)
Prístino	1110	0,62
5º uso	1059	0,38

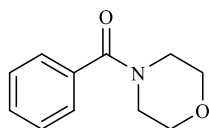
Aunque no hay un cambio significativo en el área superficial BET (**Tabla 3. 22**), el tamaño de los poros se ve significativamente afectado por una reducción de dos tercios de su tamaño inicial. Este hecho es coherente con la información recibida de las otras técnicas instrumentales.

3.6. ANEXO II: Caracterización de los productos obtenidos en la reacción catalítica.



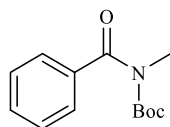
N-Benzoylpirrolidina (1b): El producto se obtiene como un sólido blanco con un 90 % de rendimiento aislado (224 mg, 1,28 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 140 δ 7,56 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 3,64 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 4H).



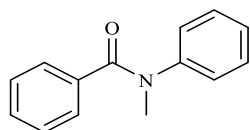
N-Benzoilmorfolina (1c): El producto se obtiene como un sólido blanco con un 87 % de rendimiento aislado (237 mg, 1,24 mmol).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 140 δ 7,41 (s, J = 6,7 Hz, 5H), 3,59 (d, J = 70,0 Hz, 4H).



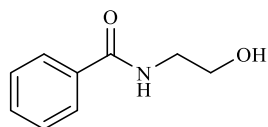
N-Boc-N-metilbenzamida (1d): El producto se obtiene como un aceite con un 64 % de rendimiento aislado (227 mg, 0,96 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):¹³⁹ δ 7,56 – 7,32 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).



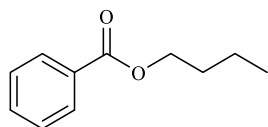
N-Fenil-N-metilbenzamida (1h): El producto se obtiene como un sólido blanco con un 100 % de rendimiento aislado (293 mg, 1,4 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):¹⁴¹ δ 7,40 – 6,97 (m, 4H), 3,52 (s, 1H).



N-(2-Hidroxietil)benzamida (1j): El producto se obtiene como un sólido blanco con un 66 % de rendimiento aislado (154 mg, 0,94 mmol).

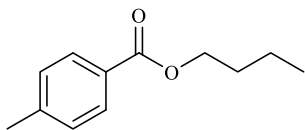
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):¹¹ δ 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,11 (m, 2H), 3,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H).



Benzoato de butilo (2a): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 92 % de rendimiento aislado (163 mg, 0,92 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):¹⁴² δ 8,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,82–1,70 (m, 2H), 1,56–1,41 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ 166,83; 132,91; 130,69; 129,66; 128,44; 64,96; 30,92; 19,41; 13,88.

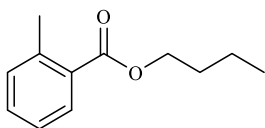
CG-MS:¹⁴³ 178,1 (1): M^+ ; 123,1 (61): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 105,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 77,2 (46): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 56,2 (11): $\text{M}^+ - \text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_6$.



4-Metilbenzoato de butilo (2b): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 85 % de rendimiento aislado (163 mg, 0,85 mmol).

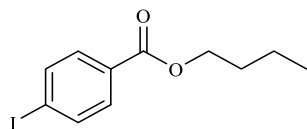
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):¹⁴² δ 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,80–1,69 (m, 2H), 1,55–1,41 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ 166,90; 143,52; 129,69; 129,15; 127,97; 64,77; 30,95; 21,75; 19,42; 13,89.

CG-MS:¹⁴⁴ 192,1 (3): M^+ ; 136,2 (65): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 119,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 91,2 (46): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 65,2 (16): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



2-Metilbenzoato de butilo (2c):

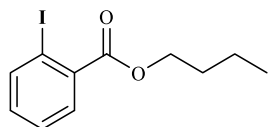
CG-MS:¹⁴⁵ 192,1 (17): M^+ ; 136,2 (51): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 119,1 (82): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 91,2 (61): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 65,2 (23): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



4-Yodobenzoato de butilo (2d):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (q, *J* = 8,5 Hz, 4H), 4,31 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,81–1,69 (m, 2H), 1,53–1,39 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃):** δ 166,75; 138,25; 131,58; 130,57; 101,10; 65,68; 31,28; 19,81; 14,32.

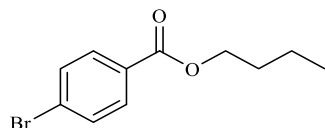
CG-MS: 304 (20): M⁺; 248 (100): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 231 (85): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 203 (25): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 76,2 (29): HI⁺.



2-Yodobenzoato de butilo (2e):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,83–1,70 (m, 2H), 1,54–1,41 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃):** δ 166,43; 140,98; 135,33; 132,19; 130,55; 127,60; 93,68; 65,32; 30,36; 19,02; 13,46.

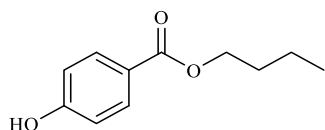
CG-MS: 304 (21): M⁺; 247,9 (100): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 230,9 (90): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 203 (26): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 76,2 (30): HI⁺.



4-Bromobenzoato de butilo (2f): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 90 % de rendimiento (232 mg, 0,90 mmol).

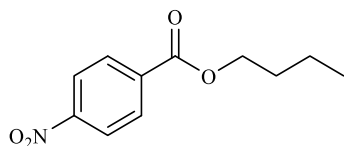
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):¹⁴⁶ δ 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,81–1,67 (m, 2H), 1,54–1,38 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
 $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 166,08; 131,80; 131,22; 129,59; 128,02; 65,25; 30,87; 19,39; 13,87.

CG-MS:¹⁴⁶ 258 (4)/256 (3): M^+ ; 202 (75)/200 (77): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 185 (94)/183 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 157 (36)/155 (35): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 76,2 (29)/75,2 (27): $\text{M}^+ - \text{Br} - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



4-Hidroxibenzoato de butilo (2g):

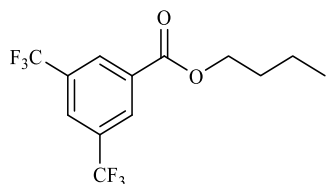
CG-MS:¹⁴⁶ 194 (4): M^+ ; 138,1 (85): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 121,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 93,1 (19): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



4-Nitrobenzoato de butilo (2h): El producto se obtiene como un aceite amarillo con un 87 % de rendimiento (193 mg, 0,87 mmol).

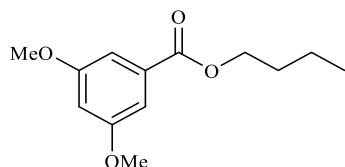
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):¹⁴² δ 8,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,84–1,70 (m, 2H), 1,55–1,40 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
 $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 164,89; 150,64; 136,03; 130,79; 123,64; 65,95; 30,78; 19,35; 13,84.

CG-MS:¹⁴⁶ 223 (1): M^+ ; 168,1 (43): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 150,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 120,1: (13) $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 104,1 (44): $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$; 56,2 (94): $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



3,5-Bis(trifluorometil)benzoato de butilo (2i):

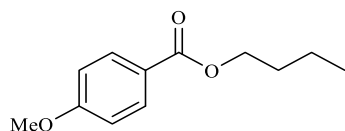
CG-MS: 314,9 (0,02): M⁺; 295,1 (16): M⁺-F; 259 (13): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 241,1 (100): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 213,1 (44): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 163,1 (11): M⁺-CF₃-CCF₃.



3,5-Dimetoxibenzoato de butilo (2j):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,64 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 1,82–1,68 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃):** δ 166,59; 160,78; 132,60; 107,34; 105,61; 65,18; 55,72; 30,91; 19,42; 13,90.

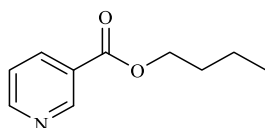
CG-MS: 238,1 (68): M⁺; 182,1 (100): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 165,1 (72): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 152,1 (14): M⁺-(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 138,2 (58): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 122,1 (31): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃-CH₃; 107,2 (16): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃-2CH₃; 77,2 (14): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃-2OCH₃.



4-metoxibenzoato de butilo (2k): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 93 % de rendimiento (193 mg, 0,87 mmol).

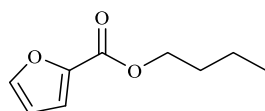
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):¹⁴² δ 7,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,80–1,67 (m, 2H), 1,54–1,40 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ 166,44; 163,25; 131,52; 123,01; 113,55; 64,52; 55,39; 30,84; 19,29; 13,76.

CG-MS:¹⁴⁵ 208 (7): M^+ ; 152,1 (85): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 135,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 92,1 (16): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_3$; 77,1 (20): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{OCH}_3$; 64,2 (9): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 - \text{COCH}_3$.



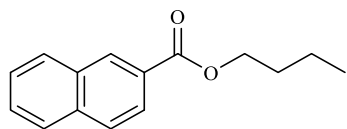
Nicotinato de butilo (2l):

CG-MS:¹⁴⁷ 179,1 (2,7): M^+ ; 178,1 (12): $\text{M}^+ - \text{H}$; 164,1 (14): $\text{M}^+ - \text{CH}_3$; 150,2 (7): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$; 137,1 (17): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 124,1 (100): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 106,1 (98): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 78,2 (57): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 51,2 (27): $(\text{CHCHCHC})^+$.



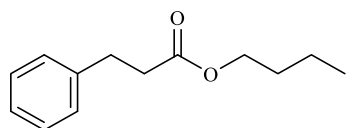
2-Furoato de butilo (2m):

CG-MS:¹⁴⁸ 168,1 (13): M^+ ; 112,1 (66): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 95,1 (100): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 127,1 (62): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 56,2 (11): $(\text{CH}_2\text{CHCHO})^+$; 39,2 (17): $(\text{CHCHCH})^+$.



2-Naphthoato de butilo (2n):

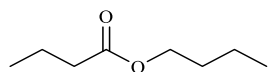
CG-MS:¹⁴⁹ 228,1 (23): M⁺; 172,1 (100): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 155,1 (66): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 127,1 (62): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃.



3-Fenilpropanoato de butilo (2o): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 90 % de rendimiento (185 mg, 0,90 mmol).

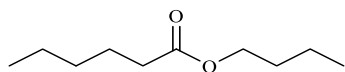
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):¹⁴⁶ δ 7,27–7,06 (m, 5H), 3,99 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃)** δ 173,11; 140,71; 128,58; 128,40; 126,33; 64,45; 36,05; 31,13; 30,78; 19,22; 13,80.

CG-MS:¹⁴⁶ 206,2 (27): M⁺; 150,2 (20): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 133,2 (13): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 104,2 (100): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 91,2 (66): M⁺-CH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 77,3 (14): M⁺-CH₂CH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃.



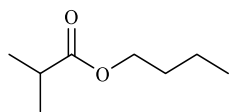
Butirato de butilo (2p):

CG-MS:¹⁵⁰ 145,1 (0,3): M⁺; 89,2 (66): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 73,2 (11): M⁺-C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃; 71,2 (100): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 56,2 (41): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 43,2 (40): (CO₂)⁺ o (CH₂CH₂CH₃)⁺; 29,2 (11): (CH₂CH₃)⁺; 27,2 (12): (CO)⁺.



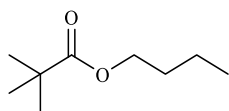
Hexanoato de butilo (2q):

CG-MS:¹⁵¹ 172,1 (0,1): M⁺; 143,1 (1): M⁺-CH₂CH₃; 117,2 (92): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 99,2 (100): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 87,2 (13): M⁺-(O)CH₂CH₂CH₂CH₃; 73,2 (20): M⁺-C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃; 71,2 (29): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 41,2 (37): (CHCO)⁺ o (CCH₂CH₃)⁺.



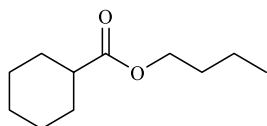
Isobutirato de butilo (2r):

CG-MS: 101,1 (7): M⁺-CH₃CHCH₃; 89,2 (88): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 71,2 (100): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 57,2 (37): (CH₂CH₂CH₂CH₃)⁺; 43,2 (40): (CO₂)⁺ o (CH₂CH₂CH₃)⁺; 27,2 (12): (CO)⁺.



Pivalato de butilo (2s):

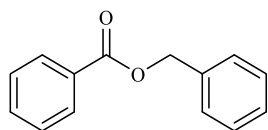
CG-MS:¹⁵² 159 (0,1): M⁺; 103,2 (38): M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₃; 85,2 (23): M⁺-OCH₂CH₂CH₂CH₃; 57,2 (100): M⁺-C(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃; 41,2 (37): (CHCO)⁺ o (CCH₂CH₃)⁺.



Ciclohexanocarboxilato de butilo (2t): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 85 % de rendimiento (156 mg, 0,85 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):¹⁴⁵ δ 4,10 – 3,97 (m, 2H), 2,26 (tt, $J = 11,1, 3,4$ Hz, 1H), 1,94–1,81 (m, 2H), 1,79–1,68 (m, 2H), 1,66–1,53 (m, 3H), 1,49–1,31 (m, 4H), 1,29–1,15 (m, 3H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3):** δ 176,38; 64,09; 43,44; 30,88; 29,20; 25,93; 25,61; 19,29; 13,85.

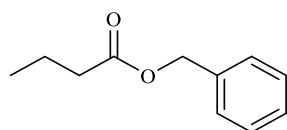
CG-MS:¹⁴⁵ 185,1 (0,2): M^+ ; 129,2 (100): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 111,2 (28): $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; 83,2 (57): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.



Benzoato de bencilo (5a): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 85 % de rendimiento (180 mg, 0,85 mmol).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):¹⁵³ δ 7,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,39–7,23 (m, 7H), 5,27 (s, 2H). **^{13}C -NMR (75 MHz; CDCl_3):** δ 66,53; 136,19; 133,13; 130,28; 129,82; 128,71; 128,48; 128,35; 128,27; 66,79.

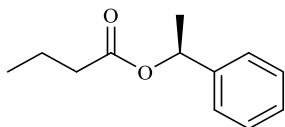
CG-MS:¹⁵³ 212,1 (33): M^+ ; 105,2 (100): $\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{Ph}$; 91,2 (53): $\text{M}^+ - \text{OC}(\text{O})\text{Ph}$; 77,2 (33): $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$.



Butirato de bencilo (5b): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 84 % de rendimiento (150 mg, 0,84 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):¹⁵³ δ 7,30–7,19 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 2,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,64–1,49 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3):** δ 173,48; 136,18; 128,54; 128,14; 66,03; 36,21; 18,45; 13,66.

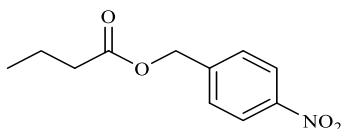
CG-MS:¹⁵³ 178,2 (29): M⁺; 108,2 (77): M⁺-C(O)CH₂CH₂CH₃; 91,2 (100): M⁺-OC(O)CH₂CH₂CH₃; 77,2 (10): M⁺-CH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃; 43,3 (13): (CH₂CH₂CH₃)⁺ o (CO₂)⁺.



Butirato de (R)-1-feniletilo (5c): El producto se obtiene como un aceite incoloro con un 94 % de rendimiento (181 mg, 0,94 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33–7,12 (m, 5H), 5,82 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,28–2,14 (m, 2H), 1,67–1,49 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃): δ 172,99; 141,96; 128,56; 127,87; 126,14; 72,09; 36,60; 22,37; 18,56; 13,73.

CG-MS: 192,2 (15): M⁺; 122,2 (84): M⁺-C(O)CH₂CH₂CH₃; 105,2 (100): M⁺-OC(O)CH₂CH₂CH₃; 77,2 (33): M⁺-CH₃CH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃; 71,2 (23): M⁺-CH₃CH(O)Ph.

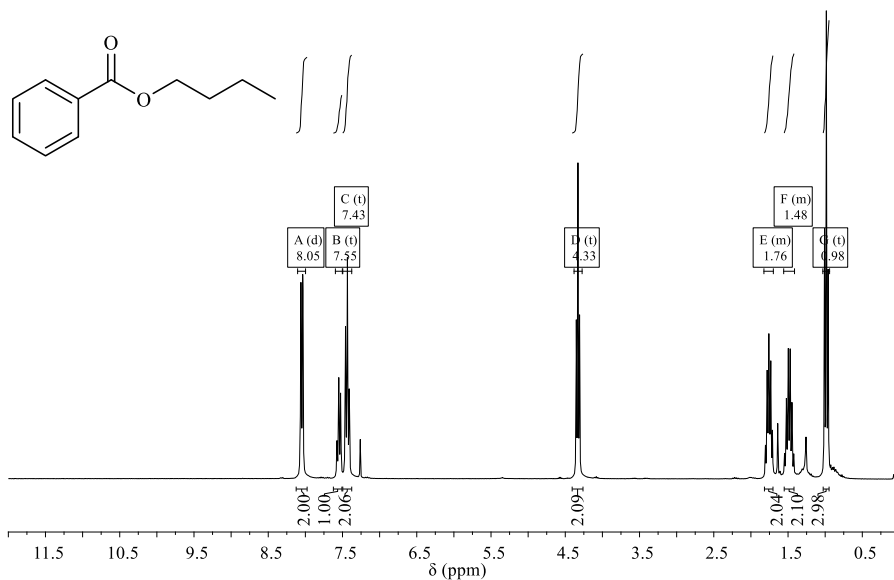


Butirato de 4-nitrobencilo (5d): El producto se obtiene como un aceite amarillo con un 90 % de rendimiento (200 mg, 0,90 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):¹⁵⁴ δ 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,38 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 1,76–1,61 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃): δ 173,25; 143,58; 128,42; 123,88; 64,63; 36,12; 18,49; 13,75.

CG-MS: 223,1 (15): M^+ ; 152,2 (5): $M^+ - C(O)CH_2CH_2CH_3$; 136,2 (36): $M^+ - OC(O)CH_2CH_2CH_3$; 106,2 (19): $M^+ - NO_2 - C(O)CH_2CH_2CH_3$; 89,2 (44): $M^+ - C(C(CH_2)C)NO_2$; 71,2 (100): $M^+ - OCH_2(C(CH_2)C)NO_2$.

Figura 3. 40 Espectros de 1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del benzoato de butilo (**2a**).



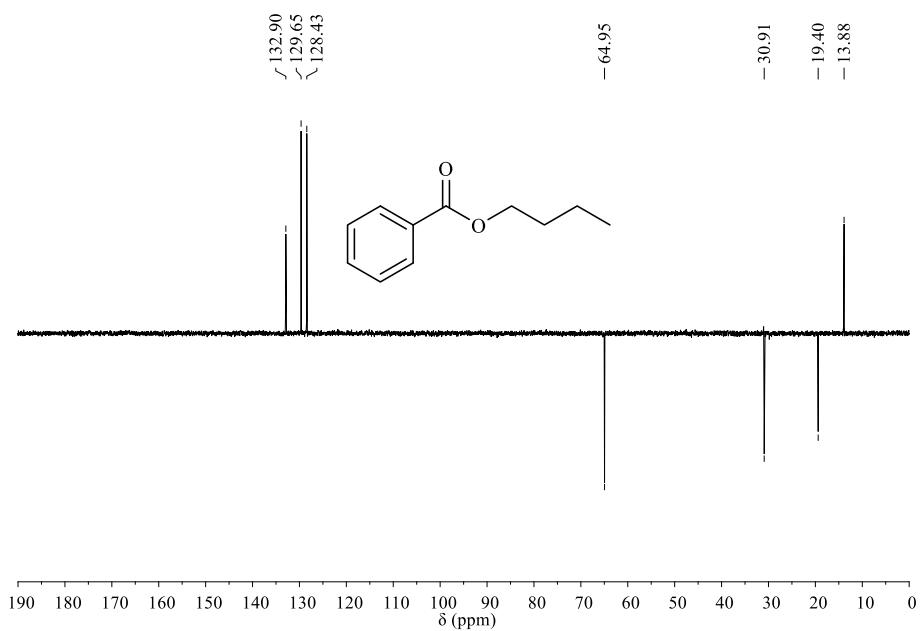
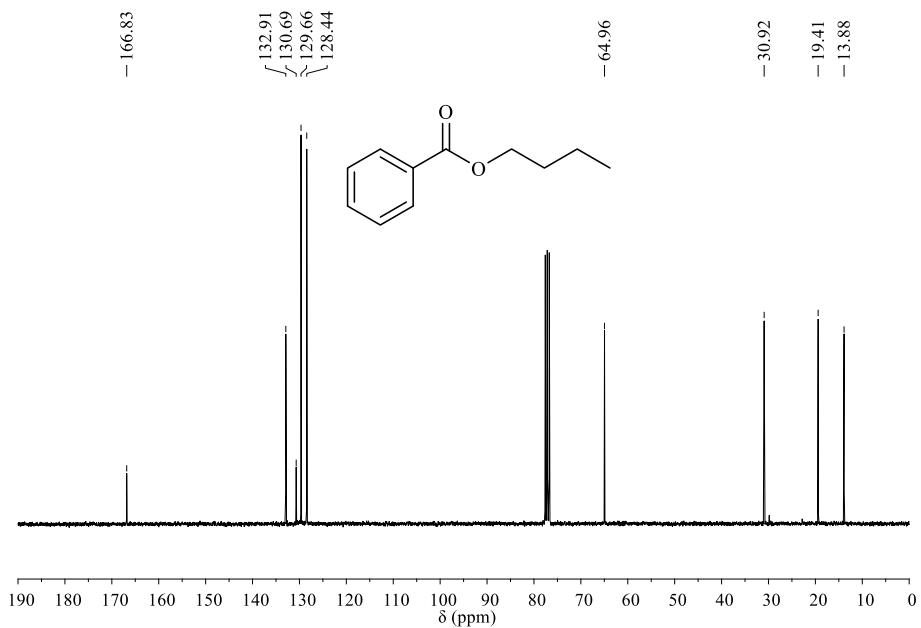
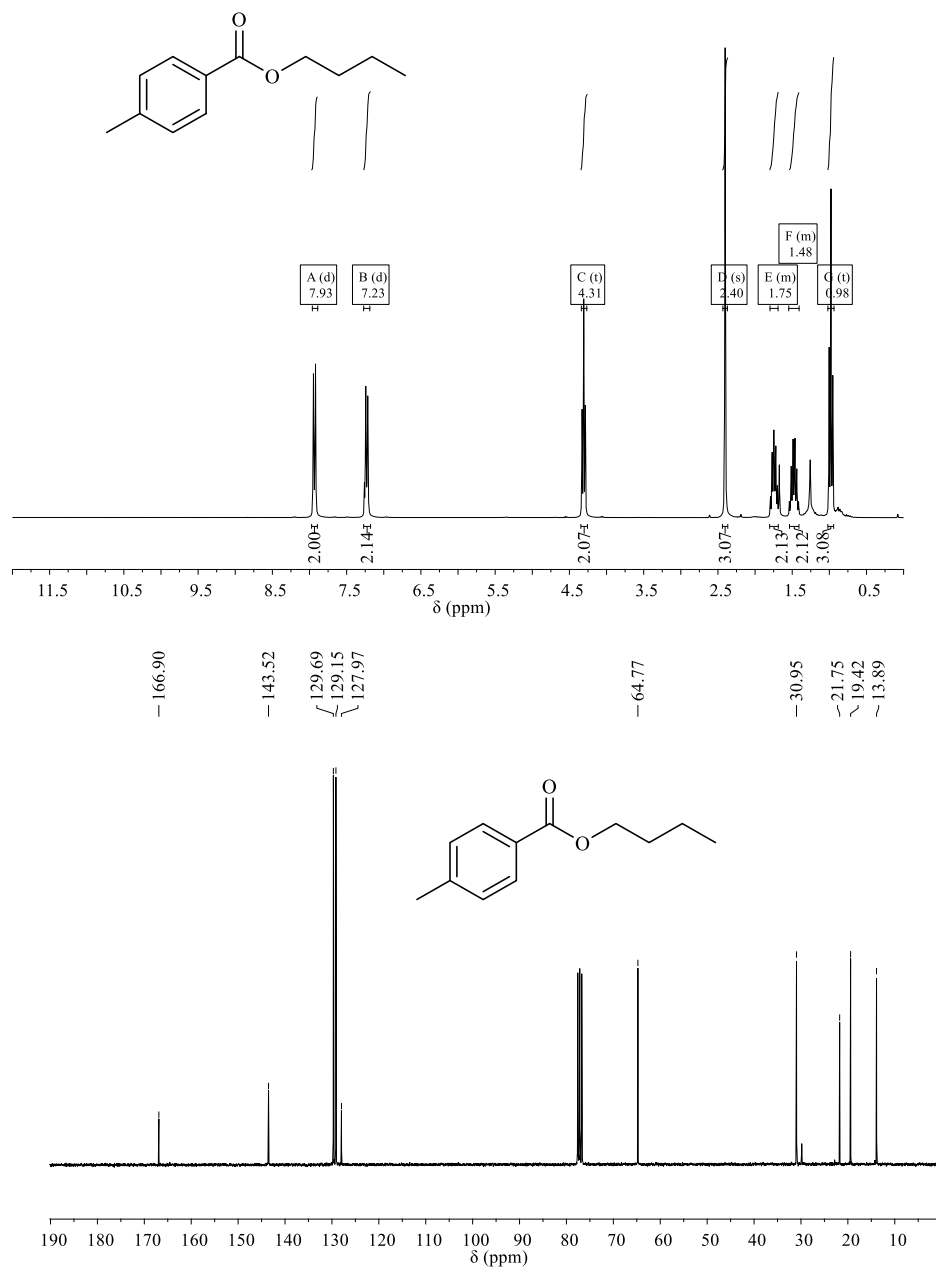


Figura 3. 41 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 4-metilbenzoato de butilo (**2b**).



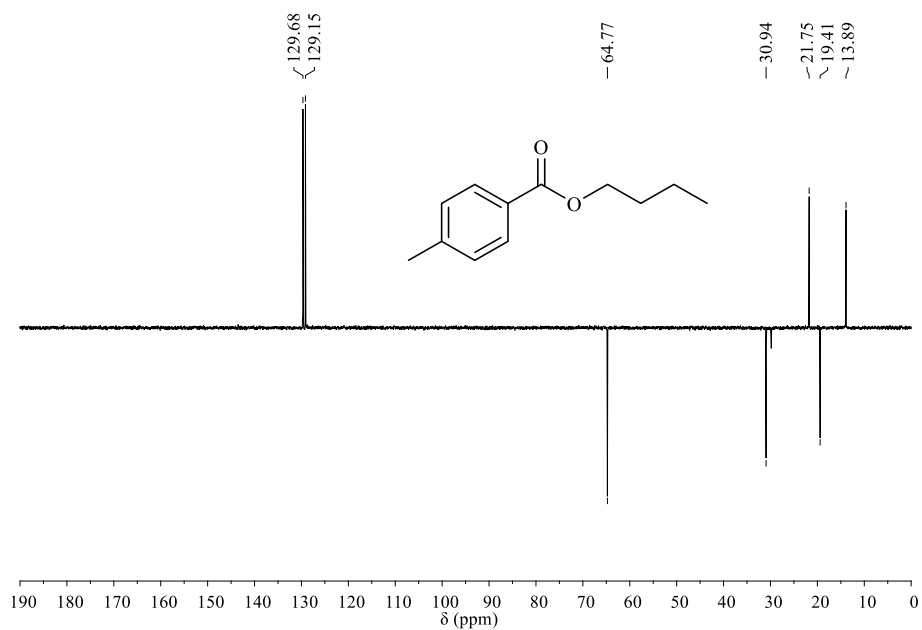
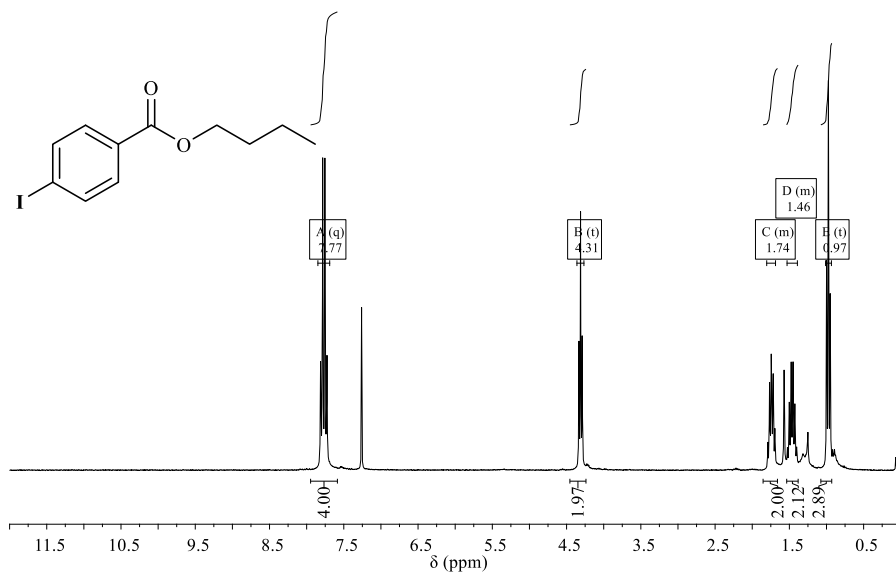


Figura 3. 42 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 4-iodobenzoato de butilo (**2d**).



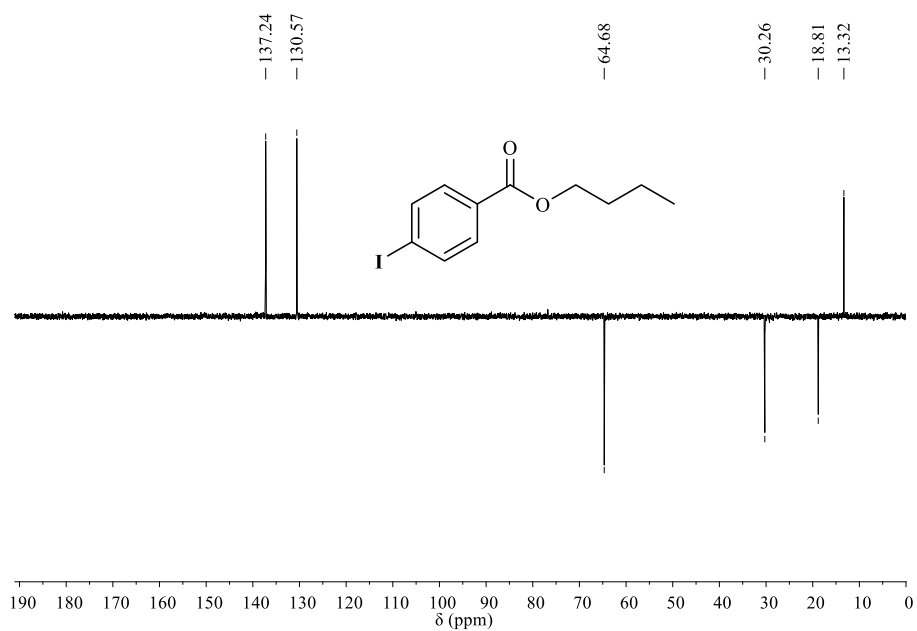
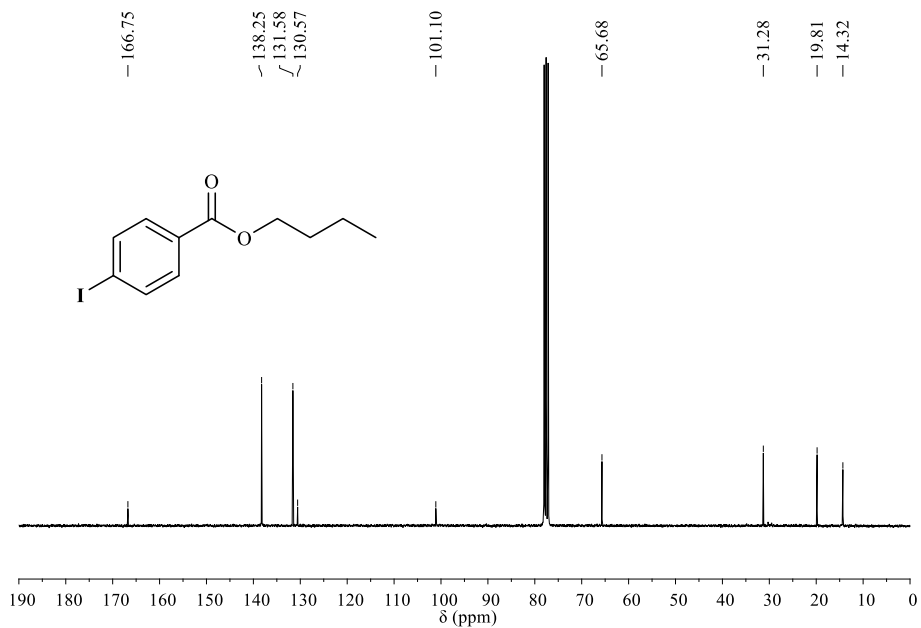
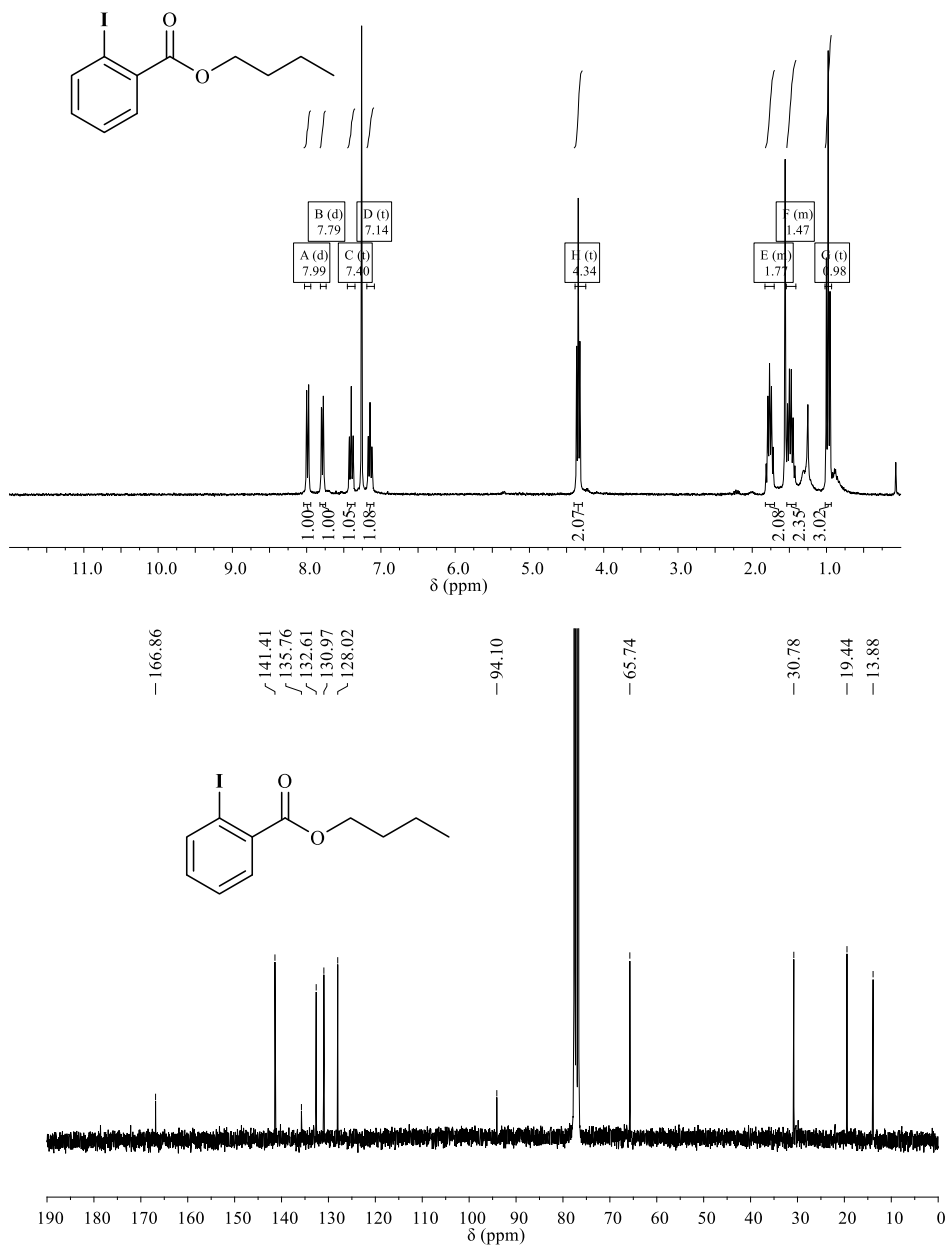


Figura 3. 43 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 2-iodobenzoato de butilo (**2e**).



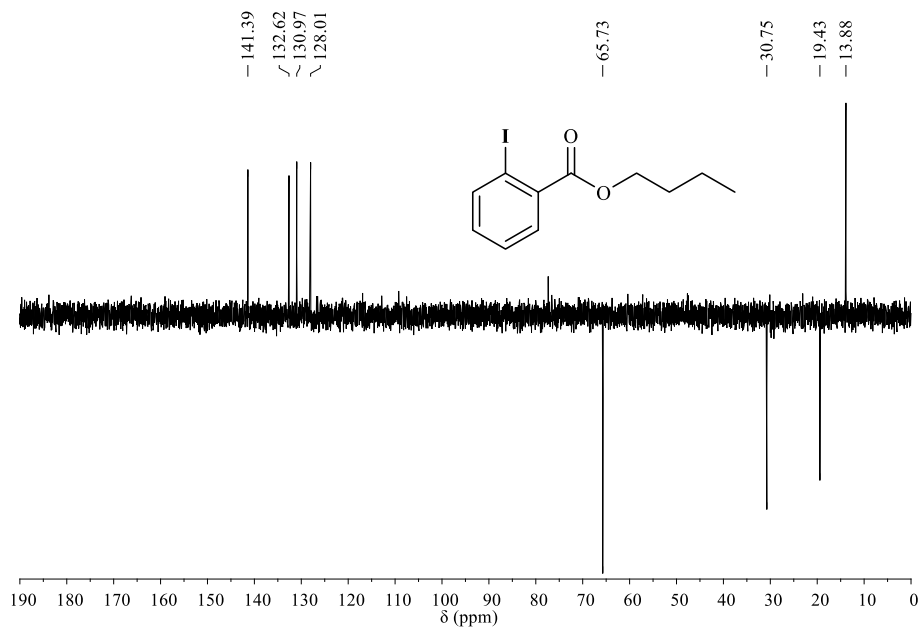
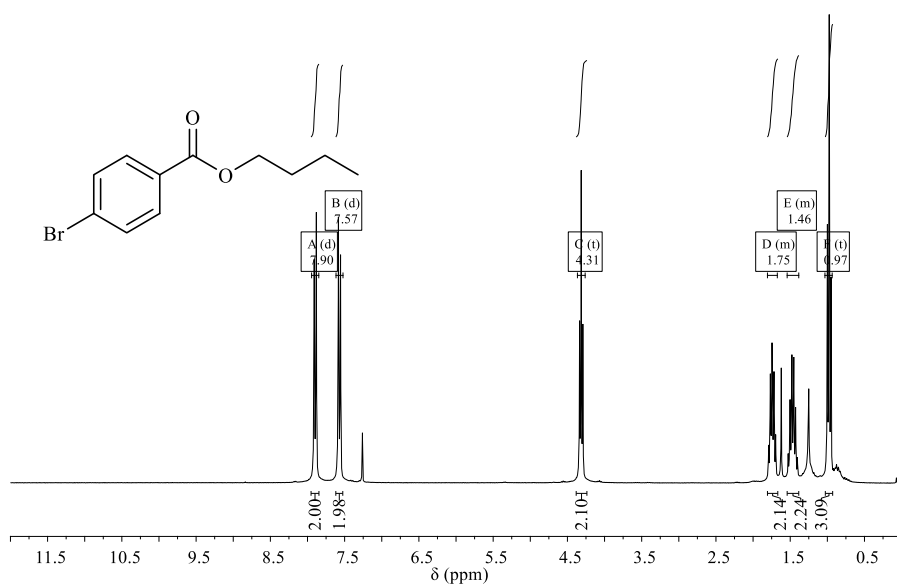


Figura 3. 44 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 4-bromobenzoato de butilo (2f).



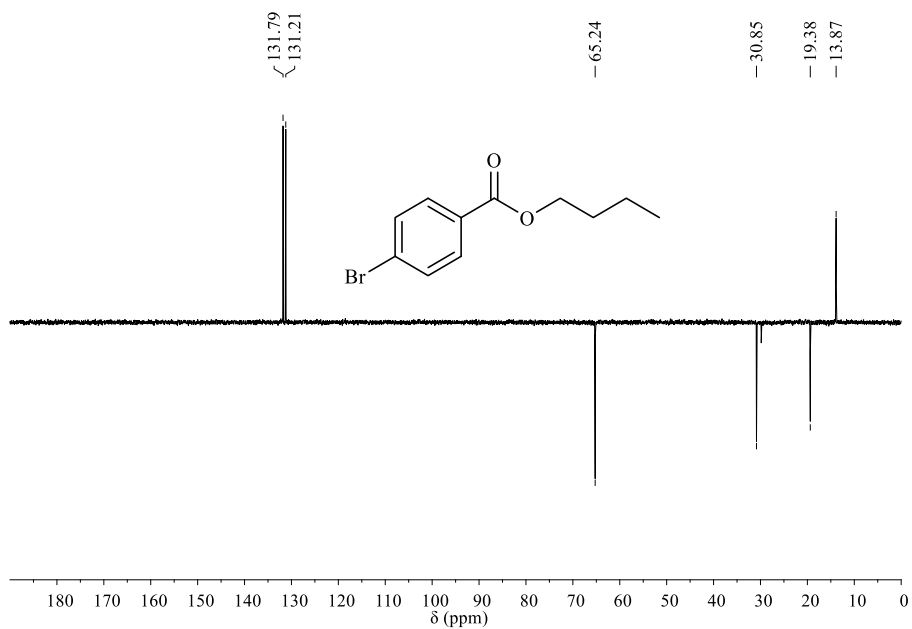
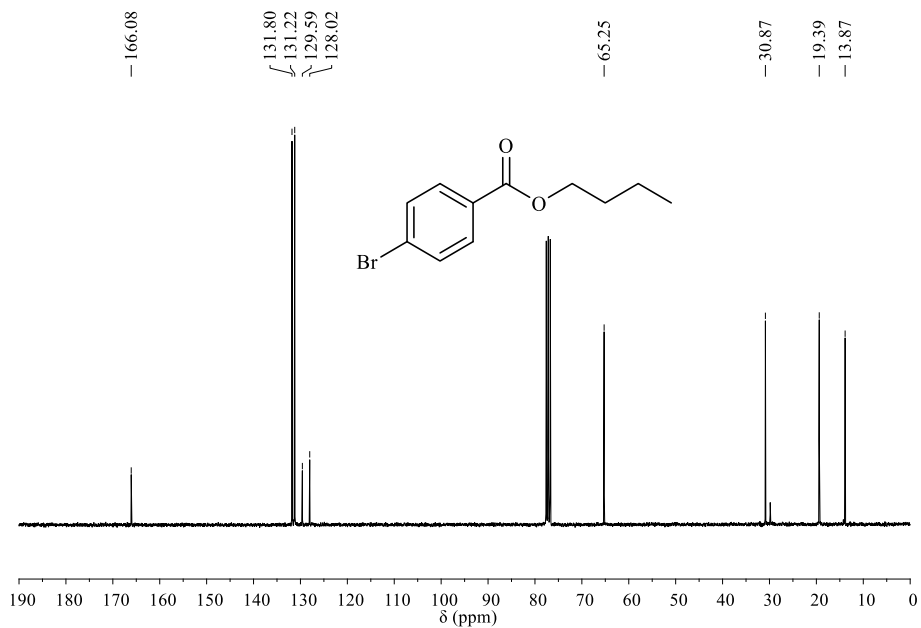
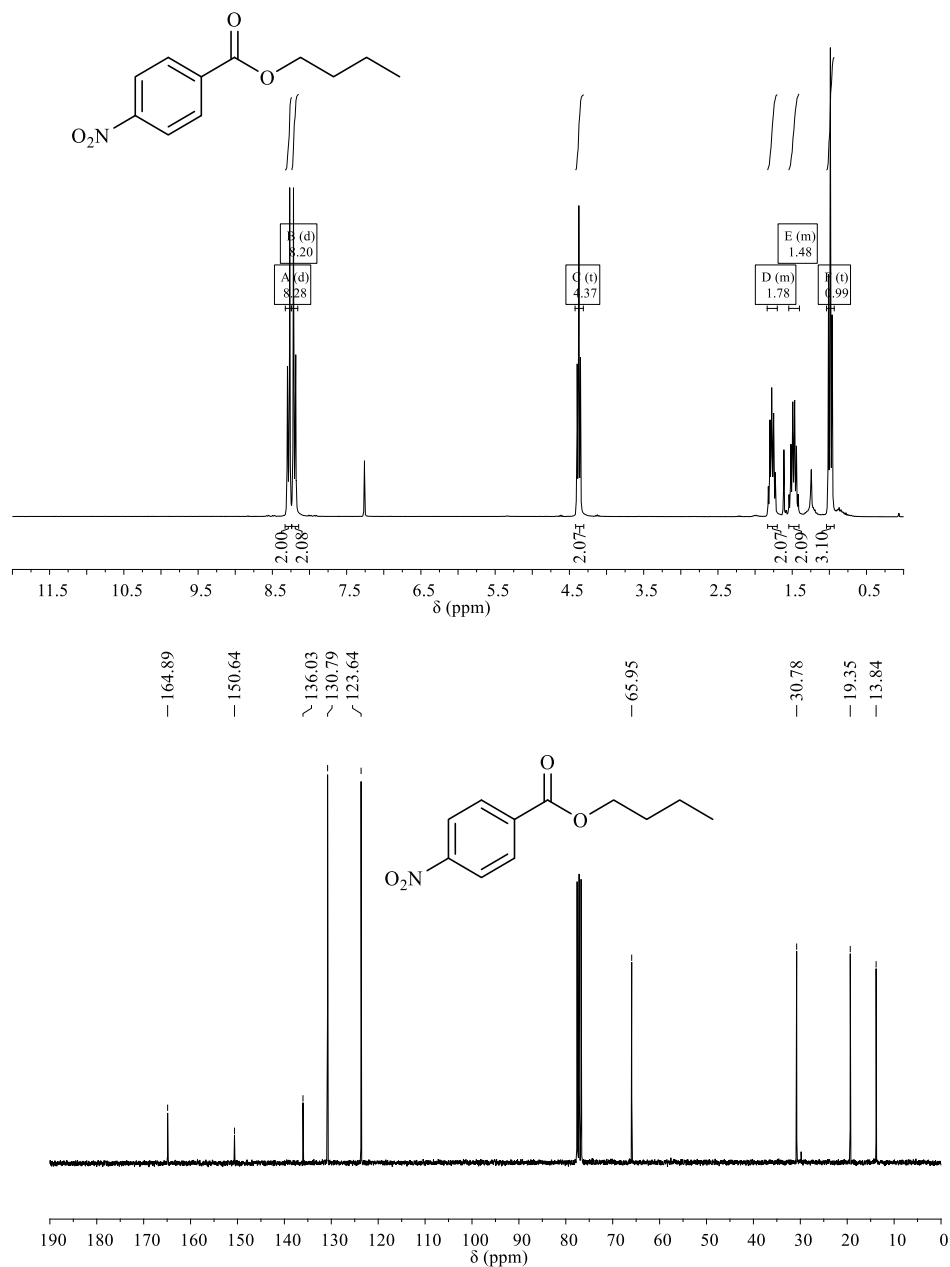


Figura 3. 45 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 4-nitrobenzoato de butilo (**2h**).



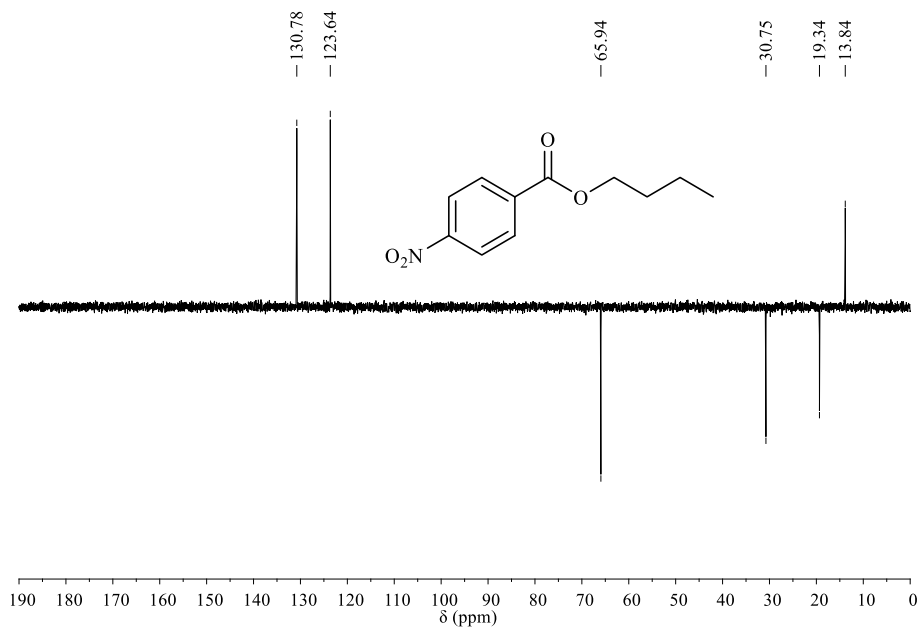
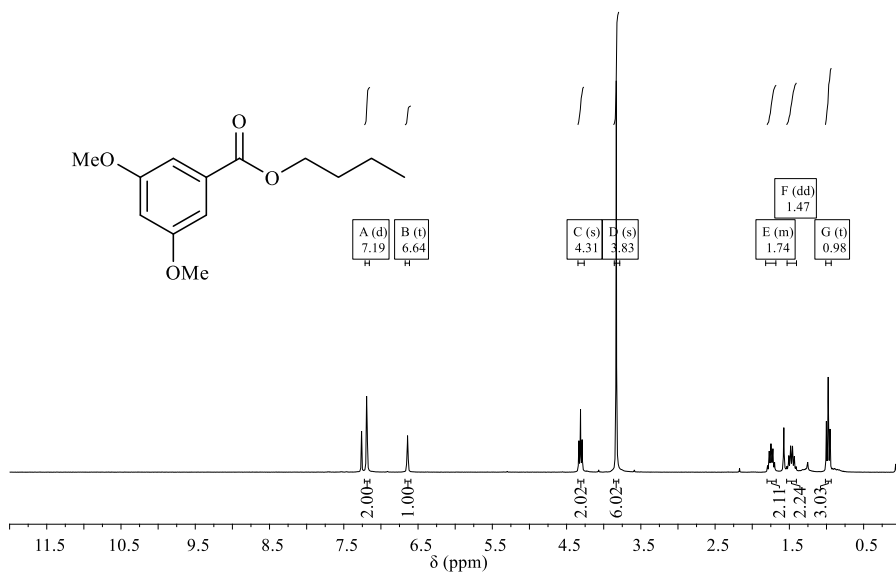


Figura 3. 46 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 3,5-dimetoxibenzoato de butilo (2j).



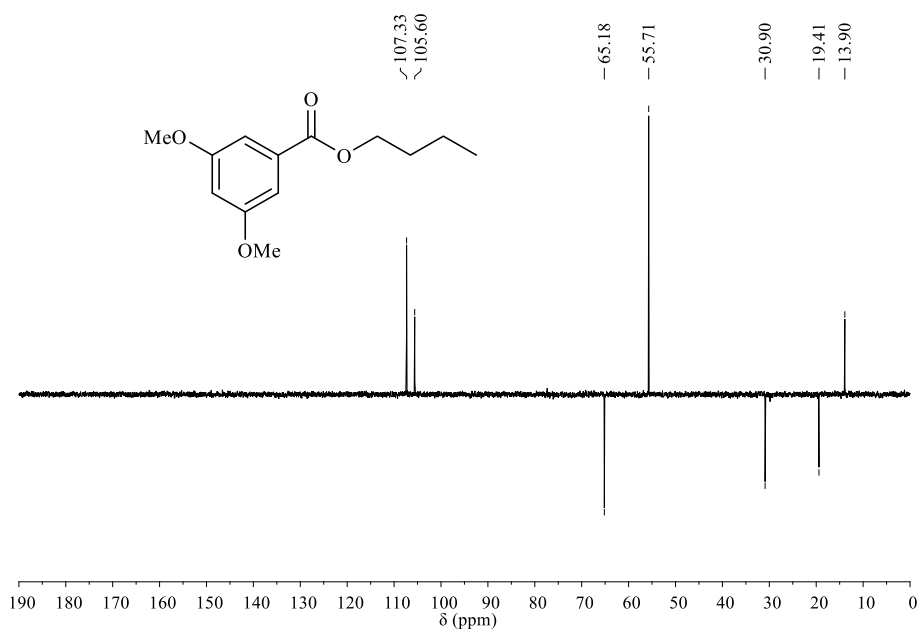
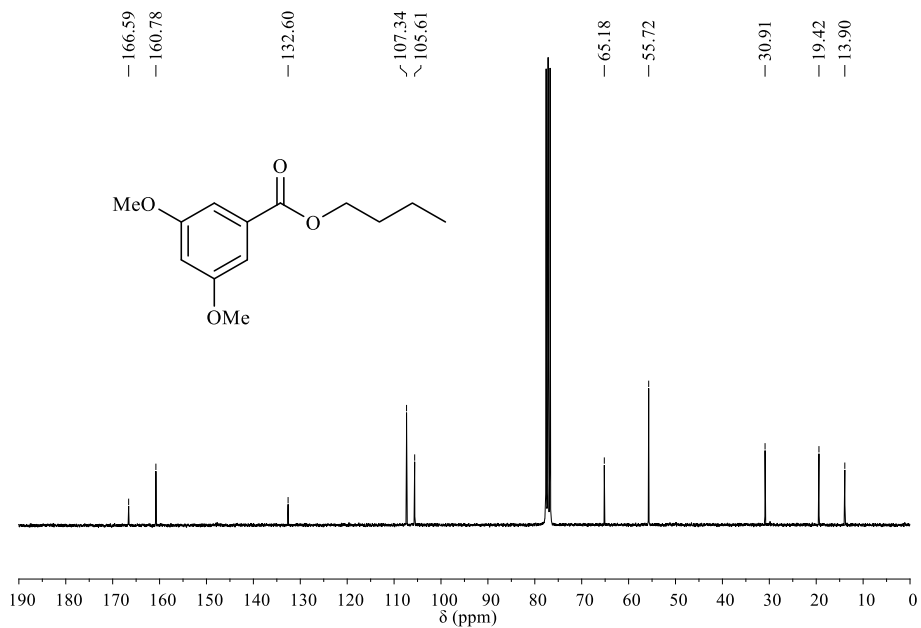
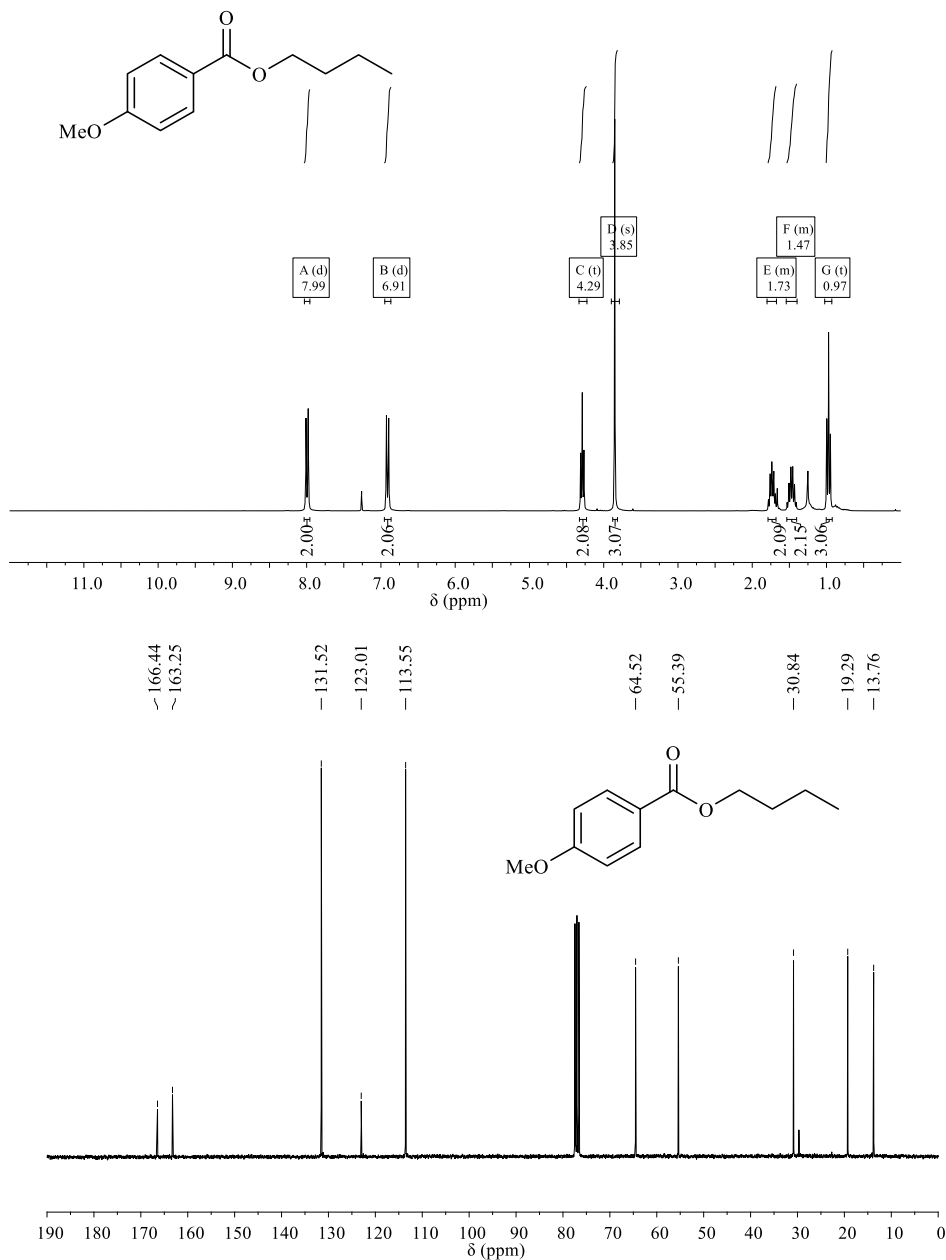


Figura 3. 47 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 4-metoxibenzoato de butilo (**2k**).



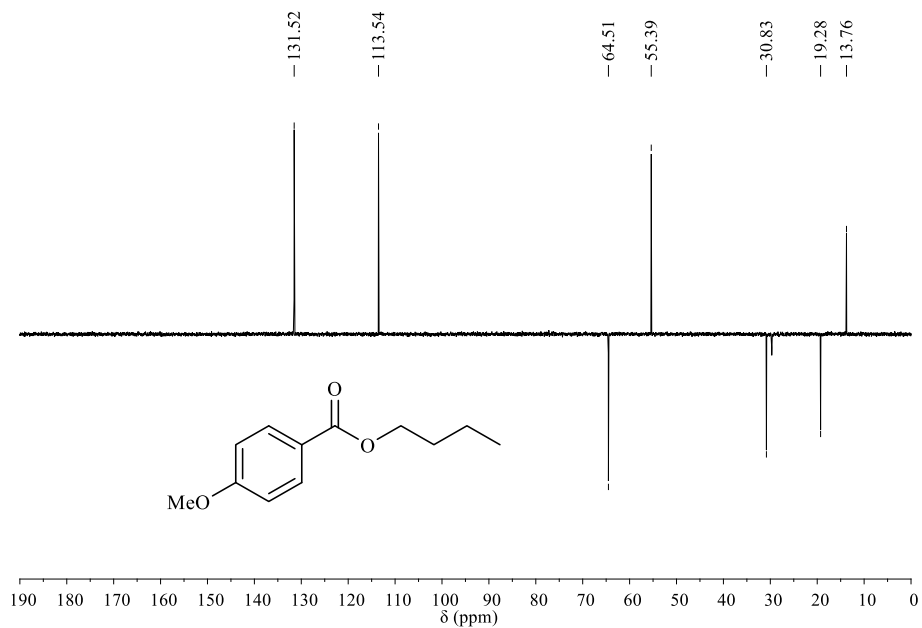
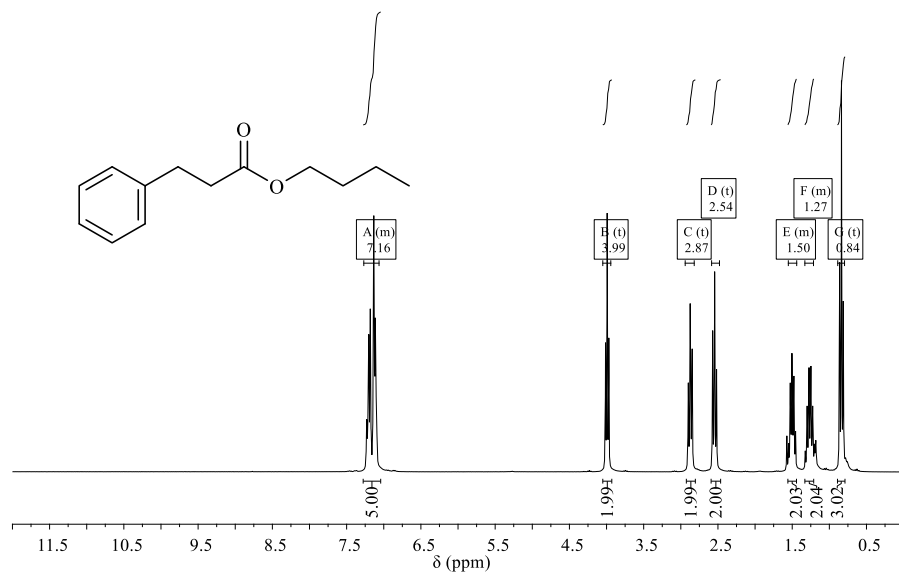


Figura 3. 48 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 3-fenilpropanoato de butilo (**20**).



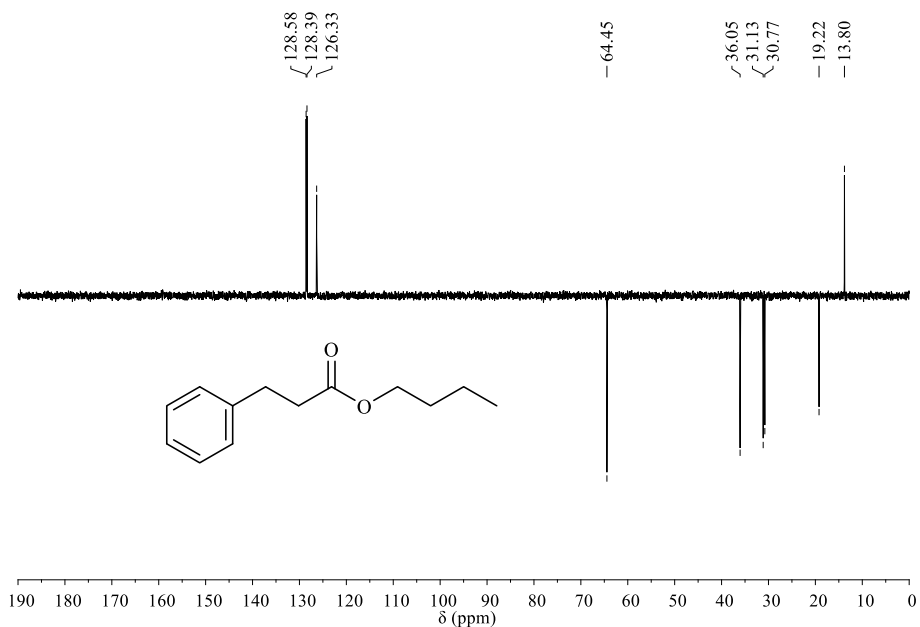
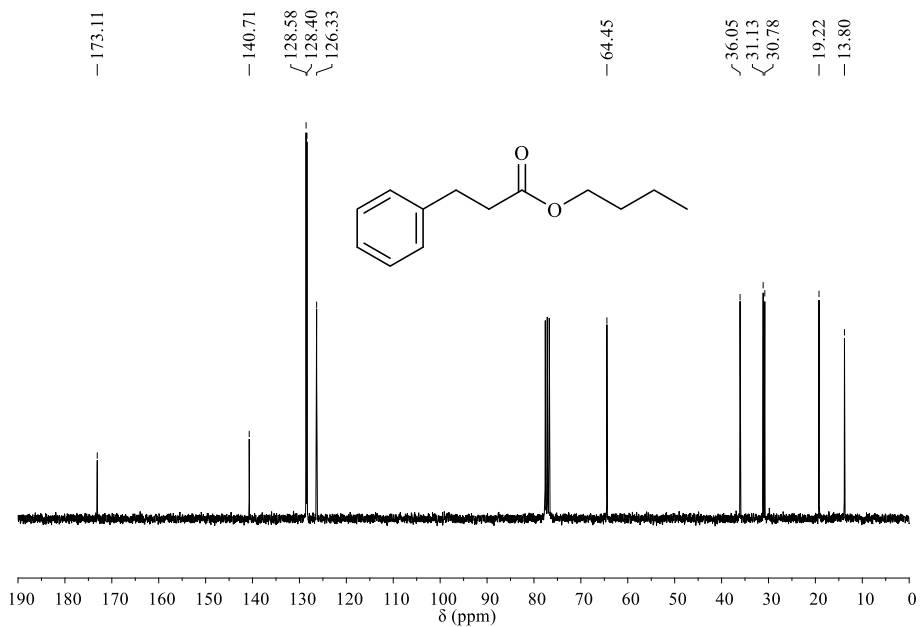
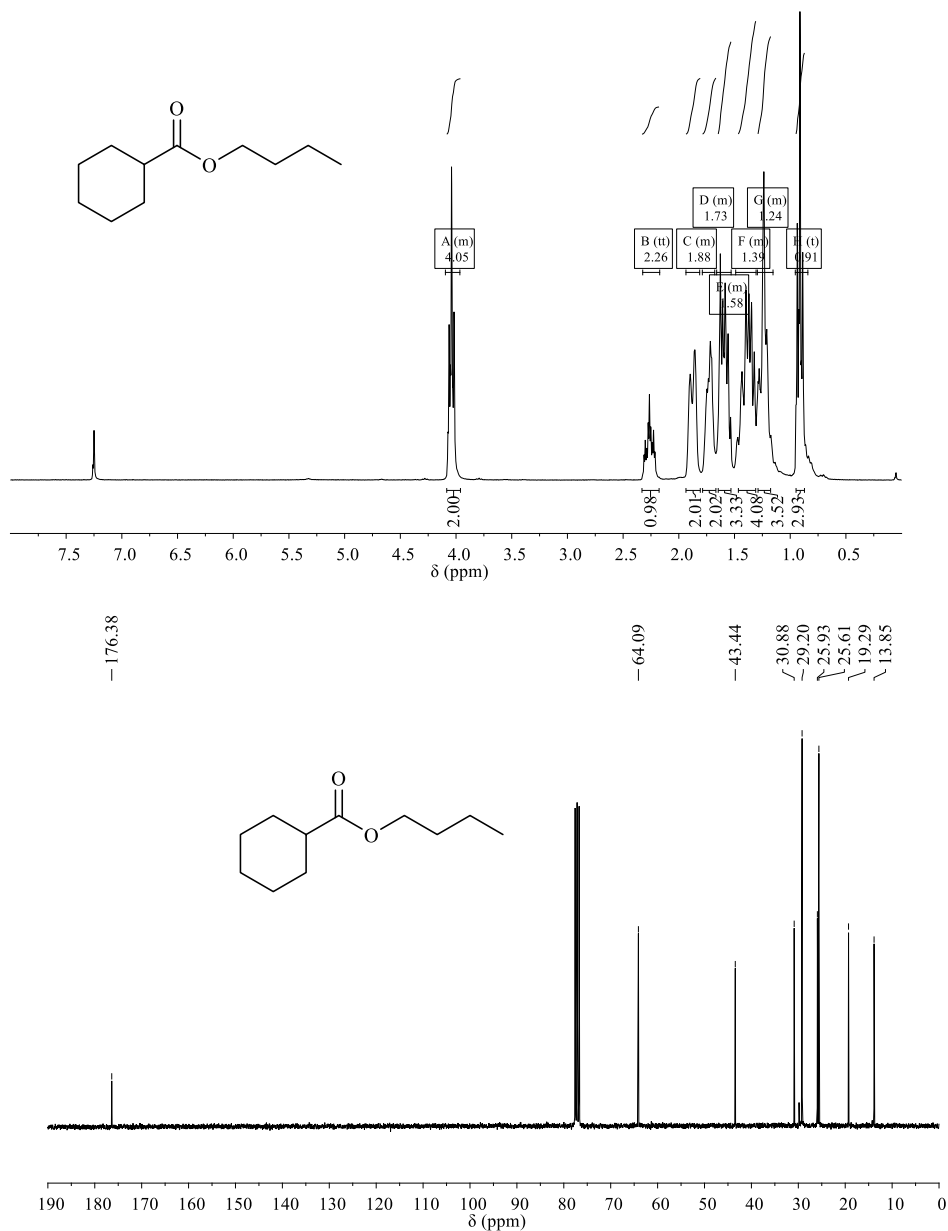


Figura 3. 49 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del ciclohexanocarboxilato de butilo (2t).



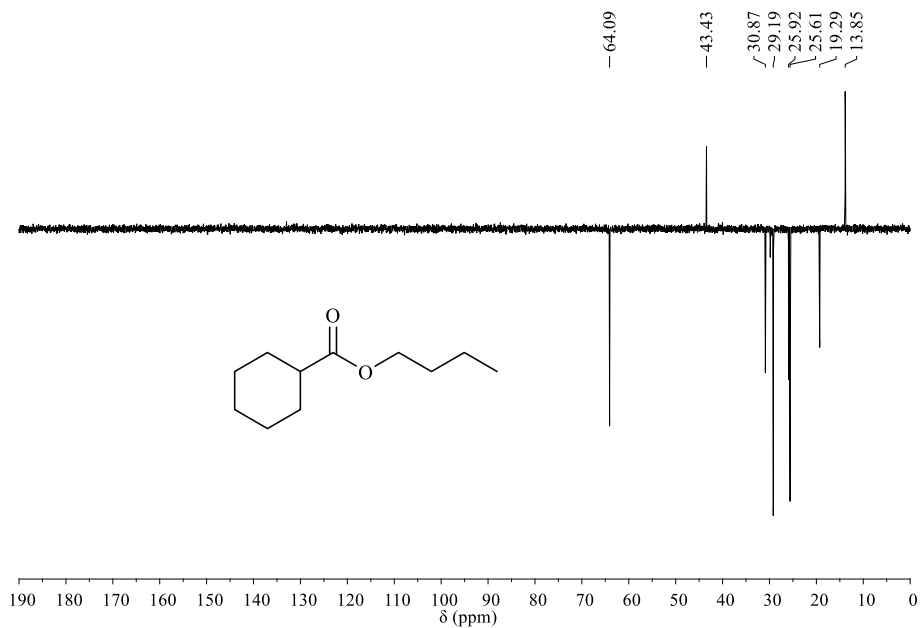
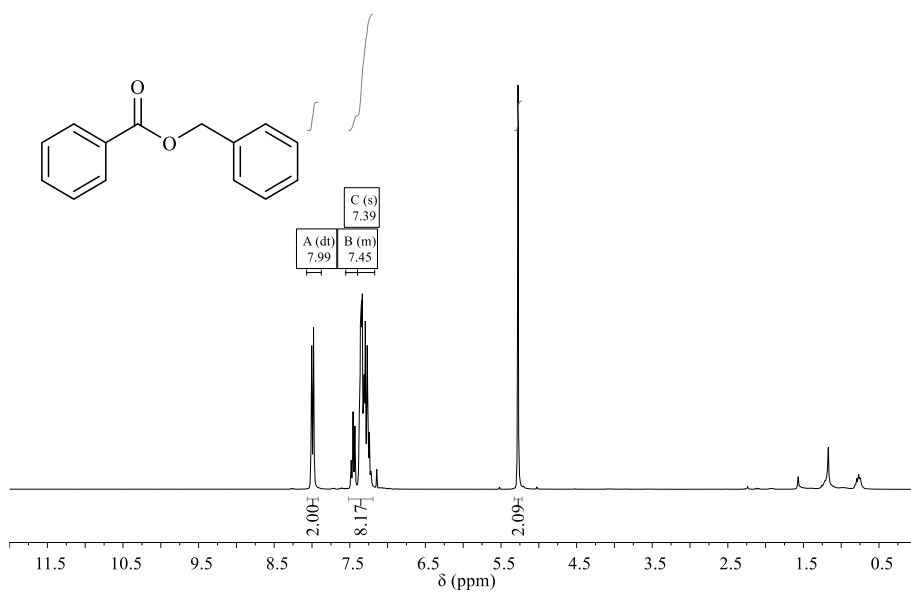


Figura 3. 50 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del benzoato de bencilo (**5a**).



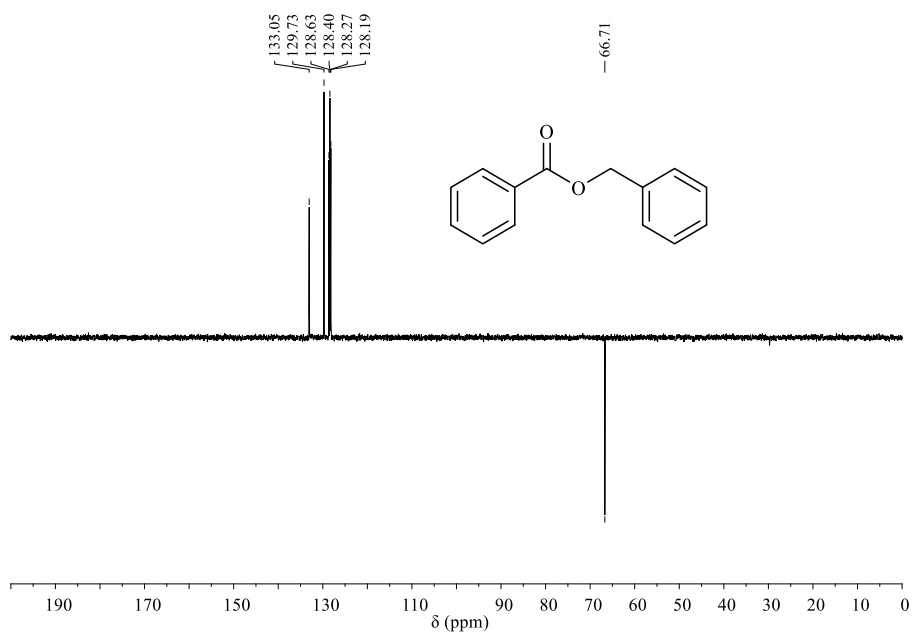
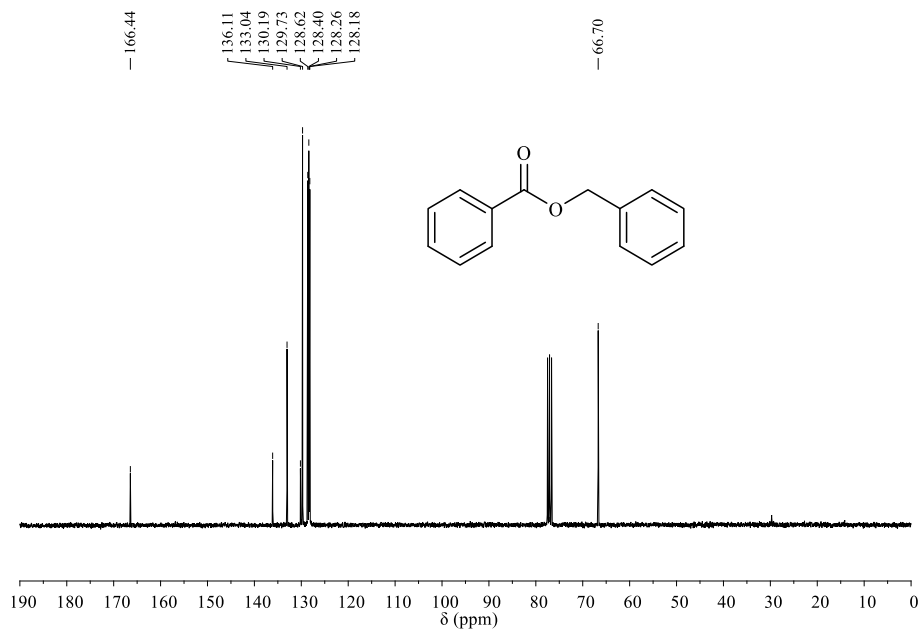


Figura 3. 51 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del butirato de bencilo (**5b**).



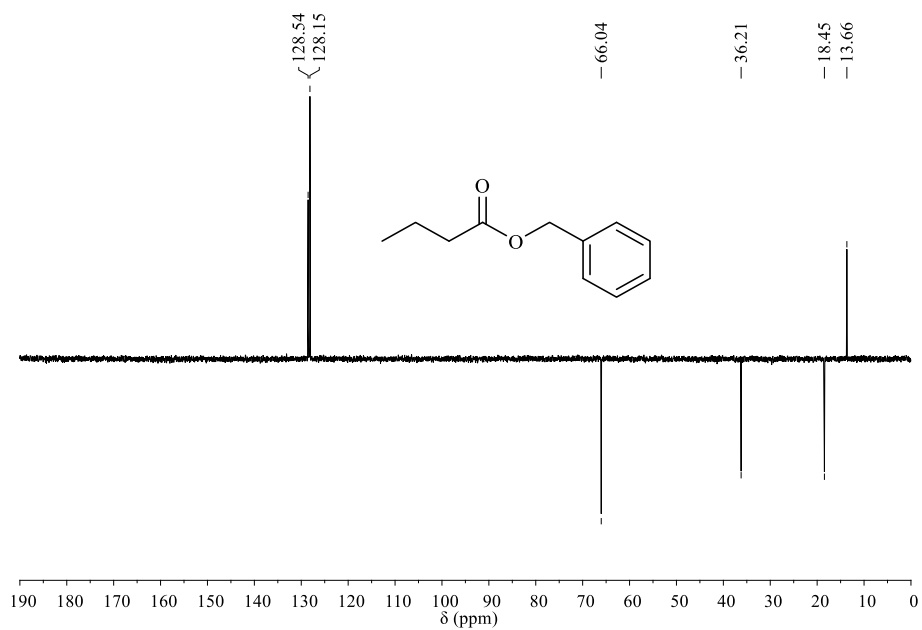
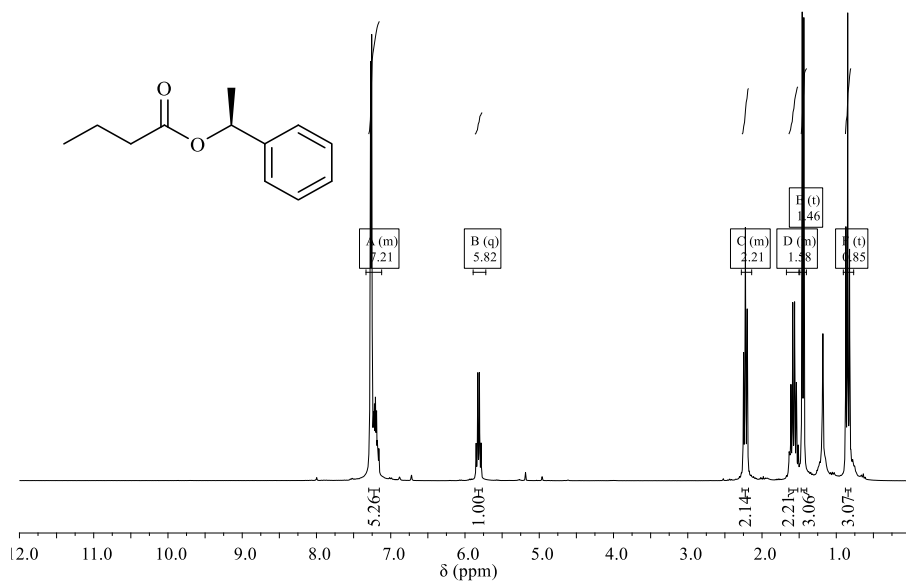


Figura 3. 52 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del butirato de (*R*)-1-feniletilo (**5c**).



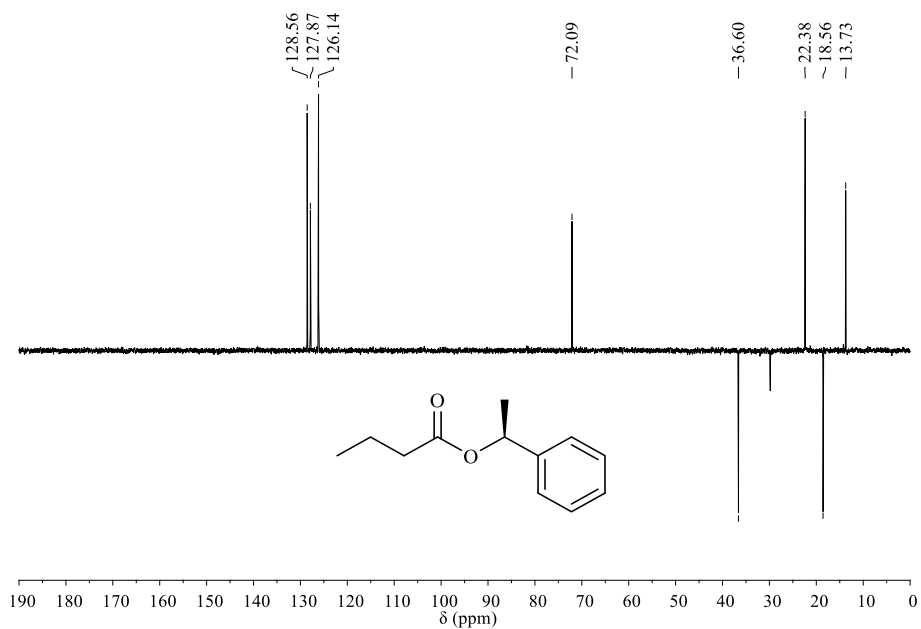
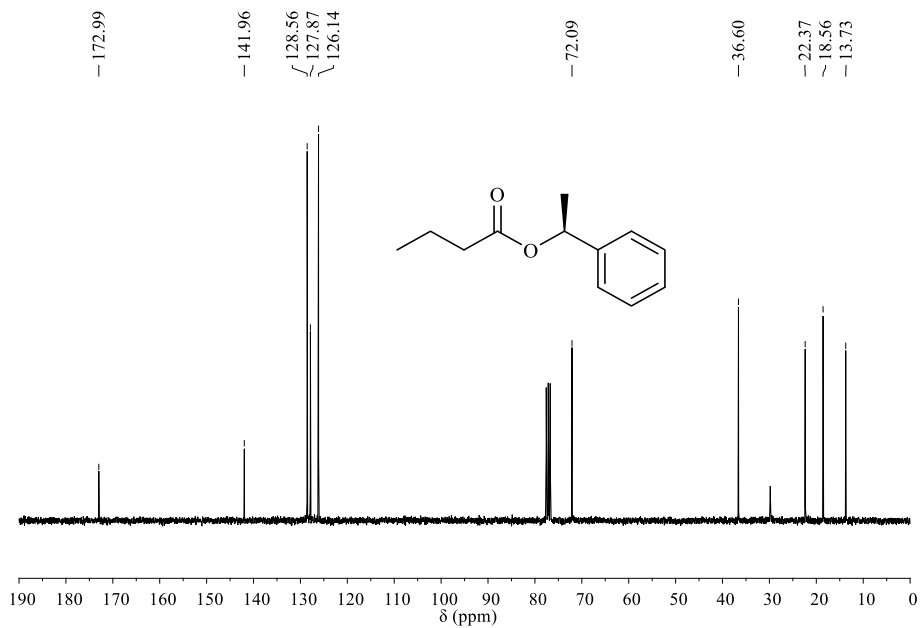
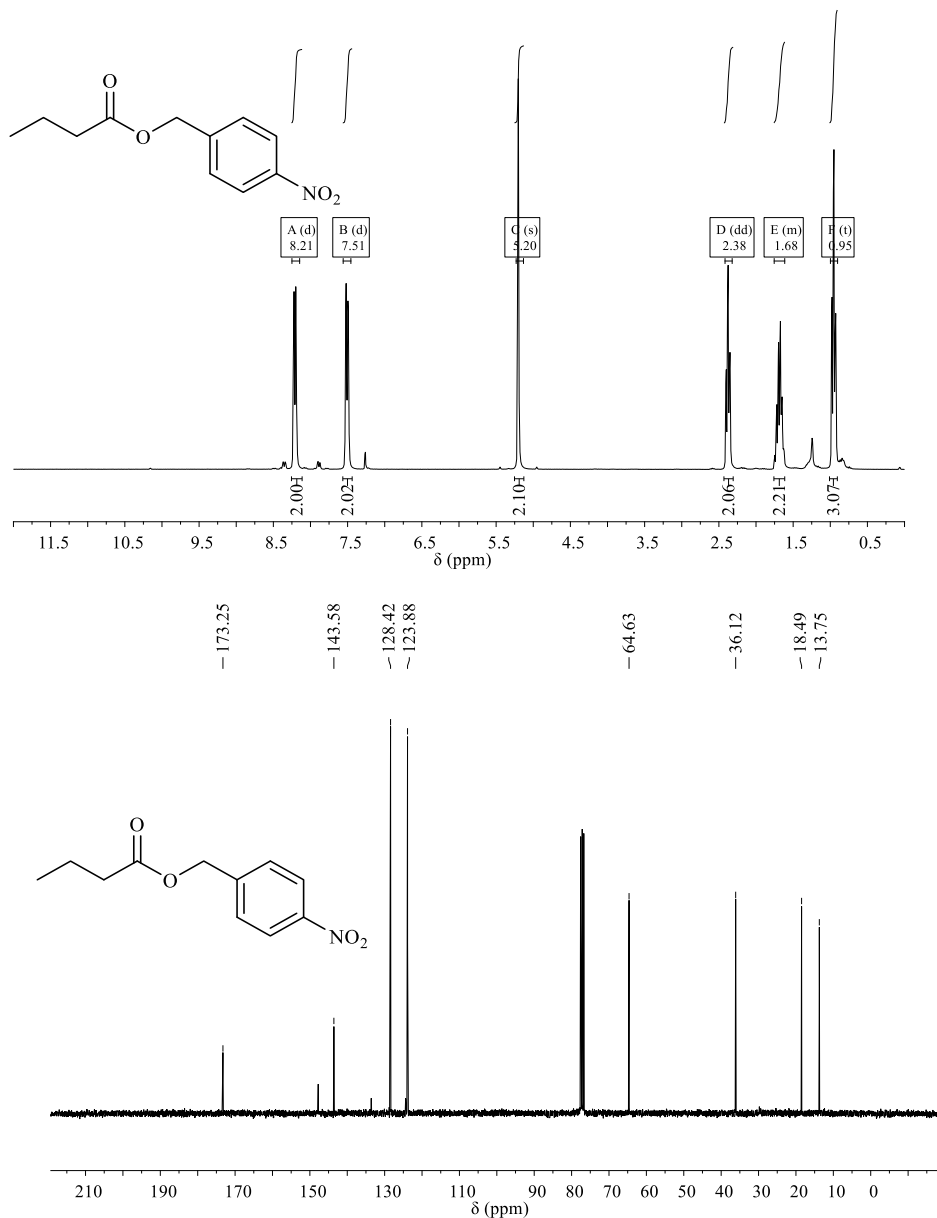
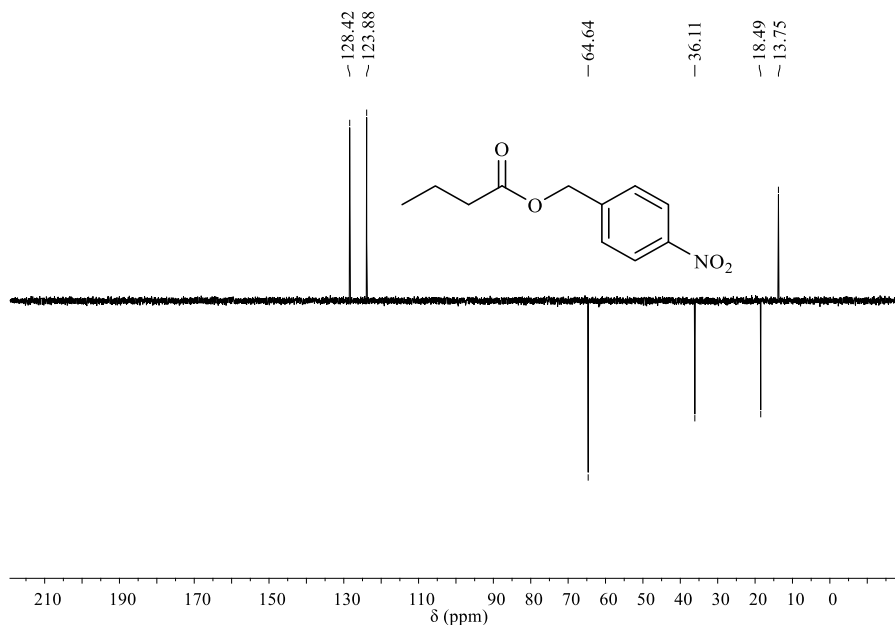


Figura 3. 53 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del butirato de 4-nitrobenilo (**5d**).





3.7. Referencias.

1. Challis, B. G., Challis, J. A. & Zabicky, J. *The Chemistry of Amides. Chapter: Reactions of the carboxamide group.* (1970).
2. Sewald, N. & Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology.* (2002).
3. Andrushko, V. & Andrushko, N. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products.* (2013).
4. Greenberg, A., Breneman, C. M. & Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science.* (2000).
5. Radzicka, A. & Wolfenden, R. Rates of uncatalyzed peptide bond hydrolysis in neutral solution and the transition state affinities of proteases. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6105–6109 (1996).
6. Bryant, R. A. R. & Hansen, D. E. Direct measurement of the uncatalyzed rate of hydrolysis of a peptide bond. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5498–5499 (1996).
7. Smith, R. M. & Hansen, D. E. The pH-rate profile for the hydrolysis of a peptide bond. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 8910–8913 (1998).
8. Pauling, L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of

- molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 1367–1400 (1931).
- Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*. (1960).
 - Wiberg, K. B. & Breneman, C. M. Resonance Interactions in Acyclic Systems. 3. Formamide Internal Rotation Revisited. Charge and Energy Redistribution along the C-N Bond Rotational Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 831–840 (1992).
 - Kita, Y., Nishii, Y., Higuchi, T. & Mashima, K. Zinc-catalyzed amide cleavage and esterification of β -hydroxyethylamides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **51**, 5723–5726 (2012).
 - Wezynfeld, N. E., Fraczyk, T. & Bal, W. Metal assisted peptide bond hydrolysis: Chemistry, biotechnology and toxicological implications. *Coord. Chem. Rev.* **327–328**, 166–187 (2016).
 - Montalbetti, C. A. G. N. & Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **61**, 10827–10852 (2005).
 - Weinreb, S. & Nahm, S. N-methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Lett.* **22**, 3815–3818 (1981).
 - Kiessling, A. J. & McClure, C. K. The conversion of amides to esters with Meerwein's reagent. Application to the synthesis of a carfentanil precursor. *Synth. Commun.* **27**, 923–937 (1997).
 - Schedler, D. J. A., Godfrey, A. G. & Ganem, B. Reductive deoxygenation by Cp_2ZrHCl : Selective formation of imines via zirconation/hydrozirconation of amides. *Tetrahedron Lett.* **34**, 5035–5038 (1993).
 - Spletstoser, J. T., White, J. M., Tunoori, A. R. & Georg, G. I. Mild and selective hydrozirconation of amides to aldehydes using $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$: Scope and mechanistic insight. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 3408–3419 (2007).
 - Atkinson, B. N., Chhatwal, A. R., Lomax, H. V., Walton, J. W. & Williams, J. M. J. Transamidation of primary amides with amines catalyzed by zirconocene dichloride. *Chem. Commun.* **48**, 11626–11628 (2012).
 - White, E. H. The Chemistry of the N-Alkyl-N-nitrosoamides. II. A New Method for the Deamination of Aliphatic Amines. *J. Am. Chem. Soc.* 6011–6014 (1955).
 - Evans, D. A. *et al.* Mild Nitrosation and Hydrolysis of Polyfunctional Amides. *Tetrahedron Lett.* **38**, 4535–4538 (1997).
 - Sowa, F. J. & Nieuwland, J. A. Organic Reactions with Boron Fluoride. VI. The Reaction of Acetamide with Alcohols and Phenol. *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 5052–5053 (1933).
 - Keck, G. E., Mclaws, M. D. & Wager, T. T. A Direct and Mild Conversion of Tertiary Aryl Amides to Methyl Esters Using Trimethyloxonium Tetrafluoroborate: A Very Useful Complement to Directed Metalation Reactions. *Tetrahedron* **56**, 9875–9883 (2000).

23. Kazushi, O., Yoshio, A., Tetsuo, O. & Fumio, O. Chemoselective Reactions of Tellurium Tetraethoxide towards Thioamides and Amides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **67**, 1759–1761 (1994).
24. Abdulla, R. F. & Brinkmeyer, R. S. The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron* **35**, 1675–1735 (1979).
25. Mucsi, Z., Chass, G. A., Viskolcz, B. & Csizmadia, I. G. Quantitative scale for the extent of conjugation of carbonyl groups: ‘Carbonylicity’ percentage as a chemical driving force. *J. Phys. Chem. A* **112**, 9153–9165 (2008).
26. Liu, C. & Szostak, M. Twisted Amides: From Obscurity to Broadly Useful Transition-Metal-Catalyzed Reactions by N-C Amide Bond Activation. *Chem. A Eur. J.* **23**, 7157–7173 (2017).
27. Adachi, S., Kumagai, N. & Shibasaki, M. Conquering amide planarity: Structural distortion and its hidden reactivity. *Tetrahedron Lett.* **59**, 1147–1158 (2018).
28. Szostak, R., Shi, S., Meng, G., Lalancette, R. & Szostak, M. Ground-State Distortion in *N*-Acyl-*tert*-butyl-carbamates (Boc) and *N*-Acyl-tosylamides (Ts): Twisted Amides of Relevance to Amide N–C Cross-Coupling. *J. Org. Chem.* **81**, 8091–8094 (2016).
29. Meng, G., Shi, S., Lalancette, R., Szostak, R. & Szostak, M. Reversible Twisting of Primary Amides via Ground State N–C(O) Destabilization: Highly Twisted Rotationally Inverted Acyclic Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 727–734 (2018).
30. Bröhmer, M. C., Munding, S., Bräse, S. & Bannwarth, W. Chelating carboxylic acid amides as robust relay protecting groups of carboxylic acids and their cleavage under mild conditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **50**, 6175–6177 (2011).
31. Milović, N. M. & Kostić, N. M. Interplay of terminal amino group and coordinating side chains in directing regioselective cleavage of natural peptides and proteins with palladium(II) complexes. *Inorg. Chem.* **41**, 7053–7063 (2002).
32. Milović, N. M. & Kostić, N. M. Palladium(II) complex as a sequence-specific peptidase: Hydrolytic cleavage under mild conditions of X-Pro peptide bonds in X-Pro-Met and X-Pro-His segments. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 781–788 (2003).
33. Tamura, M., Tonomura, T., Shimizu, K.-I. & Satsuma, A. CeO₂-catalysed one-pot selective synthesis of esters from nitriles and alcohols. *Green Chem.* **13**, 984–991 (2012).
34. Tamura, M., Shimizu, K.-I. & Satsuma, A. CeO₂-catalyzed Transformations of Nitriles and Amides. *Chem. Lett.* **41**, 1397–1405 (2012).
35. Petelin, M., Pavlica, Z., Bizimoska, S. & Šentjurc, M. In vivo study of different ointments for drug delivery into oral mucosa by EPR oximetry. *Int. J. Pharm.* **270**, 83–91 (2004).
36. Ruider, S. A. & Maulide, N. Strong Bonds Made Weak: Towards the General Utility of Amides as Synthetic Modules. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 13856–13858 (2015).

37. Charette, A. B. & Chua, P. A New Mild Method for the Cleavage of the Amide Bond: Conversion of Secondary and Tertiary Amides to Esters. *Synlett* 163–165 (1998).
38. Hutchby, M. *et al.* Switching pathways: Room-temperature neutral solvolysis and substitution of amides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **51**, 548–551 (2012).
39. Wu, H. *et al.* Fluoride-Catalyzed Esterification of Amides. *Chem. A Eur. J.* **24**, 3444–3447 (2018).
40. Li, G., Lei, P. & Szostak, M. Transition-Metal-Free Esterification of Amides via Selective N-C Cleavage under Mild Conditions. *Org. Lett.* **20**, 5622–5625 (2018).
41. Sigel, H. & Martin, R. B. Coordinating Properties of the Amide Bond. Stability and Structure of Metal Ion Complexes of Peptides and Related Ligands. *Chem. Rev.* **82**, 385–426 (1982).
42. Houghton, R. P. & Puttner, R. R. Copper(II)-catalysis of the Methanolysis and Hydrolysis of *N,N*-Di-(2-pyridylmethyl)amides. *Chem. Commun.* 1270 (1970).
43. Page, M. I. The Mechanisms of Reactions of β -Lactam Antibiotics. *Acc. Chem. Res.* **17**, 144–151 (1984).
44. Ueda, J.-I., Miyazaki, M., Matsushima, Y. & Hanaki, A. Glycylsarcosyl-L-histidylglycine, A peptide with a ‘breakpoint’ in complex formation: Hydrolysis of the complex [CuH-1L]. *J. Inorg. Biochem.* **63**, 29–39 (1996).
45. Cox, C., Ferraris, D., Murthy, N. N. & Lectka, T. Copper (II)-Catalyzed Amide Isomerization: Evidence for N-Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5332–5333 (1996).
46. Cox, C. & Lectka, T. Synthetic catalysis of amide isomerization. *Acc. Chem. Res.* **33**, 849–858 (2000).
47. Niklas, N., Hampel, F., Liehr, G., Zahl, A. & Alsfasser, R. The reactivity of *N*-coordinated amides in metalloprotein frameworks: Molecular events in metal-induced pathogenic pathways? *Chem. A Eur. J.* **7**, 5135–5142 (2001).
48. Niklas, N., Heinemann, F. W., Hampel, F. & Alsfasser, R. Activation of the Tertiary Carboxamide C-N Bond in Werner Complexes: A Classical Structure-Function Relationship. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41**, 3386–3388 (2002).
49. Niklas, N., Heinemann, F. W., Hampel, F., Clark, T. & Alsfasser, R. The Activation of Tertiary Carboxamides in Metal Complexes: An Experimental and Theoretical Study on the Methanolysis of Acylated Bispicolylamine Copper(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **43**, 4663–4673 (2004).
50. Niklas, N. & Alsfasser, R. The chemistry of nitrogen coordinated tertiary carboxamides: A spectroscopic study on bis(picoyl)amidocopper(II) complexes. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 3188–3199 (2006).
51. Bröhmer, M. C. & Bannwarth, W. Forced Complexation of Nitrogen Leading to a Weakening of Amide Bonds: Application to a New Linker for Solid-Phase Chemistry.

- European J. Org. Chem.* 4412–4415 (2008).
52. Mundinger, S., Jakob, U., Bichovski, P. & Bannwarth, W. Modification and Optimization of the Bis-picolylamide-Based Relay Protection for Carboxylic Acids to be Cleaved by Unusual Complexation with Cu (2+) Salts. *J. Org. Chem.* **77**, 8968–8979 (2012).
 53. Jakob, U., Mundinger, S. & Bannwarth, W. Efficient Transfer of Chelating Amides into Different Types of Esters and Lactones. *European J. Org. Chem.* 6963–6974 (2014).
 54. Mundinger, S., Jakob, U. & Bannwarth, W. Unusual Orthogonality in the Cleavage Process of Closely Related Chelating Protecting Groups for Carboxylic Acids by Using Different Metal Ions. *Chem. A Eur. J.* **20**, 1258–1262 (2014).
 55. Raycroft, M. A. R. *et al.* Trifunctional Metal Ion-Catalyzed Solvolysis: Cu(II)-Promoted Methanolysis of *N,N*-bis(2-picolyl) Benzamides Involves Unusual Lewis Acid Activation of Substrate, Delivery of Coordinated Nucleophile, Powerful Assistance of the Leaving Group Departure. *Inorg. Chem.* **51**, 10325–10333 (2012).
 56. Barrera, I. F., Maxwell, C. I., Neverov, A. A. & Brown, R. S. Cu(II)-Promoted Methanolysis of *N,N*-Dipicolylacetamide. Multistep Activation by Decoupling of >N-C=O Resonance via Cu(II)-N Binding, Delivery of the Cu(II):(OCH₃) Nucleophile, and Metal Ion Assistance of the Departure of the Leaving Group. *J. Org. Chem.* **77**, 4156–4160 (2012).
 57. Meng, G., Shi, S. & Szostak, M. Cross-Coupling of Amides by N–C Bond Activation. *Synlett* **27**, 2530–2540 (2016).
 58. Dander, J. E. & Garg, N. K. Breaking Amides using Nickel Catalysis. *ACS Catal.* **7**, 1413–1423 (2017).
 59. Li, X. & Zou, G. Acylative Suzuki coupling of amides: Acyl-nitrogen activation via synergy of independently modifiable activating groups. *Chem. Commun.* **51**, 5089–5092 (2015).
 60. Meng, G. & Szostak, M. Sterically Controlled Pd-Catalyzed Chemoselective Ketone Synthesis via N-C Cleavage in Twisted Amides. *Org. Lett.* **17**, 4364–4367 (2015).
 61. Han, F.-S. Transition-metal-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions: A remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 5270–5298 (2013).
 62. Hie, L. *et al.* Conversion of amides to esters by the nickel-catalysed activation of amide C-N bonds. *Nature* **524**, 79–83 (2015).
 63. Azumaya, I., Kagechika, H., Yamaguchi, K. & Shudo, K. Facile formation of aromatic cyclic *N*-methylamides based on *cis* conformational preference. *Tetrahedron Lett.* **37**, 5003–5006 (1996).
 64. Hie, L. *et al.* Nickel-Catalyzed Esterification of Aliphatic Amides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 15129–15132 (2016).

65. Huang, P. & Geng, H. Ni-Catalyzed chemoselective alcoholysis of *N*-acyloxazolidinones. *Green Chem.* **20**, 593–599 (2018).
66. Weires, N. A., Caspi, D. D. & Garg, N. K. Kinetic Modeling of the Nickel-Catalyzed Esterification of Amides. *ACS Catal.* **7**, 4381–4385 (2017).
67. Dander, J. E., Weires, N. A. & Garg, N. K. Benchtop Delivery of Ni(cod)₂ using Paraffin Capsules. *Org. Lett.* **18**, 3934–3936 (2016).
68. Dander, J. E., Morrill, L. A., Nguyen, M. M., Chen, S. & Garg, N. K. Breaking Amide C–N Bonds in an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* **96**, 776–780 (2019).
69. Deguchi, T., Xin, H., Morimoto, H. & Ohshima, T. Direct Catalytic Alcoholysis of Unactivated 8-Aminoquinoline Amides. *ACS Catal.* **7**, 3157–3161 (2017).
70. Weires, N. A., Baker, E. L. & Garg, N. K. Nickel-catalysed Suzuki-Miyaura coupling of amides. *Nat. Chem.* **8**, 75–79 (2016).
71. Shi, S. & Szostak, M. Efficient Synthesis of Diaryl Ketones by Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Coupling of Amides by Carbon–Nitrogen Bond Cleavage at Room Temperature Accelerated by a Solvent Effect. *Chem. A Eur. J.* **22**, 10420–10424 (2016).
72. Baker, E. L., Yamano, M. M., Zhou, Y., Anthony, S. M. & Garg, N. K. A two-step approach to achieve secondary amide transamidation enabled by nickel catalysis. *Nat. Commun.* **7**, 11554 (2016).
73. Bourne-Branchu, Y., Gosmini, C. & Danoun, G. Cobalt-Catalyzed Esterification of Amides. *Chem. A Eur. J.* **23**, 10043–10047 (2017).
74. Sayre, L. M. Metal Ion Catalysis of Amide Hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 1632–1635 (1986).
75. Lipscomb, W. N. & Sträter, N. Recent Advances in Zinc Enzymology. *Chem. Rev.* **96**, 2375–2434 (2002).
76. Suh, J. Model Studies of Metalloenzymes Involving Metal Ions as Lewis Acid Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **25**, 273–279 (1992).
77. Grant, K. & Kassai, M. Major Advances in the Hydrolysis of Peptides and Proteins by Metal Ions and Complexes. *Curr. Org. Chem.* **10**, 1035–1049 (2006).
78. Kopera, E. *et al.* Sequence-specific Ni (II)-dependent peptide bond hydrolysis for protein engineering: Reaction conditions and molecular mechanism. *Inorg. Chem.* **49**, 6636–6645 (2010).
79. Protas, A. M., Bonna, A., Kopera, E. & Bal, W. Selective peptide bond hydrolysis of cysteine peptides in the presence of Ni(II) ions. *J. Inorg. Biochem.* **105**, 10–16 (2011).
80. Yashiro, M. *et al.* Metal-ion-assisted hydrolysis of dipeptides involving a serine residue in a neutral aqueous solution. *Org. Biomol. Chem.* **1**, 629–632 (2003).
81. Nishii, Y., Akiyama, S., Kita, Y. & Mashima, K. Manganese (II)-Catalyzed

- Esterification of *N*- β -Hydroxyethyl-amides. *Synlett* **26**, 1831–1834 (2015).
82. Wybon, C. C. D. *et al.* Zn-Catalyzed *tert*-Butyl Nicotinate-Directed Amide Cleavage as a Biomimic of Metallo-Exopeptidase Activity. *ACS Catal.* **8**, 203–218 (2018).
 83. Kemnitz, C. R. & Loewen, M. J. ‘Amide resonance’ correlates with a breadth of C-N rotation barriers. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 2521–2528 (2007).
 84. Kita, Y., Nishii, Y., Onoue, A. & Mashima, K. Combined Catalytic System of Scandium Triflate and Boronic Ester for Amide Bond Cleavage. *Adv. Synth. Catal.* **355**, 3391–3395 (2013).
 85. Atkinson, B. N. & Williams, J. M. J. Scandium triflate catalyzed ester synthesis using primary amides. *Tetrahedron Lett.* **55**, 6935–6938 (2014).
 86. Chen, X. *et al.* Fe-catalyzed esterification of amides via C-N bond activation. *RSC Adv.* **8**, 4571–4576 (2018).
 87. Yashiro, M., Takarada, T., Miyama, S. & Komiyama, M. Cerium(IV)-cyclodextrin complex for peptide hydrolysis in neutral homogeneous solutions. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2**, 1757–1758 (1994).
 88. Takarada, T., Yashiro, M. & Komiyama, M. Catalytic Hydrolysis of Peptides by Cerium(IV). *Chem. A Eur. J.* **6**, 3906–3913 (2000).
 89. Kassai, M., Ravi, R. G., Shealy, S. J. & Grant, K. B. Unprecedented acceleration of zirconium(IV)-assisted peptide hydrolysis at neutral pH. *Inorg. Chem.* **43**, 6130–6132 (2004).
 90. Kassai, M. & Grant, K. B. Tuning Zr(IV)-assisted peptide hydrolysis at near-neutral pH. *Inorg. Chem.* **11**, 521–525 (2008).
 91. Siddiki, S. M. A. H., Touchy, A. S., Tamura, M. & Shimizu, K.-I. Versatile and sustainable alcoholysis of amides by a reusable CeO₂ catalyst. *RSC Adv.* **4**, 35803–35807 (2014).
 92. Tamura, M., Shimizu, K. I. & Satsuma, A. Comprehensive IR study on acid/base properties of metal oxides. *Appl. Catal. A Gen.* **433–434**, 135–145 (2012).
 93. Kamachi, T. *et al.* Combined theoretical and experimental study on alcoholysis of amides on CeO₂ surface: A catalytic interplay between Lewis acid and base sites. *Catal. Today* **303**, 256–262 (2018).
 94. Li, B. *et al.* MOFzyme: Intrinsic protease-like activity of Cu-MOF. *Sci. Rep.* **4**, 39–43 (2014).
 95. Absillis, G. & Parac-Vogt, T. N. Peptide bond hydrolysis catalyzed by the Wells-Dawson Zr(α_2 -P₂W₁₇O₆₁)₂ polyoxometalate. *Inorg. Chem.* **51**, 9902–9910 (2012).
 96. Mihaylov, T. T., Ly, H. G. T., Pierloot, K. & Parac-Vogt, T. N. Molecular insight from DFT computations and kinetic measurements into the steric factors influencing peptide bond hydrolysis catalyzed by a dimeric Zr(IV)-substituted kegggin type

- polyoxometalate. *Inorg. Chem.* **55**, 9316–9328 (2016).
97. FA, R. C. *Comprehensive Coordination Chemistry: The Synthesis, Reactions, Properties & Applications of Coordination Compounds*. (Cornell University, 1987).
98. Ly, H. G. T. *et al.* Superactivity of MOF-808 toward Peptide Bond Hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 6325–6335 (2018).
99. Yuan, S., Qin, J., Lollar, C. T. & Zhou, H.-C. Stable Metal–Organic Frameworks with Group 4 Metals: Current Status and Trends. *ACS Cent. Sci.* **4**, 440–450 (2018).
100. Ji, P. *et al.* Cerium-Hydride Secondary Building Units in a Porous Metal–Organic Framework for Catalytic Hydroboration and Hydrophosphination. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 14860–14863 (2016).
101. Lammert, M., Glißmann, C., Reinsch, H. & Stock, N. Synthesis and Characterization of New Ce(IV)-MOFs Exhibiting Various Framework Topologies. *Cryst. Growth Des.* **17**, 1125–1131 (2017).
102. Sadeghi Chevinly, A., Ghasemi Mobtaker, H., Yousefi, T., Saeid Shirani, A. & Aghayan, H. {[Ce(BTC)(H₂O)] DMF}_n metal organic framework as a new adsorbent for removal of neodymium ions. *Inorganica Chim. Acta* **455**, 34–40 (2017).
103. Furukawa, H. *et al.* Water Adsorption in Porous Metal–Organic Frameworks and Related Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 4369–4381 (2014).
104. O’Keeffe, M. & Yaghi, O. M. Deconstructing the Crystal Structures of Metal–Organic Frameworks and Related Materials into Their Underlying Nets. *Chem. Rev.* **112**, 675–702 (2012).
105. Ardila-Suárez, C., Rodríguez-Pereira, J., Medrano Baldovino, V. G. & Ramírez-Caballero, G. E. An Analysis of the Effect of the Zirconium Precursor of MOF-808 on Its Thermal, Structural and Surface Properties. *CrystEngComm* **21**, 1407–1415 (2019).
106. Wang, S. F. *et al.* Effect of Pb²⁺ on the photoluminescence characteristics of ZrO₂: Mn²⁺ nanocrystals. *Inorg. Chem. Commun.* **6**, 1275–1277 (2003).
107. Kopani, M., Mikula, M., Pinčík, E., Kobayashi, H. & Takahashi, M. FT IR spectroscopy of nitric acid oxidation of silicon with hafnium oxide very thin layer. *Appl. Surf. Sci.* **301**, 24–27 (2014).
108. Wang, Y. *et al.* Missing-node directed synthesis of hierarchical pores on a zirconium metal-organic framework with tunable porosity and enhanced surface acidity: Via a microdroplet flow reaction. *J. Mater. Chem. A* **5**, 22372–22379 (2017).
109. Wißmann, G. *et al.* Modulated synthesis of Zr-fumarate MOF. *Microporous Mesoporous Mater.* **152**, 64–70 (2012).
110. Hinokuma, S. *et al.* Versatile IR Spectroscopy Combined with Synchrotron XAS–XRD: Chemical, Electronic, and Structural Insights during Thermal Treatment of MOF Materials. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1847–1853 (2018).

111. Xuan, K. *et al.* Metal-organic frameworks MOF-808-X as highly efficient catalysts for direct synthesis of dimethyl carbonate from CO₂ and methanol. *Chinese J. Catal.* **40**, 553–566 (2019).
112. Valenzano, L. *et al.* Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework: A Synergic Combination of Experiment and Theory. *Chemistry Mater.* **23**, 1700–1718 (2011).
113. Vermoortele, F. *et al.* Synthesis Modulation as a Tool To Increase the Catalytic Activity of Metal – Organic Frameworks: The Unique Case of UiO-66(Zr). *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 11465–11468 (2013).
114. Shearer, G. C. *et al.* Defect Engineering: Tuning the Porosity and Composition of the Metal-Organic Framework UiO-66 via Modulated Synthesis. *Chem. Mater.* **28**, 3749–3761 (2016).
115. Jia, C. *et al.* Geminal Coordinatively Unsaturated Sites on MOF-808 for the Selective Uptake of Phenolics from a Real Bio-Oil Mixture. *ChemSusChem* **101**, 1256–1266 (2019).
116. Thommes, M. *et al.* Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **87**, 1051–1069 (2015).
117. Rouquerol, J., Llewellyn, P. & Rouquerol, F. Is the BET equation application to microporous adsorbents? *Stud. Surf. Sci. Catal.* **160**, 49–56 (2007).
118. Brunauer, S., Emmett, P. H. & Teller, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 309–319 (1938).
119. Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Catalytic Transfer Hydrogenation of Biomass-Derived Carbonyls over Hafnium-Based Metal–Organic Frameworks. *ChemSusChem* **11**, 432–438 (2018).
120. Morterra, C., Cerrato, G. & Di Ciero, S. IR study of the low temperature adsorption of CO on tetragonal zirconia and sulfated tetragonal zirconia. *Appl. Surf. Sci.* **126**, 107–128 (1998).
121. Sushkevich, V. L., Vimont, A., Travert, A. & Ivanova, I. I. Spectroscopic Evidence for Open and Closed Lewis Acid Sites in ZrBEA Zeolites. *J. Phys. Chem. C* **119**, 17633–17639 (2015).
122. Driscoll, D. M. *et al.* Characterization of Undercoordinated Zr Defect Sites in UiO-66 with Vibrational Spectroscopy of Adsorbed CO. *J. Phys. Chem. C* **122**, 14582–14589 (2018).
123. Mihaylov, M. *et al.* An advanced approach for measuring acidity of hydroxyls in confined space: A FTIR study of low-temperature CO and ¹⁵N₂ adsorption on MOF samples from the MIL-53(Al) series. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 24304–24314 (2015).

124. Zhou, W. *et al.* Comparative study of CO adsorption on zirconia polymorphs with DRIFT and transmission FT-IR spectroscopy. *Appl. Surf. Sci.* **427**, 867–873 (2018).
125. Mautschke, H.-H., Drache, F., Senkovska, I., Kaskel, S. & Llabrés i Xamena, F. X. Catalytic properties of pristine and defect-engineered Zr-MOF-808 metal organic frameworks. *Catal. Sci. Technol.* **8**, 3610–3616 (2018).
126. Bai, Y. *et al.* Zr-based metal-organic frameworks: design, synthesis, structure and applications. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 2327–2367 (2016).
127. Badri, A., Binet, C. & Lavalley, J. C. Surface-chlorinated ceria and chlorine-containing reduced Pd/CeO₂ catalysts. A FTIR study. *J. Phys. Chem.* **100**, 8363–8368 (1996).
128. Mekhemer, G. A. H. & Zaki, M. I. Low-temperature IR spectroscopy of CO adsorption on calcined supported CeO₂: probing adsorbed species and adsorbing sites. *Adsorpt. Sci. Technol.* **15**, 377–389 (1997).
129. Binet, C., Daturi, M. & Lavalley, J. C. IR study of polycrystalline ceria properties in oxidised and reduced states. *Catal. Today* **50**, 207–225 (1999).
130. Idriss, H. & Llorca, J. Low temperature infrared study of carbon monoxide adsorption on Rh/CeO₂. *Catalysts* **9**, 1–13 (2019).
131. Redfern, L. R. *et al.* Isolating the Role of the Node-Linker Bond in the Compression of UiO-66 Metal–Organic Frameworks. *Chem. Mater.* **32**, 5864–5871 (2020).
132. Liu, Y., Liu, J., Yan, H., Zhou, Z. & Zhou, A. Kinetic Study on Esterification of Acetic Acid with Isopropyl Alcohol Catalyzed by Ion Exchange Resin. *ACS Omega* **4**, 19462–19468 (2019).
133. Aslam, R., Usman, M. R. & Irfan, M. F. A comparative study of LHHW and ER kinetic models for NO oxidation over Co₃O₄ catalyst. *J. Environ. Chem. Eng.* **4**, 2871–2877 (2016).
134. Jung, K. T. & Bell, A. T. An in situ infrared study of dimethyl carbonate synthesis from carbon dioxide and methanol over Zirconia. *J. Catal.* **204**, 339–341 (2001).
135. Chen, L. *et al.* Dimethyl carbonate synthesis from carbon dioxide and methanol over CeO₂ versus over ZrO₂: Comparison of mechanisms. *RSC Adv.* **4**, 30968–30975 (2014).
136. Desidery, L., Chaemcheun, S., Yusubov, M. & Verpoort, F. Di-methyl carbonate transesterification with EtOH over MOFs: Basicity and synergic effect of basic and acid active sites. *Catal. Commun.* **104**, 82–85 (2018).
137. Kelly, C. M., McDonald, R., Sydora, O. L., Stradiotto, M. & Turculet, L. A Manganese Pre-Catalyst: Mild Reduction of Amides, Ketones, Aldehydes, and Esters. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **56**, 15901–15904 (2017).
138. Xie, L. G. & Dixon, D. J. Tertiary amine synthesis: Via reductive coupling of amides with Grignard reagents. *Chem. Sci.* **8**, 7492–7497 (2017).
139. Liu, Y., Shi, S., Achtenhagen, M., Liu, R. & Szostak, M. Metal-Free Transamidation of

- Secondary Amides via Selective N-C Cleavage under Mild Conditions. *Org. Lett.* **19**, 1614–1617 (2017).
140. Ohshima, T., Iwasaki, T., Maegawa, Y., Yoshiyama, A. & Mashima, K. Enzyme-like chemoselective acylation of alcohols in the presence of amines catalyzed by a tetranuclear zinc cluster. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2944–2945 (2008).
141. Racine, E., Monnier, F., Vors, J. P. & Taillefer, M. A simple copper-catalyzed synthesis of tertiary acyclic amides. *Org. Lett.* **13**, 2818–2821 (2011).
142. Hashmi, A. S. K. *et al.* Gold catalysis: In situ EXAFS study of homogeneous oxidative esterification. *Chem. - A Eur. J.* **16**, 8012–8019 (2010).
143. Yang, Q., Wang, X. J., Li, Z. Y., Sun, L. & You, Q. D. Microwave-assisted esterification of diverse carboxylic acids and chiral amino acids. *Synth. Commun.* **38**, 4107–4115 (2008).
144. McNulty, J., Nair, J. J., Sliwinski, M. & Robertson, A. J. Efficient palladium-catalysed carbonylative and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with bis(di-*tert*-butylphosphino)-*o*-xylene. *Tetrahedron Lett.* **50**, 2342–2346 (2009).
145. Maegawa, Y. *et al.* Additive effect of *N*-heteroaromatics on transesterification catalyzed by tetranuclear zinc cluster. *ACS Catal.* **1**, 1178–1182 (2011).
146. Iwasaki, T., Maegawa, Y., Hayashi, Y., Ohshima, T. & Mashima, K. Transesterification of Various Methyl Esters Under Mild Conditions Catalyzed by Tetranuclear Zinc Cluster. *J. Org. Chem.* **73**, 5147–5150 (2008).
147. Harjani, J. R., Singer, R. D., Garcia, M. T. & Scammells, P. J. Biodegradable pyridinium ionic liquids: Design, synthesis and evaluation. *Green Chem.* **11**, 83–90 (2009).
148. Pittelkow, M., Kamounah, F. S., Boas, U., Pedersen, B. & Christensen, J. B. TFFH as an excellent reagent for acylation of alcohols, thiols and dithiocarbamates. *Synthesis (Stuttg.)*. 2485–2492 (2004).
149. Maki, B. E., Chan, A., Phillips, E. M. & Scheidt, K. A. Tandem oxidation of allylic and benzylic alcohols to esters catalyzed by *N*-heterocyclic carbenes. *Org. Lett.* **9**, 371–374 (2007).
150. Francis, G. J., Milligan, D. B. & McEwan, M. J. Gas-phase reactions and rearrangements of alkyl esters with H_3O^+ , NO^+ , and O^{2+} : A selected ion flow tube study. *J. Phys. Chem. A* **111**, 9670–9679 (2007).
151. Gao, H., Li, T., Chen, K. & Lin, S. A novel approach of initial vectors construction in iterative target transformation factor analysis. *Talanta* **68**, 542–548 (2006).
152. Guo, Q., Miyaji, T., Hara, R., Shen, B. & Takahashi, T. Group 5 and group 6 metal halides as very efficient catalysts for acylative cleavage of ethers. *Tetrahedron* **58**, 7327–7334 (2002).
153. Mino, T., Hasegawa, T., Shirae, Y., Sakamoto, M. & Fujita, T. N, O-ligand accelerated

zinc-catalyzed transesterification of alcohols with vinyl esters. *J. Organomet. Chem.* **692**, 4389–4396 (2007).

154. Gaspa, S., Porcheddu, A. & De Luca, L. Metal-Free Direct Oxidation of Aldehydes to Esters Using TCCA. *Org. Lett.* **17**, 3666–3669 (2015).

Capítulo 4

Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea

4.1. Introducción	201
4.1.1. Deuterio.....	201
4.1.2. Compuestos deuterados o deutéridos.	202
4.1.3. Síntesis de compuestos orgánicos deuterados. Acetona y acetofenona deuterada.	206
4.2. Discusión y resultados.....	211
4.2.1. Deuteración de acetona.	211
4.2.2. Deuteración de aldehídos y cetonas.	221
4.2.3. Deuteración de la acetofenona y sus derivados.....	230
4.2.4. Deuteración hormonas esteroideas.....	240
4.2.5. Deuteración de otros grupos funcionales.	245
4.3. Conclusiones.	251
4.4. Sección experimental.	252
4.5. ANEXO I. Caracterización de los catalizadores.	256
4.6. ANEXO II. Caracterización de los productos deuterados obtenido.	265
4.7. Referencias.....	320

4.1. Introducción.

4.1.1. Deuterio.

El hidrógeno existe en forma de tres isótopos ^1H (protio, H), ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio, T) (**Fig. 4. 1**), con unas abundancias relativas del 99,985 %, aproximadamente un 0,015 %, y menos del 0,001 %, respectivamente.^{1,2} El protio y el deuterio son isótopos estables sin radioactividad, mientras que el tritio es un isótopo radioactivo, con un tiempo de vida media de 12,3 años.³ Al ser isótopos del mismo elemento, tienen el mismo número de protones (1), pero diferente número de neutrones (0, 1 y 2, respectivamente). Por lo tanto, sus masas atómicas relativas serán diferentes.³ Además, como las propiedades intrínsecas de un átomo están determinadas por su núcleo, este cambio en su estructura atómica afecta significativamente al espín nuclear y al espectro de energía nuclear, reflejándose en una energía de punto cero más baja con menor frecuencia de colisión para el deuterio respecto al protio.⁴

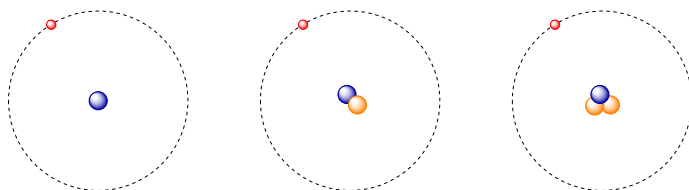


Figura 4. 1 Esquema de los tres isótopos de hidrógeno según el modelo de Bohr.

El deuterio, en su forma elemental, fue descubierto a finales de 1931 por H. C. Urey.^{5,6} Su grupo de investigación destiló lentamente 4 litros de hidrógeno líquido en su punto triple (14 K) y analizó, por espectroscopia, el pequeño residuo que se había concentrado. Poco antes, R. T. Birge y D. H. Menzel⁷ ya habían pronosticado su existencia, basándose en el espectro de masas de compuestos como FCH_3 .

El deuterio elemental está formado por moléculas diatómicas en sus múltiples formas (gaseoso, líquido, clústeres del elemento^{8,9} o deuterio metálico¹⁰). Actualmente, el gas de deuterio se prepara fácilmente por diferentes metodologías³ como la rectificación criogénica, la electrólisis de agua pesada,¹¹ etc. No obstante, el reto para el desarrollo de

sus aplicaciones se encuentra en la tecnología para su almacenamiento (comprimido a alta presión, criogénico,¹² adsorbido en materiales microporosos como carbón activado, MOFs o zeolitas,^{13,14,15} etc.)

En la naturaleza, el deuterio se encuentra principalmente como óxido de deuterio, (D_2O , conocida como agua pesada),^{16,17} que supone una fuente inagotable, sostenible y de bajo coste de este isótopo. El agua deuterada posee la misma apariencia (incolora, insípida e inodora) que el óxido de hidrógeno, a pesar de que sus propiedades fisicoquímicas (densidad, puntos de fusión y ebullición, viscosidad, etc.) son notoriamente distintas.¹⁸ De hecho, el agua pesada puede resultar tóxica para los organismos vivos. Cuando la relación intracelular hidrógeno/deuterio sobrepasa un cierto umbral, se producen fallos a nivel metabólico, genético y enzimático.^{19,20,21,22} No obstante, en circunstancias normales, la toxicidad del deuterio es muy baja; de por sí, el agua natural contiene una cantidad mínima que no afecta a la supervivencia normal de los organismos.

4.1.2. Compuestos deuterados o deutéridos.

El deuterio, al igual que el protio, puede reaccionar con casi todos los elementos de la tabla periódica, generando los correspondientes compuestos deuterados. Esta reactividad origina tantos deutéridos como compuestos hidrogenados (con protio) existen: orgánicos, inorgánicos, poliméricos, complejos coordinados o metálicos.

4.1.2.1 Propiedades de los deutéridos.

La sustitución de los átomos de protio por los de deuterio provoca un efecto en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos químicos, denominado efecto isotópico (que puede ser termodinámico o cinético).²³ Los efectos isotópicos termodinámicos se relacionan con la diferencia de distribución de los isótopos de protio y deuterio entre las diferentes fases o formas, debido a que las constantes de equilibrio de las reacciones de los compuestos hidrogenados son diferentes a las de los compuestos deuterados. Los efectos isotópicos cinéticos conciernen a la velocidad de la reacción química. Se clasifican en efectos de primer o de segundo orden en función de si el enlace químico

involucrado en la reacción durante el paso determinante está enlazado directamente al isótopo o de si se produce un cambio en la hibridación o participa de una hiperconjugación. En general, las propiedades químicas del deuterio son menos activas que las del protio, por lo que los compuestos deuterados suelen ser más estables que los no deuterados. Las características de enlace X-D también se ven afectadas directamente por sus propiedades intrínsecas. Por ejemplo, el enlace C-D tiene una menor longitud y una mayor energía de disociación, por lo que es más estable, que el enlace C-H.²⁴

Las características nucleares de los isótopos son las más diferenciadas. La capacidad de dispersión de neutrones en protones y deuterones es significativamente diferente. El núcleo de deuterio es extremadamente más estable que el de protio. Para este último, es relativamente fácil capturar un neutrón térmico, emitiendo rayos gamma, y formar un deuterón.³ Por esta razón, el D₂O es empleada como moderador y refrigerante en reactores nucleares.

4.1.2.2 Preparación de los deutéridos.

La incorporación de deuterio se consigue mediante dos rutas:^{3,25,26}

- Síntesis directa. Se utiliza métodos convencionales de síntesis donde todos los elementos involucrados (disolventes, reactivos, atmósfera y catalizadores) se encuentran deuterados. Esta estrategia permite obtener deutéridos de gran pureza, aunque normalmente tiene un gran coste económico. Se emplea en la producción de compuestos deuterados de forma sistemática. Algunos ejemplos son la deuteración directa a alta temperatura para la preparación de compuestos deuterados iónicos o de tipo metálicos o la síntesis orgánica directa de deutéridos orgánicos.
- Intercambio hidrógeno/deuterio (H/D). Los átomos de protio son sustituidos por átomos de deuterio directamente en la molécula objetivo o en un intermedio concreto mediante una reacción reversible e isomolecular. El alcance de la reacción obedece al equilibrio termodinámico establecido por la constante de

equilibrio. La composición química no se modifica, solamente se produce una redistribución de los átomos de protio y deuterio en la molécula. La velocidad de la reacción depende de la estructura molecular concreta del compuesto. Normalmente se generan compuestos parcialmente deuterados, por lo que la deuteración es selectiva. Esta estrategia tiene menor coste que la síntesis directa. El auge de la tecnología en los últimos años ha impulsado el estudio de la preparación de deutéridos por intercambio H/D, evidenciado en el registro de diferentes patentes.^{27,28,29}

4.1.2.3 Aplicaciones de los compuestos deuterados.

Tras el descubrimiento del deuterio, sus aplicaciones se han desarrollado exponencialmente. Históricamente, los compuestos deuterados han tenido su cabida en el campo militar y energético. A mediados del siglo XX, las campañas bélicas promovieron el desarrollo de la bomba de D₂ o los láseres de DF.^{30,31} Anecdóticamente, durante la II Guerra Mundial, se acontecieron las batallas del agua pesada, cuyo objetivo era impedir que la Alemania nazi se suministrara de D₂O para sus armas nucleares.³² Actualmente, la posesión, importación y exportación de grandes cantidades de D₂O está regulada por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA).

Hoy en día, las aplicaciones del deuterio avanzan hacia otros ámbitos, como son la ingeniería, la ciencia de los materiales, la ciencia analítica o la medicina.^{33,34} Por ejemplo, la alta demanda energética de la sociedad actual ha impulsado el estudio de la fusión nuclear controlada, basada en los isótopos de hidrógeno, como una alternativa en la producción de energía.^{35,36}

Por otro lado, los compuestos orgánicos total o parcialmente deuterados se emplean como trazadores isotópicos estables-no radiactivos en la determinación de mecanismos de reacción.³⁷ La diferencia de peso molecular de los compuestos marcados respecto al original no suele afectar a sus propiedades fisicoquímicas. Los deutéridos orgánicos también tienen gran importancia en el diagnóstico clínico y en la investigación

médica.^{38,39,40,41} Los fármacos, con uno o varios átomos de deuterio en su estructura, presentan mejor estabilidad y eficacia biológica debido a que se alteran sus propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción).³⁴ Se genera un efecto isotópico cinético en los sitios metabólicamente activos que mejora tanto la farmacocinética como la farmacodinámica y que reduce la toxicidad de los fármacos. Un ejemplo representativo de la trascendencia de los deutéridos en medicina se muestra en la **Fig. 4. 2**. El efavirenz-d1⁴² se emplea en la lucha contra el VIH y es menos tóxico que su homólogo no deuterado. El CTP-499⁴³ se encuentra aún en pruebas clínicas y está ideado para el tratamiento de enfermedades renales diabéticas. El telaprevir-d1⁴⁴ es un inhibidor de una proteasa activa del virus de la hepatitis C; el intercambio H/D en la posición adecuada limita la epimerización del centro quiral en posición alfa al grupo carbonilo y evita la pérdida de actividad del fármaco.

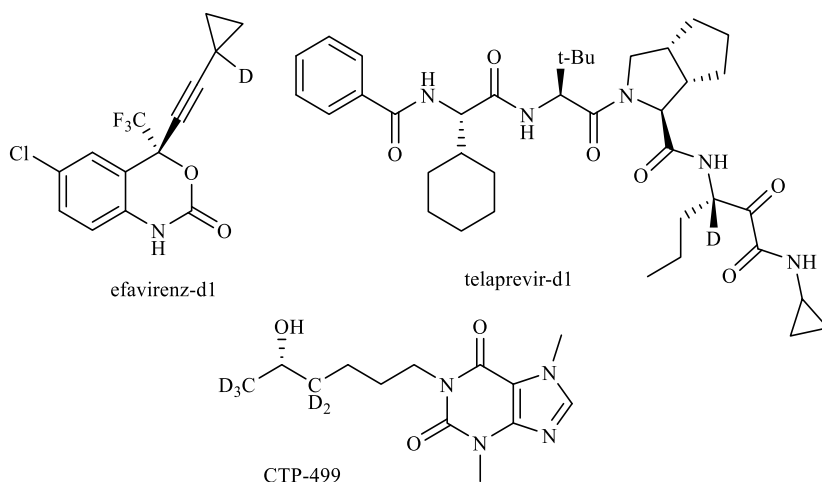


Figura 4. 2 Estructura del efavirenz-d1, el telaprevir-d1 y el CTP-499.

Otra de las aplicaciones más habituales de los disolventes orgánicos deuterados se encuentra en el análisis estructural molecular por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). El empleo de disolventes deuterados en RMN es imprescindible, porque estabiliza la fuerza de campo magnético y, además, evita la enorme adsorción

por parte del disolvente. Esta técnica es realmente útil en caracterización estructural y en estudios cinéticos y termodinámicos.

En otra línea, el análisis isotópico permite sugerir una guía aproximada de los orígenes de un ser vivo.⁴⁵ Por ejemplo, el enriquecimiento isotópico en deuterio (y oxígeno-18) durante el ciclo hidrológico produce variaciones cuantitativas estables en las diferentes formas del agua (mar, río, nieve, hielo),⁴⁶ lo que permite estudiar los mecanismos del ciclo del agua y la trazabilidad del origen geográfico del agua.

4.1.3. Síntesis de compuestos orgánicos deuterados. Acetona y acetofenona deuterada.

Los deutéridos orgánicos son compuestos orgánicos total o parcialmente deuterados. Su preparación implica la construcción del esqueleto deuterocarburo a partir de deutéridos simples mediante síntesis química, reacciones de intercambio H/D en compuestos orgánicos intermedios u objetivos o, incluso, la aplicación de métodos de biosíntesis a través de procesos metabólicos.⁴⁷ La investigación de la preparación de deutéridos empleando la estrategia de intercambio de H/D tuvo un periodo intenso en las décadas de los 60-70, que se detuvo hasta mediados de los años 90. Desde entonces, se ha producido el resurgimiento de esta metodología, desarrollándose tanto catalizadores ácido-base como homogéneos y heterogéneos basados en metales tales como Pd, Pt, Rh, etc.^{25,26}

En los protocolos de preparación se destaca que, para cada sustrato, es necesario el ajuste y la optimización de las condiciones de reacción. La identificación de los grupos orgánicos deuterados y la medición del enriquecimiento del deuterio en el compuesto se realiza por métodos espectroscópicos, como la espectroscopia de masas o la resonancia magnética nuclear.

La preparación de aldehídos y cetonas mediante síntesis química se ha impulsado utilizando las materias primas disponibles, como deuterioalcanos, deuteriohaluros y deuterioalcoholes.³ La acetona-d₆ se prepara por hidratación de deuterioalquinos con D₂O catalizada por diferentes metales (**Fig. 4. 3**)^{48,49} o la acetofenona-d₃ se sintetiza por la

reacción entre benceno con cloruro de acetilo-d₃,⁵⁰ por la hidratación de etinilbenceno asistida por surfactantes⁵¹ o por la hidrólisis de sales de fosfonio promovida por KCN (Fig. 4. 4).⁵²

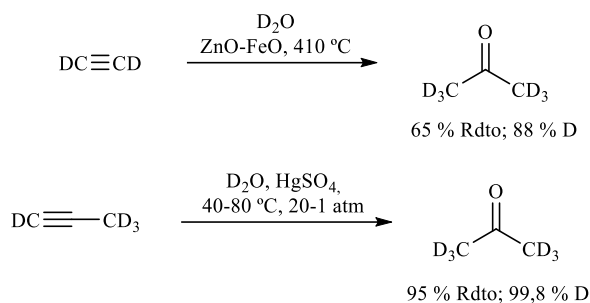


Figura 4. 3 Procedimientos de síntesis química para la acetona-d₆.

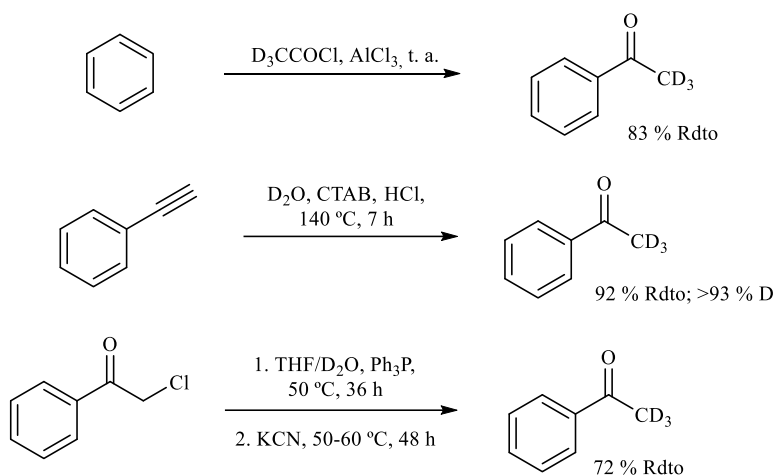


Figura 4. 4 Métodos de síntesis química para la preparación de acetofenona-d₃.

Como los compuestos carbonílicos presentan una relativa acidez de los átomos de hidrógeno en posición α (aproximadamente $pK_a = 20$, en agua⁵³), se facilita el intercambio H/D por procesos de enolización.^{54,55,56} Este procedimiento es más simple y directo que la síntesis química para la formación de moléculas deuteradas. Además, se puede abordar desde dos aproximaciones:²⁵ (1) intercambio H/D dependiente del pH o (2) intercambio H/D asistido por metales (con catalizadores homogéneos o heterogéneos).⁵⁷

La acetona es la cetona más sencilla y la metodología de intercambio H/D permite su deuteración completa. En los antecedentes documentados para la deuteración de acetona empleando esta estrategia se encuentran catalizadores básicos. Como bases inorgánicas, LiOD,⁵⁸ K₂CO₃,⁵⁹ NaAcO, Na₂SO₃ o Na₂CO₃ (**Tabla 4. 1**),²⁹ que en presencia de gran exceso de D₂O obtienen una alta incorporación de deuterio en condiciones homogéneas, temperaturas moderadas y con un cierto número de ciclos. O algunos óxidos básicos, MgO, La₂O₃ o Sm₂O₃, o el BPO₄,^{60,61} que también consiguen buenos rendimientos en el intercambio H/D, empleando temperaturas superiores a 100 °C en atmósfera de D₂. Además, este protocolo alcanza buenos resultados en la deuteración parcial de otras moléculas carbonílicas, como la ciclohexanona.^{62,63,64}

Tabla 4. 1 Ejemplos para la preparación de acetona-d₆ descritos en la patente publicada en 2012.²⁹

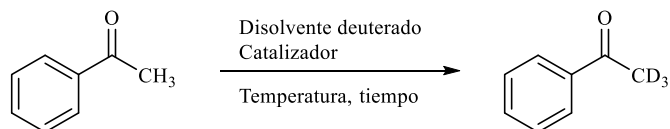
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{Catalizador básico}]{\text{D}_2\text{O en exceso}}$
 $\text{D}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CD}_3$

Catalizador	Relación molar D ₂ O:Acetona	Temp. (°C)	T (h)	Ciclos	% Rdto	% D
NaAcO (24 mol%)	25:1	20	3	3	85,5	99,5
Na₂SO₃ (24 mol%)	20:1	50	10	5	87,2	99,6
Na₂CO₃ (10 mol%)	7,5:1	30	7,5	8	86	99,5
NaBiO₄ (13 mol%)	5:1	40	3	15	89	99,5

El intercambio H/D en el grupo metilo de la acetofenona se ha investigado ampliamente (**Tabla 4. 2**). Esta isomerización isotópica puede ser impulsada por catálisis básica, como con NaOD acuoso a 400 °C,⁶⁵ 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno (TBD) en CDCl₃⁶⁶ o pirrolidina en D₂O.⁶⁷ El intercambio de H/D con este último catalizador alcanza el 97 %. Desde otra perspectiva, la incorporación de deuterio en la acetofenona se cataliza con metales, como el rodio⁶⁸ unido a fosfinas o el iridio unido a un ligando

carbeno-*N*-heterocíclico. Este último complejo catalítico se aplica tanto en sistemas heterogéneos (empleando soportes como materiales híbridos organometálico-inorgánicos (con 98,5 % D)⁶⁹ o polietileno (con 86 % D)⁷⁰) como en complejos homogéneos mono o dimetálicos (con 99 % D).⁷¹ Otros ejemplos utilizan catalizadores como un líquido iónico basado en una sal de imidazolio⁷² o tamiz molecular asistido con calentamiento microondas.⁷³ En 2019, el grupo de L. B. Han⁷⁴ estudió el intercambio H/D en varias moléculas simples, como la acetona, la acetofenona, el fenilacetnitrilo o la bencilfenil-sulfona, empleando como catalizador el zwitterión fenolato de trimetilfosfonio y obteniendo una alta incorporación de deuterio en la posición alfa correspondiente.

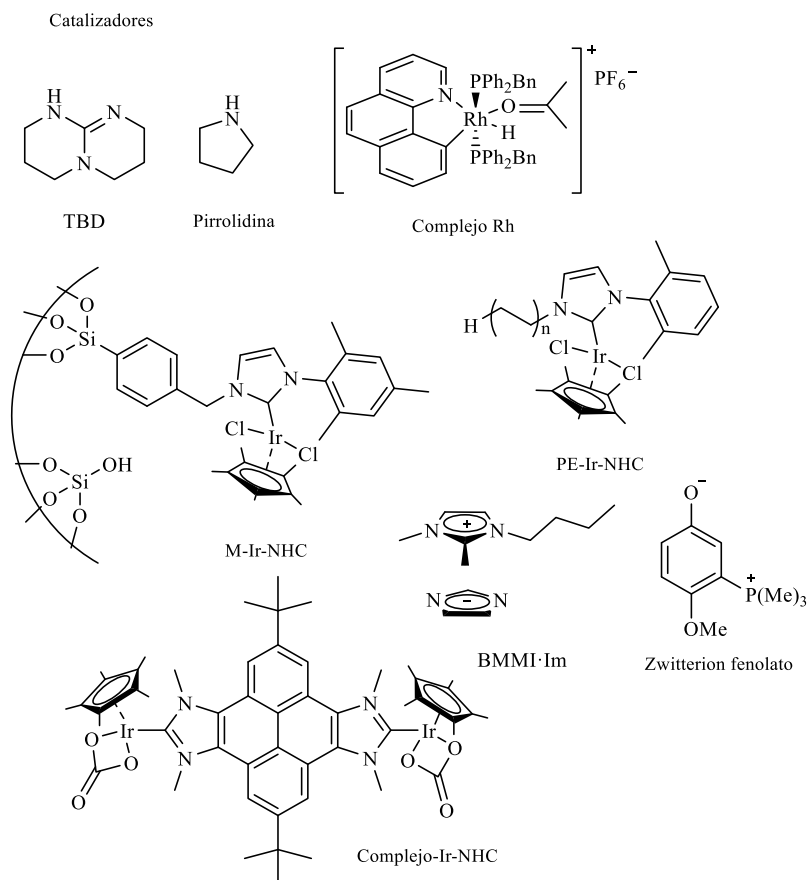
Tabla 4. 2 Metodologías de intercambio hidrógeno/deuterio para la preparación de acetofenona-d3.



Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	T (h)	% Rdto	% D
NaOD ⁶⁵	D ₂ O	400	0,2	n.d.	80
TBD (10 mol%) ⁶⁶	CDCl ₃ (0,24 M)	t. a.	12	n.d.	90
Pirrolidina (10 mol%) ⁶⁷	1,4-dioxano/ D ₂ O (0,66 M)	t. a.	12	96	97
Complejo Rh (3 mol%) ⁶⁸	CD ₃ COCD ₃	100	8	n.d.	81
M-Ir-NHC AgOTf (2 y 4 mol%) ⁶⁹	CD ₃ OD (1 M)	100	0,25	n.d.	98,5
[PE-Ir-NHC] AgOTf (0,02 y 0,043 mol%) ⁷⁰	Tolueno/ CD ₃ OD (5:1, 1 M)	100	3	n.d.	86
Comp-Ir-NHC (1 mol%) ⁷¹	CD ₃ OD (0,11 M)	100	3	n.d.	99 (50) ^a
BMMI-Im (20 mol%) ⁷²	CDCl ₃ (2 M)	t. a.	24	n.d.	84
Tamiz molecular ⁷³	D ₂ O (0,66 M)	MW (180 °C /1,2 MPa)	0,5	99	99

Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	T (h)	% Rdto	% D
Zwitterion fenolato (5 mol%) ⁷⁴	CD ₃ CN (0,25 M)	80	3	n.d.	96

t.a. temperatura ambiente; n.d. no determinado. ^aConversión de deuterio en el anillo aromático.



En resumen, en estos antecedentes bibliográficos se muestran las actuales herramientas para la incorporación de deuterio en las posiciones alfa del grupo carbonilo en compuestos orgánicos de interés. Los catalizadores empleados en las reacciones de intercambio H/D son fundamentalmente básicos homogéneos y metálicos. Dado el interés de la reacción de deuteración, junto a las perspectivas de aplicación de los deutéridos en medicina o agricultura, y la falta de un protocolo general aplicable a una gran variedad de

estructuras, en este capítulo se plantea el desarrollo de metodologías sostenibles para la deuteración de compuestos orgánicos utilizando catalizadores heterogéneos, que sean altamente eficientes y reutilizables.

4.2. Discusión y resultados.

4.2.1. Deuteración de acetona.

En primer lugar, se estudia la deuteración de acetona. Para llevar a cabo el intercambio H/D en esta molécula, se opta por una serie de catalizadores heterogéneos básicos tales como aminas soportadas sobre sílice u óxidos metálicos.

En lo que respecta a las sílices funcionalizadas con grupos orgánicos aminados, una amplia gama ya se encuentra disponible comercialmente. De ellas, se seleccionan algunas como catalizadores: las sílices funcionalizadas con 3-aminopropilo ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$), 3-(dimetilamino)propilo ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$), 3-(1-piperazino)propilo ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-Piperazina}$) o 3-(1,3,4,6,7,8,-hexahidro-2*H*-pirimido-[1,2-*a*]pirimidino)propilo ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-Guanidina}$) (**Fig. 4. 5**). Estas aminas soportadas presentan diferentes características. Por ejemplo, algunas son aminas primarias ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$), secundarias ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-Piperazina}$) o terciarias ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ o $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-Guanidina}$).

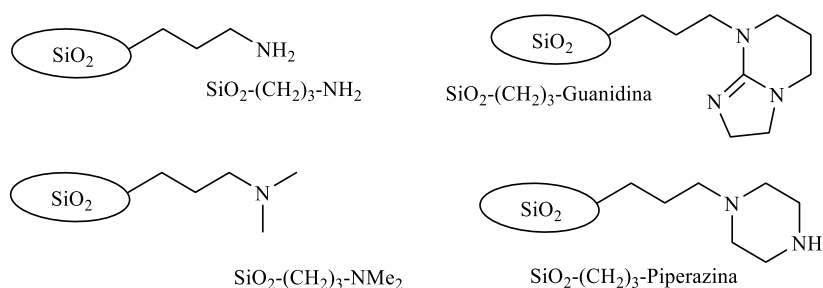


Figura 4. 5 Representación gráfica de las sílices comerciales empleadas como catalizadores.

Con estos catalizadores se ensaya la deuteración por intercambio H/D de acetona (**6**, 0,67 mmol) en exceso de D_2O (en relación molar respecto a la acetona 24,6:1) a 50 °C durante 3 h, generando acetona- d_6 (**6-d**). A lo largo de esta tesis los productos deuterados

de un sustrato **X** se nombran como **X-d**, además las posiciones deuteradas en la estructura de la molécula se indican con asterisco (*). Trascurrido el tiempo de reacción, la mezcla reactiva de la deuteración de acetona se diluye en D₂O y se analiza mediante ¹H RMN y CG-MS. El porcentaje de incorporación de deuterio (% D) en la acetona (**6-d**) se calcula como función de la señal de H en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción respecto a un espectro de ¹H RMN de referencia de la acetona (**6**) y empleando un patrón externo (DMSO, cuya integral relativa se fija en los dos espectros), es decir, se determina el porcentaje de desaparición de la señal según la fórmula:

$$\% D = \left(1 - \frac{Int_A}{Int_{ref}} \right) \cdot 100$$

Siendo *Int_A*, la integral correspondiente a la señal de H en el crudo de reacción y *Int_{ref}*, la integral correspondiente a la señal de H en el espectro de ¹H RMN de referencia.

Los resultados de la incorporación de deuterio (% D) obtenidos por catálisis con las diferentes sílices funcionalizadas se muestra en la siguiente **Fig. 4. 6**.

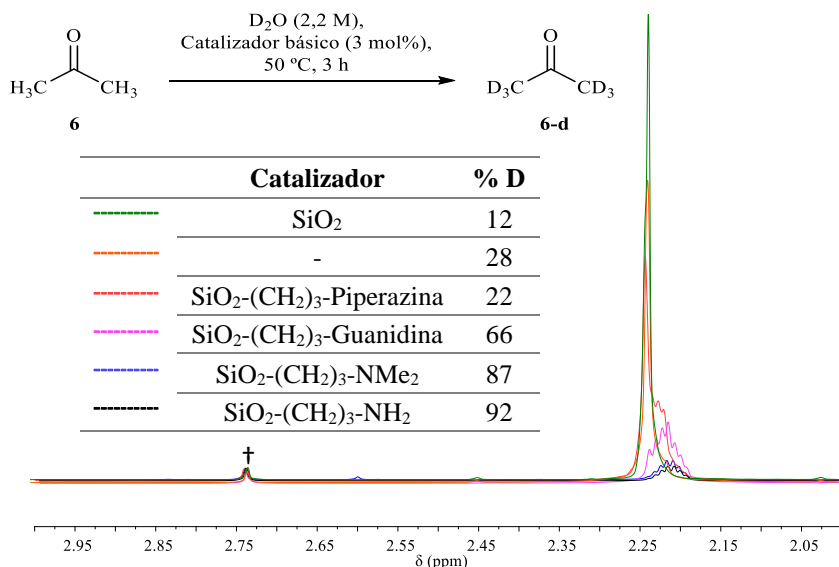
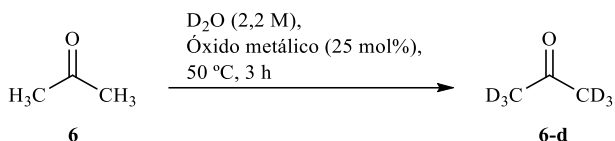


Figura 4. 6 ¹H RMN (D₂O) de la deuteración de acetona catalizada por diferentes catalizadores heterogéneos. En la tabla, se muestra el intercambio H/D obtenido para cada uno de ellos. Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μl, 0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O (0,3 ml, 2,2 M), 50 °C, 3 h.
(†) Corresponde al DMSO (1 μl) empleado como patrón para determinar % D.

La acetona intercambia sus átomos de hidrógeno por deuterio casi en su totalidad (92 % D) en presencia de la sílice funcionalizada con la amina primaria ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, 3 mol%). Para este ensayo, se determina que el rendimiento de la reacción es del 98 %, mediante un análisis del crudo de la reacción, extraído en cloroformo, por cromatografía de gases (empleando n-dodecano como patrón externo). Con la amina terciaria, presente en el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$, la incorporación de deuterio también es alta (87 % D), por encima de la obtenida con las otras dos bases derivadas de la guanidina (66 % D) y piperazina (22 % D). El intercambio H/D en la acetona disminuye notablemente en presencia de la sílice sin funcionalizar (SiO_2), hasta el 12 % D, por debajo incluso del registrado para la deuteración en ausencia de catalizador (28 % D).

Tabla 4. 3 Evaluación de la deuteración de acetona catalizada por óxidos metálicos básicos.



Catalizador	% D	Catalizador	% D	Catalizador	% D
-	28	Fe_2O_3	17	ZrO_2	21
MgO	46	CuO	25	CeO_2	20
CaO	96	Al_2O_3	24	La_2O_3	31
BaO	66	SiO_2	12	MgAl_2O_4	30

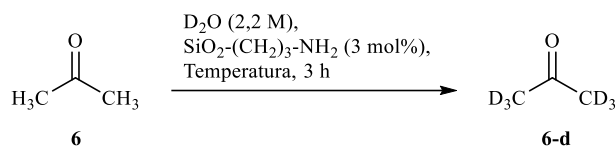
Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μl , 0,67 mmol), óxido metálico (25 mol%), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), 50 $^\circ\text{C}$, 3 h. % D determinado por $^1\text{H RMN (D}_2\text{O)}$, empleando DMSO (1 μl) como patrón.

En lo que respecta a la catálisis vía óxidos básicos, se analiza la incorporación de deuterio en la acetona asistida por una selección de ellos, como se muestra en la **Tabla 4. 3**. El procedimiento experimental seguido es el mismo que para la catálisis con las sílices funcionalizadas, pero empleando un 25 mol% de carga catalítica. Se observa que, con los óxidos básicos de algunos alcalinotérreos (como el Mg, el Ca y el Ba), el intercambio de H/D consigue un 46, 96 y 66 % D, respectivamente. No obstante, estas catálisis no pueden considerarse heterogénea debido a la solubilidad de estos óxidos en agua.

Por otro lado, los óxidos básicos de metales de transición seleccionados como catalizadores heterogéneos para la deuteración de acetona no alcanzan una incorporación de deuterio significativa respecto a la reacción en ausencia de catalizador. Y los óxidos de algunos lantánidos (como el La y el Ce) continúan con esta misma tendencia en la catálisis.

En conclusión, la deuteración del carbono en alfa del grupo carbonilo de la acetona por catálisis vía $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ ofrece la mejor perspectiva para su aplicabilidad, teniendo en cuenta tanto la baja carga catalítica utilizada, así como consideraciones de tipo económicas. Por ello, se estudia la optimización de las condiciones experimentales (temperatura, carga catalítica y molaridad) de la reacción catalizada con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ para obtener una mayor incorporación de deuterio.

Tabla 4. 4 Optimización de la temperatura en el intercambio H/D de la acetona.

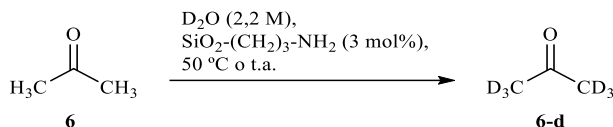


Temp. (°C)	% D	
	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	Sin catalizador
~ 22 (t.a.)	85	-
50	92	28
70	92	46
90	88	85

Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μl , 0,67 mmol), $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ (20 mg, 3 mol%), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), temperatura, 3 h. % D determinado por $^1\text{H RMN}$ (D_2O), empleando DMSO (1 μl) como patrón.

La deuteración de acetona se analiza a diferentes temperaturas: temperatura ambiente (t.a., ~ 22), 50, 70 y 90 °C (**Tabla 4. 4**). Se observa que tanto, a temperatura ambiente como a 90 °C, la incorporación de deuterio se reduce aproximadamente un 5-7 % D, mientras que, a 50 y 70 °C, se mantiene al 92 % D. Por tanto, la temperatura de 50 °C se selecciona como la más adecuada atendiendo a criterios de eficiencia energética.

Tabla 4. 5 Evolución de la deuteración de acetona catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ a temperatura ambiente y a 50 °C.

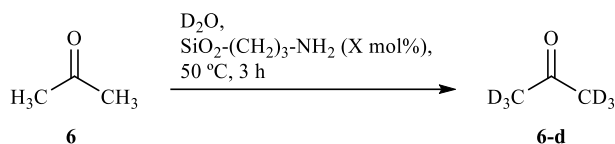


Reacción a 50 °C		Reacción a t.a.	
T (h)	% D ^a	T (h)	% D
1	90	3	84
2	91	6	86
3	92	23	91

Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 µl, 0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O (0,3 ml, 2,2 M), temperatura. % D determinado por ¹H RMN (D₂O), empleando DMSO (1 µl) como patrón.

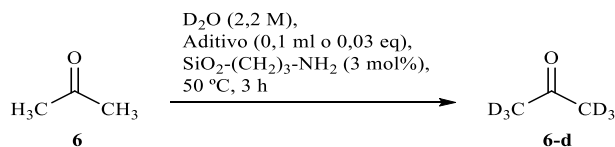
Además, se estudia la evolución del intercambio H/D en el tiempo a temperatura ambiente y a 50 °C. En la **Tabla 4. 5**, se observa como a 50 °C, incluso en 1 h, el intercambio H/D es del 90 % D. A temperatura ambiente, se logra un resultado similar tras 23 h de reacción. Por lo que, incluso a temperatura ambiente, el equilibrio termodinámico permite alcanzar una buena incorporación de deuterio.

La carga catalítica y la molaridad también son parámetros examinados secuencialmente (**Tabla 4. 6**). El aumento de la carga catalítica a un 5 o un 10 mol% no responde con un incremento en la incorporación de deuterio en la acetona (que se mantiene en un 92 % D). Sin embargo, cuando se reduce al 0,5 mol%, la eficiencia de la deuteración sí se ve afectada y desciende a un 70 % D. En cuanto a la molaridad en el intercambio H/D, la dilución del sustrato (a un 1,1 M, una relación molar D₂O:acetona 49,2:1) provoca un descenso en la incorporación de deuterio de un 10 %. Cuando se reduce la cantidad de agua empleada (empleando una concentración de 4,5 M; con una relación molar D₂O:acetona 12,3:1), el intercambio H/D es del 89 % D. Por lo tanto, se considera que un 3 mol% de carga catalítica con una relación molar D₂O:acetona 24,6:1, es decir, un 2,2 M, a 50 °C son las condiciones óptimas para obtener la mayor incorporación de deuterio en la acetona.

Tabla 4. 6 Optimización de la carga catalítica y la concentración de acetona el intercambio H/D.


SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂ (mol%)	% D	Relación molar D ₂ O:Acetona	Conc. (M)	% D
10	92	12,3:1	4,5	89
5	91	24,6:1	2,2	92
3	92	49,2:1	1,1	82
0,5	70			

Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μ l, 0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, D₂O, 50 $^\circ$ C, 3 h. % D determinado por ¹H RMN (D₂O), empleando DMSO (1 μ l) como patrón.

Tabla 4. 7 Deuteración de acetona catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en presencia de aditivos.


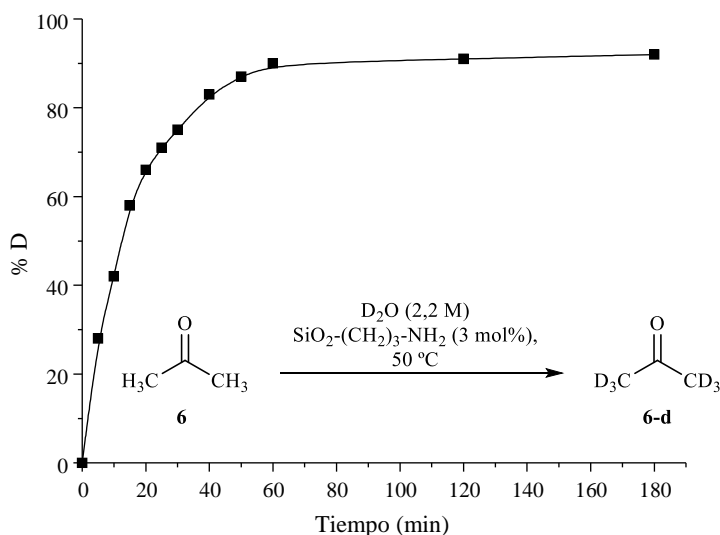
Disolvente	% D	Ácido	% D	
			SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	Sin catalizador
MeOD	91	-	92	28
Tolueno	92	TFA	14	15
THF	89	HCl	19	19
AcOEt	91	PhCOOH	67	2
		AcOH	57	10
		Fenol	89	7

Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μ l, 0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), aditivo (0,1 ml) o ácido (0,03 eq), D₂O (0,3 ml, 2,2 M), 50 $^\circ$ C, 3 h. % D determinado por ¹H RMN (D₂O), empleando DMSO (1 μ l) como patrón.

A continuación, se estudia la influencia de agentes externos (como disolventes orgánicos o ácidos) en el intercambio H/D en la acetona (**Tabla 4. 7**). Se observa que la contaminación del medio de reacción con disolventes orgánicos comunes, tales como metanol, tolueno, tetrahydrofurano o acetato de etilo, no afecta a la incorporación de deuterio, que se mantiene entorno al 92 % D. Por otro lado, la presencia de ácidos

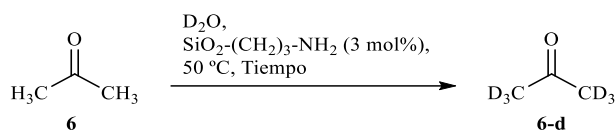
homogéneos impide la acción del catalizador obstaculizando el intercambio H/D. Los ácidos TFA y HCl anulan totalmente al catalizador básico y la incorporación de deuterio obtenida en estos casos es la misma que en ausencia de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$. La acción de los ácidos benzoico y acético sobre el catalizador básico es menor y se alcanza casi el 60 y 70 % D, respectivamente. Por último, la presencia de fenol no parece interrumpir el ciclo catalítico de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$.

La evolución de la incorporación de deuterio en la acetona (**6**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en las condiciones experimentales optimizadas (3 mol% de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (2,2 M) a 50 °C) se muestra en la **Graf. 4. 1**. Se observa como, prácticamente, el equilibrio del intercambio H/D se alcanza a la hora de reacción, con un 90 % D.



Gráfica 4. 1 Estudio cinético en la deuteración de acetona catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$. Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μl , 0,67 mmol), $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ (20 mg, 3 mol%), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), 50 °C. % D determinado por ^1H RMN (D_2O), empleando DMSO (1 μl) como patrón.

Tabla 4. 8 Deuteración de acetona en las secuencias de adición de D₂O “fresca”.

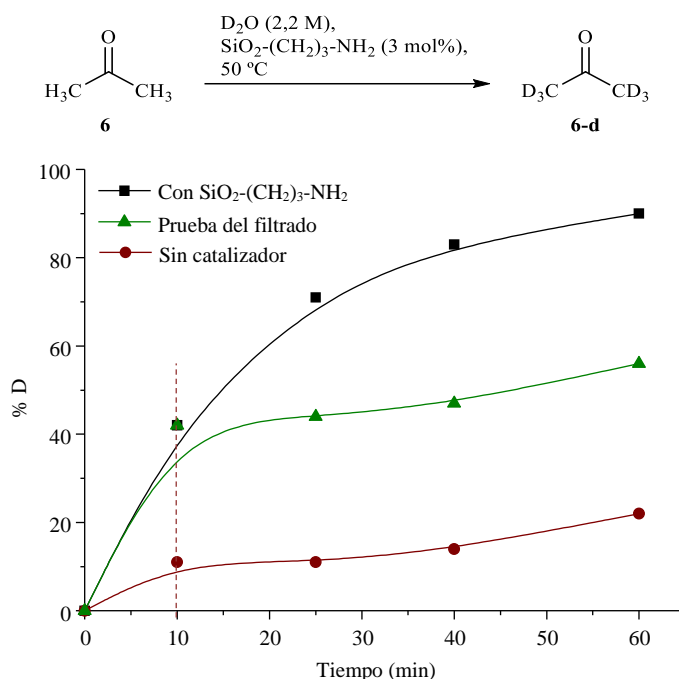


Secuencia	Conc. final (M)	Adición de D ₂ O (ml)	T (h)	% D
A	2,23	0,3	3	92
B	1,11	0,3 + 0,3	1,5 + 1,5	96
C	0,74	0,3 + 0,3 + 0,3	1,5 + 1,5 + 1,5	93
D	1,11	0,2 + 0,2 + 0,2	1 + 1 + 1	95
E	4,46	0,15	3	89
F	2,23	0,15 + 0,15	1 + 1	90
G	1,49	0,15 + 0,15 + 0,15	1,5 + 1,5 + 1,5	92

Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μ l, 0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O, 50 °C. % D determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando DMSO (1 μ l) como patrón.

En los antecedentes bibliográficos de la deuteración de acetona se refleja la necesidad de realizar varios ciclos de reacción para obtener una alta incorporación de deuterio.^{58,29} Esto es, tras la reacción, el producto se recupera por destilación y se somete a un nuevo ciclo reactivo empleando agua deuterada “fresca”. Por ejemplo, la catálisis con LiOD (en solución saturada)⁵⁸ requiere cinco ciclos consecutivos para obtener acetona deuterada de alta pureza y con el catalizador NaAcO (24 mol% en relación molar agua deuterada:acetona 25:1)²⁹ se obtiene un 99,5 % D en tres ciclos. En nuestro estudio, con el objeto de aumentar aún más la incorporación de deuterio, se opta por una estrategia diferente y se analiza la adición secuencial de D₂O “fresca” en el mismo medio de reacción. Es decir, tras el primer tiempo de reacción se añade D₂O “fresca” en el vial de reacción y se deja que la mezcla reactiva alcance de nuevo el equilibrio termodinámico. Se programan varias secuencias con diferentes dosis y concentraciones de D₂O “fresca” (B, C, D, F y G, **Tabla 4. 8**) en función de la evolución de la cinética de deuteración observada en la **Graf. 4. 1**. El mejor intercambio H/D se obtiene en la concatenación de dos adiciones de 0,3 ml de D₂O “fresca”, ambas con un tiempo de reacción de 1,5 h. Esta secuencia (B) logra aumentar la incorporación de deuterio hasta el 96 % D frente al 92 % D obtenido con una sola adición.

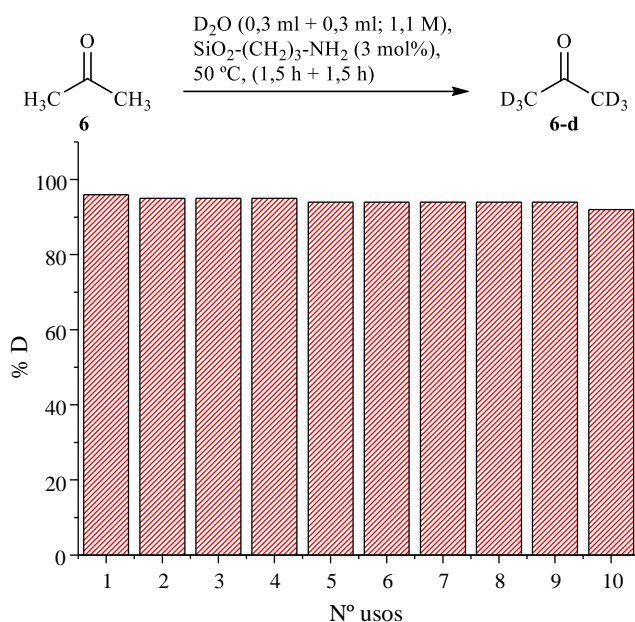
La naturaleza heterogénea del catalizador se comprueba en la prueba del filtrado en caliente. Tras 10 minutos de reacción y un 42 % de incorporación de deuterio alcanzado, se retira el sólido por filtración y la solución sobrenadante se deja reaccionando durante 50 min más. En la **Graf. 4. 2** se aprecia como el incremento en el intercambio H/D corresponde con la cinética de la deuteración de la acetona en ausencia de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, por lo tanto, se concluye que no se produce la lixiviación de las especies activas en el catalizador.



Gráfica 4. 2 Estudio cinético en la deuteración de acetona catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, junto con la prueba de filtrado en caliente y el intercambio H/D en ausencia de catalizador. Condiciones de reacción: Acetona **6** (50 μl , 0,67 mmol), $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ (20 mg, 3 mol%), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), 50 °C. % D determinado por ^1H RMN (D_2O), empleando DMSO (1 μl) como patrón.

La reutilización del catalizador heterogéneo se estudia durante 10 usos consecutivos, sin pérdidas significativas en la incorporación de deuterio en la acetona (**Graf. 4. 3**). Tras cada uso, el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ se recupera fácilmente del medio de reacción por centrifugación y se calienta ligeramente a 70 °C para retirar por completo el agua

restante. Al final de la decena de usos, el $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ recuperado se caracteriza mediante las técnicas instrumentales habituales como análisis elemental, espectroscopia infrarroja, ^{13}C CP/MAS RMN, análisis termogravimétrico y absorción-desorción de N_2 , cuyos resultados se muestran en el Anexo I. Tanto en el análisis elemental como en el espectro de FT-IR y el de ^{13}C CP/MAS RMN se observa que los centros activos de NH_2 se mantienen en la estructura tras el proceso catalítico. El material continúa teniendo 1,1 mmol de N por gramo de sólido. A lo largo de los usos, aumenta el contenido orgánico retenido en la sílice como se refleja en el perfil de TGA y en la disminución del área superficial BET (de un $272,6 \text{ m}^2/\text{g}$ a un $183,4 \text{ m}^2/\text{g}$). No obstante, estos cambios no afectan significativamente a la acción catalítica del sólido.



Gráfica 4.3 Evolución de la conversión durante la reutilización del catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en la catálisis de la deuteración de acetona.

4.2.2. Deuteración de aldehídos y cetonas.

En la bibliografía no se ha encontrado un protocolo unificado aplicable a una amplia gama de compuestos carbonílicos. Por ello, se estudia la extensión de esta metodología para la deuteración en la posición alfa del grupo carbonilo catalizada por aminas básicas soportadas sobre sílice tanto en aldehídos como en otras cetonas. Estos derivados suelen ser menos miscibles con D₂O que la acetona, por lo que su análisis (por ¹H RMN o CG-MS) requiere de una extracción previa (con CDCl₃). La determinación del porcentaje de incorporación de deuterio (% D) en el sustrato deuterado (**X-d**) se calcula como función de la señal de H en posición alfa al carbono carbonílico en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción respecto a una referencia interna (es decir, una señal de H de un protón propio del sustrato que no sea susceptible de ser deuterado por este mecanismo). El rendimiento de la reacción se determina también por ¹H RMN, empleando un patrón externo (1,2-dicloroetano) a través de factores de respuesta.

$$\% D = \left(1 - \frac{Int_A/N_A}{Int_{ref}/N_{ref}} \right) \cdot 100 \quad Ec. 8$$

$$\% Rdto = \frac{n_d}{n_r} \cdot 100 = \frac{n_p \cdot \frac{Int_{ref}}{Int_p} \cdot FR}{n_r} \cdot 100 \quad Ec. 9$$

Siendo *Int*, la integral correspondiente a la señal de H; *N*, el número de protones asignados a ella; *n*, la cantidad de moles del compuesto y *FR*, el factor de respuesta calculado. Los subíndices *A* y *ref* reseñan los parámetros relacionados con los H de la posición deuterada del producto y con los H de la posición empleada como referencia interna, respectivamente, y los subíndices *p* y *r*, las variables asociadas al producto final (**X-d**) y el reactivo inicial (**X**), respectivamente.

En las condiciones experimentales optimizadas para el intercambio H/D en la acetona (3 mol% de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O (1,1 M) a 50 °C en (1,5 h + 1,5 h)), la deuteración de n-hexanal (**7**) se consigue al 95 % D (frente al 8 % D logrado sin catalizador en las mismas condiciones) con un rendimiento del 83 % (**Fig. 4. 7**). En el cromatograma del

crudo de reacción en condiciones catalíticas (**Fig. 4. 68** del Anexo II), se identifican trazas de algunos subproductos (como ácido hexanoico o productos derivados de la reacción aldólica).

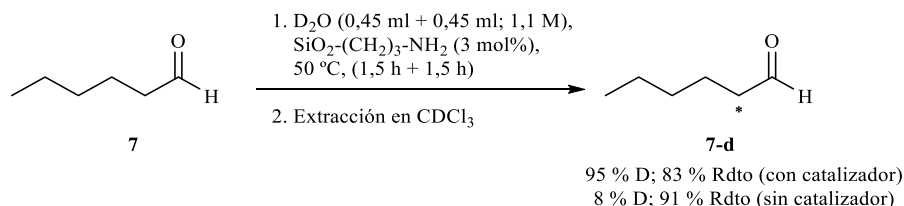
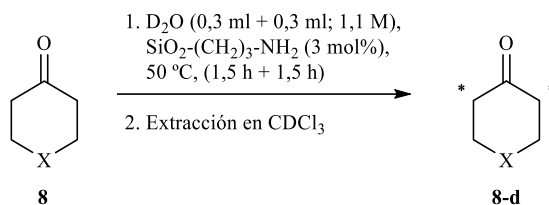


Figura 4. 7 Deuteración de n-hexanal catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂. Condiciones de reacción: n-hexanal, **7** (123 µl, 1 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (30 mg, 3 mol%), D₂O (0,45 ml + 0,45 ml, 1,1 M), 50 °C, (1,5 h + 1,5 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 µl) como patrón, respectivamente.

Tabla 4. 9 Deuteración de ciclohexanona (**8a**), ciclopentanona (**8b**) y tetrahidropiranona (**8c**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂.



	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador	
	% D	% Rdto	% D	% Rdto
Ciclohexanona, 8a	95	93	3	84
Ciclopentanona, 8b	93	88	0	88
Tetrahidropiranona, 8c	75	86	0	99

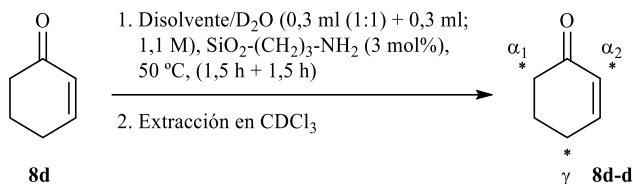
Condiciones de reacción: sustrato **8** (0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O (0,3 ml + 0,3 ml, 1,1 M), 50 °C, (1,5 h + 1,5 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 µl) como patrón, respectivamente.

Para algunas cetonas con cierta miscibilidad en agua, como la ciclohexanona (**8a**), la ciclopentanona (**8b**) o la tetrahidropiranona (**8c**), el mismo protocolo experimental empleado para la deuteración de acetona reporta buenos resultados de incorporación de deuterio (**Tabla 4. 9**). Como antecedentes bibliográficos, se han encontrado varios artículos donde se describe la formación de ciclohexanona-2,2,6,6-d₄ catalizada tanto por

catalizadores básicos (K_2CO_3 , obteniendo un 95-97 % D)^{62,63,64} como ácidos (DCI- D_3PO_4 ⁷⁵ o DCI-TsOD,⁷⁶ alcanzando un 96-98 % D y un 96 % D-d4 y 4 % D-d3, respectivamente). Con la metodología desarrollada en esta tesis, el intercambio H/D en la posición alfa de estos grupos carbonilos logra entre un 93-95 % D para la ciclohexanona y la ciclopentanona y un 75 % D para la tetrahidropiranona. El rendimiento de la reacción en estos casos, determinado también por 1H RMN, es alto.

Sin embargo, la mayoría de las cetonas no son tan soluble en agua como las anteriores. Como ejemplo, se estudia la deuteración de 2-ciclohexenona (**8d**) y la 4-metilciclohexanona (**8e**) en diferentes medios de reacción (D_2O o mezclas D_2O /disolvente orgánico) con objeto de analizar la influencia de la solubilidad del compuesto en la deuteración del mismo. La utilización de disolventes orgánicos deuterados tiene como único fin facilitar el posterior análisis de la reacción por 1H RMN, sin el propósito de que estos átomos de deuterio participen en el intercambio H/D, como se demostrará más adelante.

Tabla 4. 10 Optimización del medio de reacción en la deuteración de 2-ciclohexenona (**8d**) catalizada por $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$.



Disolvente	% D		% Rdto
D_2O	53 (α_1 - γ)	17 (α_2)	100
	0 (α_1 - γ) [‡]	0 (α_2) [‡]	100 [‡]
$D_2O/DMSO-d_6$	40 (α_1 - γ)	11 (α_2)	95
$D_2O/THF-d_8$	42 (α_1 - γ)	15 (α_2)	100
$D_2O/ACN-d_3$	24 (α_1 - γ)	9 (α_2)	90
$D_2O/MeOD-d_4$	34 (α_1 - γ)	9 (α_2)	85

Condiciones de reacción: 2-ciclohexenona **8d** (0,67 mmol), $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ (20 mg, 3 mol%; [‡] sin catalizador), D_2O o D_2O /disolvente orgánico (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 50 °C, (1,5 h + 1,5 h). % D y % Rdto determinado por 1H RMN ($CDCl_3$), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μ l) como patrón, respectivamente.

En la **Tabla 4. 10** se muestra la incorporación de deuterio obtenida en la 2-ciclohexenona (**8d**) bajo diferentes condiciones de catálisis. En medio acuoso se obtiene un intercambio H/D del 53 % D en las posiciones α_1 y γ y 17 % D para los protones en α_2 , que son mayores que las reportadas en los otros medios de reacción. Las posiciones α_1 y γ son indistinguibles en el ^1H RMN, y por ello se proporciona el valor de % D de manera conjunta. En este caso, el aumento de la solubilidad del reactivo no es significativo para el intercambio H/D. Cabe destacar que la identificación por CG-MS del crudo de reacción obtenido expone que mayoritariamente se están formando dos compuestos deuterados (con dos iones moleculares máximos diferentes, de 99 y 101 m/z , es decir, correspondientes a la introducción de 3 y 5 átomos de deuterio respectivamente, como se muestra en la **Fig. 4. 72** del Anexo II). En la **Fig. 4. 8** se representa el mecanismo de incorporación de deuterio en la molécula de 2-ciclohexenona. La enolización o la formación de la enamina en el grupo carbonilo permitiría la incorporación de deuterio en la posición alfa, mientras que un intermedio de tipo dienol o dienamina estaría involucrado en la funcionalización de la posición γ , lo que resulta coherente con los resultados obtenidos por CG-MS.

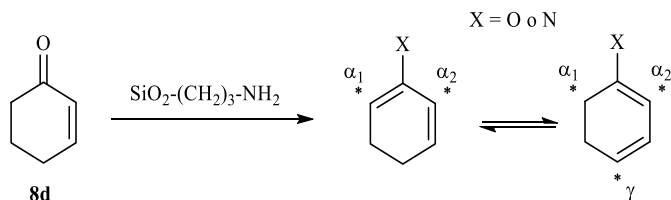
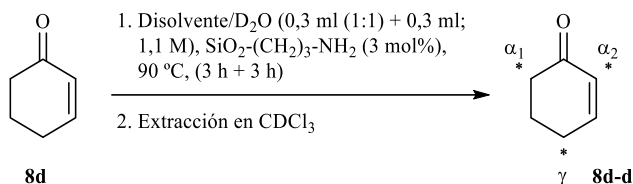


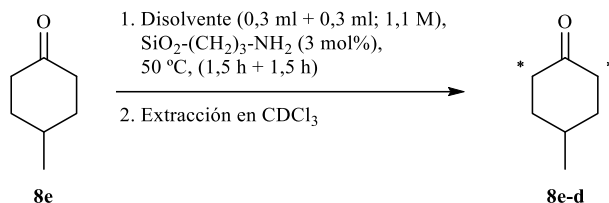
Figura 4. 8 Representación del posible mecanismo de deuteración en la 2-ciclohexenona.

Dada la incorporación moderada de deuterio en 2-ciclohexenona (**8d**) a 50 °C, se ensaya la reacción a una mayor temperatura (90 °C), tanto con el disolvente acuoso como en $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$ (**Tabla 4. 11**). Con este protocolo se aprecia un aumento significativo de la incorporación de deuterio en la posición α_2 en detrimento del rendimiento debido a la degradación del reactivo por la alta temperatura en presencia del catalizador.

Tabla 4. 11 Estudio la deuteración de 2-ciclohexenona (**8d**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ a 90 °C.


Disolvente	Catalizador	% D		% Rdto
D ₂ O	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	56 (α ₁ -γ)	82 (α ₂)	64
	-	0 (α ₁ -γ)	0 (α ₂)	100
D ₂ O/DMSO-d ₆	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	56 (α ₁ -γ)	90 (α ₂)	50
	-	0 (α ₁ -γ)	0 (α ₂)	100

Condiciones de reacción: 2-ciclohexenona **8d** (0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O o D₂O/DMSO-d₆ (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 90 °C, (3 h + 3 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente.

Tabla 4. 12 Optimización de las condiciones de deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂.


Medio	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador	
	% D	% Rdto	% D	% Rdto
D ₂ O	70	91	-	-
	94 ^a	94 ^a	0 ^a	100 ^a
D ₂ O/DMSO-d ₆	92	89	0	100
D ₂ O/THF-d ₈	61	100	3	100
D ₂ O/ACN-d ₃	71	100	0	100
D ₂ O/MeOD-d ₄	92	99	0	100
D ₂ O/AcOEt	10	100	4	100
D ₂ O/DCM	3	100	4	100

Condiciones de reacción: 4-metilciclohexanona **8e** (0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O o D₂O/DMSO-d₆ (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 50 o 70 °C, (1,5 h + 1,5 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente. ^aReacción a 70 °C.

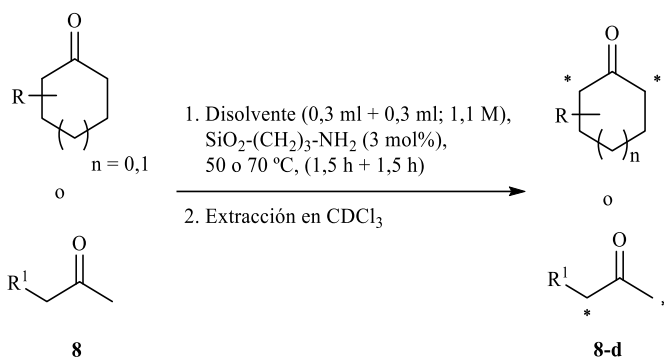
Para la 4-metilciclohexanona (**8e**), el intercambio H/D también se analiza tanto en D₂O como en mezclas D₂O/disolvente orgánico, seguido de una segunda adición de D₂O (**Tabla 4. 12**). En medio acuoso, se alcanza un 70 % de incorporación de deuterio con un 91 % Rdto a 50 °C. Cuando la temperatura se eleva a 70 °C, la formación del compuesto deuterado se incrementa hasta un 94 % D. A 50 °C, en medio D₂O/disolvente orgánico totalmente miscible en agua, el intercambio H/D también es favorable, comparable con el obtenido en medio acuoso. Concretamente, en D₂O/DMSO-d₆ o D₂O/MeOD-d₄, se logra un 92 % D. El intercambio H/D en D₂O/ACN-d₃ o D₂O/THF-d₈ alcanza un 71 y 61 % D, respectivamente. Cuando el disolvente orgánico no es soluble en agua, como el acetato de etilo o el diclorometano, la deuteración es prácticamente nula. En conclusión, tanto el medio acuoso a 70 °C como las mezclas D₂O/DMSO-d₆ o D₂O/MeOD-d₄ a 50 °C permiten obtener una alta incorporación de deuterio.

Como se menciona previamente, el uso de disolventes deuterados (DMSO-d₆ o MeOD-d₄) como co-disolvente facilita el análisis del crudo de reacción. Sin embargo, una vez optimizado el proceso, y en el caso de utilizar mayores cantidades de producto, se propone el uso de DMSO o MeOH (sin deutar). Por eso, en este punto, se comprueba que el deuterio incorporado en la cetona proviene exclusivamente del D₂O. La deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**) en D₂O/DMSO o D₂O/MeOH a 50 °C catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ obtiene un 88 % D con un 100 % Rdto y un 82 % D con un 100 % Rdto, respectivamente (**Fig 4. 33** en el Anexo II). Este resultado es semejante al valor reportado con los disolventes deuterados (**Tabla 4. 12**). En D₂O/MeOH, la incorporación es menor que con su análogo deuterado debido al intercambio H/D producido en el grupo hidroxilo. Además, se estudia la reacción de deuteración de DMSO⁷⁷ en esas mismas condiciones experimentales, sin éxito (**Fig 4. 34** en el Anexo II).

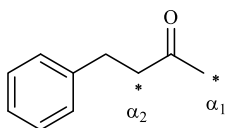
La deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**) también se lleva a cabo a gran escala (13,4 mmol) con un 3 mol % de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O (2,2 M) a 70 °C durante hora y media. Tras ese tiempo, el producto deuterado se aísla por extracción con

diclorometano, obteniendo un rendimiento del 84 % y un 82 % de incorporación de deuterio. (A pequeña escala, en esas mismas condiciones experimentales, se obtiene un 86 % D.) Seguidamente, con una alícuota de ese compuesto aislado (0,67 mmol) se realiza a un segundo ciclo de reacción de otra hora y media. Con ello, se incrementa la deuteración hasta el 96 % D con un 100 % Rdto (determinado por ^1H RMN empleando 1,2-dicloroetano como patrón). Es decir, con el aislamiento del producto a gran escala se consigue aumentar la deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**) por encima del 95 %. Por otro lado, la muestra de D_2O empleada durante la reacción a gran escala se utiliza para una nueva deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**) catalizada por un 3 mol % de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, alcanzando un 79 % D. Por lo tanto, el D_2O empleada en los primeros ciclos de deuteración aún podría reusarse como fuente de deuterio.

El alcance de la deuteración se discute en otros compuestos carbonílicos no miscibles en agua, tanto en D_2O a 70 °C como en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C (**Tabla 4. 13**). En la deuteración de 2-metilciclohexanona (**8f**), dihidrocarvona (**8g**), bencilidenacetona (**8j**) y bencilacetona (**8k**) en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C se obtiene una incorporación de deuterio relevante y superior a la obtenida en medio acuoso a 70 °C. Por ejemplo, para la 2-metilciclohexanona (**8f**), se logra un 85 % D a 50 °C en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ frente 52 % D a 70 °C en D_2O . Para los sustratos 2-fenilciclohexanona (**8h**) y 3-metilciclopentanona (**8i**), el intercambio H/D es ligeramente más eficiente en D_2O a 70 °C. Respectivamente, la incorporación de deuterio obtenida es de 87 en posición α_1 ; 93 en posición α_2 y 95 % D frente a 72 en posición α_1 ; 87 en posición α_2 y 90 % D resultantes en el medio $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C.

Tabla 4. 13 Deuteración de compuestos derivados de diversas cetonas catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$.


Condiciones	$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
$\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (50 °C)	85	100	0	100	
D_2O (70 °C)	52	98	0	100	8f-d
$\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (50 °C)	$\frac{100 (\alpha_1)^c}{22 (\alpha_2)}$	100 (100)	0	100	
D_2O (70 °C)	0	100	0	100	8g-d
$\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (50 °C)	$\frac{72 (\alpha_1)}{87 (\alpha_2)}$	100	$\frac{0 (\alpha_1)}{0 (\alpha_2)}$	100	
D_2O (70 °C)	$\frac{87 (\alpha_1)}{93 (\alpha_2)}$	100	$\frac{1 (\alpha_1)}{11 (\alpha_2)}$	98	8h-d
$\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (50 °C)	90	98	0	94	
D_2O (70 °C)	95	100	0	95	8i-d
$\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (50 °C) ^d	$\frac{94 (\alpha_1)}{32 (\alpha_2)}$	90	$\frac{0 (\alpha_1)}{0 (\alpha_2)}$	100	
D_2O (70 °C)	$\frac{62 (\alpha_1)}{7 (\alpha_2)}$	100	$\frac{2 (\alpha_1)}{3 (\alpha_2)}$	100	8j-d

Condiciones	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
D ₂ O/DMSO-d ₆ (50 °C) ^d	90 (α ₁)	100	0 (α ₁)	97	
	83 (α ₂)		0 (α ₂)		
D ₂ O (70 °C)	70 (α ₁)	97	0 (α ₁)	97	
	62 (α ₂)		0 (α ₂)		

Condiciones de reacción: sustrato **8** (0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (20 mg, 3 mol%), D₂O o D₂O/DMSO-d₆ (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 50 o 70 °C, (1,5 h + 1,5 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente. ^eValor recalculado teniendo en cuenta el espectro de CG-MS. ^a(3 h + 3 h). Entre paréntesis se indican el rendimiento del producto deuterado aislado tras extracción en CHCl₃ y evaporación del disolvente.

En estos derivados carbonílicos, la facilidad del intercambio H/D está influida por los distintos sustituyentes presentes en la molécula, que afectan tanto a la acidez de los protones en posición alfa al grupo C=O como al impedimento estérico frente al catalizador. Para 2-metilciclohexanona (**8f**), la proximidad de las señales de los protones en posición alfa (α₁ y α₂) en el ¹H RMN (en el rango 2,36 – 2,11 ppm) impide su diferenciación y, por lo tanto, imposibilita conocer los efectos del grupo metilo en la deuteración (**Fig. 4. 35** en el Anexo II). En la 2-fenilciclohexanona (**8h**), el protón de la posición benfílica (α₂) presenta mayor acidez, debido a la estabilización de la carga negativa por su deslocalización en el anillo aromático, frente a los otros protones (α₁), lo que se refleja en la proporción de deuteración para cada uno de ellos: 93 % D frente a 87 % D. Para la bencilidenacetona (**8j**), la carga se estabiliza en un sistema conjugado (**Fig. 4. 9**) entre el vinilbencil y el enol (o la enamina) formado, que favorece el intercambio H/D en posición α₁ (32 % D en α₂ frente a 94 % D en α₁). En el cromatograma del crudo de la deuteración de bencilidenacetona (**8j**) (**Fig. 4. 78** en el Anexo II), se identifican trazas de benzaldehído (3,2 min) y diversos derivados de la reacción aldólica, como el 5,4-difenil-4-penten-2-ona o el 5-metil-4,7-difenilhept-4,6-dien-2-ona y su versión hidratada para el intercambio en D₂O/DMSO-d₆, donde el rendimiento es de 90 %. La ausencia de la α,β-insaturación en la molécula de 4-fenilbutan-2-ona (**8k**) descarta esta estabilización, por lo que no hay tanta diferencia en la incorporación de deuterio en ambas posiciones (90 % D en α₁ frente a 85 % D en α₂).

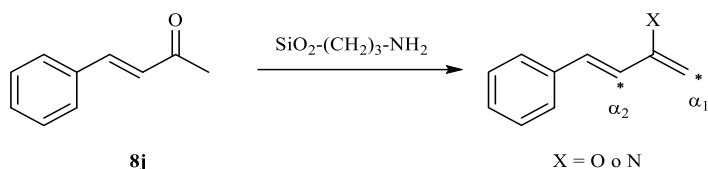


Figura 4. 9 Representación del posible mecanismo de deuteración en la bencilidenacetona.

Finalmente, cabe señalar que para la dihidrocarvona (**8g**), el intercambio H/D determinado por ^1H RMN está calculado respecto a la señal correspondiente a los protones en las posiciones señalados (con *), que supone una incorporación conjunta de tres átomos de deuterio (60 % D) en las posiciones α_1 y β_1 , porque en el espectro todas estas señales se encuentran en el rango 2,36 – 2,12 ppm y no es posible diferenciarlas (**Fig. 4. 36** en el Anexo II). Sin embargo, el protón en posición β_1 no está en posición α respecto al carbonilo. En el espectro CG-MS del producto deuterado (**Fig. 4. 75** en el Anexo II) se identifica como ión molecular mayoritario 155,2 m/z , que corresponde a la incorporación de tres átomos de deuterio solamente (se deduce que dos átomos se intercambian en la posición α_2 y solamente uno en la posición α_1 , descartando la incorporación en la posición β_1). Cuando se tiene en cuenta esa consideración, la conversión asciende al 100 % D en la posición α_1 .

4.2.3. Deuteración de la acetofenona y sus derivados.

La aplicación de esta metodología para la deuteración de compuestos carbonílicos se amplía a la acetofenona y algunos de sus derivados. La acetofenona (**9a**) también es un compuesto poco soluble en agua y, como para la 4-metilciclohexanona (**8e**), se realiza un estudio preliminar en el intercambio H/D abordando diferentes estrategias: (1) la adición de un co-disolvente orgánico, (2) el aumento de la temperatura y (3) la modificación del catalizador mediante la introducción de un elemento iónico (CO_3NMe_3). Este nuevo catalizador ($\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$) se prepara a partir del sólido comercial $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ (procedimiento experimental descrito en 1.4. *Sección Experimental*). Por análisis elemental, se determina su contenido total en nitrógeno (es decir,

de ambas funcionalidades: NH_2 y CO_3NMe_3), que aumenta desde 0,67 mmol/g de N para el $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ hasta 1,7 mmol/g de N para el catalizador modificado. La carga catalítica de este catalizador empleada en la deuteración está referida al porcentaje total de nitrógeno en el material.

A 50 °C (**Tabla 4. 14 (1)**), la incorporación de deuterio en la acetofenona (**9a**) empleando las tácticas de adición de un co-disolvente orgánico (estrategia 1) y modificación del catalizador (estrategia 3) es baja. Los mejores resultados se consiguen con el uso de co-disolventes orgánicos como DMSO-d6 o MeOD-d4 o la catálisis asistida por el catalizador $\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, pero no superan el 30 % D. No obstante, son superiores a las obtenidas empleando otros co-disolventes o solamente con la catálisis vía $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en medio acuoso.

A continuación, se comprueba el efecto del aumento de la temperatura (estrategia 2) (**Tabla 4. 14 (2)**). A 90 °C, con el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ se logra una deuteración de la acetofenona (**9a**) más eficiente (78 % D) que a 50 °C. Y, cuando converge la táctica del aumento de temperatura con alguna de las dos estrategias (adición de un co-disolvente orgánico (1) y modificación del catalizador (3)), se consigue una incorporación de deuterio por encima del 90 % D. Además, se comprueba que la catálisis asistida exclusivamente por el catalizador iónico ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$) no alcanza el mismo intercambio H/D que la combinación de la amina primaria y el componente iónico soportado sobre el mismo sólido. En la **Graf. 4. 4** se observa la cinética de la deuteración de la acetofenona (**9a**) en medio acuoso catalizada por los diversos catalizadores ($\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$; $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$; $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$) y en su ausencia. En conclusión, se deduce que el aumento de temperatura es totalmente necesario y que su refuerzo con la modificación de alguno de los otros dos parámetros (adición de un co-disolvente orgánico o modificación del catalizador) promueve una alta incorporación de deuterio.

Tabla 4. 14 (1) Estudios preliminares en la deuteración de acetofenona (**9a**).

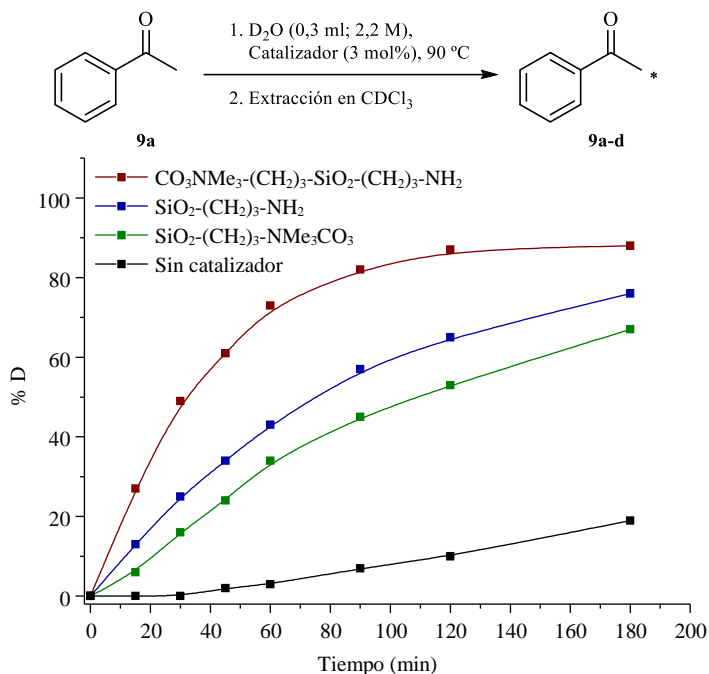
SiO₂-(CH₂)₃-NH₂			D₂O		
Disolvente	% D	% Rdto	Catalizador	% D	% Rdto
D ₂ O	6	100	-	0	100
D ₂ O/DMSO-d ₆	26	92	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	6	100
D ₂ O/THF-d ₈	6	89	CO ₃ NMe ₃ -(CH ₂) ₃ -SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	20	81
D ₂ O/ACN-d ₃	3	100			
D ₂ O/MeOD-d ₄	22	95			
D ₂ O/Tolueno	0	100			
D ₂ O/AcOEt	2	100			
D ₂ O/DCM	0	95			

Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O o D₂O/disolvente (1:1, 2,2 M), 50 °C, 3 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente.

Tabla 4. 14 (2) Estudios preliminares en la deuteración de acetofenona (**9a**).

Catalizador	% D	% Rdto
-	19	82
-	0 ^c	94 ^c
-	82 ^d	99 ^d
-	78	100
SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	93 ^c	80 ^c
-	87 ^d	98 ^d
CO ₃ NMe ₃ -(CH ₂) ₃ -SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	92	100
SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NMe ₃ CO ₃	67	98

Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O (2,2 M), 50 °C, 3 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente. ^cD₂O/DMSO-d₆ (1:1, 2,2 M). ^dD₂O/MeOD-d₄ (1:1, 2,2 M).



Gráfica 4. 4 Cinéticas en la deuteración de acetofenona con diferentes catalizadores. Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O (2,2 M), 90 °C. % D determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna.

Al igual que en el estudio de la acetona, se analiza el aumento de la incorporación de deuterio en la acetofenona (**9a**) mediante una sucesión de adiciones de D₂O “fresca” (**Tabla 4. 15**). Se observa que continúa la tendencia descrita con una sola adición. A 90 °C, en medio acuoso, la deuteración catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ aumenta en un 13 % D, mientras que en D₂O/DMSO-d₆ o D₂O/MeOD-d₄ se alcanza un 97 y un 94 % D, respectivamente. La catálisis vía CO₃NMe₃-(CH₂)₃-SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, con dos adiciones de D₂O “fresca” se incrementa hasta el 96 % D. Cabe señalar que, con el aumento de la carga catalítica al 9 mol%, también se alcanza una incorporación de deuterio del 91 % D con una sola adición de D₂O (**Tabla 4. 16**).

Tabla 4. 15 Deuteración de acetofenona con dos adiciones de D₂O “fresca”.

1. Disolvente/D₂O (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml;
2,2 M), Catalizador (3 mol%),
90 °C, (3 h + 3 h)

2. Extracción en CDCl₃

Disolvente	Catalizador	% D	% Rdto
D ₂ O	CO ₃ NMe ₃ -(CH ₂) ₃ -SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	96	95
	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	91	90
D ₂ O/DMSO-d ₆	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	97	91
D ₂ O/MeOD-d ₄	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	94	89

Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O o D₂O/disolvente (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 90 °C, (3 h + 3 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente.

Tabla 4. 16 Estudios de la carga catalítica en la deuteración de acetofenona (**9a**).

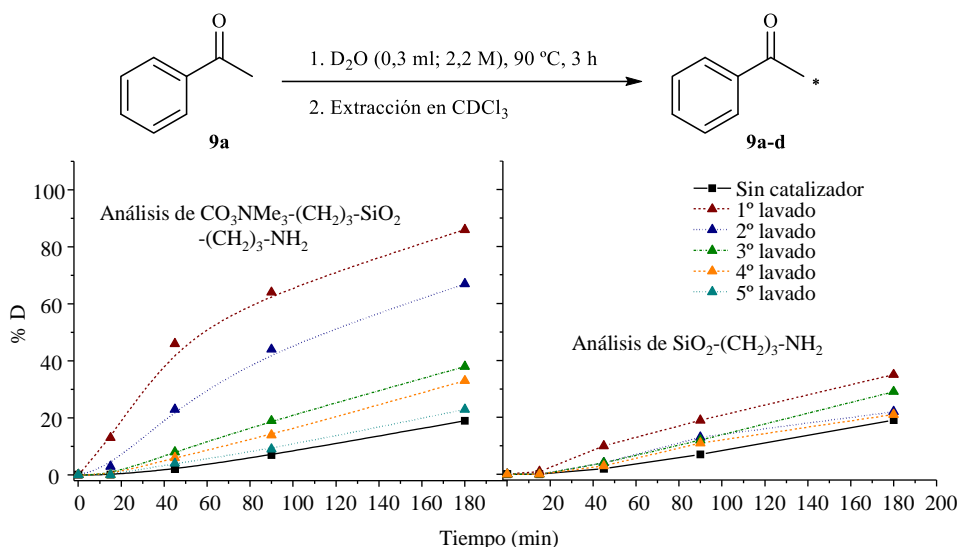
1. D₂O (0,3 ml; 2,2 M),
SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, 90 °C, 3 h

2. Extracción en CDCl₃

Catalizador (mol%)	% D	% Rdto
3	78	100
5	87	100
9	91	100

Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, D₂O (2,2 M), 90 °C, 3 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente.

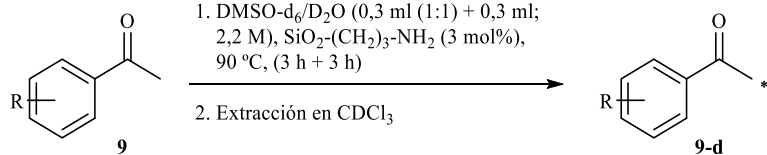
Tras la optimización de las condiciones de reacción, se plantea si el catalizador mantiene su naturaleza heterogénea a 90 °C. Para ello, se aplica la prueba del filtrado en caliente en estas condiciones de reacción y, en concreto, el siguiente protocolo experimental: una mezcla acuosa con la correspondiente sílice funcionalizada al 3 mol% se calienta durante 10 min a 90 °C y, tras retirar el sólido, esta D₂O se emplea como disolvente para la deuteración de la acetofenona. Por lo que, si no hay lixiviación de la sílice funcionalizada, la cinética del proceso debe coincidir con la cinética de deuteración en ausencia del catalizador.



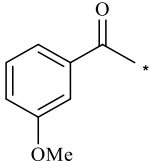
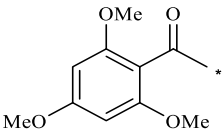
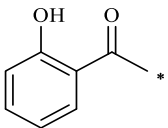
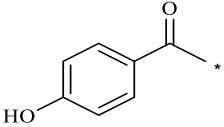
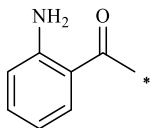
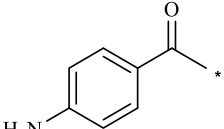
Gráfica 4. 5 Análisis de la heterogeneidad del catalizador mediante la prueba del lavado. Condiciones de reacción: acetofenona **9a** (0,67 mmol), D_2O “de lavado” (2,2 M), 90°C . % D determinado por $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3), empleando una referencia interna.

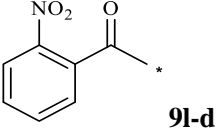
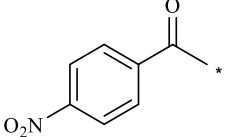
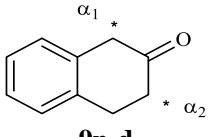
Para el catalizador $\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, tras el primer lavado, la incorporación de deuterio avanza hasta un 86 % D en tan solo hora y media. Son necesarios cinco lavados del sólido para que la deuteración de la acetofenona alcance la misma tendencia que el intercambio H/D en ausencia de catalizador (**Graf. 4. 5**). Es decir, los centros activos del catalizador se disuelven en las condiciones de reacción, por lo que pierde su heterogeneidad. Sin embargo, para el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ la cinética con el D_2O del lavado sigue una trayectoria muy similar a la del proceso sin catalizador, estabilizándose tras el segundo lavado. Además, tras cuatro lavados, esa muestra del catalizador “lavado” se emplea en la deuteración de la acetofenona (al 3 mol%, a 90°C , D_2O (0,3 ml + 0,3 ml), durante (3 h + 3 h)) obteniendo una incorporación de deuterio del 83 % D, frente al 91 % D logrado con catalizador “sin lavar”. Por lo tanto, el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ no sufre apenas lixiviación y mantiene su naturaleza heterogénea.

En la **Tabla 4. 17** se presenta una selección del alcance de esta metodología para la deuteración de derivados de acetofenona catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ a 90°C , tanto en medio acuoso como en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ o $\text{D}_2\text{O/MeOD-d}_4$.

Tabla 4. 17 Deuteración de compuestos derivados de la acetofenona catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$.


Condiciones	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	97	91	6	100	 9a-d
D ₂ O/ MeOD-d ₄	94	89	-	-	
D ₂ O	91	90 (87)	19	91	 9b-d
D ₂ O/ DMSO-d ₆	93	90	4	97	
D ₂ O/ MeOD-d ₄	90	100	78	100	 9c-d
D ₂ O	50	100	11	100	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	94	93	0	87	 9d-d
D ₂ O/ MeOD-d ₄	93	79	88	89	
D ₂ O	63	90	17	90	 9e-d^c
D ₂ O/ DMSO-d ₆	92	94	0	95	
D ₂ O	52	93	0	95	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	87	97	4	100	
D ₂ O	55	98	16	95	

Condiciones	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	94	90	20	100	 <p>9f-d</p>
D ₂ O/ MeOD-d ₄	94	100	91	100	
D ₂ O	78	100	24	100	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	73	100	25	100	 <p>9g-d</p>
D ₂ O	55	98	11	99	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	61	66	38	97	 <p>9h-d</p>
D ₂ O/ MeOD-d ₄	94	94	0	94	
D ₂ O	95	100	27	98	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	92	83	8	91	 <p>9i-d</p>
D ₂ O	94	83	7	88	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	98	100	60	97	 <p>9j-d</p>
D ₂ O/ MeOD-d ₄	65	97	34	88	
D ₂ O	39	98	5	100	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	74	92	0	98	 <p>9k-d</p>
D ₂ O	74	100 (100)	0	100	

Condiciones	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	95	100 (95)	16	100	 9l-d
D ₂ O/ MeOD-d ₄	95	90	50	100	
D ₂ O	96	100 (92)	40	100	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	93	93	46	92	 9m-d
D ₂ O	95	96	20	93	
D ₂ O/ DMSO-d ₆	$\frac{95 (\alpha_1)}{92 (\alpha_2)}$	$\frac{98}{(100)}$	$\frac{96 (\alpha_1)}{7 (\alpha_2)}$	100	 9n-d
D ₂ O	$\frac{96 (\alpha_1)}{96 (\alpha_2)}$	96	$\frac{89 (\alpha_1)}{2 (\alpha_2)}$	85	

Condiciones de reacción: sustrato **9** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D₂O o D₂O/disolvente (0,3 ml (1:1) + 0,3 ml, 1,1 M), 90 °C, (3 h + 3 h). % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente. *Se usa diclorometano como patrón. Entre paréntesis se indican rendimientos del producto deuterado aislados tras extracción en CHCl₃ y evaporación del disolvente.

En la deuteración de 4'-metilacetofenona (**9b**), 4'-cloroacetofenona (**9c**), 4'-bromoacetofenona (**9d**), 4'-metoxiacetofenona (**9e**), 3'-metoxiacetofenona (**9f**) y 2,4,6-trimetoxiacetofenona (**9g**) se observa la misma tendencia: en medio D₂O/DMSO-d₆ se favorece la incorporación de deuterio alcanzando valores entre 94 – 73 % D; frente al intercambio H/D en medio acuoso, donde se obtiene un intercambio H/D entorno a un 50 % D (con un 78 % D como máximo para la 3'-metoxiacetofenona (**9f**)). Para algunos de estos sustratos (como la 4'-metilacetofenona (**9b**), la 4'-cloroacetofenona (**9c**) y la 3'-metoxiacetofenona (**9f**)), la deuteración también se lleva a cabo en D₂O/MeOD-d₄, reportando resultados análogos que en D₂O/DMSO-d₆.

En la deuteración de la 4'-hidroxiacetofenona (**9i**) y la 4'-aminoacetofenona (**9k**), la incorporación de deuterio es buena tanto en medio acuoso como en D₂O/DMSO-d₆. Los

sustituyentes hidroxilo y amino favorecen la interacción de los reactivos tanto con el catalizador como con el disolvente acuoso deuterado y promueve el intercambio H/D. En ambos casos, cuando se prescinde del catalizador, la deuteración no progresa. En la deuteración de los derivados de acetofenona con estos grupos en posición *orto* (**9h** y **9j**) se observan diferencias notables, posiblemente debidas a la formación de un sistema de 6 miembros por enlaces de puente de hidrógeno entre los sustituyentes y el grupo carbonilo. Se propone que para la 2'-hidroxiacetofenona (**9h**), esta interacción es destruida tanto en medio D₂O como en D₂O/MeOD-d₄, por lo que, en presencia del catalizador, el intercambio H/D se produce en un 95 % D. Sin embargo, en medio D₂O/DMSO-d₆ esta formación parece más fuerte, obteniéndose un 61 % D. Para la 2'-aminoacetofenona (**9j**), los resultados de deuteración indican todo lo contrario. Es posible que la fortaleza del sistema intramolecular sea mayor en medio D₂O que en D₂O/MeOD-d₄ o D₂O/DMSO-d₆, haciendo que el intercambio H/D sea menor en medio acuoso (39 % D, seguido de un 65 % D en D₂O/MeOD-d₄ y un 98 % D en D₂O/DMSO-d₆). En la deuteración con sustituyentes fuertemente electrón-atrayentes (como el grupo nitro) en posiciones *orto* y *para* (**9l** y **9m**) se obtienen una incorporación de deuterio por encima del 90 % D en cualquiera de los ambientes planteados.

Finalmente, también para la deuteración de la β-tetralona (**9n**) en las posiciones en alfa al carbono carbonilo, los dos protocolos experimentales desarrollados resultan válidos. Cabe señalar que la ausencia de catalizador permite la deuteración selectiva en la posición α₁ exclusivamente, cuya enolización (o formación de la enamina) se encuentra estabilizada por el anillo aromático (**Fig. 4. 10**).

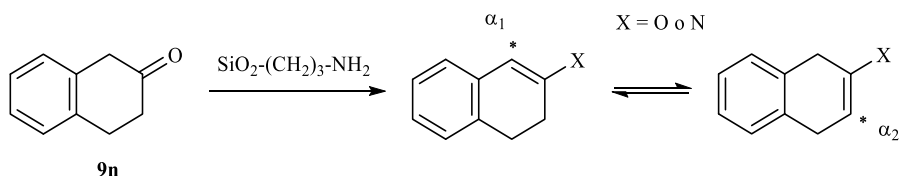
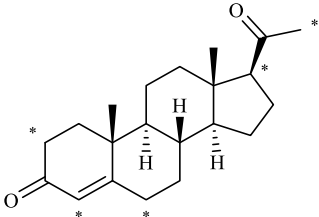
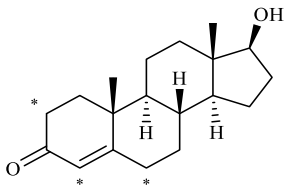
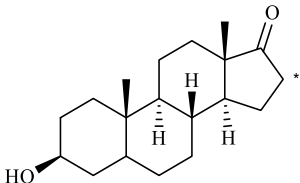


Figura 4. 10 Representación de los centros susceptibles de ser deuterados en la β-tetralona.

4.2.4. Deuteración hormonas esteroideas.

Las hormonas esteroideas son compuestos lipídicos que intervienen en la regulación del metabolismo, el sistema inmunológico o el desarrollo sexual, entre otros procesos. Algunas de ellas son la progesterona (ligada al ciclo menstrual femenino y a la gestación embrionaria), la testosterona (relacionada con las características sexuales) o la androsterona (involucrada en el ciclo de descomposición de la testosterona). Estas hormonas sexuales son generadas en el cuerpo humano de forma natural, pero pueden ser también administradas externamente como fármacos o sustancias estimulantes. En los últimos años, han aumentado los análisis clínicos que emplean precisamente estas hormonas como biomarcadores en el diagnóstico de diversas enfermedades^{78,79,80} o en el control antidopaje.^{81,82} Su determinación no sólo es útil en seres humanos; también lo es en animales (equinos o bovinos) o en productos alimenticios. Por ejemplo, el uso de esteroides está prohibido en las carreras de caballos por la Asociación Internacional de Comisionados de Carreras o en la producción de alimentos por la legislación UE.^{83,84,85} En este ámbito, los homólogos deuterados de estas hormonas son utilizados como patrones internos estables capaces de compensar los efectos de la matriz de la muestra y aumentar la precisión de la cuantificación.⁸⁶ La preparación de los derivados deuterados de estas hormonas esteroideas está documentada en bibliografía por diferentes métodos (**Tabla 4. 18**). La formación de la progesterona-d9 requiere de un catalizador básico, como el metal alcalino Na.^{87,88} En la deuteración de la testosterona se han empleado tanto estrategias de intercambio H/D con catalizadores básicos (NaOD) como de síntesis con reacciones de oxidación-reducción utilizando NaBD₄/D₂O como fuente de hidruros y Pd/C como catalizador.⁸⁹ En cuanto a la *trans*-androsterona-d2, su síntesis se ha descrito empleando metóxido de potasio como catalizador básico.

Tabla 4. 18 Métodos para la deuteración de algunas hormonas esteroideas descritos en la bibliografía.

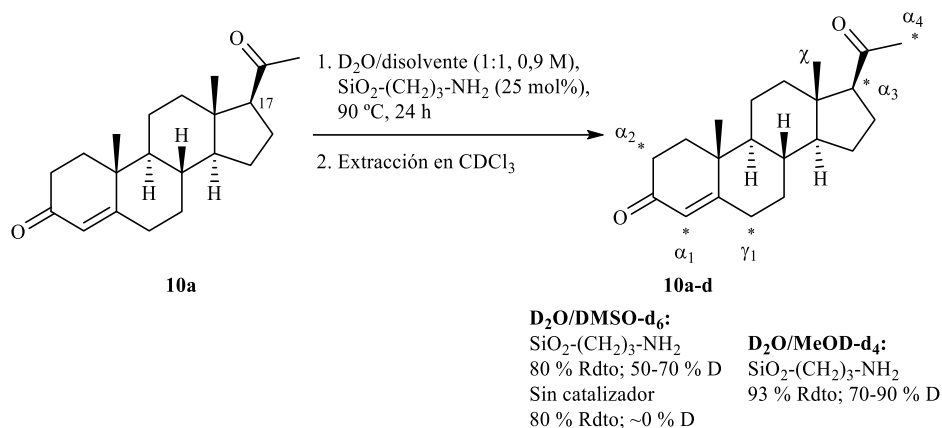
Condiciones de reacción	Producto
EtOD/Na, THF anh/D ₂ O reflujo, 3 h ⁸⁷	
Na, Dioxano anh/D ₂ O, Reflujo, 7 días ⁸⁸ 78 % D-d ₉ ; 19 % D-d ₈ 63 % Rdto	Progesterona-d ₉
NaOD, MeOD/ D ₂ O, MW, 120 °C, 60 s ⁸⁹ 100 % Rdto	
NaBD ₄ , Pd/C, D ₂ O MW, 160 °C, 2 h ⁸⁹ 92 % Rdto	Testosterona-d ₅
MeOK, MeOD/ D ₂ O /THF, Reflujo, N ₂ , 7 h ⁹⁰ 91 % Rdto	
	Trans-androsterona-d ₂

La metodología para la deuteración de grupos carbonilo asistida por el catalizador SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ es aplicable a estas tres hormonas esteroideas. Como prueba de concepto, el intercambio H/D en estas moléculas se lleva a cabo con un 25 mol% de carga catalítica en D₂O/disolvente (1:1, 0,9 M) a 90 °C durante 24 h. La elección de estas condiciones es debida a la menor solubilidad de estas moléculas en comparación con los otros compuestos probados hasta ahora.

La deuteración de la progesterona (**10a**), catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, consigue entre un 50 y 70 % de incorporación de deuterio en todas las posiciones susceptibles del intercambio con un rendimiento del 80 % en D₂O/DMSO-d₆. El intercambio H/D en ausencia del catalizador no se produce. La deuteración en D₂O/MeOD-d₄ asciende a un

70-90 % D, con un 93 % Rdto (**Tabla 4. 19**). Mediante CG-MS se identifica el producto mayoritario deuterado, como progesterona-d8, con un ión molecular de 322 m/z , principalmente (**Fig. 4. 94** y **Fig. 4. 95** en Anexo II).^{87,88,91} Además, por CG-MS se detecta, como subproducto en trazas, la 17-isoprogesterona, generado por la epimerización del centro quiral en el carbono 17 (**Fig. 4. 96** en Anexo II).⁸⁷

Tabla 4. 19 Deuteración de la progesterona (**10a**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$.



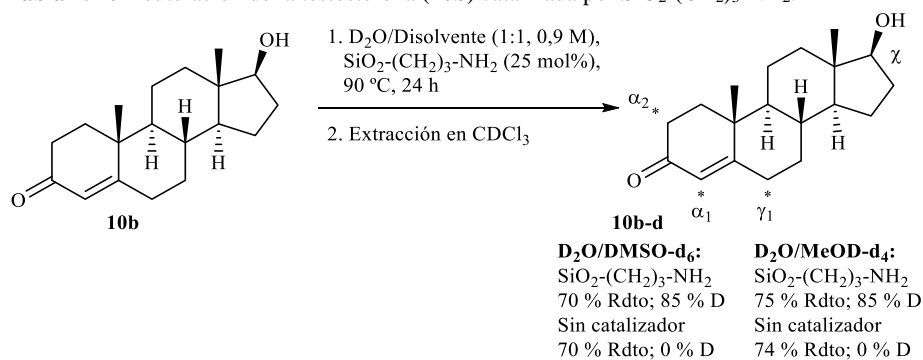
	δ (ppm)	n° H	$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$		Sin catalizador		
			Integral	% D	Integral	% D	
$\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$	α_1	5,66	1	0,29	71	0,97	3
	α_2	2,55-2,44	2	1,04	48	1,83	9
	γ_1	2,38-2,28	2	0,65	68	2,16	2
	α_3	2,25	1	0,29	71	0,98	0
	α_4	2,06	3	0,85	72	3,10	0
	χ	0,6	3	3	Referencia	3	Referencia

	δ (ppm)	n° H	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		
			Integral	% D	Integral	% D	
D₂O/ MeOD-d₄	α_1	5,66	1	0,14	86	-	-
	α_2	2,55-2,44	2	0,22	89	-	-
	γ_1	2,38-2,28	2	0,45	78	-	-
	α_3	2,25	1	0,20	80	-	-
	α_4	2,06	3	0,79	74	-	-
	χ	0,6	3	3	Referencia	-	-

Condiciones de reacción: Progesterona **10a** (0,15 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (25 mol%), D₂O/disolvente (1:1, 0,9 M), 90 °C, 24 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y diclorometano (2 μ l) como patrón, respectivamente.

El intercambio H/D en la testosterona (**10b**) alcanza un 85 % D en las posiciones susceptibles de ello (Tabla 4. 20) con un rendimiento del 70-75 %, tanto en D₂O/DMSO-d₆ como en D₂O/MeOD-d₄. Además, para este sustrato se comprueba en ambos medios que la deuteración no tienen lugar en ausencia del catalizador. En el análisis por CG-MS, se identifica como producto de reacción a la testosterona-d₅, con un ión molecular mayoritario de 293 *m/z* (Fig. 4. 97 y Fig. 4. 98 en Anexo II).^{92,89}

Tabla 4. 20 Deuteración de la testosterona (**10b**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂.



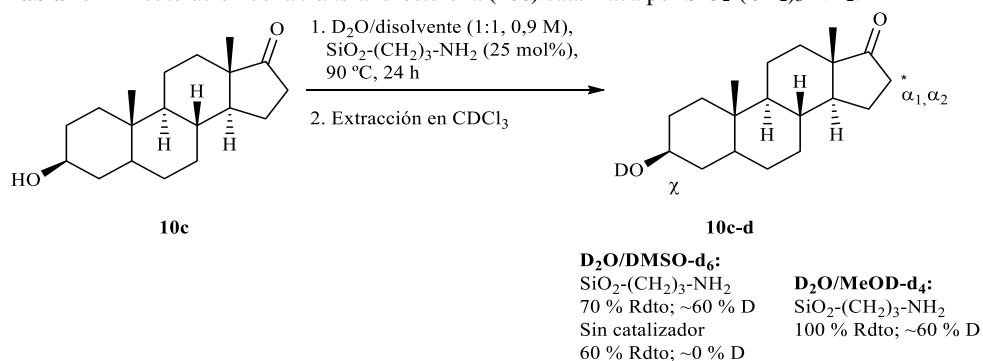
	δ (ppm)	n° H	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador	
			Integral	% D	Integral	% D
D₂O/ DMSO-d₆	α_1	5,61	1	0,14	0,97	0
	α_2 - γ_1	2,35-2,09	4	0,65	3,98	0
	χ	3,5	1	1	Ref.	Ref.

	δ (ppm)	n° H	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		
			Integral	% D	Integral	% D	
D₂O/ MeOD-d₄	α_1	5,61	1	0,14	86	3,89	3
	α_2 - γ_1	2,35-2,09	4	0,69	83	2,01	0
	χ	3,5	1	1	Ref.	1	Ref.

Condiciones de reacción: Testosterona **10b** (0,15 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, (25 mol%), D₂O/disolvente (1:1, 0,9 M), 90 °C, 24 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y diclorometano (2 μ l) como patrón, respectivamente.

En la deuteración de la *trans*-androsterona (**10c**), la incorporación de deuterio obtenida es de aproximadamente un 60 % D en la posición alfa (α_1 , α_2) con un 70 % de rendimiento con DMSO-d₆ como co-disolvente y un 100 % con MeOD-d₄ como co-disolvente (Tabla 4. 21). El producto *trans*-androsterona-d₂ es identificado por CG-MS (Fig. 4. 99 y Fig. 4. 100 en Anexo II).⁹⁰

Tabla 4. 21 Deuteración de la *trans*-androsterona (**10c**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂.



	δ (ppm)	n° H	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂		Sin catalizador		
			Integral	% D	Integral	% D	
D₂O/ DMSO-d₆	α_1	2,32	1	0,49	51	0,92	8
	α_2	1,96	1	0,37	63	0,98	2
	χ	3,55-3,31	1	1	Referencia	1	Referencia
D₂O/ MeOD-d₄	α_1	2,32	1	0,43	57	-	-
	α_2	1,96	1	0,37	63	-	-
	χ	3,55-3,31	1	1	Referencia	-	-

Condiciones de reacción: *trans*-androsterona **10c** (0,15 mmol), SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, (25 mol%), D₂O/disolvente (1:1, 0,9 M), 90 °C, 24 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (CDCl₃), empleando una referencia interna y diclorometano (2 μ l) como patrón, respectivamente.

En conclusión, la metodología estudiada es aplicable para la deuteración de estas hormonas al igual que con compuestos carbonílicos más sencillos.

4.2.5. Deuteración de otros grupos funcionales.

El éxito de la deuteración de los grupos carbonilo suscita el estudio del intercambio H/D en otros grupos funcionales, tales como sales de organofosfonio o nitrocompuestos.

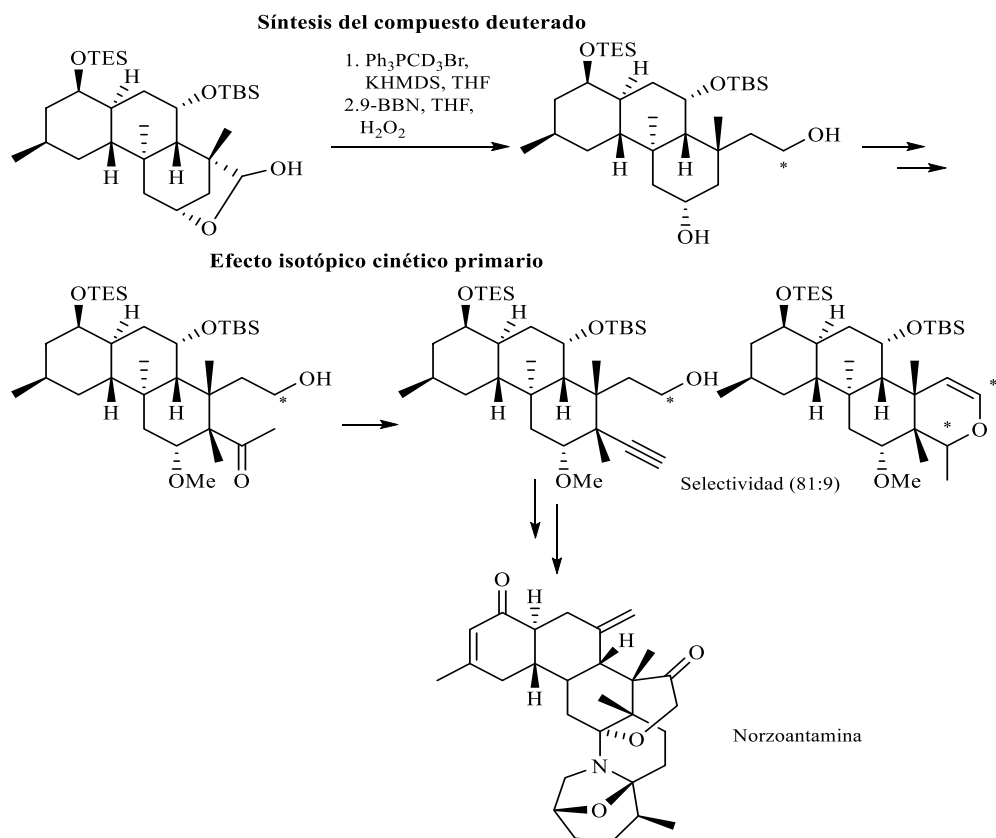


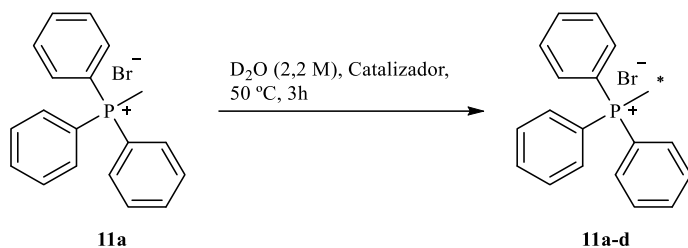
Figura 4. 11 Esquema de una sección de la ruta sintética para la síntesis total de la norzoantamina.

En bibliografía, se ha documentado la deuteración de las sales de organofosfonio en MeOD a 160 °C⁹³ o por catálisis con tamiz molecular asistida por microondas o en condiciones hidrotermales.⁷³ Estas sales son precursoras de los reactivos de Wittig, empleados usualmente para transformar aldehídos o cetonas en alquenos. Un ejemplo práctico

de la utilidad de las sales de organofosfonio deuteradas se encuentra en la síntesis total de la norzoantamina. Una de las etapas de su síntesis es una reacción de Wittig con un iluro de fósforo deuterado, donde se genera un intermedio deuterado, que mejora la selectividad en un paso posterior de la ruta sintética debido a un efecto isotópico cinético primario (**Fig. 4. 11**).⁹⁴

La deuteración del grupo metilo en el bromuro de metiltrifenilfosfonio (**11a**) se ensaya con la metodología desarrollada en esta tesis doctoral, es decir, por catálisis vía sílices funcionalizadas. La deuteración asistida por la amina primaria soportada sobre sílice no supera el 50 % D. Sin embargo, las aminas terciarias (como el dimetilamino-propilo o el derivado de la guanidina) catalizan el intercambio H/D hasta aproximadamente un 80 % D. (**Tabla 4. 22**). En conclusión, teniendo en cuenta la relación sustrato/carga catalítica, para la deuteración de sales derivadas del fosfonio, las sílices funcionalizadas con aminas terciarias son la mejor elección como catalizadores heterogéneos.

Tabla 4. 22 Deuteración de bromuro de metiltrifenilfosfonio.

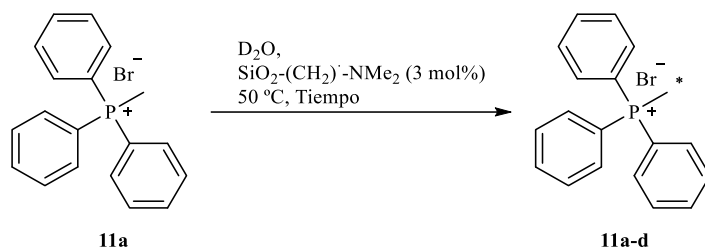


Catalizadores	% D	% Rdto
SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NMe ₂ (3 mol%)	85	97
SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂ (3 mol%)	48	100
SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -Guanidina (3 mol%)	80	89
SiO ₂ (7,2 mg)	0	100
-	1	99

Condiciones de reacción: bromuro de metiltrifenilfosfonio **11a** (0,34 mmol), Catalizador, D₂O (0,16 ml, 2,2 M), 50 °C, 3 h. % D y % Rdto determinado por ¹H RMN (D₂O), empleando una referencia interna y MeOH (2 μl) como patrón, respectivamente.

Con el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$, se realiza una breve optimización de las condiciones de reacción para la deuteración de bromuro de metiltrifenilfosfonio (**Tabla 4. 23**). Se prueba con el aumento de la carga catalítica, logrando hasta un 88 % D (con un 10 mol%). También, se analiza la sucesión de dos adiciones de D_2O “fresca”, aumentando el intercambio H/D hasta un 91 % D.

Tabla 4. 23 Optimización de las condiciones de deuteración de bromuro de metiltrifenilfosfonio.



C. catalítica (mol%)	% D	% Rdto	Conc. Final (M)	Adición de D_2O (ml)	% D	% Rdto
3	85	97	2,23	0,16	85	97
6	86	95	1,11	0,16 + 0,16	91	92
1	88	97				

Condiciones de reacción: bromuro de metiltrifenilfosfonio **11a** (0,34 mmol), $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ (14,3 mg, 3 mol%), D_2O (0,16 ml + 0,16 ml, 1,1 M), $50\text{ }^\circ\text{C}$, (3 h + 3 h). % D y % Rdto determinado por $^1\text{H RMN}$ (D_2O), empleando una referencia interna y MeOH (2 μl) como patrón, respectivamente.

En el estudio del alcance de la reacción (**Fig. 4. 12**) se descubre que la deuteración de algunos sustratos sucede en ausencia del catalizador. Por ejemplo, el cloruro de benciltrifenilfosfonio (**11b**) y el bromuro de (metoxicarbonilmetilene)trifenilfosfonio (**11c**), a temperatura ambiente en D_2O con agitación vigorosa, incorporan deuterio en un 92 % D (15 min) y 95 % D (1 h). En el caso del bromuro de etiltrifenilfosfonio (**11d**), a $90\text{ }^\circ\text{C}$ en $\text{D}_2\text{O/MeOD-d}_4$, la deuteración se logra en un 91 % D (4 h), sin necesidad de catalizador.

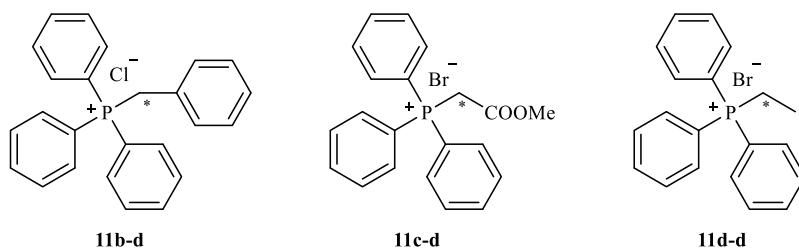


Figura 4. 12 Derivados de las sales de fosfonio.

Según los antecedentes bibliográficos, la deuteración de nitrometano fue estudiada por catálisis a través de una resina heterogénea orgánica basada en poliestireno con aminas terciarias, WA30 (**Fig. 4. 13**).⁹⁵ A temperatura ambiente, obtiene un 96 % D en 3 h. Esta deuteración se emplea en cascada con una reacción de Henry para nitroalcoholes deuterados.

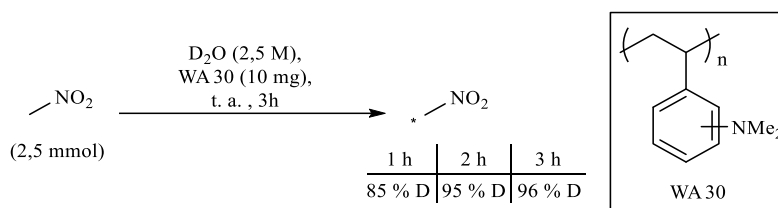
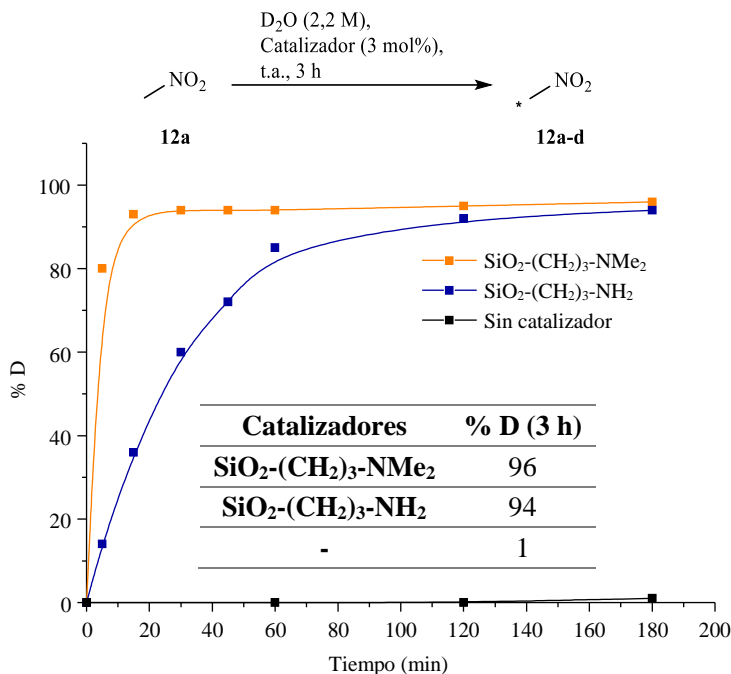


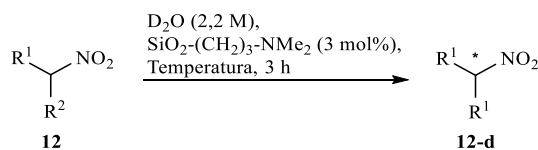
Figura 4. 13 Deuteración de nitrometano con D₂O catalizada por la resina básica, WA30.

El nitrometano presenta una relativa elevada acidez (pK_a = 10,3, en agua), debido a la posibilidad de deslocalización de la carga negativa estabilizada por el efecto inductivo y resonante. Esto hace que en este grupo funcional también se facilite el intercambio H/D catalizado por bases. En la **Graf. 4. 6**, se muestra la cinética de la deuteración para el nitrometano (**12a**) catalizada por las aminas soportadas sobre sílice empleadas en la metodología desarrollada en esta tesis. La catálisis vía la amina terciaria, SiO₂-(CH₂)₃-NMe₂, obtiene un 80 % D de incorporación en tan sólo 5 min de reacción y alcanza ya un 94 % D a la media hora. La deuteración impulsada por la amina primaria, SiO₂-(CH₂)₃-NH₂, es más lenta; en este caso, se logra un 94 % D de intercambio H/D a las 3 h de reacción.



Gráfica 4. 6 Estudio cinético de la deuteración de nitrometano catalizada por sílices funcionalizadas. Condiciones de reacción: nitrometano **12a** (36 μl , 0,67 mmol), Catalizador (3 mol %), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), temperatura ambiente. % D determinado por ^1H RMN (D_2O), empleando DMSO (1 μl) como patrón.

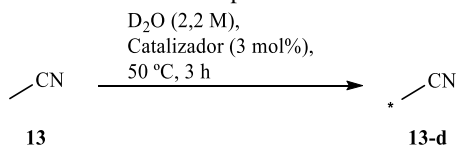
El alcance de la deuteración catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ se investiga en otros nitroalcanos (**Tabla 4. 24**). En nitroderivados no ramificados (**12b** y **12c**), el intercambio H/D obtenido es elevado incluso a temperatura ambiente (93 y 74 % D, respectivamente). Sin embargo, para el 2-nitropropano (**12d**), la incorporación de deuterio es de tan sólo un 32 % D a 50 °C. En este caso, el impedimento estérico provocado por la sustitución desacelera el intercambio H/D.

Tabla 4. 24 Deuteración de nitrocompuestos catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$.


Temp. (°C)	$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$		Sin catalizador		Compuesto deuterado
	% D	% Rdto	% D	% Rdto	
~24 (t.a.)	93	84	n.d.	n.d.	
50	94	84	0	79	
~24 (t.a.)	74	95	n.d.	n.d.	
50	94	94	0	97	
~24 (t.a.)	11	92	n.d.	n.d.	
50	32	88	0	84	

Condiciones de reacción: sustrato **12** (0,67 mmol), catalizador (3 mol%), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), temperatura, 3 h. % D y % Rdto determinado por $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3), empleando una referencia interna y 1,2-dicloroetano (2 μl) como patrón, respectivamente. n.d. = no determinado.

El acetonitrilo también presenta una relativa acidez ($\text{pK}_a = 25$), por lo que, en principio, también es un compuesto susceptible de realizar el intercambio H/D catalizado por una base. Sin embargo, cuando se analiza la deuteración del acetonitrilo (**13**) asistida por aminas primarias o terciarias soportadas sobre sílice, apenas se observa una incorporación de deuterio en el compuesto (**Tabla 4. 25**).

Tabla 4. 25 Deuteración de acetonitrilo catalizada por sílices funcionalizadas.


Catalizadores	% D		
	t.a. (~24 °C)	50 °C	90 °C
$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$	4	7	10
$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$	0	0	0
-	0	5	5

Condiciones de reacción: acetonitrilo **13** (35 μl , 0,67 mmol), Catalizador (3 mol %), D_2O (0,3 ml, 2,2 M), temperatura, 3 h. % D determinado por $^1\text{H RMN}$ (D_2O), empleando DMF (1 μl) como patrón.

4.3. Conclusiones.

En esta investigación se ha abordado una nueva metodología para la deuteración selectiva en moléculas con diferentes grupos funcionales como carbonilo, organofosfonio o nitrocompuestos, explotando sus características ácido-base. En resumen, en este capítulo de tesis se ha logrado:

- La deuteración de acetona. La incorporación de deuterio en la acetona se consigue con un 96 % D por catálisis básica heterogénea vía $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, en D_2O a 50 °C, con una adición de disolvente “fresco” a la hora y media. En estas condiciones, el catalizador no presenta lixiviación y mantiene su actividad durante al menos 10 usos sin cambios significativos.
- La deuteración de la ciclohexanona y sus derivados. El alcance de la deuteración impulsada por catálisis básica se extiende a los derivados de la ciclohexanona, logrando una incorporación de deuterio hasta el 94 % D y buenos rendimientos (a 70 °C en D_2O o a 50 °C en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$).
- La deuteración de acetofenona y sus derivados. La metodología de intercambio H/D en la acetona es ajustable a la deuteración de la acetofenona y compuestos análogos (90 °C, en D_2O o $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, con dos adiciones de disolvente cada 3 horas), obteniendo una incorporación de deuterio entorno al 90 % D y rendimientos cuantitativos. A esta mayor temperatura, el catalizador continúa manteniendo su naturaleza heterogénea durante la reacción.
- La deuteración de hormonas esteroideas. La metodología de intercambio H/D catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ también es aplicable a otras moléculas de interés, como la progesterona, la testosterona y la *trans*-androsterona. En este caso, la incorporación de deuterio está entre un 85 % D y un 50 % D, dependiendo de la hormona.
- La deuteración de bromuro de metiltrifenilfosfonio y algunas sales derivadas. La deuteración por catálisis a través aminas soportadas sobre sílice alcanza hasta un 91 % D para el bromuro de metiltrifenilfosfonio. Además, se ha encontrado

que algunos derivados (como son el cloruro de benciltrifenilfosfonio, el bromuro de (metoxicarbonilmetilene)trifenilfosfonio y el bromuro de etiltrifenilfosfonio) llevan a cabo el intercambio H/D en ausencia de catalizador en condiciones de reacción concretas.

- La deuteración de nitroalcanos. El intercambio de H/D en el nitrometano logra un 94 % D en tan sólo una hora de reacción por catálisis de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ a temperatura ambiente en medio acuoso. Este protocolo también consigue una buena incorporación de deuterio en nitrocompuestos primarios; y baja en nitroderivados secundarios.
- La no deuteración de acetonitrilo. El intercambio H/D en la molécula de acetonitrilo no se asiste vía sílices funcionalizadas como $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ y $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en las condiciones de reacción testeadas.

4.4. Sección experimental.

Procedimiento experimental A: para la síntesis de acetona-d₆ (**6-d**), n-hexanal-d₂ (**7-d**), ciclohexanona-d₄ (**8a-d**), ciclopentanona-d₄ (**8b-d**) tetrahidropirranona-d₄ (**8c-d**) y ciclohexenona-d_X (**8d-d**)

El catalizador ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, 3 mol%) se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade D_2O (2,2 M) y el reactivo correspondiente (0,67 mmol o 1 mmol para el caso de n-hexanal). La mezcla se calienta a 50 °C durante 1,5 h con agitación. Tras ese tiempo se adicionan otros 0,3 ml (0,45 ml para n-hexanal) de D_2O “fresca” (diluyendo la mezcla a 1,1 M) y se deja reaccionar durante otra 1,5 h más, a 50 °C, con agitación vigorosa. Entonces, la reacción se analiza mediante ^1H RMN (D_2O) añadiendo 1 μl de DMSO como patrón (de una disolución madre de 4 μl de DMSO en 1,6 ml de D_2O), en el caso de la acetona-d₆, o se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de 1,2-dicloroetano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de 1,2-dicloroetano en 2,8 ml de CDCl_3) para el resto de los sustratos. Las muestras también se analizan por CG-MS.

Procedimiento experimental B: para la síntesis de los derivados deuterados de la ciclohexanona (4-metilciclohexanona-d4 (**8e-d**), 2-metilciclohexanona-d3 (**8f-d**), dihidrocarvona-d3 (**8g-d**), 2-fenilciclohexanona-d3 (**8h-d**), 3-metilciclopentanona-d4 (**8i-d**) bencilideneacetona-d3 (**8j-d**) y bencilacetona-d5 (**8k-d**))

El catalizador ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, 20 mg, 3 mol%) se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade D_2O (0,3 ml, 2,2 M) (o $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (1:1, 0,3 ml, 2,2 M)) y el reactivo correspondiente (0,67 mmol). La mezcla se calienta a 70 °C (o 50 °C) durante 1,5 h con agitación. Tras ese tiempo se adicionan otros 0,3 ml de D_2O “fresca” (diluyendo la mezcla a 1,1 M) y se deja reaccionar durante otra 1,5 h más a 70 °C, con agitación vigorosa como en el procedimiento experimental A. Entonces, se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de 1,2-dicloroetano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de 1,2-dicloroetano en 2,8 ml de CDCl_3). Se analiza mediante $^1\text{H RMN}$ y CG-MS.

Procedimiento experimental C: para la síntesis de acetofenona deuterada (**9a-d**) y sus derivados (**9(b-n)-d**)

El catalizador ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, 20 mg, 3 mol%) se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade el reactivo correspondiente (0,67 mmol), que se disuelve completamente en D_2O (0,3 ml, 2,2 M) o $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (1:1, 0,3 ml, 2,2 M). La mezcla se calienta a 90 °C durante 3 h con agitación. Tras ese tiempo, se adicionan otros 0,3 ml de D_2O “fresca” (diluyendo la mezcla a 1,1 M) y se deja reaccionar durante otra 3 h más a 90 °C. Entonces, se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de 1,2-dicloroetano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de 1,2-dicloroetano en 2,8 ml de CDCl_3 , excepto en la deuteración de la 4'-metoxiacetofenona (**9d**) donde se usa diclorometano como patrón). Se analiza mediante $^1\text{H RMN}$ y CG-MS.

Procedimiento experimental D: para la deuteración de hormonas esteroideas como la testosterona (**10a**), la *trans*-androsterona (**10b**) y la progesterona (**10c**)

El catalizador ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, 37 mg, 25 mol%) se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade el reactivo correspondiente (0,15 mmol), que se disuelve completamente en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (1:1, 0,16 ml, 0,9 M). La mezcla se calienta a 90 °C durante 24 h con agitación. Entonces, se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de diclorometano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de diclorometano en 2,8 ml de CDCl_3). Se analiza mediante $^1\text{H RMN}$ y CG-MS.

Procedimiento experimental E: para la síntesis de bromuro de metiltrifenilfosfonio-d3 (**11a-d**)

El catalizador se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade D_2O (0,16 ml, 2,2 M) y el reactivo correspondiente (121,5 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante 3 h con agitación. Entonces, se analiza mediante $^1\text{H RMN}$ (D_2O) añadiendo 2 μl de MeOH como patrón (de una disolución madre de 4 μl de MeOH en 0,8 ml de D_2O).

Otros derivados como el cloruro de benciltrifenilfosfonio (**11b**) y el bromuro de (metoxicarbonilmilene)trifenilfosfonio (**11c**) simplemente se mezclan con D_2O (2,2 M) a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 15 min o, en el caso del bromuro de etiltrifenilfosfonio (**11d**), con $\text{D}_2\text{O/MeOD-d}_3$ a 90 °C durante 4 horas. Entonces, se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de 1,2-dicloroetano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de 1,2-dicloroetano en 2,8 ml de CDCl_3). Se analiza mediante $^1\text{H RMN}$ y CG-MS.

Procedimiento experimental F: para la síntesis de nitrometano-d3 (**12-d**) y sus derivados (**12(b-d)-d**)

El catalizador ($\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$, 14,7 mg, 3 mol%) se seca en la estufa a 110 °C durante toda la noche. En un vial de reacción, junto con el sólido, se añade D_2O (0,3 ml,

2,2 M) y el reactivo correspondiente (0,67 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente o a la temperatura determinada. El crudo de reacción se analiza mediante ^1H RMN (D_2O) añadiendo 1 μl de DMSO como patrón (de una disolución madre de 4 μl de DMSO en 1,6 ml de D_2O) para el caso del nitrometano; para sus derivados se extrae el producto deuterado en 0,7 ml de CDCl_3 más 2 μl de 1,2-dicloroetano como patrón (tomados de una disolución madre de 8 μl de 1,2-dicloroetano en 2,8 ml de CDCl_3). Después se analiza mediante ^1H RMN y CG-MS.

Procedimiento experimental para la prueba de filtrado A

Para comprobar la lixiviación del catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, se prepara la reacción de deuteración de la acetona (**6**) en las condiciones estándar (0,67 mmol acetona, D_2O (0,3 ml, 2,2 M), 50 °C). La mezcla se filtra a los 10 min y se deja avanzar, tomando alícuotas de 300 μl para cada punto de la cinética. Cada alícuota se disuelve en unos 0,4 ml de D_2O (con 1 μl de DMSO) y se analiza por ^1H RMN (D_2O).

Procedimiento experimental para la prueba de filtrado B

Para determinar la lixiviación del catalizador $\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ y el $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en las condiciones de deuteración de la acetofenona (90 °C), se desarrolla una metodología alternativa. Se prepara una disolución de D_2O con el catalizador (al 3 mol %), que se agita a 90 °C durante 10 min. El D_2O se recupera por filtración del sólido. Ese disolvente se utiliza para deuterar acetofenona (**9a**) en las condiciones estándar (0,67 mmol acetofenona, 3 ml D_2O (2,2 M), 90 °C). Se prepara una reacción para cada punto de la cinética.

Síntesis del catalizador $\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$

El $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ (600 mg), junto con el APTES (3-(aminopropil)triétoxisilano) (3 ml) en 150 ml de tolueno, se dejan reaccionar a 60 °C durante 24 h. El sólido formado ($\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$) se recupera por filtración y se lava abundantemente con EtOH. Finalmente, se seca en la estufa a 100 °C durante toda la noche. Se obtienen 666,6 mg del producto final, listo para usar en las reacciones catalíticas.⁹⁶

La sílice funcionalizada obtenida se caracteriza convenientemente, como se muestra en el Anexo I.

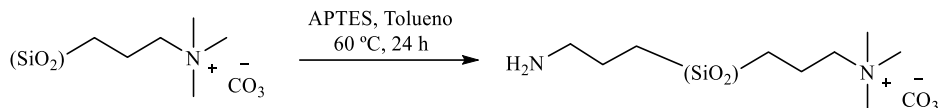


Figura 4. 14 Preparación del catalizador $(\text{CO}_3\text{NMe}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$).

4.5. ANEXO I. Caracterización de los catalizadores.

Comparativa entre el catalizador $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ (sólidos comerciales) y el catalizador $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$

Tabla 4. 26 Análisis químico de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ y $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$.

Muestra	C (%m)	H (%m)	N (%m)	N (mmol/g)
$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$	4,61	1,45	1,54	1,1 (~1) ^a
$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_2$	8,88	2,14	2,07	1,5 (~1,4) ^a
$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$	5,15	1,66	1,03	0,7 (~0,8) ^a
$\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$	9,53	2,28	2,42	1,7

^aEntre paréntesis, el valor dado en las especificaciones del producto comercial.

En el análisis elemental se aprecia un aumento en la proporción del contenido orgánico en $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$ respecto a la fracción orgánica de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$.

Tras el pretratamiento a 150 °C a vacío, se elimina parcialmente el agua retenida en los sólidos y aparecen las señales de absorción relativas a la amina primaria (3370 y 3305 cm^{-1} señal de tensión de N-H, 1595 cm^{-1} señal de flexión de N-H). En $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2)_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$, también se aprecia la señal de los grupos metilo (1480 cm^{-1} señal de flexión de C-H).

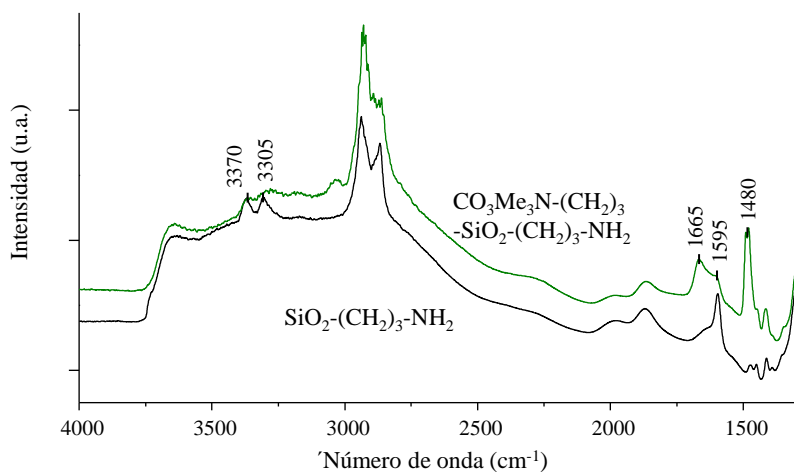


Figura 4. 15 Espectros de FT-IR de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ (negro=) y $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ (verde) tras un pre-tratamiento a 150 °C a vacío.

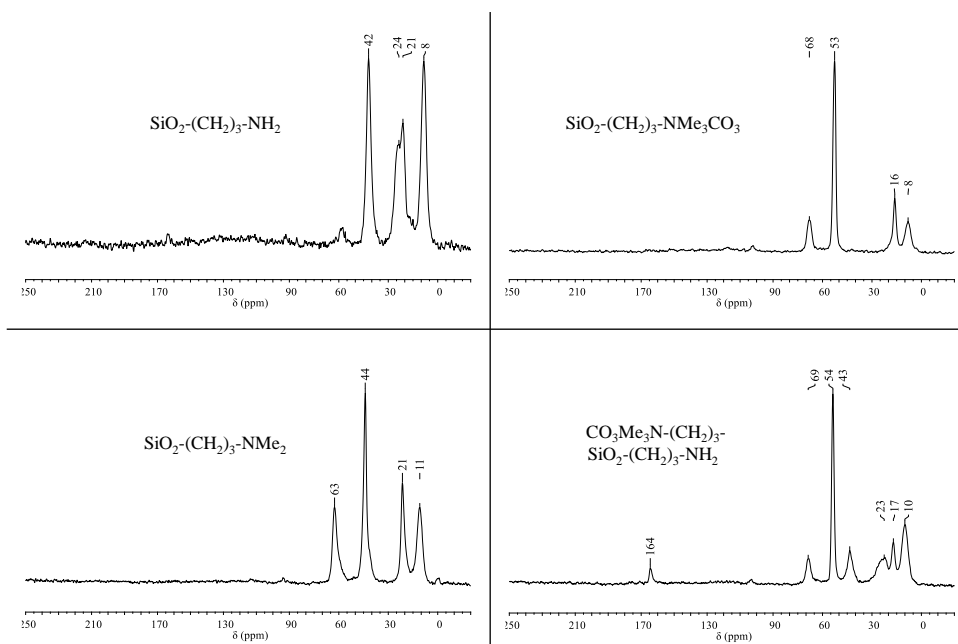


Figura 4. 16 Espectros de ^{13}C CP/MAS RMN $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$, $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ y $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$.

En los espectros de ^{13}C CP/MAS RMN de las sílices funcionalizadas, se identifica el contenido orgánico:

- $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ ^{13}C RMN (101 MHz) δ 42, 24-21, 8.
- $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ ^{13}C RMN (101 MHz) δ 63, 44, 21, 11.
- $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_3\text{CO}_3$ ^{13}C RMN (101 MHz) δ 68, 53, 16, 8.
- $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ ^{13}C RMN (101 MHz) δ 164, 69, 54, 43, 23, 17, 10.

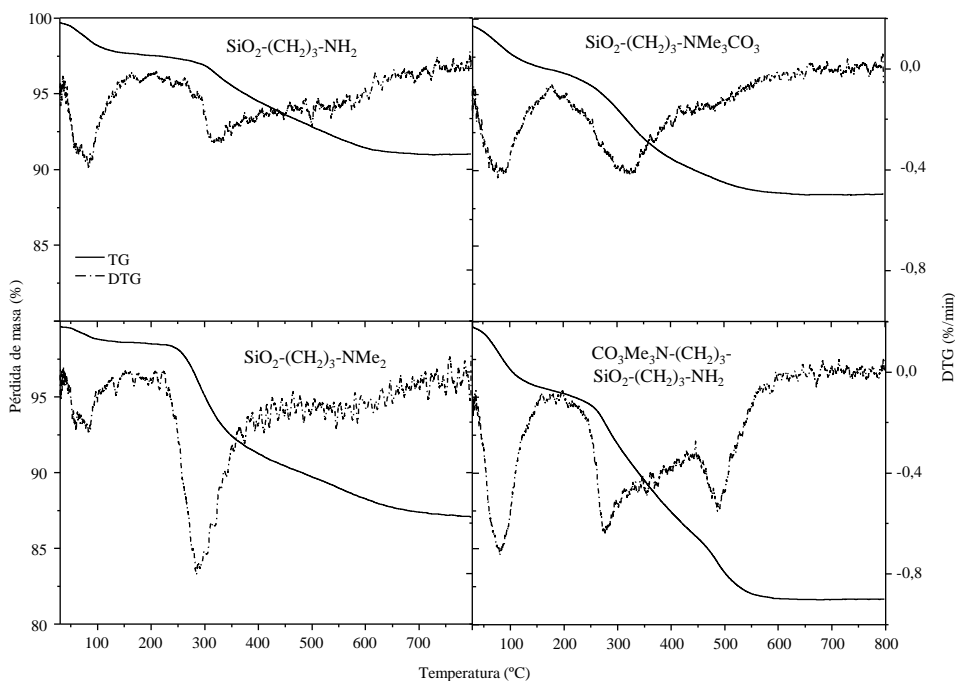


Figura 4. 17 Curvas TGA y DTG (en aire) de las sílices funcionalizadas.

Los perfiles termogravimétricos, realizados bajo atmósfera de aire, presentan tres zonas. El agua retenida en la sílice se pierde hasta aproximadamente 150 °C. Después, la composición del sólido permanece estable hasta los 200 °C aproximadamente, punto en el que comienza a descomponerse la fracción orgánica. Su eliminación continúa hasta los 600 °C, quedando solamente el óxido de silicio. Para el caso de $\text{CO}_3\text{Me}_3\text{N-(CH}_2\text{)}_3\text{-SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$, el DTG permite diferenciar dos pérdidas consecutivas.

La curva de adsorción-desorción de N_2 de estas sílices funcionalizadas corresponde a una isoterma de tipo IV, asignada a sólidos mesoporosos.⁹⁷ La histéresis de la isoterma en $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ y $SiO_2-(CH_2)_3-NMe_2$ se asemeja más a una histéresis H1; mientras que en $SiO_2-(CH_2)_3-NMe_3CO_3$ y $CO_3Me_3N-(CH_2)_3-SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$, se parece más una histéresis de tipo H2. El área superficial BET de $CO_3Me_3N-(CH_2)_3-SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ es considerablemente menor que la $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ y $SiO_2-(CH_2)_3-NMe_3CO_3$ (134 frente a 196 cm^3/g). Esto es coherente con la introducción de un mayor número de cadenas alifáticas aminadas en el sólido modificado.

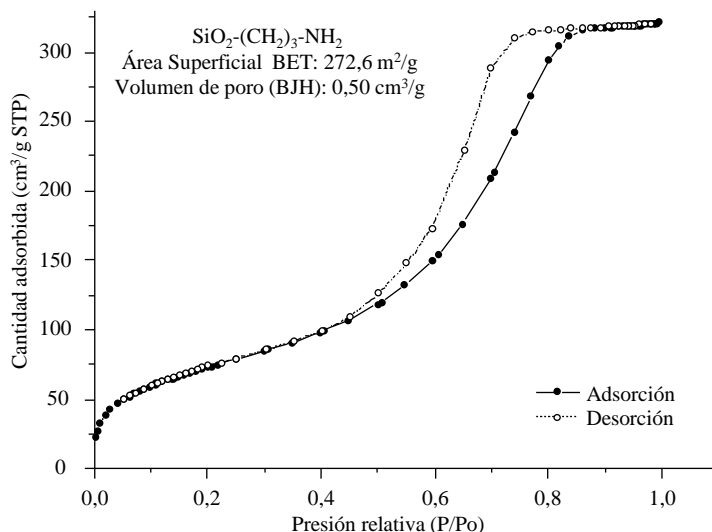


Figura 4. 18 Isotherma de adsorción-desorción de N_2 de $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$.

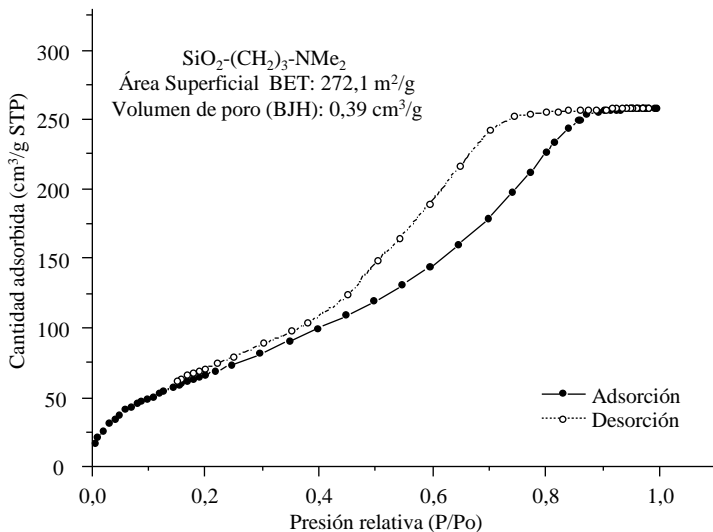


Figura 4. 19 Isoterma de adsorción-desorción de N₂ de SiO₂-(CH₂)₃-NMe₂.

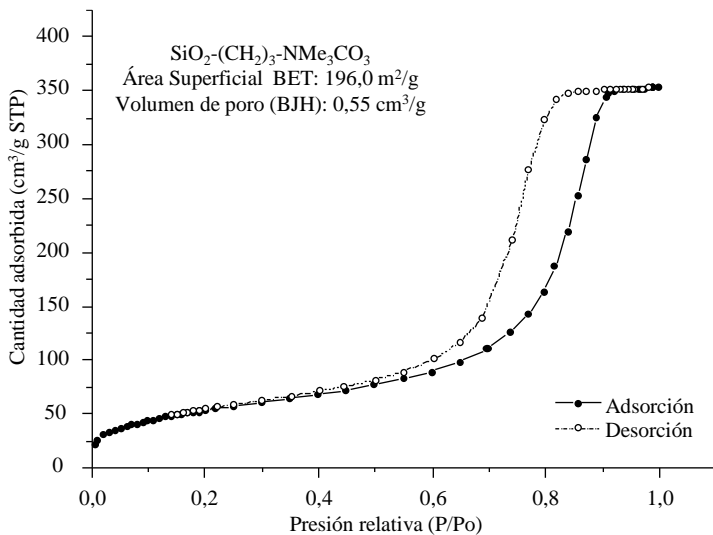


Figura 4. 20 Isoterma de adsorción-desorción de N₂ de SiO₂-(CH₂)₃-NMe₃CO₃.

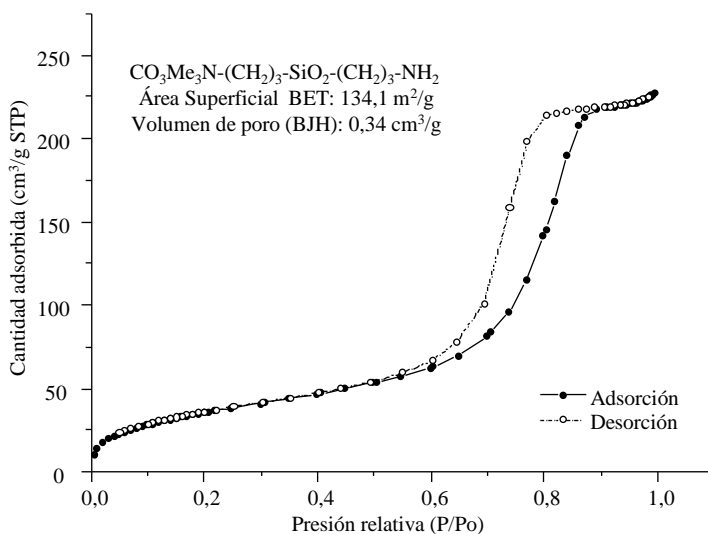


Figura 4. 21 Isotherma de adsorción-desorción de N₂ de CO₃Me₃N-(CH₂)₃-SiO₂-(CH₂)₃-NH₂.

Comparativa entre el catalizador SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (sólido comercial) y tras 10 usos.

Tabla 4. 27 Análisis químico de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ antes y después de 10 usos.

Muestra	C (%m)	H (%m)	N (%m)	N (mmol/g)
Fresco	4,61	1,45	1,54	1,1 (~1) ^a
2º uso	4,65	1,36	1,52	1,1
4º uso	5,34	1,36	1,42	1,0
6º uso	5,14	1,39	1,50	1,1
8º uso	5,56	1,38	1,47	1,1
10º uso	4,85	1,14	1,52	1,1

^aEntre paréntesis, valor dado en las especificaciones del producto comercial.

Después de los diez usos, la proporción de nitrógeno se mantiene. El porcentaje (en masa) de carbono aumenta ligeramente; indicando que pequeña porción del sustrato se queda retenida. Tras el 10º uso, el sólido se somete a un calentamiento más intenso (110 °C durante toda la noche), eliminando la mayor parte de esta fracción retenida.

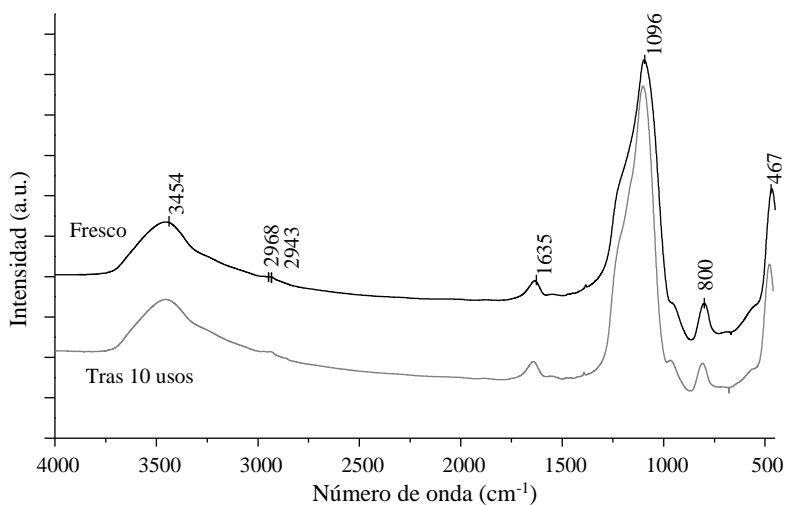


Figura 4. 22 Espectros de FT-IR de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ fresco y tras diez usos.

En ambos espectros de FT-IR para el catalizador fresco y reusado, se aprecian las mismas señales significativas. A 3454 cm^{-1} , aparece la banda relacionada con el agua adsorbida, que solapa las señales de vibración del enlace N-H. A 1635 cm^{-1} , emerge otra señal relacionada con el agua absorbida (asignada a la vibración de flexión del enlace O-H). En torno a 2950 cm^{-1} se observa un hombro asociado con la vibración de tensión del enlace C-H. Las vibraciones del tensión, flexión y balanceo del enlace Si-O se aprecian a 1096 , 800 y 467 cm^{-1} , respectivamente.⁹⁸

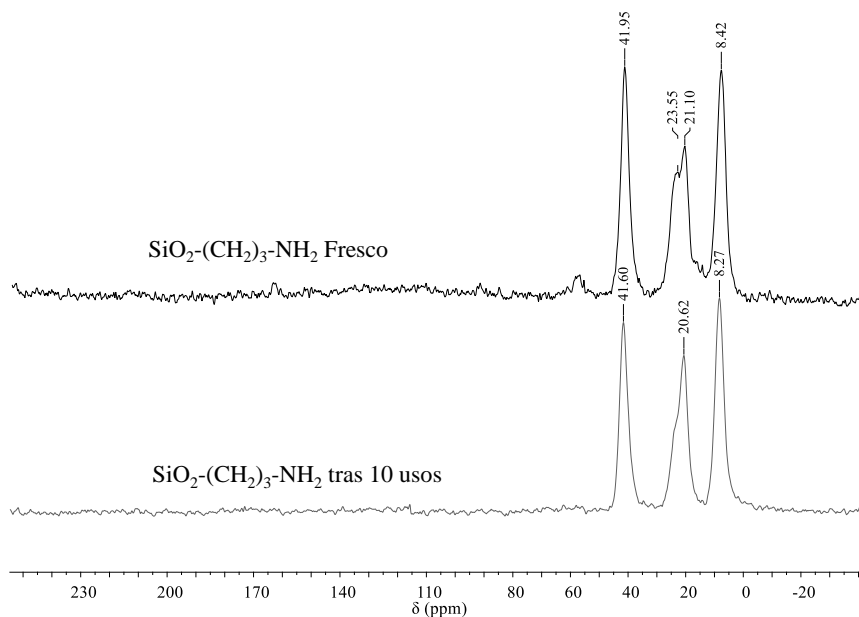


Figura 4. 23 Espectros de ^{13}C CP/MAS RMN de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ fresco y tras diez usos.

En la comparación de los espectros de ^{13}C CP/MAS RMN de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ fresco y tras la decena de los usos, se observa que la cadena de aminopropilo se conserva.

SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ ^{13}C RMN (101 MHz) δ 43, 23, 21, 8.

SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ (tras 10 usos) ^{13}C RMN (101 MHz) δ 41, 21, 8.

Los perfiles termogravimétricos muestran un aumento de la fracción orgánica retenida que se pierde entorno a los 550 °C.

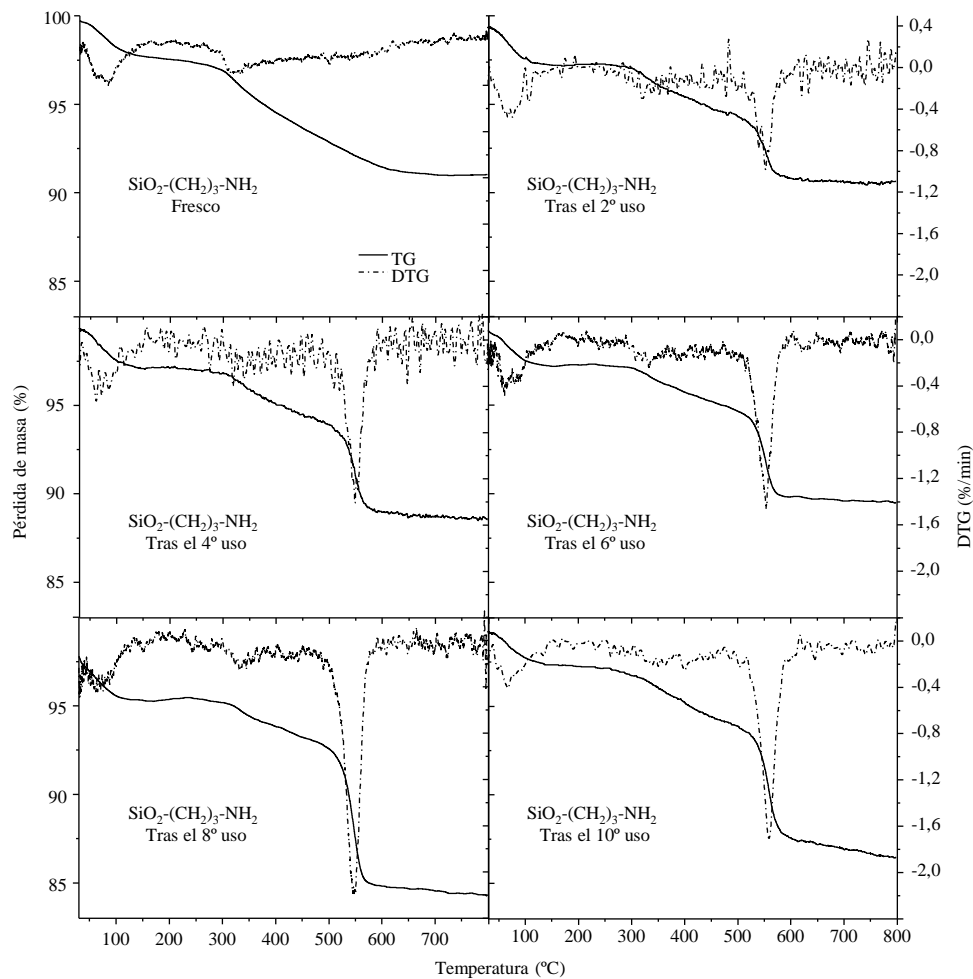


Figura 4. 24 Curvas de TGA y DTG (en aire) de $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ fresco y tras los usos.

La isoterma de adsorción-desorción de N₂ tras 10 usos del catalizador modifica la curva de histéresis y reduce su área superficial BET y el volumen de sus poros en comparación con el SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ fresco.

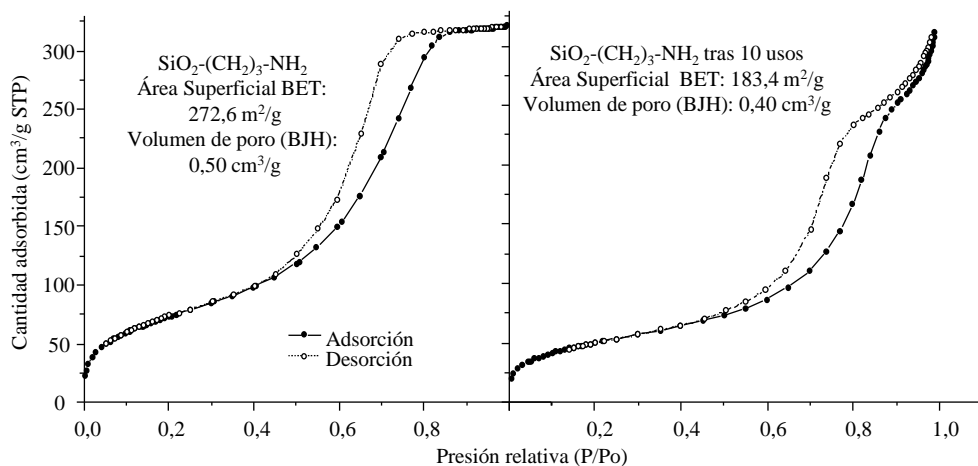


Figura 4. 25 Isotermas de adsorción-desorción de N₂ de SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ fresco y tras 10 usos.

4.6. ANEXO II. Caracterización de los productos deuterados obtenido.

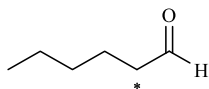


Acetona-d₆ (**6-d**):

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 2,11 (dt, J = 4,4, 2,2 Hz).

CG-MS: 64,2 (32); 46,2 (100); 30,2 (5); 18,2 (5).

Acetona (**6**): CG-MS: 58,2 (30); 43,2 (100).

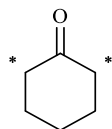


Hexanal-d2 (**7-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,72 (s, **0,62H**); 2,36 (s, **0,11H**); 1,58 (t, $J = 5,9$ Hz, **1,44H**); 1,38 – 1,19 (m, 4H); 0,86 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

CG-MS: 102,1 (0,6); 84,2 (21); 72,2 (26); 56,2 (100); 46,2 (74); 41,2 (51); 29,2 (24).

Hexanal (**7**): **CG-MS:** 100,2 (0,8); 82,2 (26); 72,2 (30); 56,3 (100); 44,2 (84); 29,2 (37).

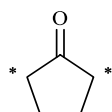


Ciclohexanona-d4 (**8a-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,24 (s, **0,22H**); 1,89 – 1,70 (m, 4H); 1,71 – 1,61 (m, 2H).

CG-MS: 102,3 (81); 72,3 (44); 56,2 (100); 44,3 (68).

Ciclohexanona (**8**): **CG-MS:** 98,2 (73); 69,2 (39); 55,2 (100); 42,2 (61).

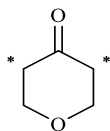


Ciclopentanona-d4 (**8b-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (s, **0,28H**); 1,89 (s, 4H).

CG-MS: 88,2 (83); 56,2 (100); 44,2 (32); 30,2 (34).

Ciclopentanona (**8b**): **CG-MS:** 84,2 (63); 55,2 (100); 41,3 (34). 28,2 (27).

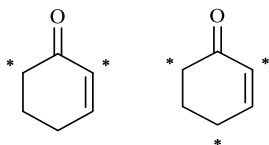


Tetrahidropiran-4-ona-d4 (**8c-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 4H); 2,44 (m, **1,01H**).

CG-MS: 104,2 (90); 76,2 (35); 59,2 (20); 44,2 (100); 30,2 (28).

Tetrahidropiran-4-ona (**8c**): **CG-MS**: 100,2 (100); 72, 2 (38); 42,2 (88); 28,2 (26).



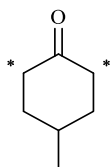
2-ciclohexen-1-ona-d3,d5 (**8d-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O a 50 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (dt, $J = 10,1, 4,1$ Hz, 1H); 5,96 (dd, $J = 10,1, 1,9$ Hz, **0,47H**); 2,42 – 2,19 (m, **3,33H**); 2,02 – 1,83 (m, 2H).

Dos productos deuterados:

- 2-ciclohexenona-d3 (**8d-d-a**) **CG-MS**: 99,2 (31); 69,2 (100); 40,3 (19).
- 2-ciclohexenona-d5 (**8d-d-b**) **CG-MS**: 101,2 (31); 71,2 (100); 43,2 (12).

2-ciclohexenona (**8d**): **CG-MS**: 96,2 (38); 68,2 (100); 39,3 (21).

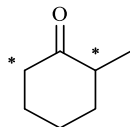


4-Metilciclohexanona-d4 (**8e-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O a 70 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,27 (s, **0,25H**); 2,01 – 1,90 (m, 2H); 1,89 – 1,76 (m, 1H); 1,35 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H); 1,03 – 0,92 (m, 3H).

CG-MS: 116,2 (75); 86,2 (38); 73,2 (25); 56,2 (100); 42,2 (27).

4-Metilciclohexanona (**8e**): **CG-MS**: 112,2 (66); 83,2 (41); 69,2 (18); 55,2 (100); 41,2 (37).

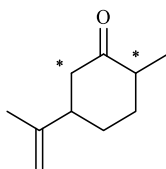


2-Metilciclociclohexanona-d3 (**8f-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}$ a 50 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,36 – 2,11 (m, **0,45H**); 2,04 – 1,88 (m, 2H); 1,78 – 1,68 (m, 1H); 1,62 – 1,44 (m, 2H); 1,24 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H); 0,90 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H).

CG-MS: 115,3 (45); 69,3 (100); 56,3 (48); 42,3 (32).

2-Metilciclociclohexanona (**8f**): **CG-MS**: 112,2 (88); 84,2 (38); 68,2 (100); 55,2 (66); 41,2 (52).

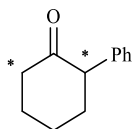


Dihidrocarvona-d3 (**8g-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,77 – 4,47 (m, 2H); 2,36 – 2,12 (m, **1,39H**); 2,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 0,78H); 1,88 – 1,68 (m, 1,49H); 1,60 (d, $J = 15,3$ Hz, 2,89H); 1,58 – 1,44 (m, 1,26H); 1,25 (dt, $J = 14,5, 6,6$ Hz, 1,01H); 0,98 – 0,83 (m, 3H).

CG-MS: 155,2 (40); 96,2 (90); 84,3 (44); 68,3 (100); 41,3 (33).

Dihidrocarvona (**8g**): **CG-MS**: 152,2 (43); 95,2 (85); 82,2 (44); 67,3 (100); 41,3 (35).

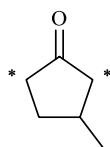


2-Fenilciclohexanona-d3 (**8h-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O a 70 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 – 7,11 (m, 3H); 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 3,52 (dd, $J = 12,0, 5,4$ Hz, **0,07H**); 2,44 – 2,24 (m, **0,26H**); 2,24 – 2,10 (m, 1H); 2,05 (dd, $J = 12,6, 7,7$ Hz, 1H); 2,00 – 1,83 (m, 2H); 1,82 – 1,63 (m, 2H).

CG-MS: 177,2 (42); 131,2 (100); 118,2 (35); 92,2 (18).

2-Fenilciclohexanona (**8h**): **CG-MS**: 174, 2 (52); 130,2 (100); 117,2 (52); 91, 2 (24).

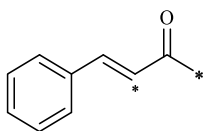


3-Metilciclopentanona-d4 (**8i-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,28 – 2,01 (m, **2H**); 1,81 – 1,65 (m, **0,05H**); 1,50 – 1,33 (m, 1H); 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

CG-MS: 102,2 (100); 70,2 (80); 58,2 (59); 44,2 (67).

3-Metilciclopentanona (**8i**): **CG-MS**: 98,2 (88); 69,2 (100); 55,2 (82); 42,2 (56).

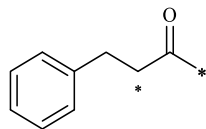


Bencilideneacetona-d4 (**8j-d**): Deuteración con $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ a 50 °C.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 – 7,28 (m, 6H); 6,64 (dd, $J = 16,3, 2,9$ Hz, **0,68H**); 2,27 (s, $J = 1,8$ Hz, **0,18H**).

CG-MS: 149,2 (81); 131,1 (96); 103,2 (100); 77,2 (51).

Bencilideneacetona (**8j**): **CG-MS:** 145,2 (66); 131,2 (100); 103,2 (88); 77,2 (39).

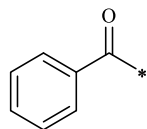


4-Fenilbutan-2-ona-d₅ (**8g-d**): Deuteración con SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O/DMSO-d₆ a 50 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 – 7,00 (m, 5H); 2,81 (s, 2H); 2,66 (s, **0,33H**); 2,02 (s, **0,30H**).

CG-MS: 153,2 (87); 107,2 (100); 91,2 (57); 46,2 (47).

Bencilacetona (**8g**): **CG-MS:** 148,2 (98); 105,2 (100); 91,2 (72); 43,2 (48).

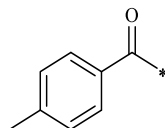


Acetofenona-d₃ (**9a-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (m, 2H); 7,65 – 7,39 (m, 3H); 2,73 – 2,40 (m, **0,29H**).

CG-MS: 123,2 (31); 105,1 (100); 77,2 (67); 51,2 (17).

Acetofenona (**9a**): **CG-MS:** 120,2 (22); 105,2 (100); 77,2 (74); 51,2 (22).

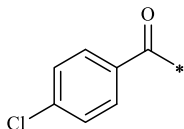


4'-Metilacetofenona-d₃ (**9b-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,57 – 2,50 (m, **1,40H**); 2,39 (s, 3H).

CG-MS: 137,1 (24); 119,1 (100); 91,2 (59); 65,1 (17).

4'-Metilacetofenona (**9b**): **CG-MS:** 134,2 (31); 119,2 (100); 91,2 (71); 65,2 (20).

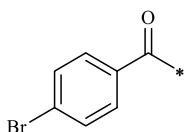


4'-Cloroacetofenona-d₃ (**9c-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 2,59 – 2,48 (m, **1,10H**).

CG-MS: 157,2 (14); 139,1 (100); 111,2 (47); 75,2 (21).

4'-Cloroacetofenona (**9c**): **CG-MS:** 154,1 (26); 139,1 (100); 111,1 (43); 75,2 (17).

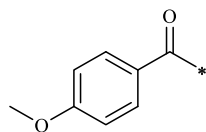


4'-Bromoacetofenona-d₃ (**9d-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,63 – 7,50 (m, 2H); 2,59 – 2,46 (m, **1,44H**).

CG-MS: 50,2 (13); 75,3 (18); 155,1 (40); 157,1 (40); 183,1 (100); 185,1 (95); 199,1 (11); 200,1 (18); 201,1 (28); 202,1 (16).

4'-Bromoacetofenona (**9d**): **CG-MS:** 50,2 (26); 75,3 (32); 155,1 (44); 157,1 (41); 183,1 (100); 185,1 (95); 198,1 (30); 200,1 (28).

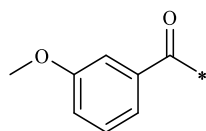


4'-Metoxiacetofenona-d3 (**9e-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H); 2,50 (m, **1,34H**).

CG-MS: 153,1 (17); 135,1 (100); 107,1 (12); 92,1 (15); 77,2 (20).

4'-Metoxiacetofenona (**9e**): **CG-MS:** 150,2 (30); 135,2 (100); 107,2 (17); 92,2 (18); 77,2 (27).

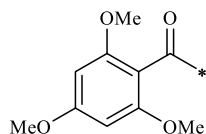


3'-Metoxiacetofenona-d3 (**9f-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 – 7,43 (m, 2H); 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,08 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 0,8$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,58 – 2,48 (m, **0,65H**).

CG-MS: 63,3 (11); 77,3 (27); 92,2 (18); 107,2 (40); 135,2 (100); 152,3 (27); 153,3 (37).

3'-Metoxiacetofenona (**9f**): **CG-MS:** 63,3 (14); 77,3 (35); 92,2 (23); 107,2 (42); 135,2 (100); 150,3 (28).

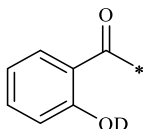


2',4',6'-Trimetoxiacetofenona-d3 (**9g-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,01 (s, 2H); 3,70 (d, $J = 9,4$ Hz, 9H); 2,38 – 2,29 (m, **1,81H**).

CG-MS: 213,1 (6); 195,1 (100); 180,1 (11); 137,1 (8).

2',4',6'-Trimetoxiacetofenona (**9g**): **CG-MS**: 210,1 (18); 195, 1 (100); 180,1 (12); 137,1 (7).

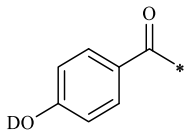


2'-Hidroxiacetofenona-d4 (**9h-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,36 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,92 – 6,70 (m, 2H); 2,49 (m, **0,17H**).

CG-MS: 140,2 (45); 122,2 (100); 94,2 (19); 66,2 (16).

2'-Hidroxiacetofenona-d1 (**9h'**): **CG-MS**: 137,2 (33); 122,2 (100); 94,2 (21); 66,2 (20).

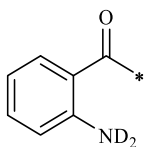


4'-Hidroxiacetofenona-d4 (**9i-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 – 7,81 (m, 2H); 7,09 – 6,89 (m, 2H); 2,63 – 2,48 (m, **0,17H**).

CG-MS: 140,2 (31); 122,2 (100); 94,2 (28); 66,2 (18).

4'-Hidroxiacetofenona (**9i**): **CG-MS**: 136,1 (24); 121,1 (100); 93,1 (30); 65,2 (24).

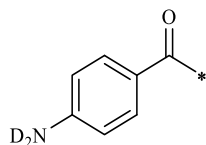


2'-Aminoacetofenona-d5 (**9j-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 6,73 – 6,58 (m, 2H); 2,62 – 2,51 (m, **1,96H**).

CG-MS: 140,2 (8); 139,2 (29); 138,2 (56); 137,2 (50); 136,3 (21); 122,2 (100); 94,2 (46); 66,2 (24).

2'-Aminoacetofenona-d2 (**9j'**): **CG-MS:** 138,2 (30); 137,2 (87); 136,2 (52); 122,2 (100); 94,2 (51); 66,2 (29).

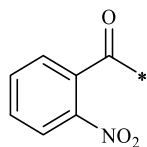


4'-Aminoacetofenona-d5 (**9k-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 2,52 – 2,37 (m, **0,77H**).

CG-MS: 140,2 (27); 139,2 (44); 138,2 (31); 122,2 (100); 94,2 (37); 66,2 (24).

4'-Aminoacetofenona-d2 (**9k'**): **CG-MS:** 137,2 (51); 122,2 (100); 94,2 (39); 66,2 (20).

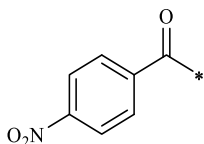


2'-Nitroacetofenona-d3 (**9l-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,49 (m, **0,11H**).

CG-MS: 168,1 (2); 150,1 (100); 124,2 (15); 76,2 (10); 51,2 (17); 46,2 (21).

2'-Nitroacetofenona (**9l**): **CG-MS:** 165,1 (1); 150,1 (100); 123,2 (10); 76,2 (19); 51,2 (19).

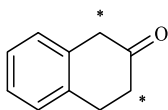


4'-Nitroacetofenona-d3 (**9m-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 – 8,17 (m, 2H); 8,17 – 8,02 (m, 2H); 2,64 (m, **0,14H**).

CG-MS: 168,2 (17); 150,1 (100); 104,2 (28); 92,2 (16); 76,2 (14); 46,2 (14).

4'-Nitroacetofenona (**9m**): **CG-MS**: 165,1 (12); 150,1 (100); 104,2 (28); 92,2 (17); 76,2 (14).

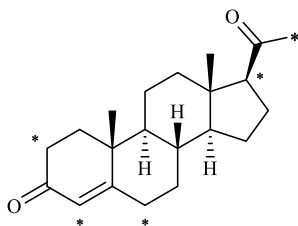


β -Tetralona-d4 (**9n-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (m, 1H); 3,58 (m, **0,09H**); 3,06 (s, 2H); 2,54 (m, **0,09H**).

CG-MS: 150,1 (59); 121,2 (24); 106,2 (100); 79,2 (10).

β -Tetralona-d2 (**9n'**): **CG-MS**: 148,2 (74); 119,2 (31); 106,2 (100); 79,2 (11).

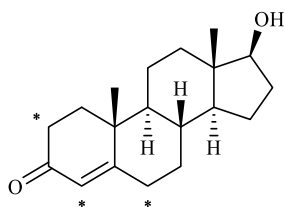


Progesterona-d9 (**10a-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5,66 (s, **0,29H**); 2,65 – 2,44 (m, **0,49H**); 2,38 – 2,28 (m, **0,65H**); 2,28 (s, **0,29H**); 2,06 (s, **0,85H**); 0,60 (s, 3H).

CG-MS: 322,3 (44); 278,2 (42); 248,3 (17); 233,2 (36); 194,2 (26); 128,2 (100); 94,2 (34); 46,2 (60).

Progesterona (**10a**): **CG-MS:** 314,2 (57); 272,2 (50); 229,2 (49); 124,2 (100); 91,2 (40); 43,2 (45).

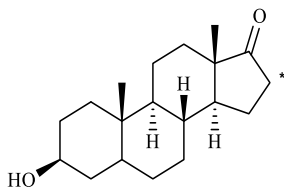


Testosterona-d5 (**10b-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5,61 (s, **0,14H**); 3,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 2,35 – 2,09 (m, **0,65H**); 2,03 – 1,84 (m, 2H); 1,75 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H); 1,09 (s, 3H); 0,70 (m, 3H).

CG-MS: 293,4 (52); 249,4 (58); 206,3 (37); 147,3 (68); 128,3 (100); 93,3 (44); 79,3 (37).

Testosterona (**10b**): **CG-MS:** 288,2 (57); 246,2 (53); 203,2 (31); 147,2 (48); 124,2 (100); 91,2 (43); 79,2 (34).

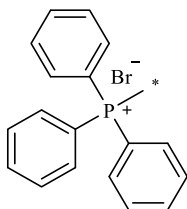


Trans-androsterona-d3 (**10c-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,55 – 3,31 (m, 1H); 2,42 – 2,27 (m, **0,49H**); 1,99 (m, 0,27H); 2,03 – 1,88 (m, **0,37H**); 1,86 – 1,75 (m, 1H); 1,75 – 1,57 (m, 3,51H); 0,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

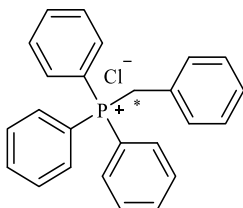
CG-MS: 292,3 (100); 246,3 (41); 147,3 (33); 107,3 (96); 79,3 (57).

Trans-androsterona (**10c**): **CG-MS:** 290,2 (100); 246,2 (35); 147,2 (22); 107,3 (47).



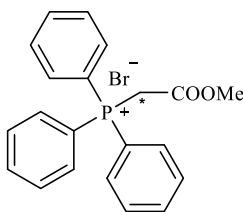
Bromuro de metiltrifenilfosfonio (**11a-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, D_2O) δ 7,66 (dt, $J = 6,9, 4,3$ Hz, 3H); 7,47 (dd, $J = 13,7, 6,2$ Hz, 12H); 2,69 (d, $J = 13,5$ Hz, **0,45H**).



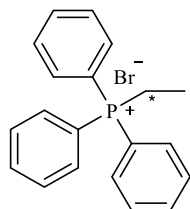
Cloruro de benciltrifenilfosfonio (**11b-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 – 7,44 (m, 15H); 7,18 – 6,90 (m, 5H); 5,23 (d, $J = 14,4$ Hz, **0,06H**).



Bromuro de (metoxicarbonilmetilene)trifenilfosfonio (**11c-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 – 7,51 (m, 15H); 5,46 (d, $J = 14,1$ Hz, **0,05H**); 3,52 (s, 3H).



Bromuro de etiltrifenilfosfonio (**11d-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 8,00 – 7,69 (m, 15H); 3,42 – 3,22 (m, **0,18H**); 1,38 (d, $J = 19,9$ Hz, 3H).

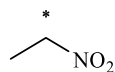


Nitrometano-d3 (**12a-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, D₂O) δ 4,27 – 4,22 (m).

CG-MS: 18, 2 (11); 30,2 (100); 46,2 (49); 48,3 (18); 64,2 (82).

Nitrometano-d3 (**12a**): **CG-MS**: 15,2 (10); 27,3 (8); 45,4 (21); 46,2 (54); 61,2 (100).

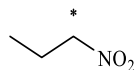


Nitroetano-d2 (**12b-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 4,64 (hept, $J = 6,7$ Hz, **0,31H**); 1,54 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

CG-MS: 27,4 (30); 28,3 (72); 30,3 (64); 31,3 (100); 46,2 (11); 78,3 (1,3).

Nitroetano (**12b**): **CG-MS**: 27,3 (92); 29,3 (100); 30,2 (30); 46,2 (8); 76,2 (1,9).



1-Nitropropano-d2 (**12c-d**):

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 4,20 (tdd, $J = 6,8, 4,4, 2,5$ Hz, **0,53H**); 1,88 (dd, $J = 14,0, 6,8$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

CG-MS: 27,3 (3); 28,3 (33); 29,3 (17); 40,3 (32); 41,4 (33); 42,3 (76); 43,3 (71); 44,4 (54); 45,3 (100); 74,3 (1,1); 93,1.

1-Nitropropano-d2 (**12c**): **CG-MS:** 27,3 (46); 39,3 (40); 41,3 (100); 43,3 (95); 72,2 (1); 90,3.



2-Nitropropano-d1 (**12d-d**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,61 – 4,42 (m, **0,68H**); 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

CG-MS: 27,3 (34); 39,3 (32); 41,3 (86); 43,3 (100); 90,3.

2-Nitropropano-d1 (**12d**): **CG-MS:** 27,3 (28); 39,3 (32); 41,3 (86); 43,3 (100); 90,2.



Acetonitrilo (**13**):

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,00 (s).

4.6.1. Espectros de ^1H RMN.

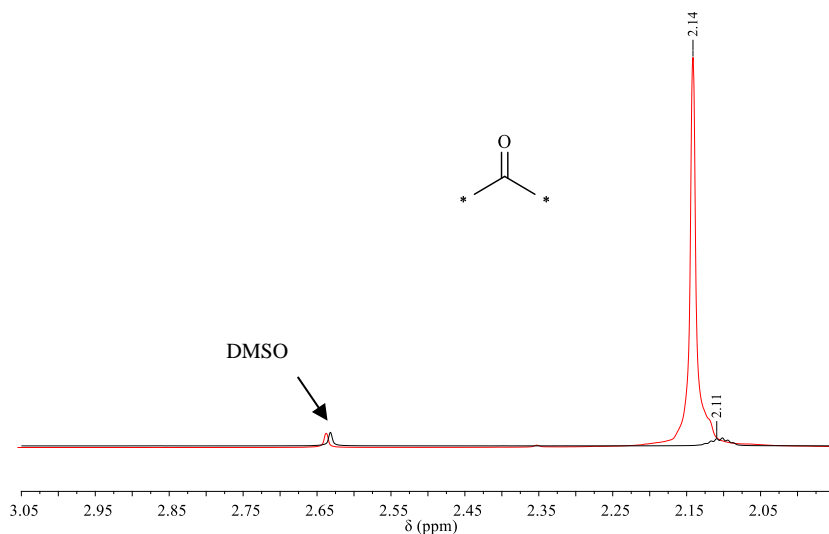


Figura 4. 26 ^1H RMN de la deuteración de la acetona (**6**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

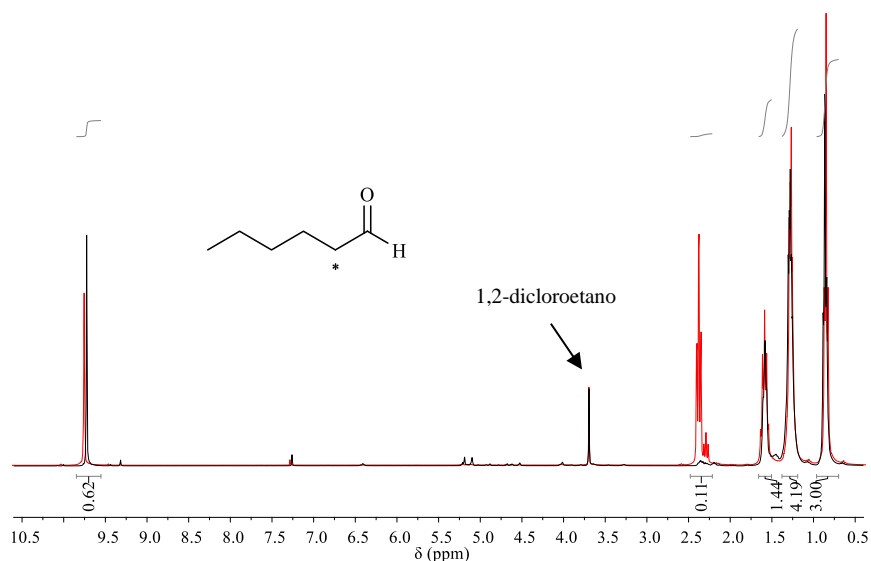


Figura 4. 27 ^1H RMN de la deuteración de hexanal (**7**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

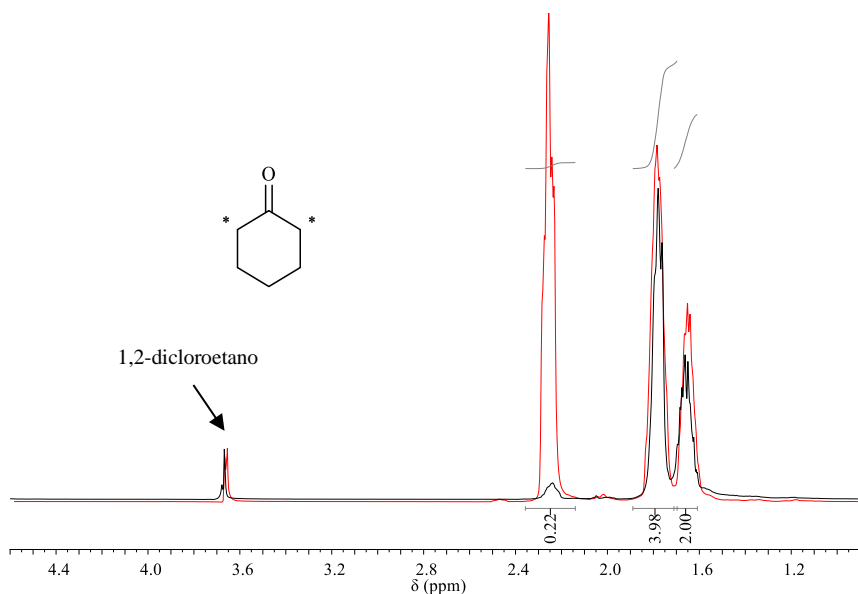


Figura 4. 28 ¹H RMN de la deuteración de ciclohexanona (**8a**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

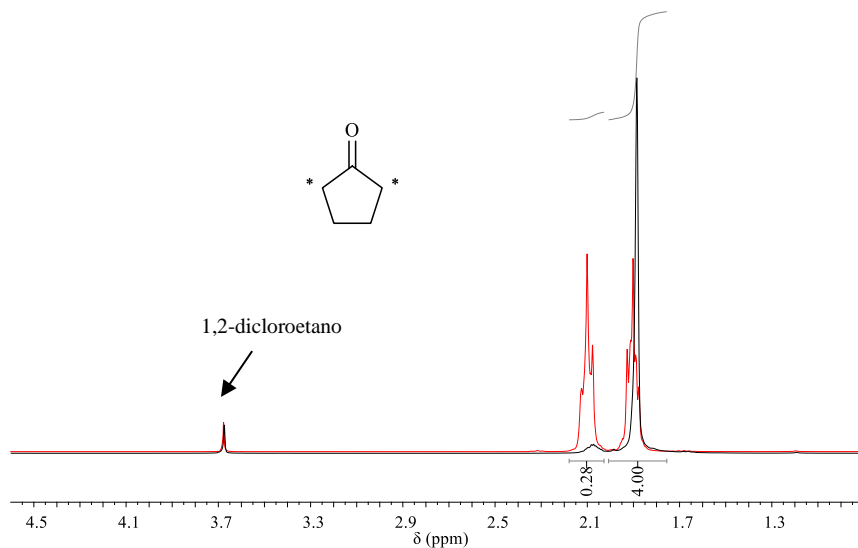


Figura 4. 29 ¹H RMN de la deuteración de ciclopentanona (**8b**) catalizada por (SiO₂)-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

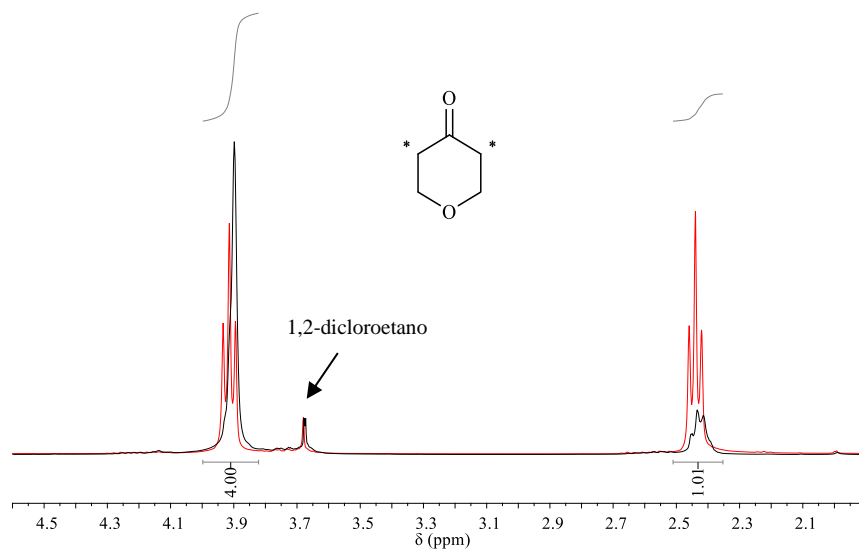


Figura 4. 30 ^1H RMN de la deuteración de tetrahidropiran-4-ona (**8c**) catalizada por $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

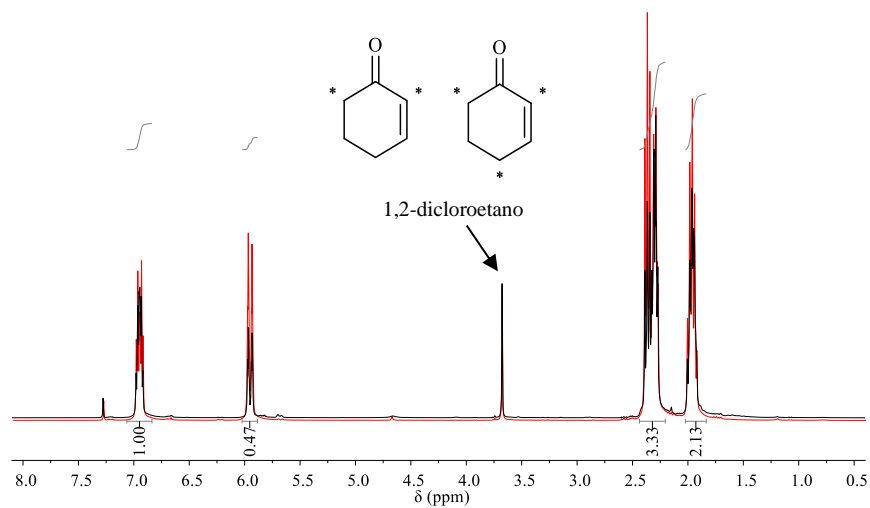


Figura 4. 31 ^1H RMN de la deuteración de 2-ciclohexenona (**8d**) catalizada por $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

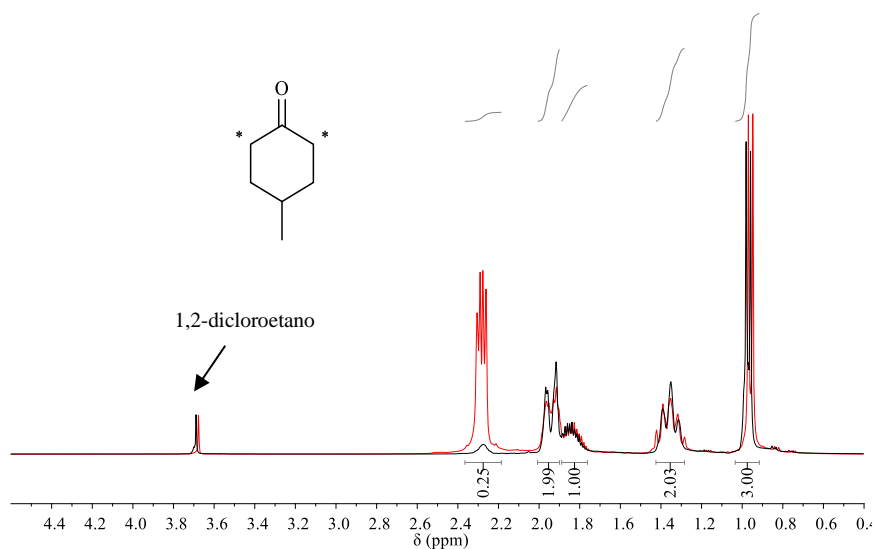


Figura 4. 32 ^1H RMN de la deuteración de 4'-metilciclohexanona (**8e**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

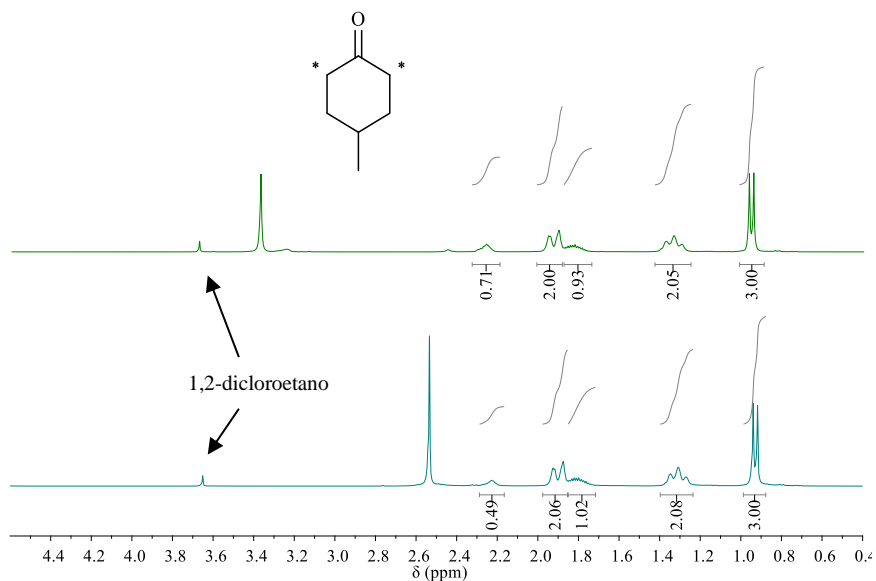


Figura 4. 33 ^1H RMN de la deuteración de 4'-metilciclohexanona (**8e**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/MeOH}$ (verde) y en $\text{D}_2\text{O/DMSO}$ (azul).

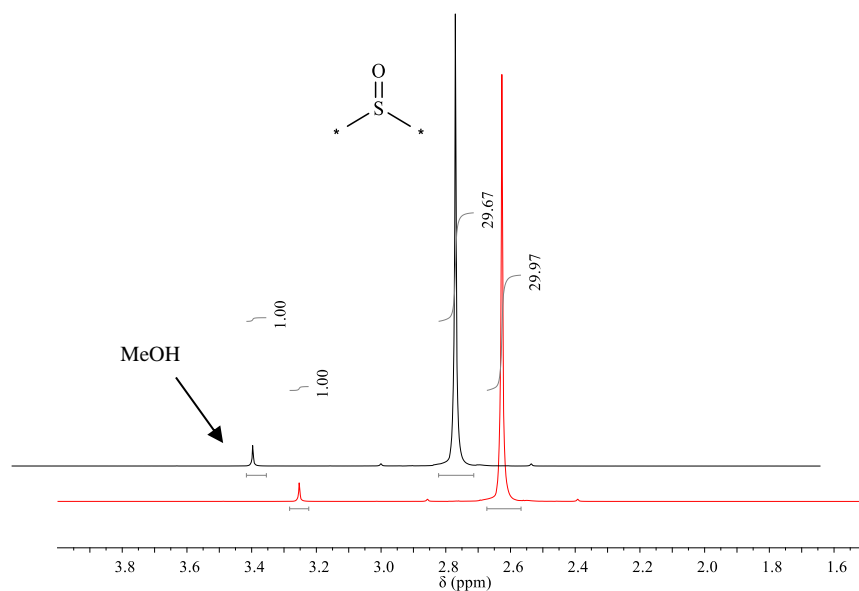


Figura 4. 34 ^1H RMN la reacción ineficaz de deuteración de DMSO catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

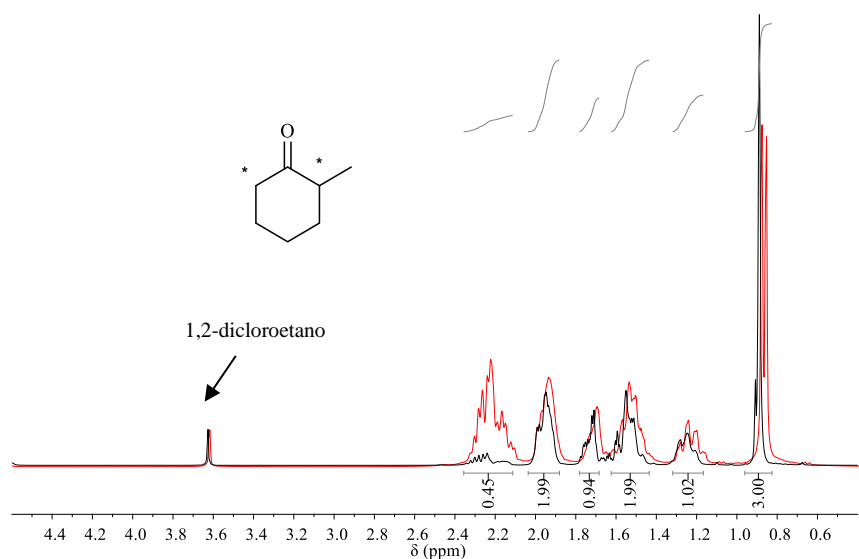


Figura 4. 35 ^1H RMN de la deuteración de 2'-metilciclohexanona (**8f**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin catalizador (rojo).

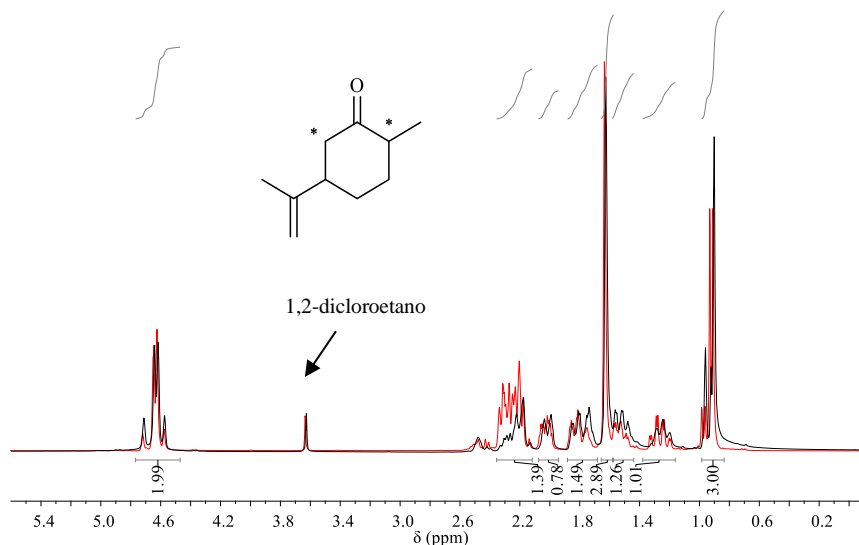


Figura 4. 36 ^1H RMN de la deuteración de dihidrocarvona (**8g**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

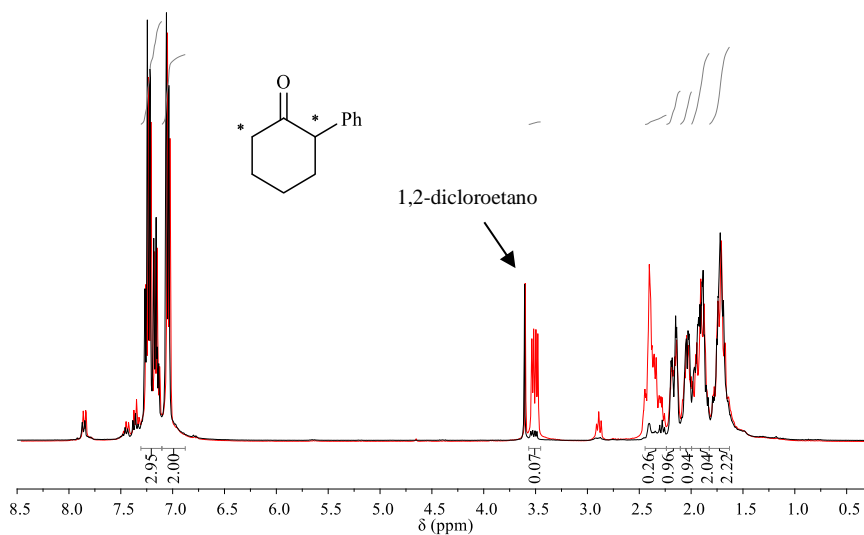


Figura 4. 37 ^1H RMN de la deuteración de 2'-fenilciclohexanona (**8h**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

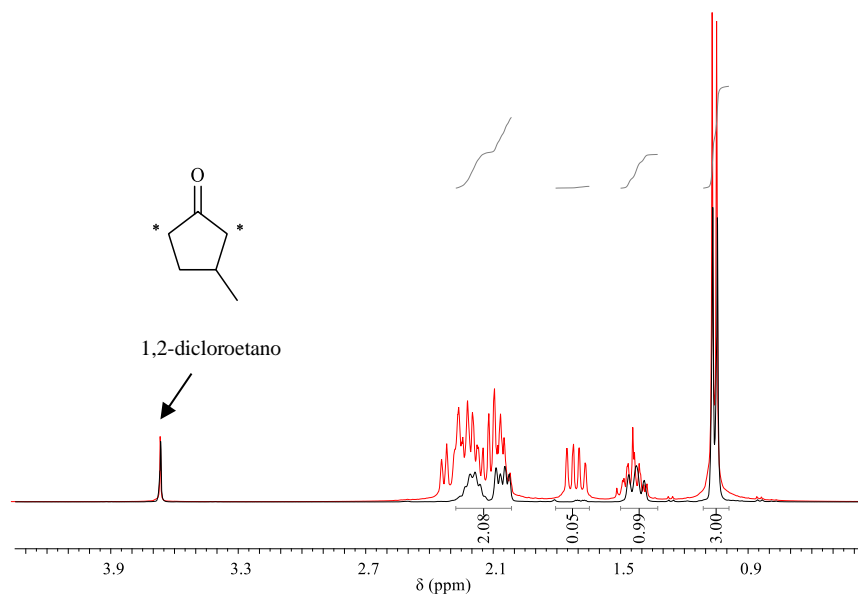


Figura 4. 38 ^1H RMN de la deuteración de 3'-metilciclopentanona (**8i**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

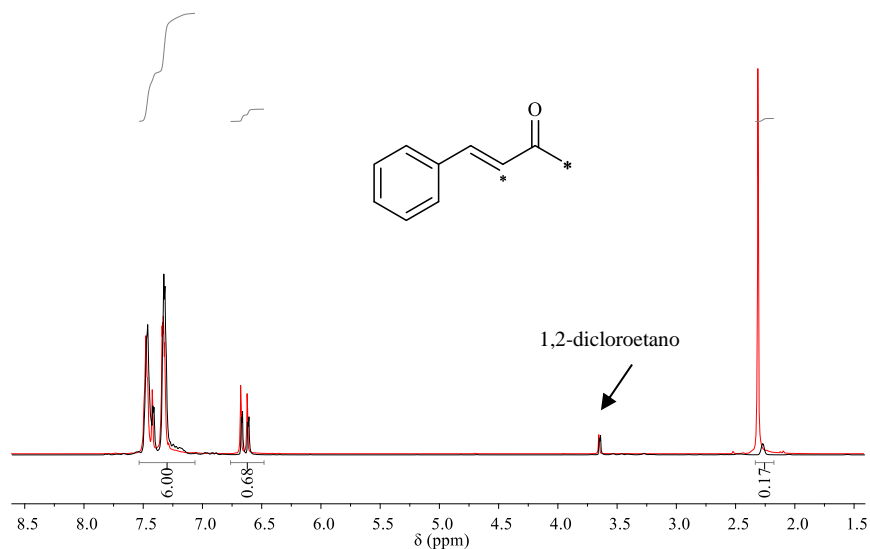


Figura 4. 39 ^1H RMN de la deuteración de becilidenacetona (**8j**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

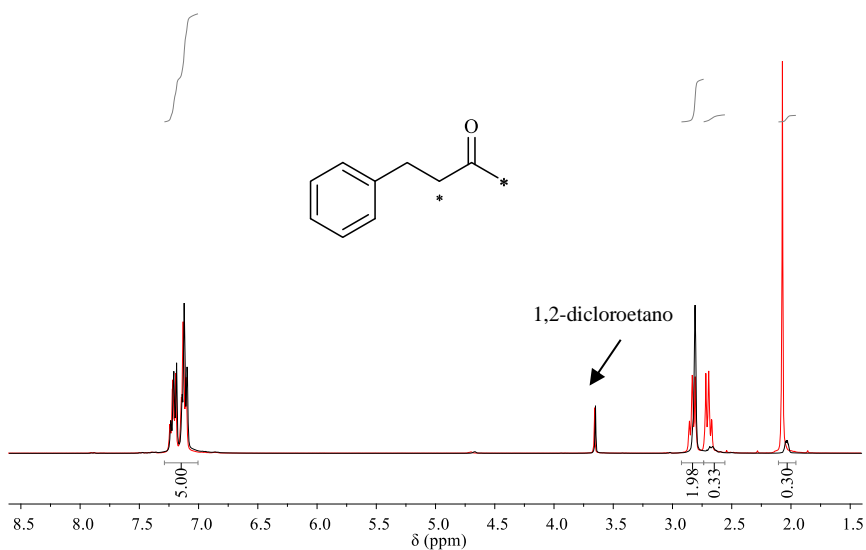


Figura 4. 40 ^1H RMN de la deuteración de bencilacetona (**8k**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

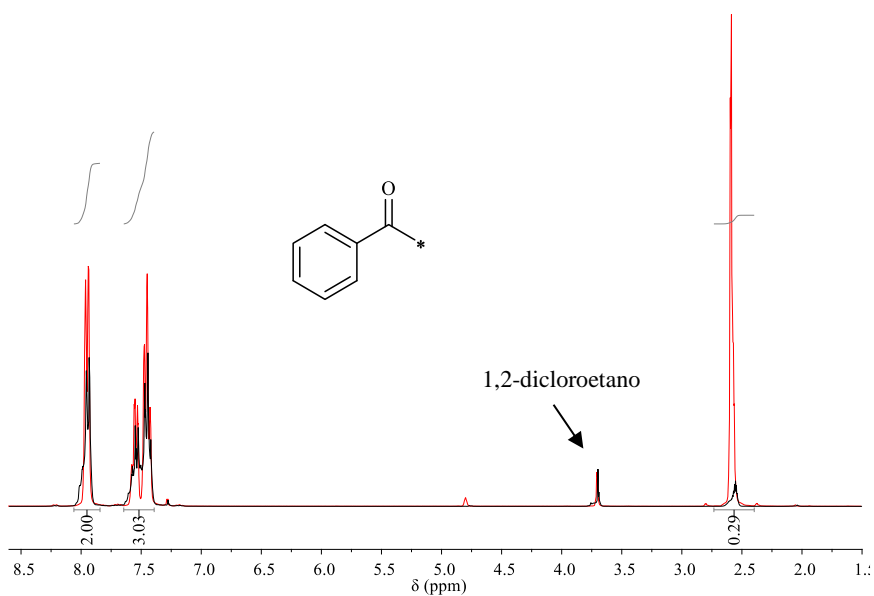


Figura 4. 41 ^1H RMN de la deuteración de acetofenona (**9a**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

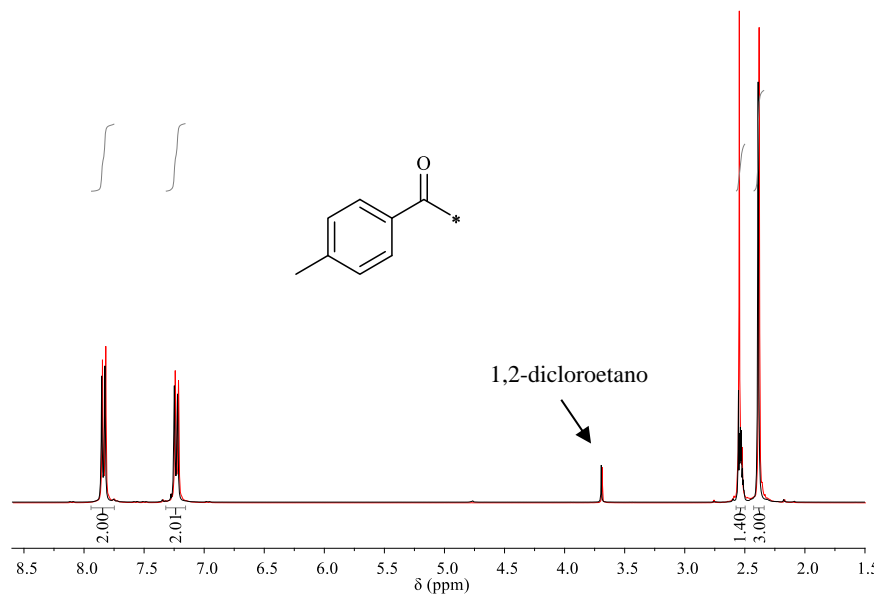


Figura 4. 42 ^1H RMN de la deuteración de 4'-metilacetofenona (**9b**) catalizada por $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

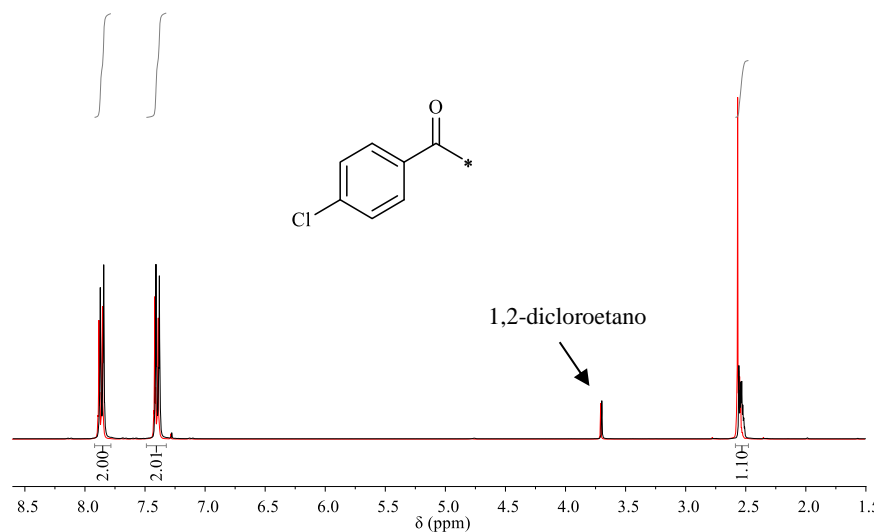


Figura 4. 43 ^1H RMN de la deuteración de 4'-cloroacetofenona (**9c**) catalizada por $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

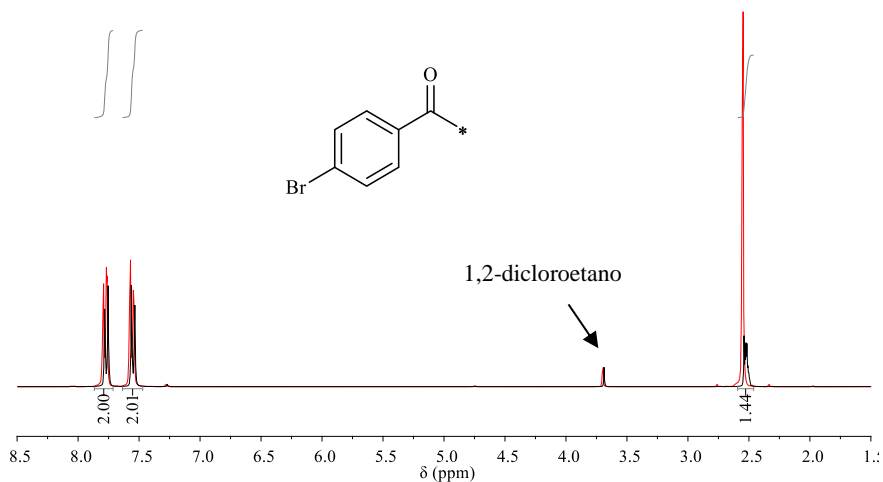


Figura 4.44 ^1H RMN de la deuteración de 4'-bromoacetofenona (**9d**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

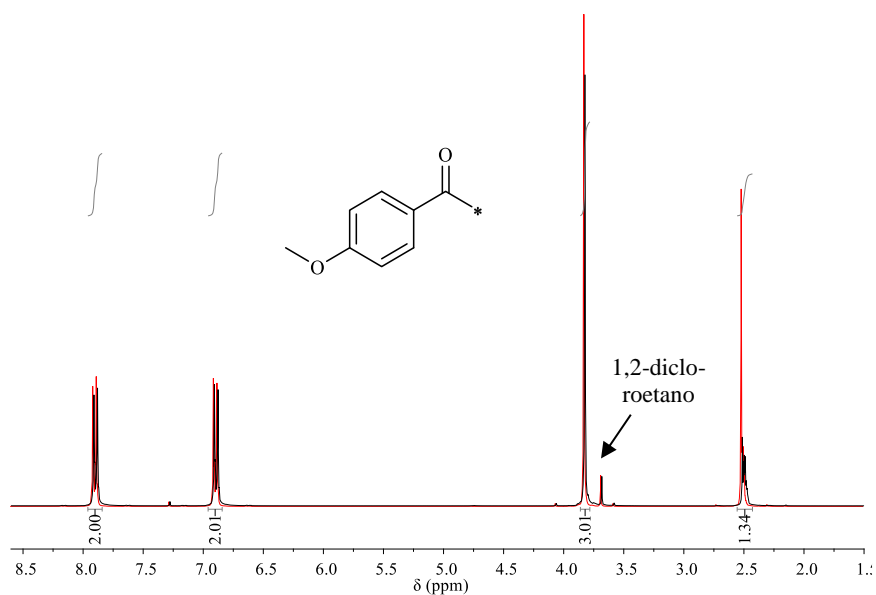


Figura 4.45 ^1H RMN de la deuteración de 4'-metoxiacetofenona (**9e**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

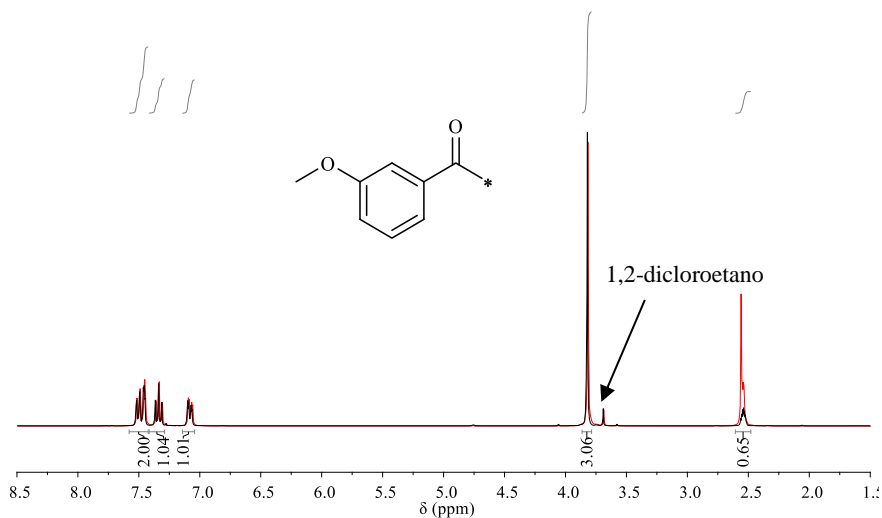


Figura 4. 46 ^1H RMN de la deuteración de 3'-metoxiacetofenona (**9f**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

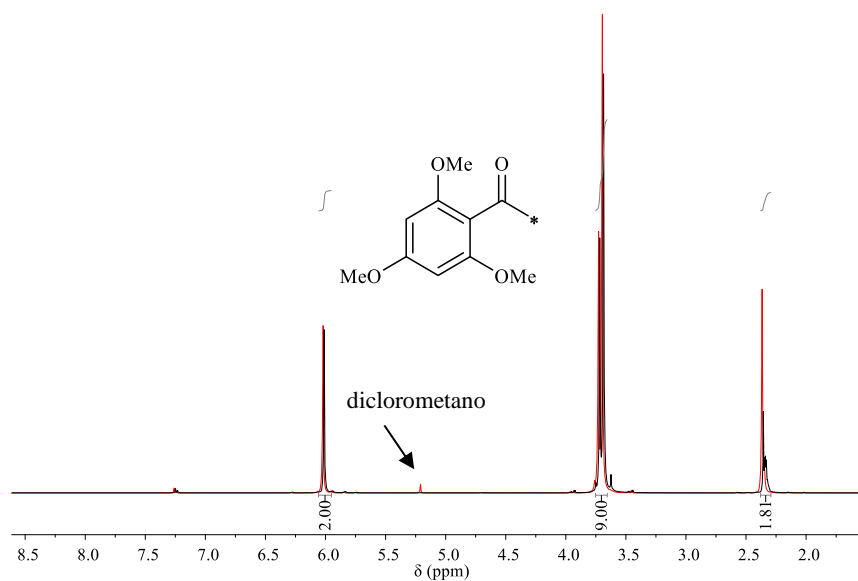


Figura 4. 47 ^1H RMN de la deuteración de 2',4',6'-trimetoxiacetofenona (**9g**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

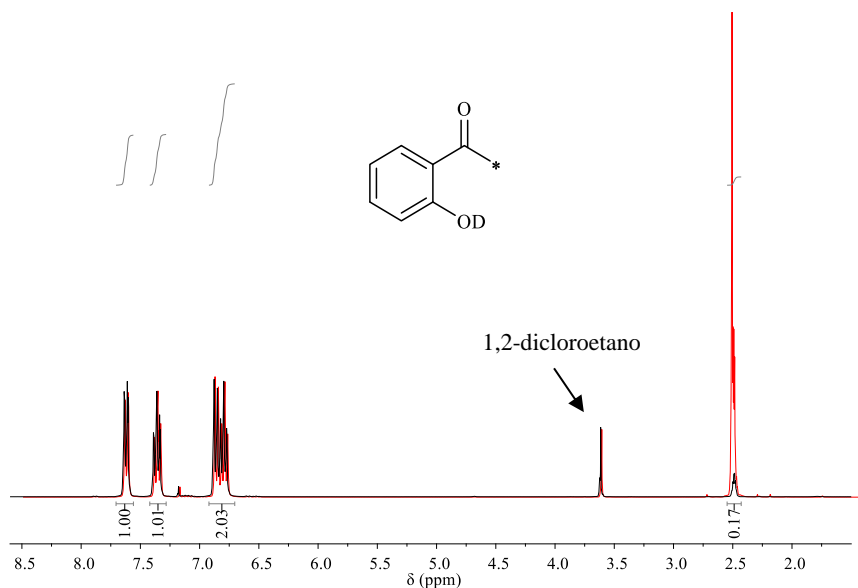


Figura 4. 48 ^1H RMN de la deuteración de 2'-hidroxiacetofenona (**9h**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

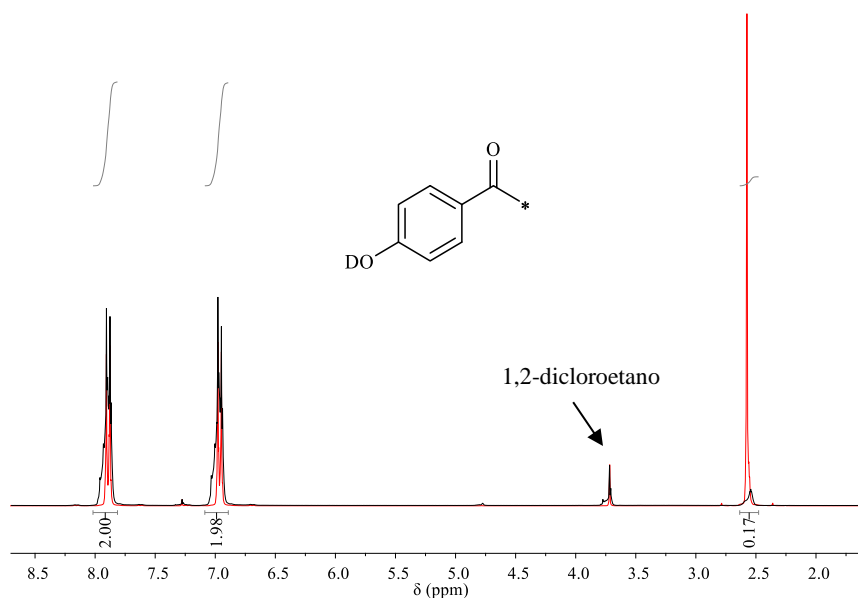


Figura 4. 49 ^1H RMN de la deuteración de 4'-hidroxiacetofenona (**9i**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

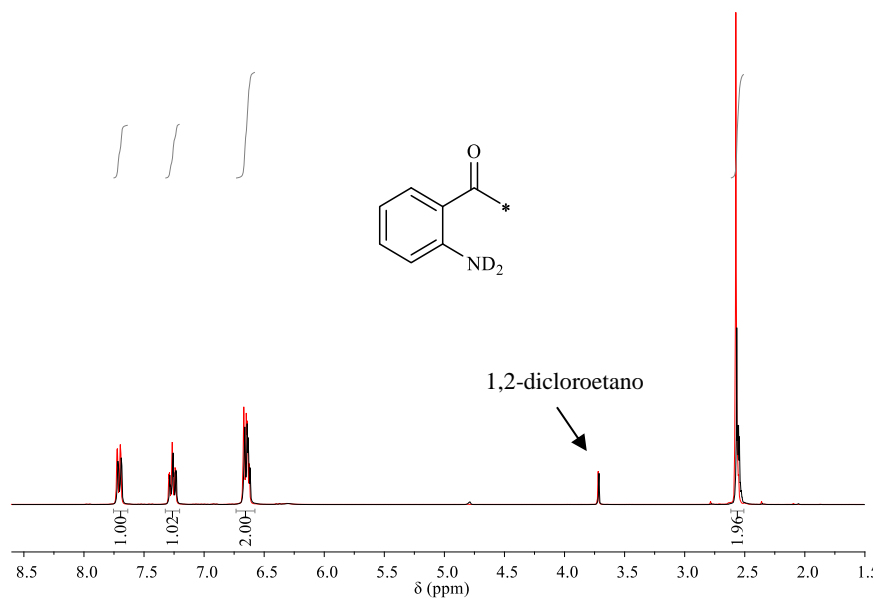


Figura 4.50 ^1H RMN de la deuteración de 2'-aminoacetofenona (**9j**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

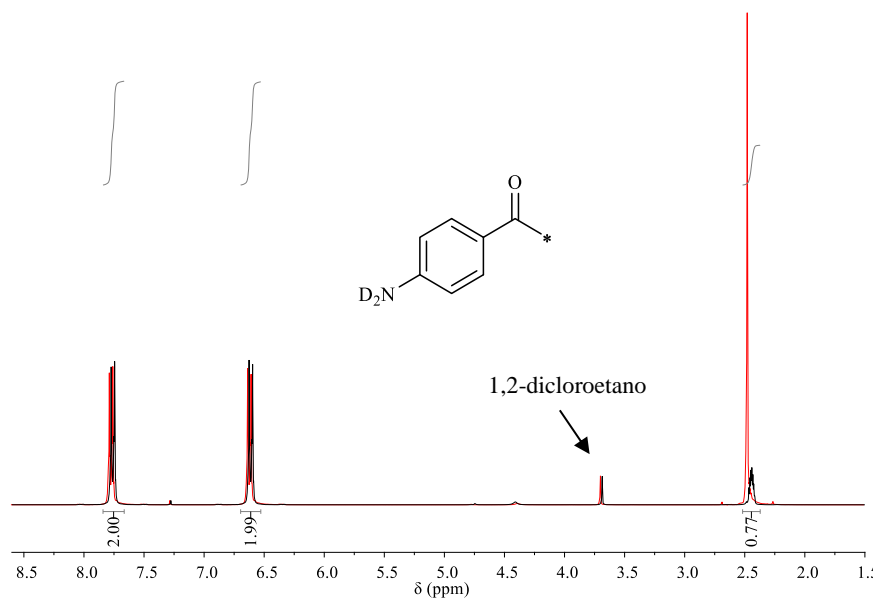


Figura 4.51 ^1H RMN de la deuteración de 4'-aminoacetofenona (**9k**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

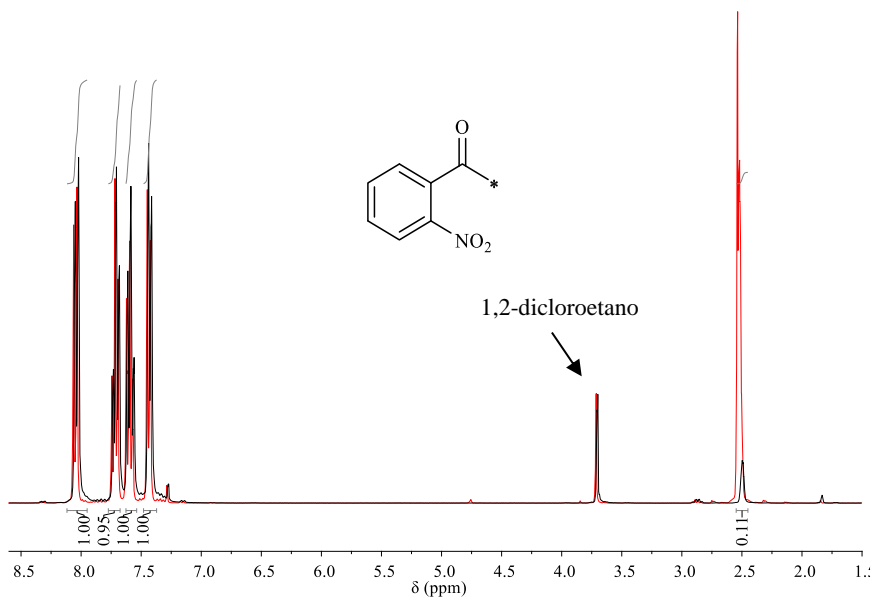


Figura 4. 52 ^1H RMN de la deuteración de 2'-nitroacetofenona (**9l**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

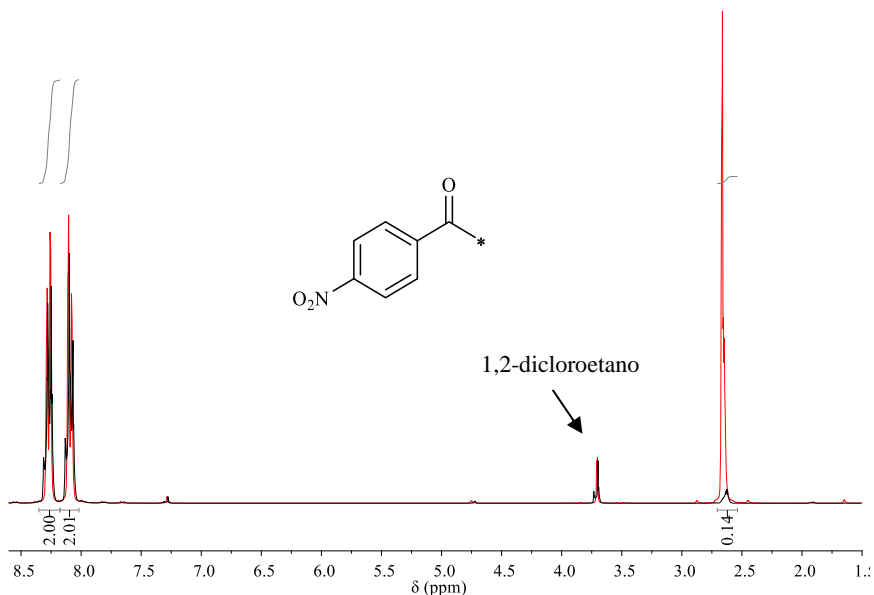


Figura 4. 53 ^1H RMN de la deuteración de 4'-nitroacetofenona (**9m**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

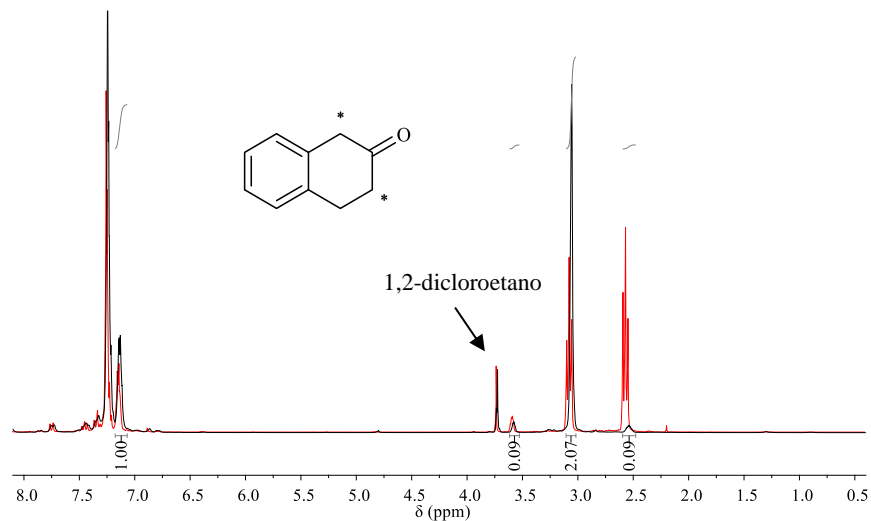


Figura 4. 54 ^1H RMN de la deuteración de β -tetralona (**9n**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

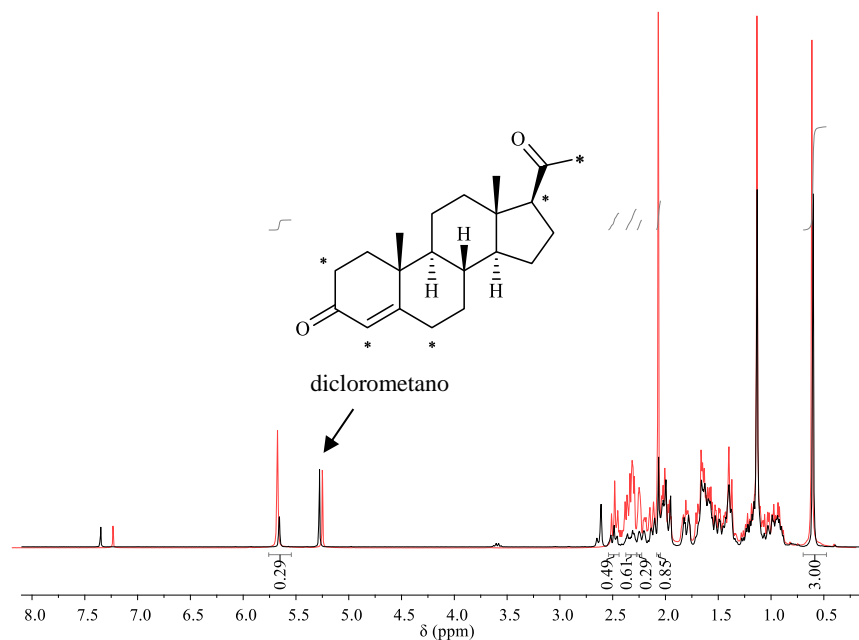


Figura 4. 55 ^1H RMN de la deuteración de progesterona (**10a**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

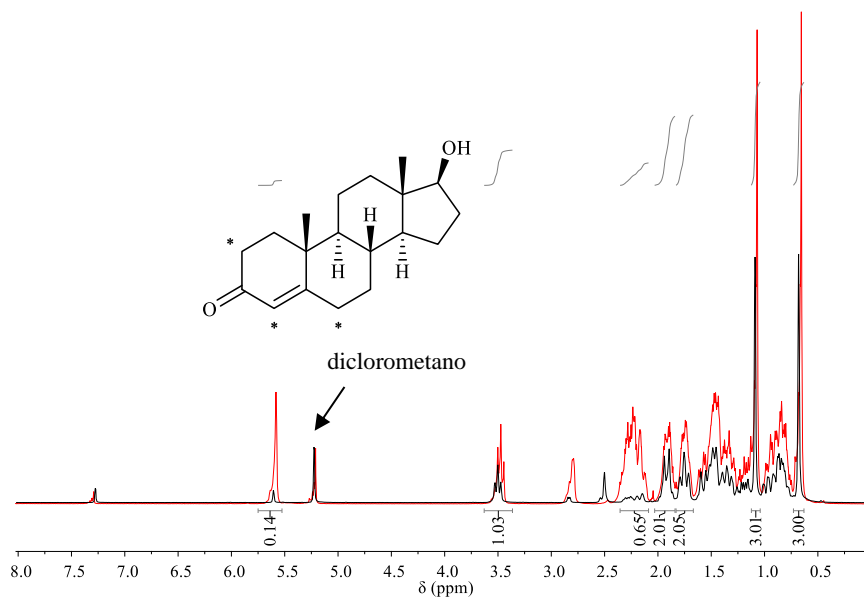


Figura 4. 56 ¹H RMN de la deuteración de testosterona (**10b**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O/DMSO-d₆ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

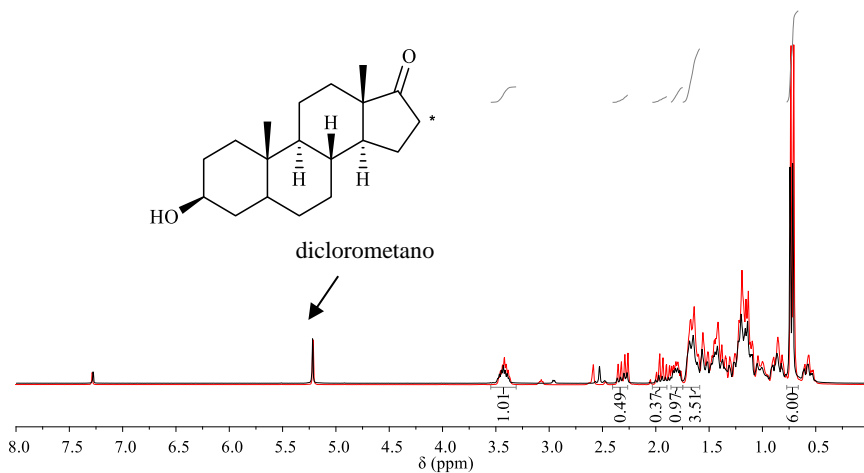


Figura 4. 57 ¹H RMN de la deuteración de *trans*-androsterona (**10c**) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O/DMSO-d₆ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

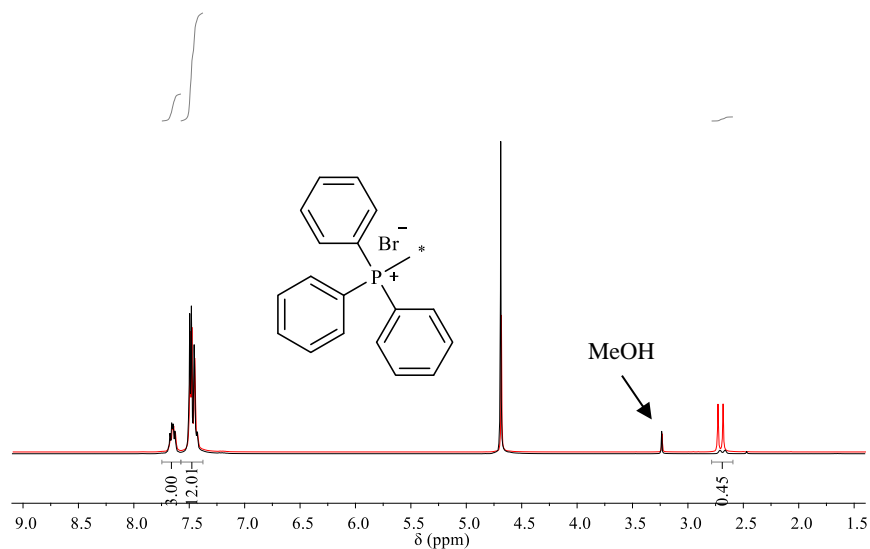


Figura 4. 58 ^1H RMN de la deuteración de bromuro de metiltrifenilfosfonio (**11a**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$ (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

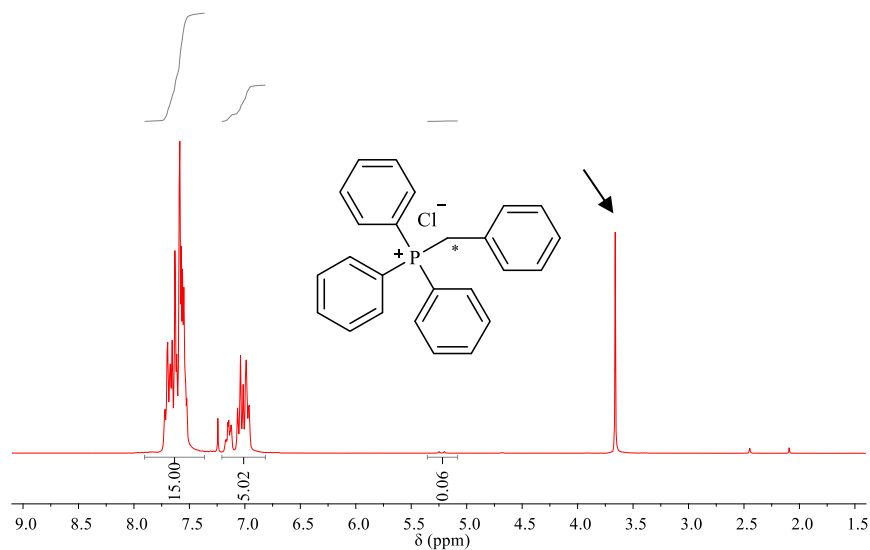


Figura 4. 59 ^1H RMN de la deuteración de cloruro de benciltrifenilfosfonio (**11b**) sin presencia de catalizador (rojo).

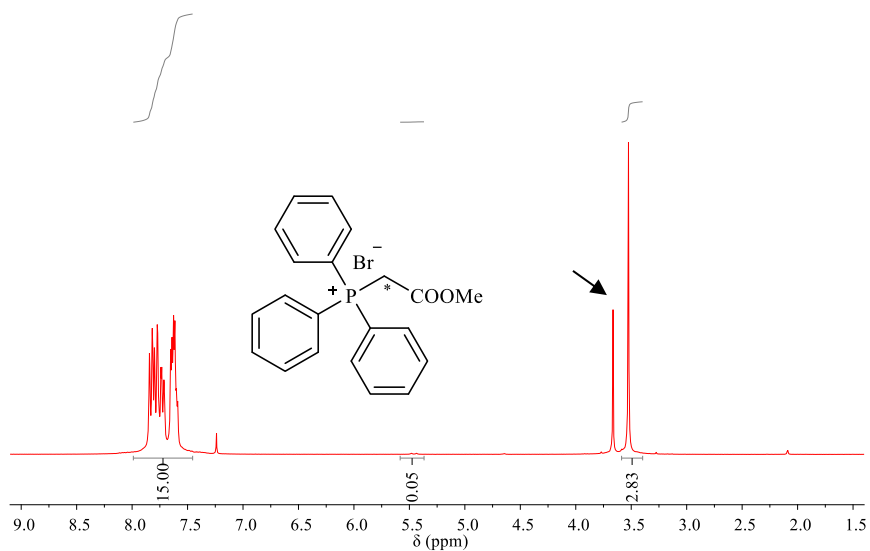


Figura 4. 60 ^1H RMN de la deuteración de bromuro de (metoxicarbonilmetilene)trifenilfosfonio (**11c**) sin presencia de catalizador (rojo).

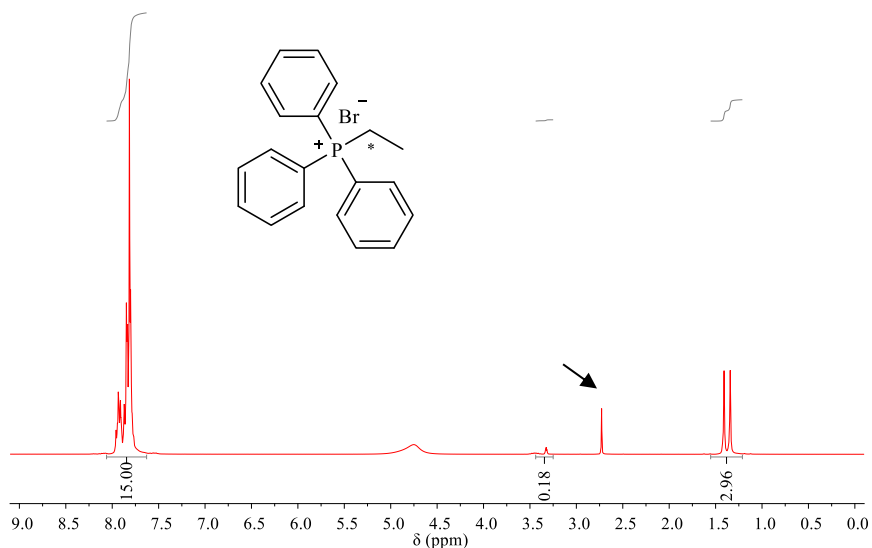


Figura 4. 61 ^1H RMN de la deuteración de bromuro de etiltrifenilfosfonio (**11d**) sin presencia de catalizador (rojo).

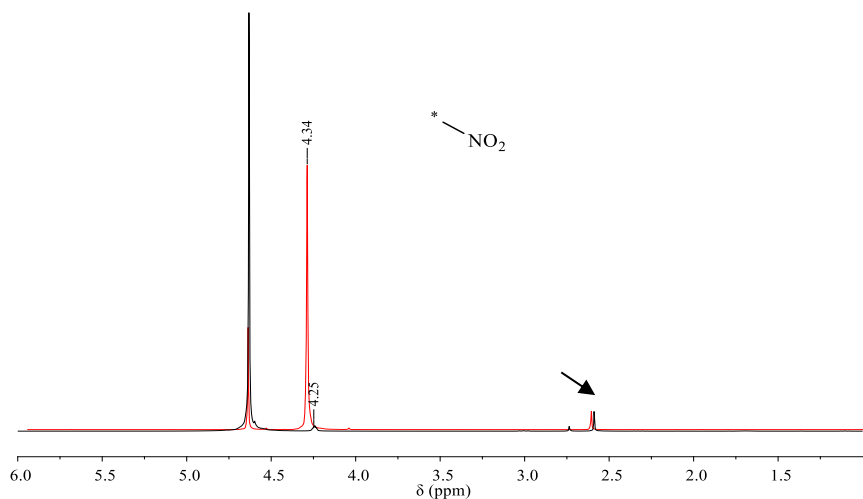


Figura 4. 62 ^1H RMN de la deuteración de nitrometano (**12a**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O (negro) a temperatura ambiente, junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

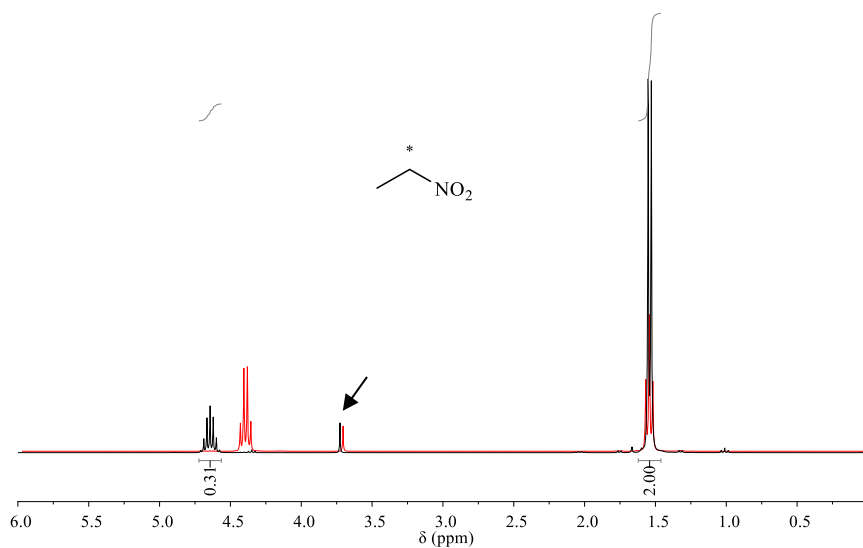


Figura 4. 63 ^1H RMN de la deuteración de nitroetano (**12b**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O (negro) a temperatura ambiente, junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo) a $50\text{ }^\circ\text{C}$.

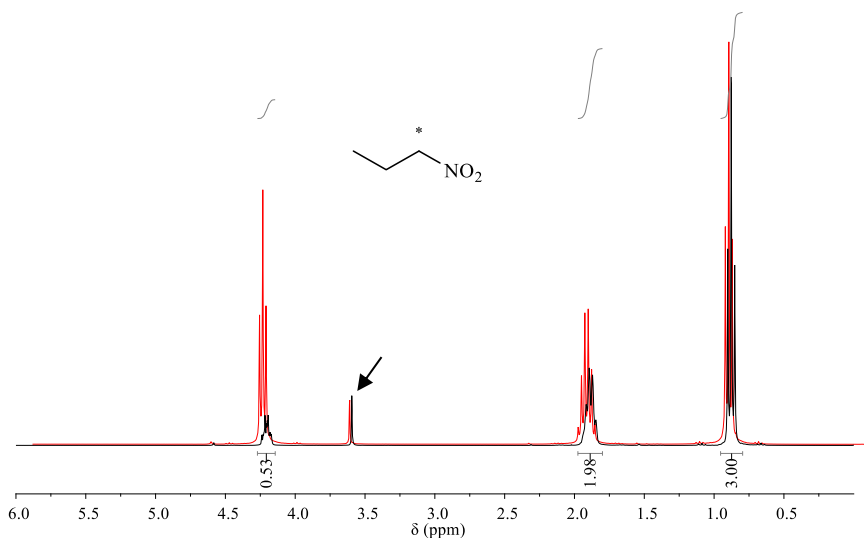


Figura 4. 64 ^1H RMN de la deuteración de 1-nitropropano (**12c**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O (negro) a temperatura ambiente, junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo) a $50\text{ }^\circ\text{C}$.

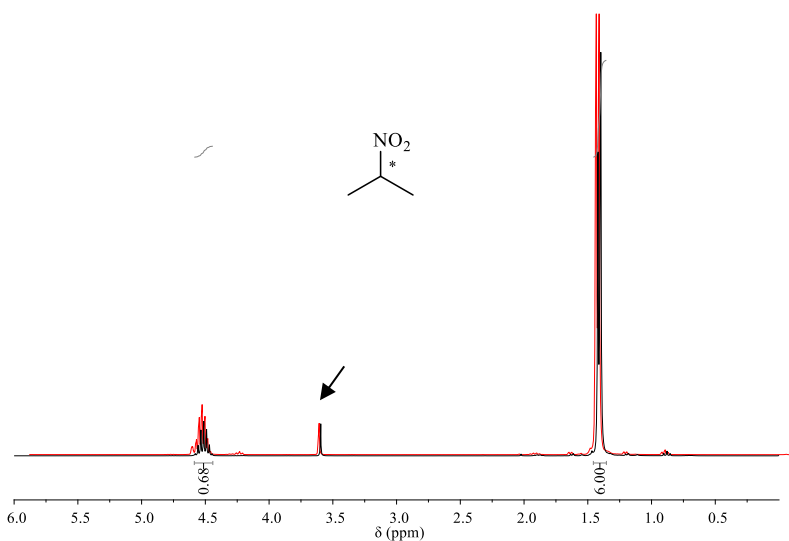


Figura 4. 65 ^1H RMN de la deuteración de 2-nitropropano (**12d**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo) a $50\text{ }^\circ\text{C}$.

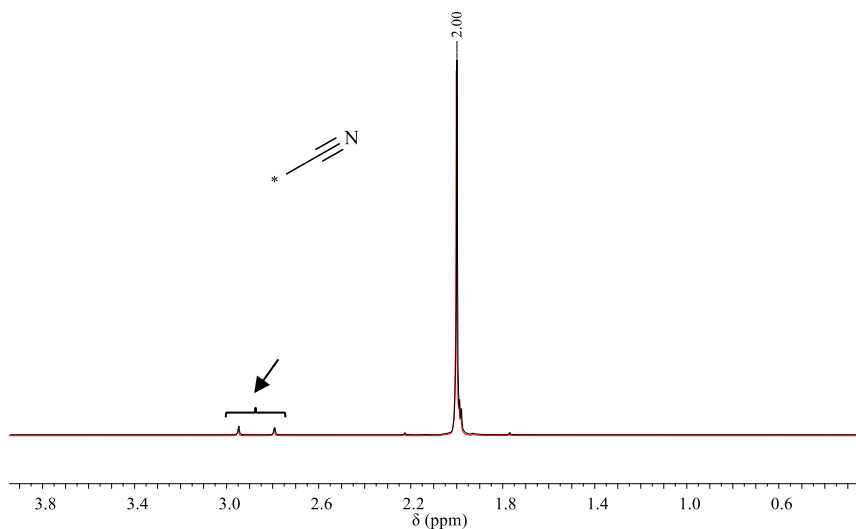


Figura 4. 66 ^1H RMN de la deuteración de acetonitrilo (**13**) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O (negro), junto al de la reacción sin presencia de catalizador (rojo).

4.6.2. Cromatogramas por CG y espectros de fragmentación de masas.

A continuación, se representa el cromatograma obtenido por CG junto a una fracción de espectro de fragmentación de masas correspondiente al ión molecular del sustrato tanto para la deuteración asistida por el catalizador heterogéneo correspondiente como para la reacción en su ausencia.

En los cromatogramas pertinentes se observa la señal del DMSO-d_6 empleado como co-disolvente a 2,7 min. Y en algunos de ellos, también se llega a apreciar la señal del patrón (1,2-dicloroetano) a 2,2 min.

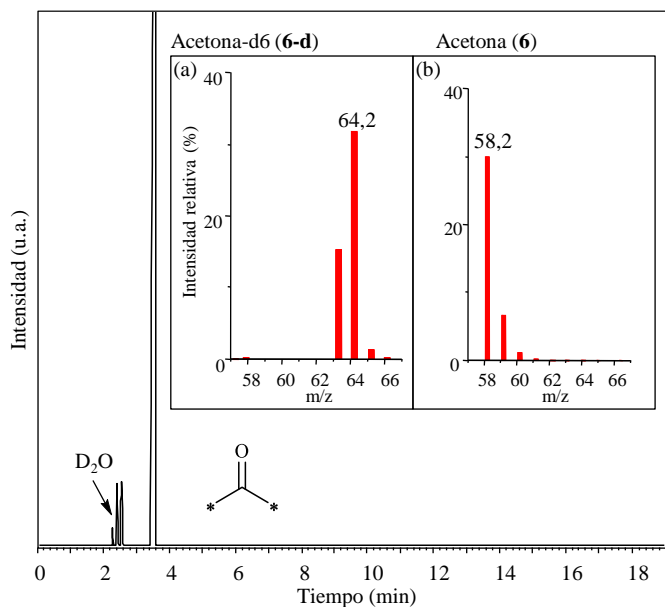


Figura 4. 67 Cromatograma de la deuteración de acetona (**6**; 2,5 min) catalizada por $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

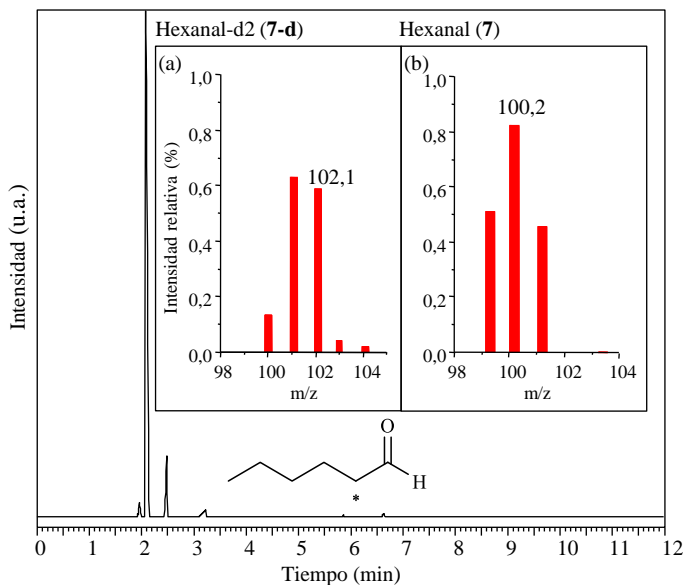


Figura 4. 68 Cromatograma de la deuteración de hexanal (**7**; 2,5 min) catalizada por $SiO_2-(CH_2)_3-NH_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

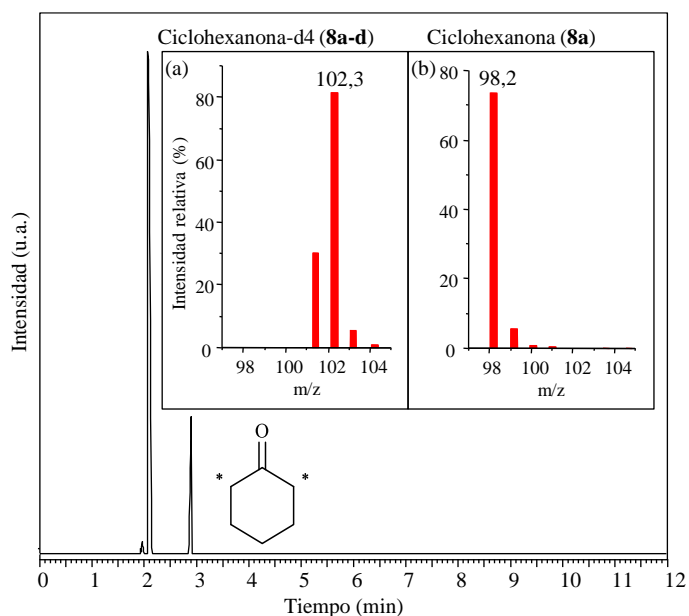


Figura 4. 69 Cromatograma de la deuteración de ciclohexanona (**8a**; 2,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

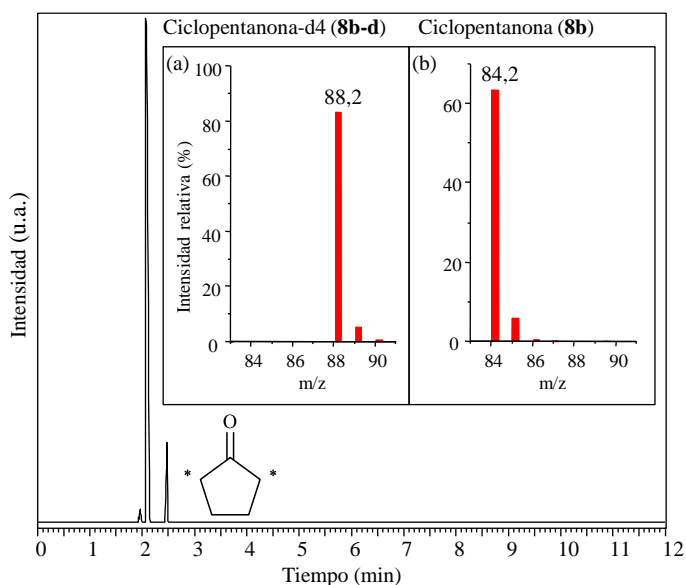


Figura 4. 70 Cromatograma de la deuteración de ciclopentanona (**8b**; 2,5 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) el del blanco (b).

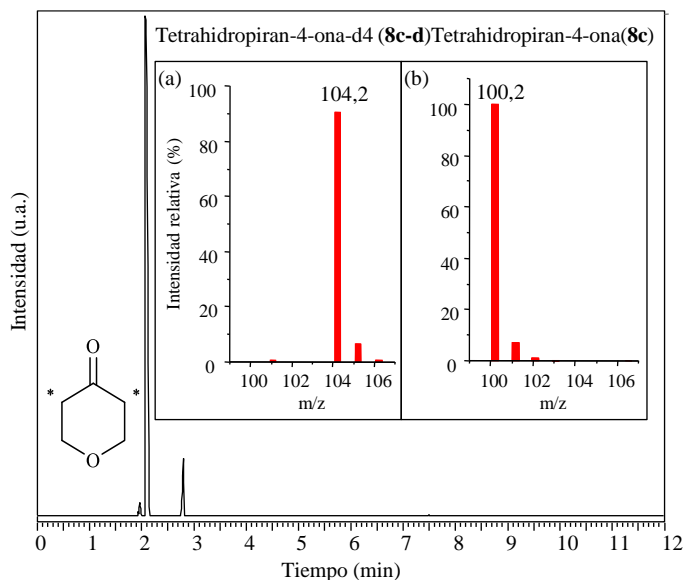


Figura 4. 71 Cromatograma de la deuteración de tetrahidropiran-4-ona (**8c**; 2,8 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

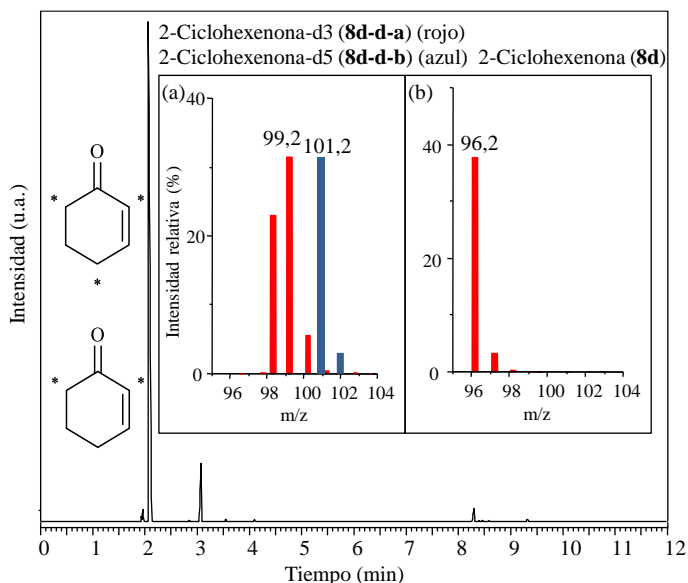


Figura 4. 72 Cromatograma de la deuteración de 2-ciclohexenona (**8d**; 3,0 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

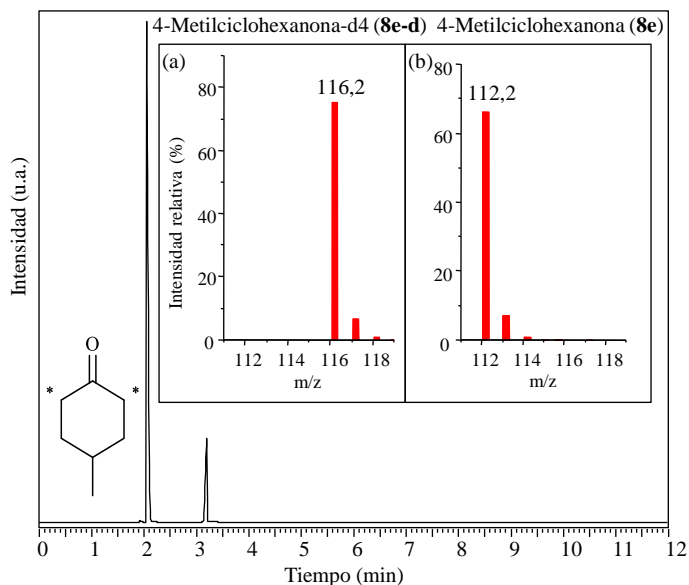


Figura 4. 73 Cromatograma de la deuteración de 4-metilciclohexanona (**8e**; 3,2 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

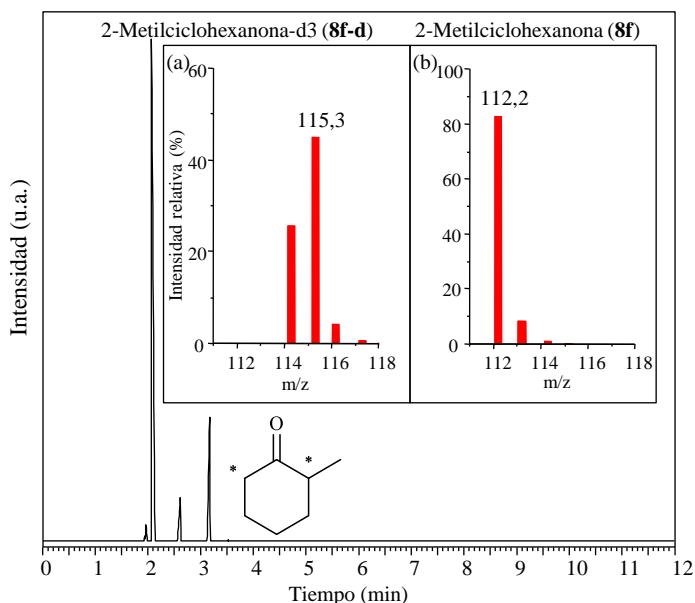


Figura 4. 74 Cromatograma de la deuteración de 2-metilciclohexanona (**8f**; 3,2 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

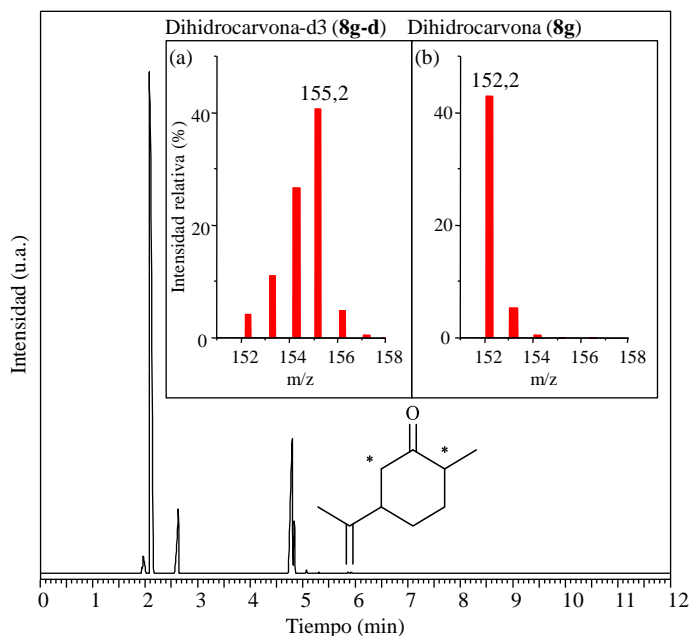


Figura 4. 75 Cromatograma de la deuteración de dihidrocarvona (**8g**; 4,8 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

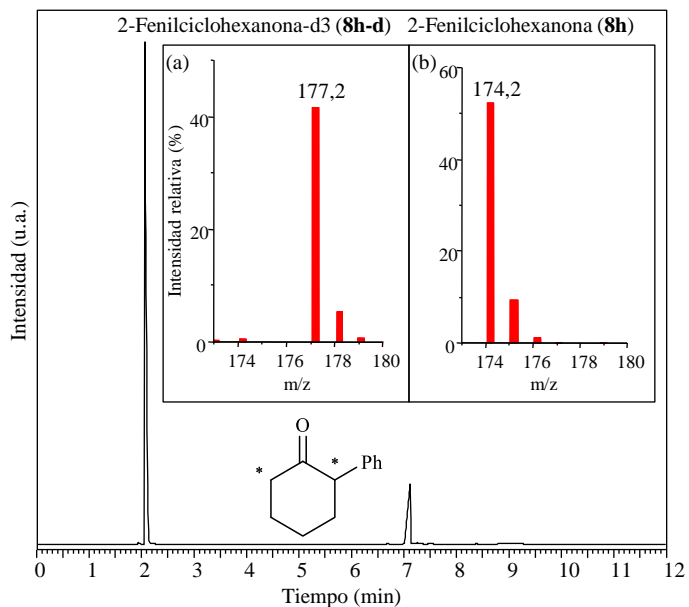


Figura 4. 76 Cromatograma de la deuteración de 2-fenilciclohexanona (**8h**; 7,1 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

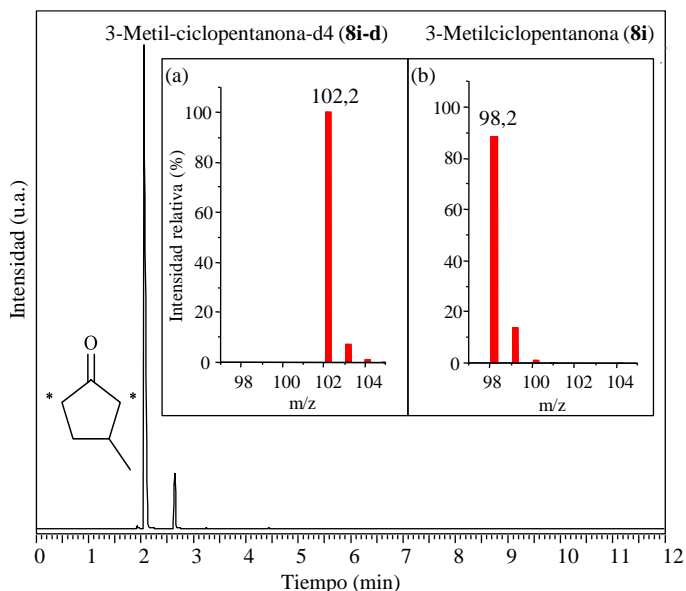


Figura 4. 77 Cromatograma de la deuteración de 3-metilciclopentanona (**8i**; 2,7 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) el del blanco (b).

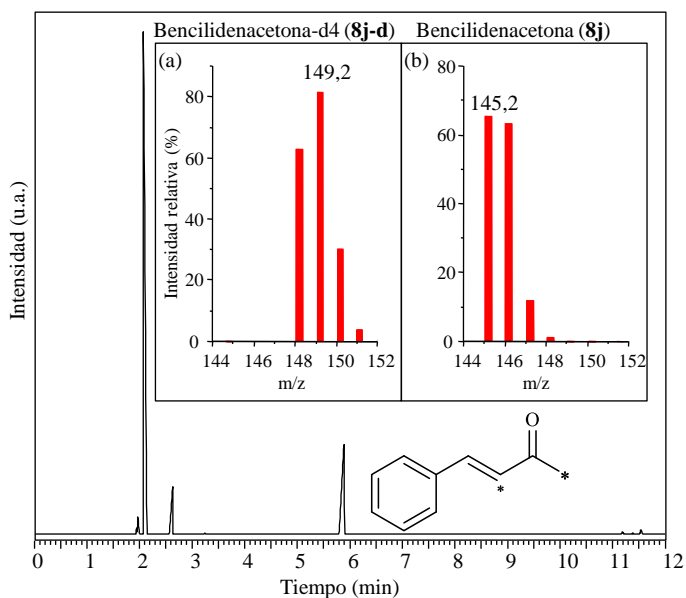


Figura 4. 78 Cromatograma de la deuteración de bencilidenacetona (**8j**; 5,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) el del blanco (b).

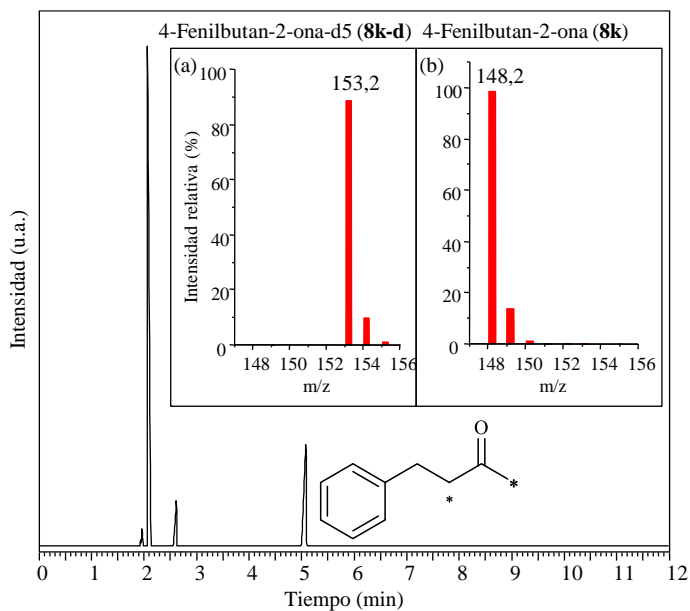


Figura 4. 79 Cromatograma de la deuteración de 4-fenilbutan-2-ona (**8k**; 5,1 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) el del blanco (b).

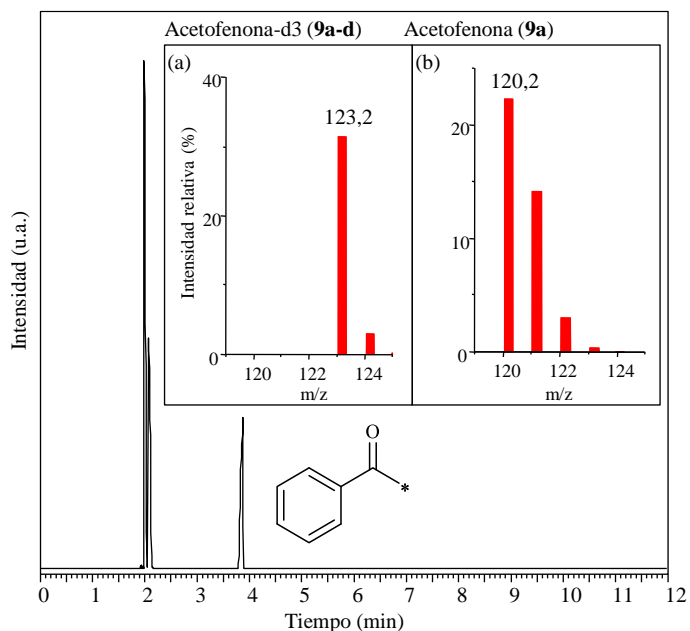


Figura 4. 80 Cromatograma de la deuteración de acetofenona (**9a**; 3,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

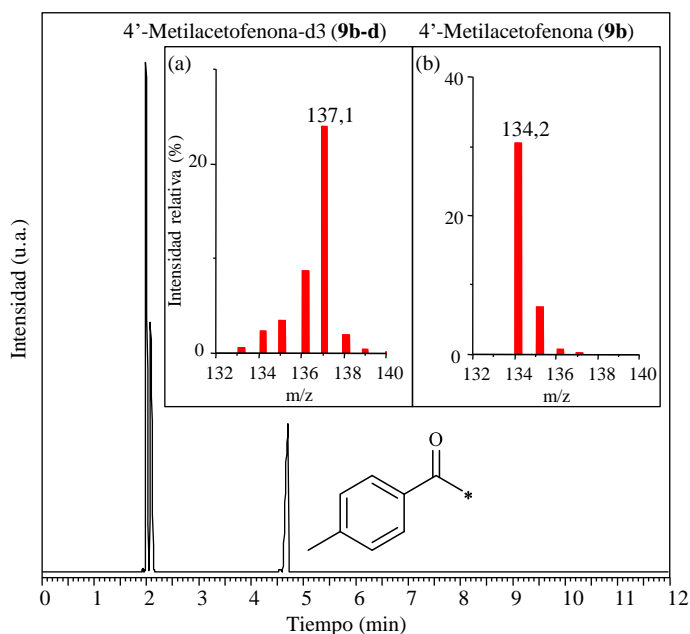


Figura 4. 81 Cromatograma de la deuteración de 4'-metilacetofenona (9b; 4,7 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) el del blanco (b).

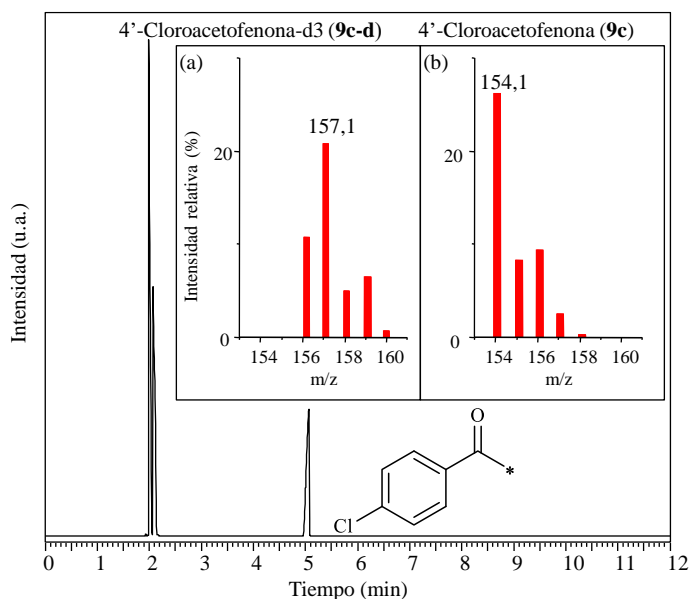


Figura 4. 82 Cromatograma de la deuteración de 4'-cloroacetofenona (9c; 5,0 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

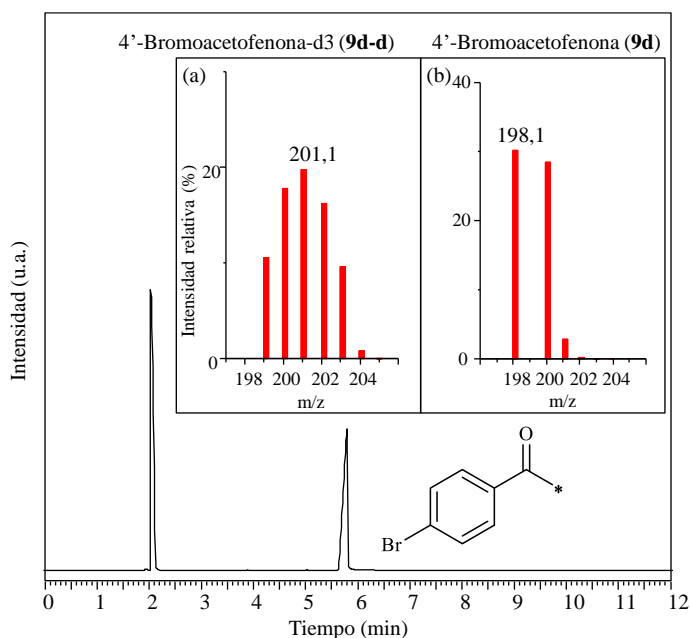


Figura 4. 83 Cromatograma de la deuteración de 4'-bromoacetofenona (**9d**; 5,8 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

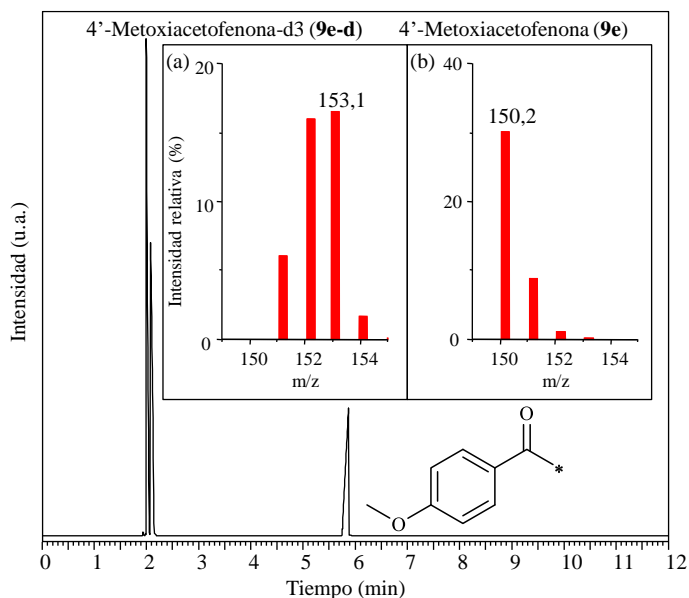


Figura 4. 84 Cromatograma de la deuteración de 4'-metoxiacetofenona (**9e**; 5,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

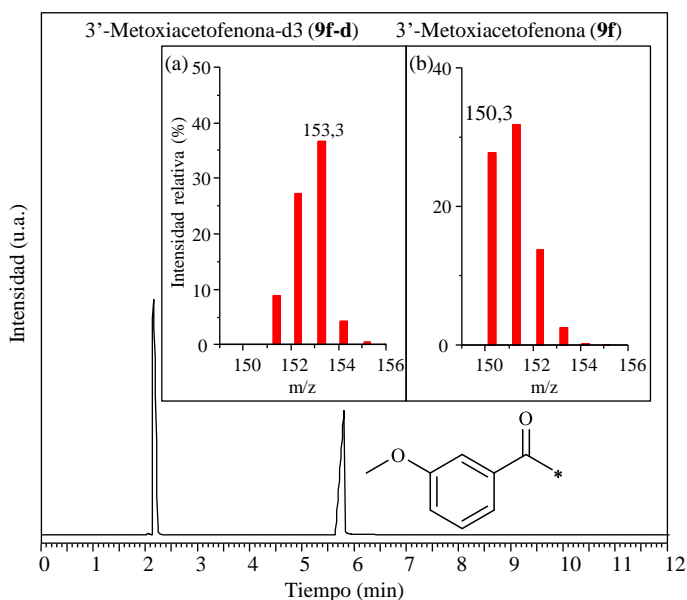


Figura 4. 85 Cromatograma de la deuteración de 3'-metoxiacetofenona (**9f**; 5,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

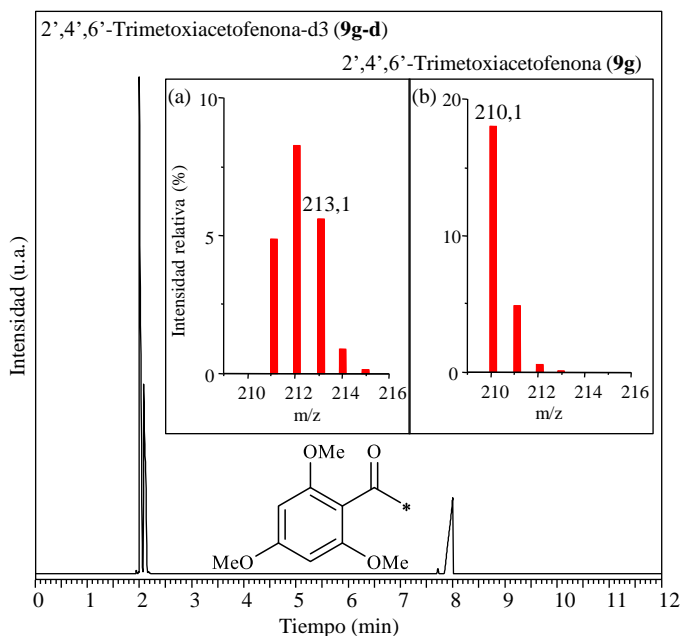


Figura 4. 86 Cromatograma de la deuteración de 2',4',6'-trimetoxiacetofenona (**9g**; 8,0 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

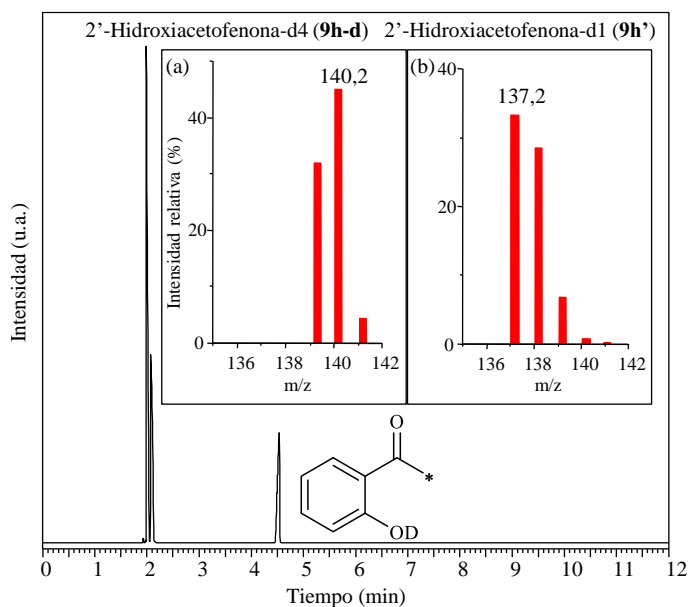


Figura 4. 87 Cromatograma de la deuteración de 2'-hidroxiacetofenona (**9h**; 4,6 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

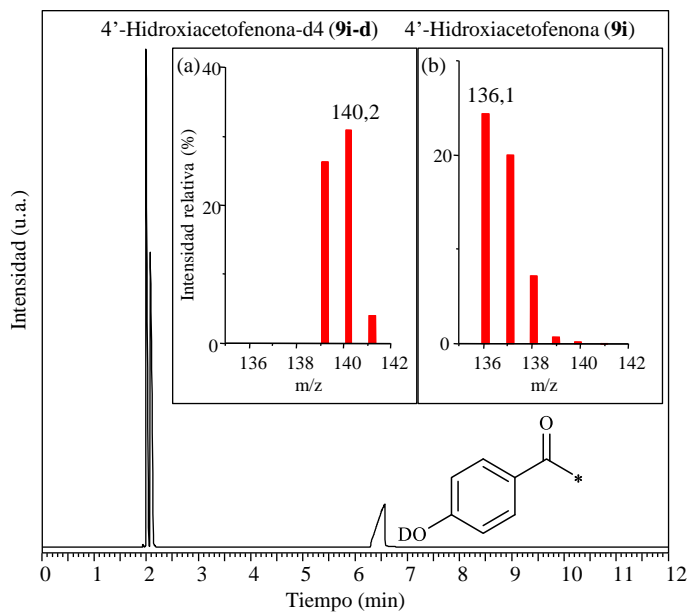


Figura 4. 88 Cromatograma de la deuteración de 4'-hidroxiacetofenona (**9i**; 6,4 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el de blanco (b).

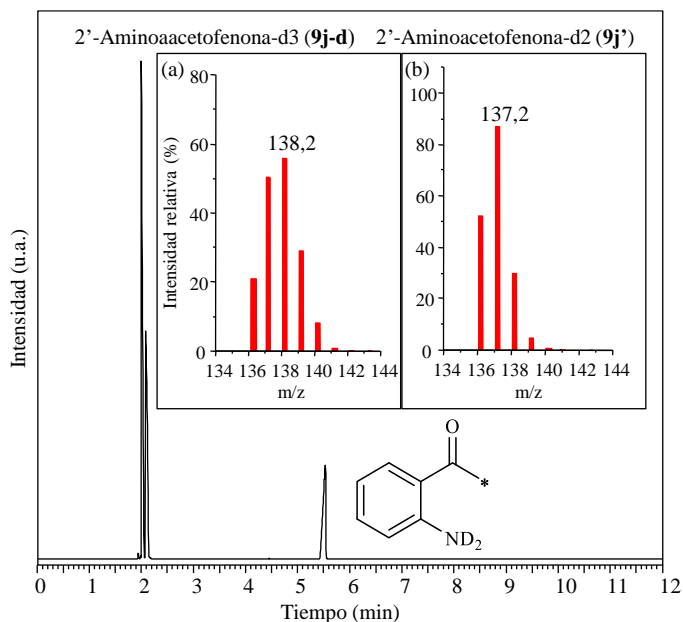


Figura 4. 89 Cromatograma de la deuteración de 2'-aminoacetofenona (**9j**; 5,5 min) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

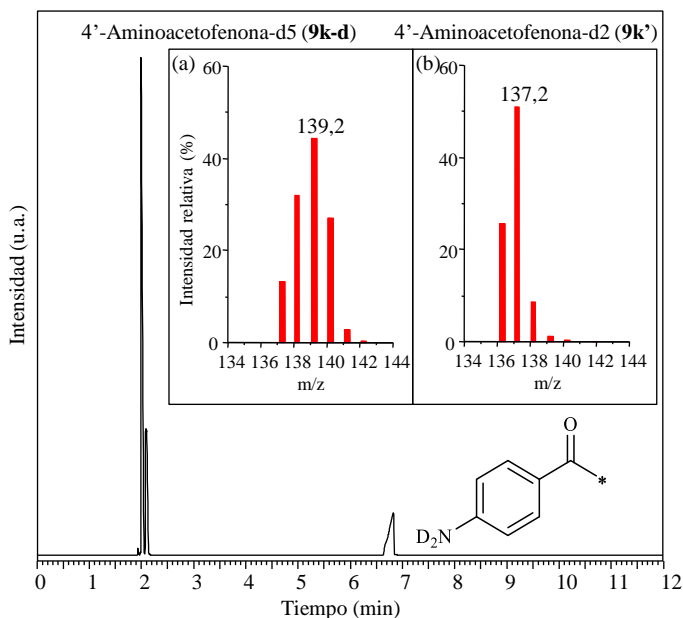


Figura 4. 90 Cromatograma de la deuteración de 4'-aminoacetofenona (**9k**; 6,8 min) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

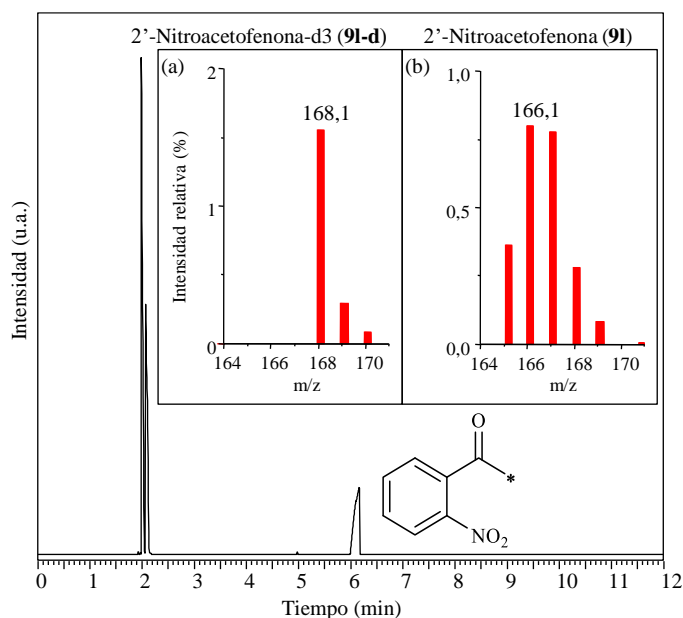


Figura 4. 91 Cromatograma de la deuteración de 2'-nitroacetofenona (**91**; 6,2 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

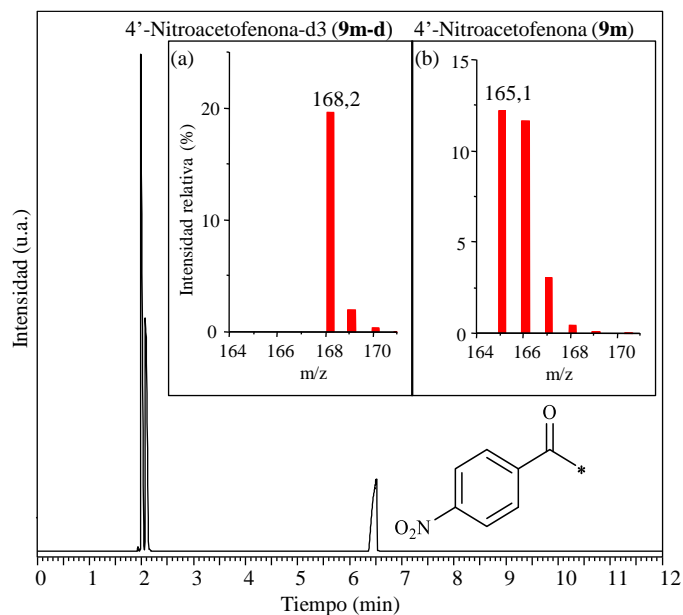


Figura 4. 92 Cromatograma de la deuteración de 4'-nitroacetofenona (**9m**; 6,3 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

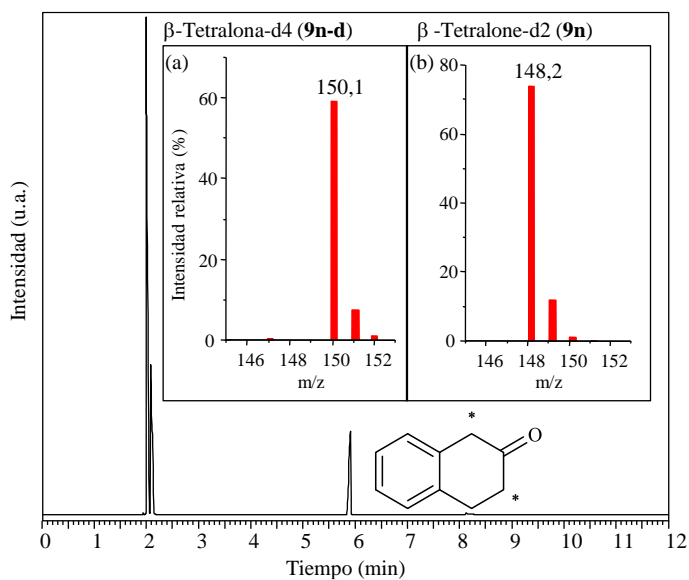


Figura 4. 93 Cromatograma de la deuteración de β -tetralona (**9n**; 5,9 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

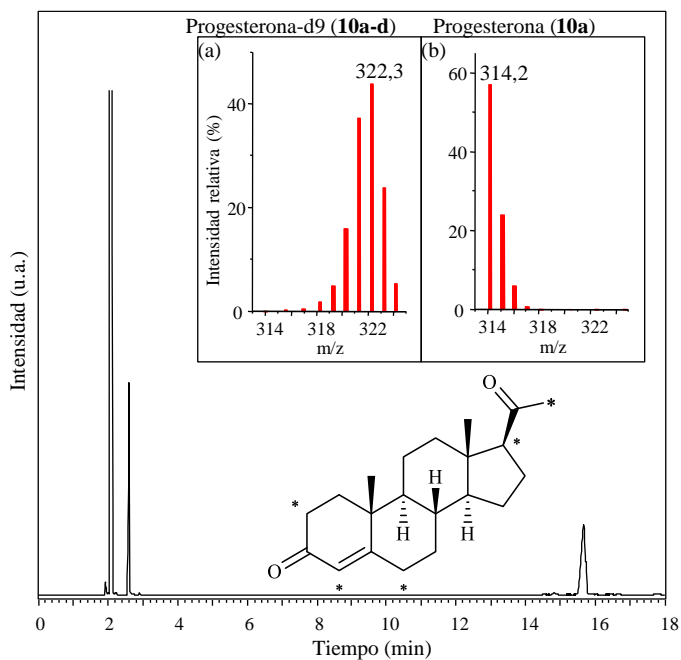


Figura 4. 94 Cromatograma de la deuteración de progesterona (**10a**; 15,8 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

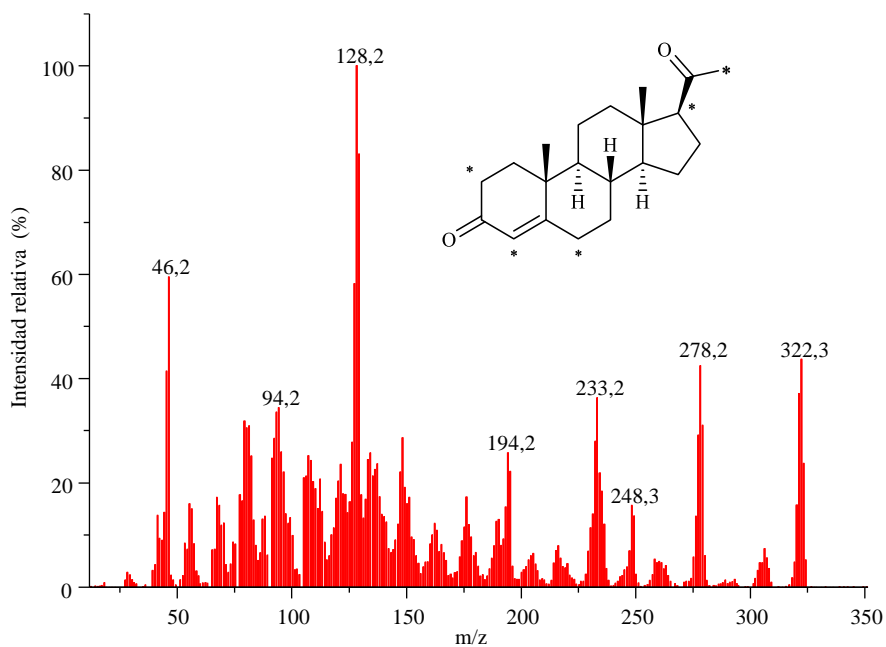


Figura 4. 95 Espectro de CG-MS de la progesterona-d9 (10a-d; 15,8 min del CG Fig. 4.94).

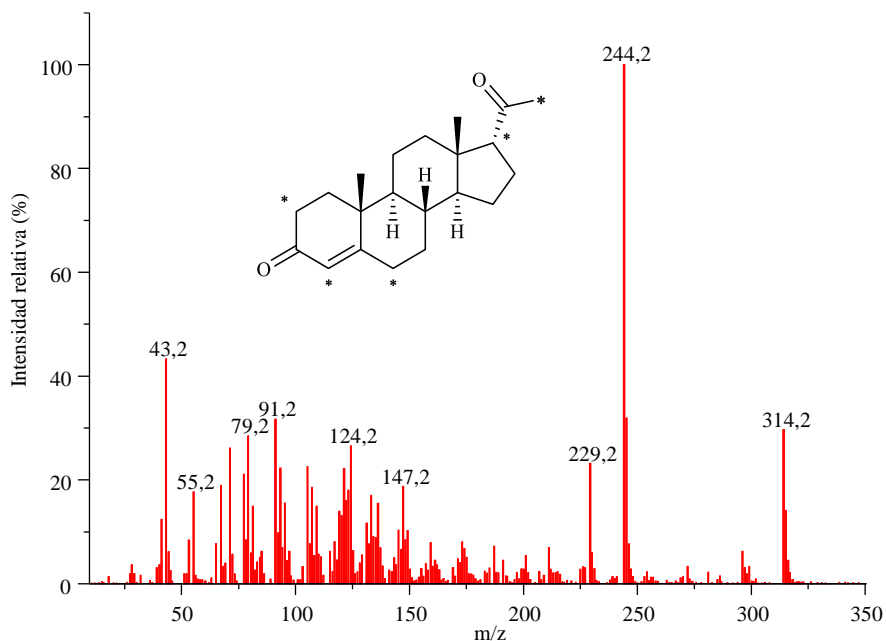


Figura 4. 96 Espectro de CG-MS de la 17-isoprogestrone (14,6 min del CG Fig. 4.94).

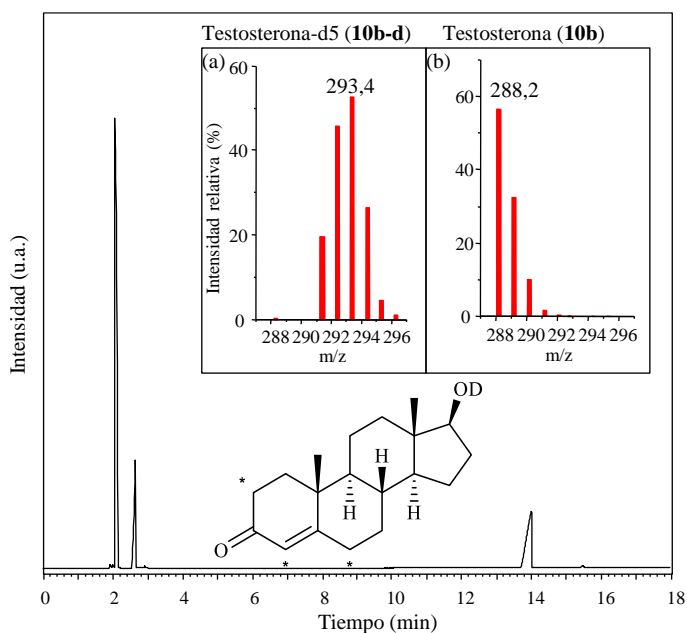


Figura 4. 97 Cromatograma de la deuteración de testosterona (**10b**; 13,8 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ en $\text{D}_2\text{O/DMSO-d}_6$, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

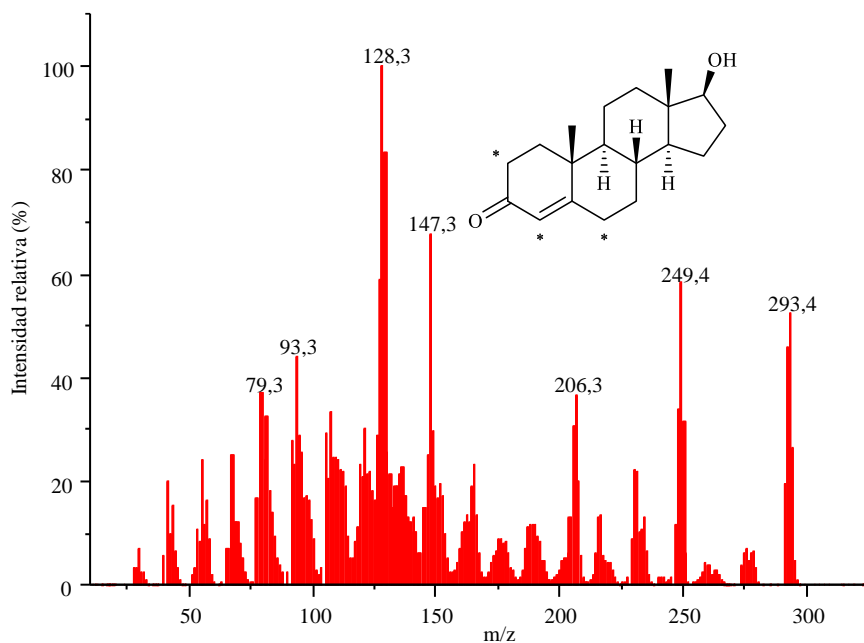


Figura 4. 98 Espectro de CG-MS de la testosterona (**10b-d**; 13,8 min del CG Fig. 4.97).

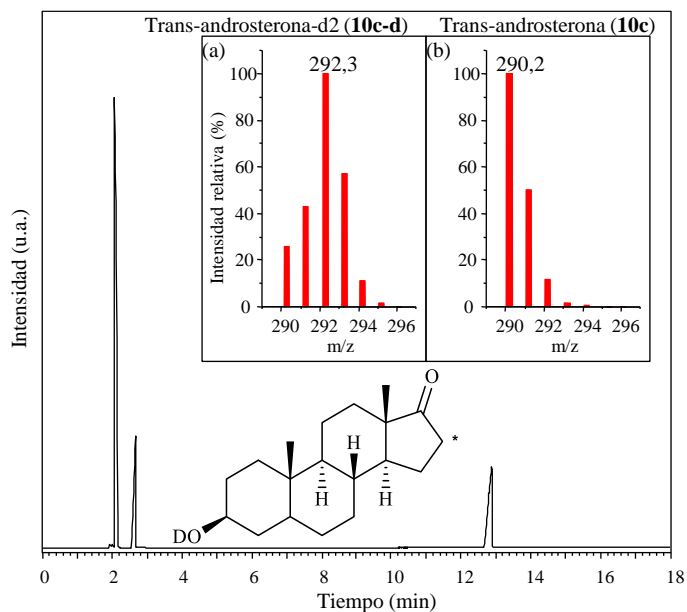


Figura 4. 99 Cromatograma de la deuteración de *trans*-androsterona (**10c**; 12,7 min) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NH₂ en D₂O/DMSO-d₆, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

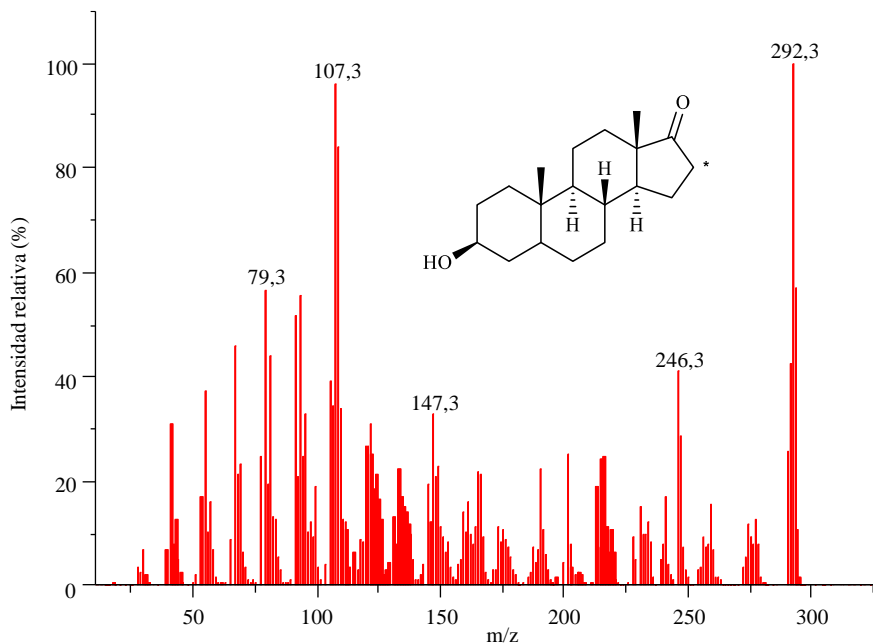


Figura 4. 100 Espectro de CG-MS de la *trans*-androsterona (**10c-d**; 12,7 min del CG Fig. 4.99).

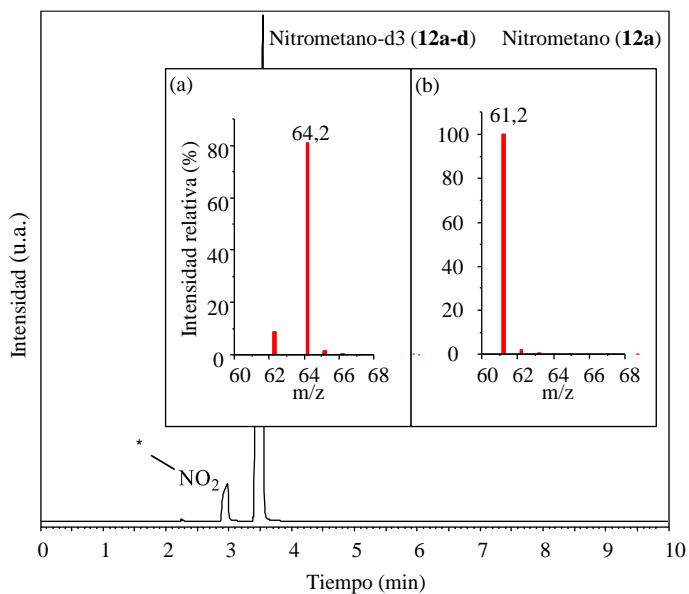


Figura 4. 101 Cromatograma de la deuteración de nitrometano (**12a**; 2,9 min) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NMe₂ en D₂O, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

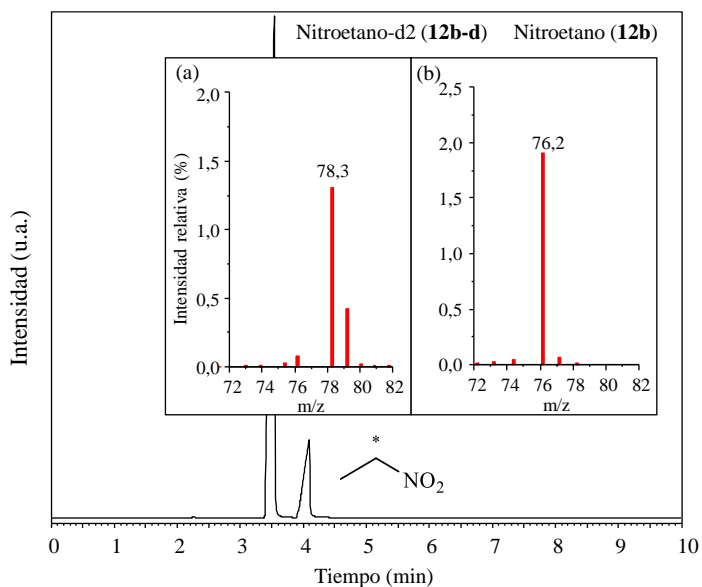


Figura 4. 102 Cromatograma de la deuteración de nitroetano (**12b**; 4,0 min) catalizada por SiO₂-(CH₂)₃-NMe₂ en D₂O, junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

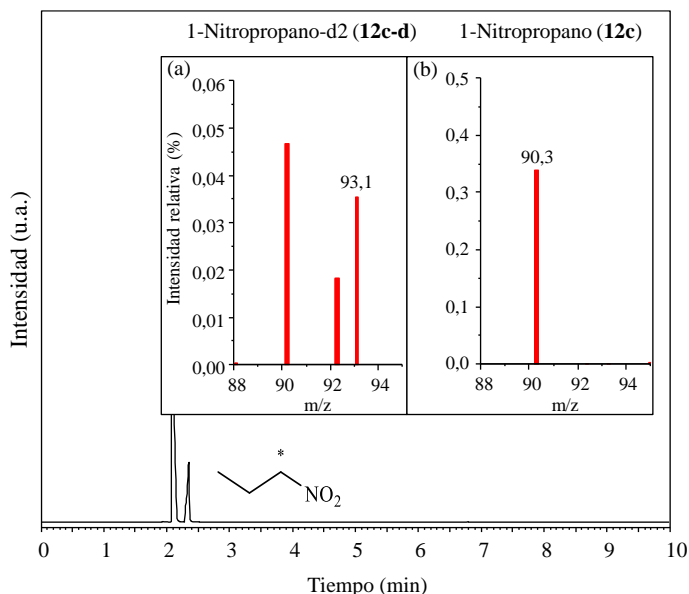


Figura 4. 103 Cromatograma de la deuteración de 1-nitropropano (**12c**; 2,5 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

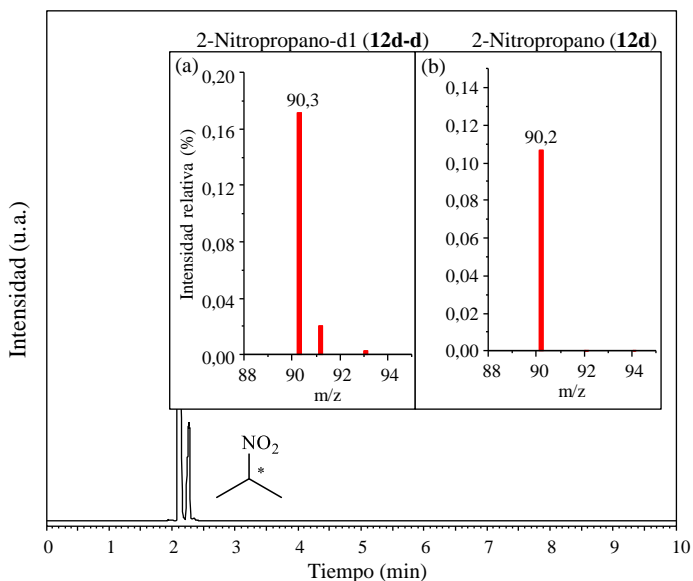


Figura 4. 104 Cromatograma de la deuteración de 1-nitropropano (**12d**; 2,3 min) catalizada por $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$ en D_2O , junto su espectro de CG-MS (a) y el del blanco (b).

4.7. Referencias

1. Urey, H. C., Brickwedde, F. G. & Murphy, G. M. Relative Abundance of ^1H and ^2H in Natural Hydrogen. *Phys. Rev.* **39**, 164 (1932).
2. Lewis, G. N. & Macdonald, R. T. Concentration of H^2 isotope. *J. Chem. Phys.* **1**, 341–344 (1933).
3. Liu, J. & Liu, X. *Deuteride materials*. (2019). Ed. Springer.
4. Eyring, H. The Zero Point Energy and the Separation of Isotopes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **19**, 78–81 (1932).
5. Urey, H. C., Brickwedde, F. G. & Murphy, G. M. A Hydrogen Isotope of Mass 2. *Phys. Rev.* **39**, 164–165 (1931).
6. Urey, H. C., Brickwedde, F. G. & Murphy, G. M. A HYDROGEN ISOTOPE OF MASS 2 AND ITS CONCENTRATION. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **50**, 1–15 (1932).
7. Birge, R. T. & Menzel, D. H. The Relative Abundance of the Oxygen Isotopes, and the Basis of the Atomic Weight System. *Phys. Rev.* **37**, 1669–1671 (1931).
8. Tejada, G., Fernández, J. M., Montero, S., Blume, D. & Toennies, J. P. Raman spectroscopy of small para- H^2 clusters formed in cryogenic free jets. *Phys. Rev. Lett.* **92**, 223401 (2004).
9. Ekinci, Y., Knuth, E. L. & Toennies, J. P. A mass and time-of-flight spectroscopy study of the formation of clusters in free-jet expansions of normal D_2 . *J. Chem. Phys.* **125**, 133409 (2006).
10. Ubbelohde, A. R. Expansion Pressures of Metallic Hydrogen and Deuterium. *Nature* **138**, 845 (1936).
11. Washburn, E. W. & Urey, H. C. Concentration of the H^2 Isotope of Hydrogen by the Fractional Electrolysis of Water. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **18**, 496–498 (1932).
12. Sherif, S. A., Zeytinoglu, N. & Veziroğlu, T. N. Liquid hydrogen: Potential, problems, and a proposed research program. *Int. J. Hydrogen Energy* **22**, 683–688 (1997).
13. Thomas, K. M. Adsorption and desorption of hydrogen on metal–organic framework materials for storage applications: Comparison with other nanoporous materials. *Dalt. Trans.* 1487–1505 (2009).
14. Krkljus, I. & Hirscher, M. Characterization of hydrogen/deuterium adsorption sites in nanoporous Cu-BTC by low-temperature thermal-desorption mass spectroscopy. *Microporous Mesoporous Mater.* **142**, 725–729 (2011).
15. Friebe, S. *et al.* Deuterium/hydrogen permeation through different molecular sieve membranes: ZIF, LDH, zeolite. *Microporous Mesoporous Mater.* **216**, 127–132 (2014).

16. Ingold, E. H., Ingold, C. K., Whithaker, H. & Whytlaw-Gray, R. Preparation of Protium Oxide and Determination of the Proportion of Deuterium in the Hydrogen of Normal Water. *Nature* **134**, 661 (1934).
17. Christiansen, W. N., Crabtree, R. W. & Laby, T. H. Density of light water: Ratio of deuterium to hydrogen in rain-water. *Nature* **135**, 870 (1935).
18. Washburn, E. W. & Smith, E. R. The isotopic fractionation of water by distillation and by adsorption. *J. Chem. Phys.* **1**, 426 (1933).
19. Lamprecht, J. A. N., Schroeter, D. & Paweletz, N. Derangement of microtubule arrays in interphase and mitotic PtK₂ cells treated with deuterium oxide (heavy water). *J. Cell Sci.* **98**, 463–473 (1991).
20. Sailer, B. L., Nastasi, A. J., Valdez, J. G., Steinkamp, J. A. & Crissman, H. A. Differential effects of deuterium oxide on the fluorescence lifetimes and intensities of dyes with different modes of binding to DNA. *J. Histochem. Cytochem.* **45**, 165–175 (1997).
21. Rowning, B. A. *et al.* Microtubule-mediated transport of organelles and localization of β -catenin to the future dorsal side of *Xenopus* eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 1224–1229 (1997).
22. Iijima, M. *et al.* Visualization of lateral water transport pathways in soybean by a time of flight-secondary ion mass spectrometry cryo-system. *J. Exp. Bot.* **62**, 2179–2188 (2011).
23. Wiberg, K. B. The Deuterium Isotope Effect. *Chem. Rev.* **55**, 713–743 (1955).
24. Bartell, L. S., Roth, E. A., Hollowell, C. D., Kuchitsu, K. & Young, J. E. Electron-diffraction study of the structures of C₂H₄ and C₂D₄. *J. Chem. Phys.* **42**, 2683–2686 (1965).
25. Atzrodt, J., Derdau, V., Fey, T. & Zimmermann, J. The renaissance of H/D exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**, 7744–7765 (2007).
26. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. C-H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **57**, 3022–3047 (2018).
27. Li, J., Suppiah, S. & Kutchcoskie, K. US2005181938A1 Wetproofed catalysts for hydrogen isotope exchange. (2005).
28. Mao, J. *et al.* WO2005050196A1 Method Of Confirming Hydrogen/Deuterium Exchange In Constructions Of Biological Samples And Determining The Percentage Of Deuterium In Biological Samples. (2004).
29. Xiaoning, D. *et al.* CN106542982A Preparation method of stable isotope deuterium labeled acetone. (2012).
30. Acebal, R. Hydrogen Fluoride vs Deuterium Fluoride Space-Based Laser Performance Comparison. *AIAA J.* **36**, 416–419 (1998).

31. Wilson, G., Graves, B. R., Patterson, S. P. & Wank, R. H. Deuterium fluoride laser technology and demonstrators. *Proc. SPIE* **5414**, 41–51 (2004).
32. Waltham, C. An Early History of Heavy Water. *Hist. Philos. Phys.* 1–28 (2002).
33. Filer, C. N. Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds. Volume 7. Proceedings of the Seventh International Symposium. *J. Med. Chem.* **44**, 4741–4742 (2001).
34. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. Deuterium- and Tritium-Labelled Compounds : Applications in the Life Sciences. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **57**, 1758–1784 (2018).
35. Gerstein, S. S. & Ponomarev, L. P. MESON CATALYSIS OF NUCLEAR FUSION IN A MIXTURE OF DEUTERIUM AND TRITIUM. *Phys. Lett. B* **72B**, 80–82 (1977).
36. Liu, M. *et al.* Barely porous organic cages for hydrogen isotope separation. *Science* (80-.). **366**, 613–620 (2019).
37. Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Hf-based Metal-Organic Frameworks as acid-base catalysts for the transformation of biomass-derived furanic compounds into chemicals. *Green Chem.* **20**, 3081–3091 (2018).
38. Cavanagh, B. & Raper, H. S. Deuterium as an Indicator in Far Metabolism. *Nature* 233–234 (1936).
39. Lemaster, D. M. Deuterium labelling in NMR structural analysis of larger proteins. *Q. Rev. Biophys.* **23**, 133–174 (1990).
40. De Riva, A., Deery, M. J., McDonald, S., Lund, T. & Busch, R. Measurement of protein synthesis using heavy water labeling and peptide mass spectrometry: Discrimination between major histocompatibility complex allotypes. *Anal. Biochem.* **403**, 1–12 (2010).
41. Pirali, T., Serafini, M., Cargnin, S. & Genazzani, A. A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **62**, 5276–5297 (2019).
42. Mutlib, A. E. *et al.* The species-dependent metabolism of Efavirenz produces a nephrotoxic glutathione conjugate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **169**, 102–113 (2000).
43. Tang, X. *et al.* Quantitative analyses of CTP-499 and five major metabolites by core-structure analysis. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **963**, 1–9 (2014).
44. Maltais, F. *et al.* In vitro and in vivo isotope effects with hepatitis C protease inhibitors: Enhanced plasma exposure of deuterated telaprevir versus telaprevir in rats. *J. Med. Chem.* **52**, 7993–8001 (2009).
45. Hobson, K. A., Van Wilgenburg, S. L., Wassenaar, L. I. & Larson, K. Linking hydrogen (δ 2h) isotopes in feathers and precipitation: Sources of variance and

- consequences for assignment to isoscapes. *PLoS One* **7**, 1–9 (2012).
46. DANSGAARD, W. The Abundance of O¹⁸ in Atmospheric Water and Water Vapour. *Tellus* **5**, 461–469 (1953).
 47. Junk, T. & Catallo, W. J. Hydrogen isotope exchange reactions involving C-H (D, T) bonds. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 404–406 (1997).
 48. Morse, A. T. & Leitch, L. C. Organic Deuterium Compounds. XX. Synthesis of the Deuterated Propadienes. *J. Org. Chem.* **23**, 990–994 (1958).
 49. Hunziker, H., Good, W., Meyer, R. & Günthard, H. H. Neue Synthese von Aceton-d₆. *Helv. Chim. Acta* **45**, 59–62 (1962).
 50. Neubert, M. E. Synthesis of Some Deuterated Aromatic Mesomorphic Compounds Used in Broad-Line ²H-NMR Studies. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **129**, 327–373 (1985).
 51. Nairoukh, Z., Avnir, D. & Blum, J. Acid-catalyzed hydration of alkynes in aqueous microemulsions. *ChemSusChem* **6**, 430–432 (2013).
 52. Lee, K. Y., Na, J. E., Lee, M. J. & Kim, J. N. Synthesis of deuterium labeled compounds by KCN-assisted hydrolysis of phosphonium salts. *Tetrahedron Lett.* **45**, 5977–5981 (2004).
 53. Pearson, R. G. & Dillon, R. L. Rates of Ionization of Pseudo Acids. IV. Relation between Rates and Equilibria. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2439–2443 (1953).
 54. Edlund, U. & Bergson, G. Enamines from 1-Methyl-2-indanone. *Acta Chemica Scandinavica* **25**, 3625–3633 (1971).
 55. Ryberg, P. & Matsson, O. The mechanism of base-promoted HF elimination from 4-fluoro-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one is E1cB. Evidence from double isotopic fractionation experiments. *J. Org. Chem.* **67**, 811–814 (2002).
 56. Berthelette, C. & Scheiget, J. Base-catalyzed deuterium and tritium labelling of 1-biphenyl-4-ylpropane-1, 2-dione and deuteration of aryl methyl ketones. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **47**, 891–894 (2004).
 57. Lockley, W. J. S. & Heys, J. R. Metal-catalysed hydrogen isotope exchange labelling: A brief overview. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **53**, 635–644 (2010).
 58. Paulsen, P. J. & Cooke, W. D. Preparation of Deuterated Solvents for Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry. *Anal. Chem.* **35**, 1560 (1963).
 59. Jonas, C. & Möbius, G. Hochanreicherung von D₂O und NMR-Lösungsmitteln auf $\geq 99,95$ At.% Deuterium. *Isot. Environ. Heal. Stud.* **23**, 245–248 (1987).
 60. Baumann, W. Adsorption structures and mechanisms of hydrogen-deuterium exchange reactions of compounds with acidic protons. *J. Mol. Catal.* **69**, 117–127 (1991).
 61. Baumaun, W., Lippert, S. & Thomke, K. Adsorption structures and mechanisms of hydrogen/deuterium exchange reactions of alcohols over oxidic catalysts. *J. Mol.*

- Catal.* **68**, 33–43 (1991).
62. Shiner, V. J. & Cross, S. The Effects of Deuterium Substitution on the Rates of Organic Reactions. V. Hydrolysis of α -Deutero Ketals. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3599–3602 (1957).
 63. Streitwieser, A., Jagow, R. H., Fahey, R. C. & Suzuki, S. Kinetic Isotope Effects in the Acetolyses of Deuterated Cyclopentyl Tosylates. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2326–2332 (1958).
 64. Lompa-Krzymien, L. & Leitch, L. C. Synthesis of Some symmetrically deuterated cyclohexanones. *J. Labelled Compd.* **9**, 331–338 (1973).
 65. Yao, J. & Ronald, F. E. Deuteration of Extremely Weak Organic Acids by Enhanced Acid-Base Reactivity in Supercritical Deuterioxide Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 11229–11233 (1994).
 66. Sabot, C., Kumar, K. A., Antheaume, C. & Mioskowski, C. Triazabicyclodecene: An effective isotope exchange catalyst in CDCl₃. *J. Org. Chem.* **72**, 5001–5004 (2007).
 67. Zhan, M., Zhang, T., Huang, H., Xie, Y. & Chen, Y. A simple method for α -position deuterated carbonyl compounds with pyrrolidine as catalyst. *J. Label Compd. Radiopharm* **57**, 533–539 (2014).
 68. Chen, S., Song, G. & Li, X. Chelation-assisted rhodium hydride-catalyzed regioselective H/D exchange in arenes. *Tetrahedron Lett.* **49**, 6929–6932 (2008).
 69. Maishal, T. K. *et al.* A tailored organometallic-inorganic hybrid mesostructured material: A route to a well-defined, active, and reusable heterogeneous iridium-NHC catalyst for H/D exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 8654–8656 (2008).
 70. Romanenko, I. *et al.* Active and Recyclable Polyethylene-Supported Iridium-(N-Heterocyclic Carbene) Catalyst for Hydrogen/Deuterium Exchange Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **358**, 2317–2323 (2016).
 71. Ibañez, S., Poyatos, M. & Peris, E. Mono and dimetallic pyrene-imidazolydene complexes of iridium(III) for the deuteration of organic substrates and the C-C coupling of alcohols. *Dalt. Trans.* **45**, 14154–14159 (2016).
 72. Zanatta, M., Dupont, J., Wentz, G. N. & Dos Santos, F. P. Intermolecular hydrogen bonds in water@IL supramolecular complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20**, 11608–11614 (2018).
 73. Yamamoto, M., Oshima, K. & Ō, S. M. Preparation of Deuterium Labelled Organophosphonium Salts (Wittig Salts) under Hydrothermal Condition Catalyzed by Molecular Sieves. *Chem. Lett.* **33**, 6–7 (2004).
 74. Xiao, J., Li, Q., Shen, R., Shimada, S. & Han, L. B. Phosphonium Phenolate Zwitterion vs Phosphonium Ylide: Synthesis, Characterization and Reactivity Study of a Trimethylphosphonium Phenolate Zwitterion. *Adv. Synth. Catal.* **361**, 5715–5720 (2019).

75. Seibl, J. & Gaumann, T. Massenspektren organischer Verbindungen Cyclohexanone. *Helv. Chim. Acta* **46**, 2857–2872 (1963).
76. Peet, N. P. A Simple and Efficient Preparation of 2,2,6,6-tetradeuterocyclohexanone. *J. Labelled Compd.* **9**, 721 (1973).
77. Hu, Y. *et al.* A convenient synthesis of deuterium labeled amines and nitrogen heterocycles with KOt-Bu/DMSO-d₆. *Tetrahedron* **71**, 1425–1430 (2015).
78. Johnson, D. W., Mcevoy, M., Seamark, R. F., Cox, L. W. & Phillipou, G. Deuterium labelled steroid hormones: Tracers for the measurement of androgen plasma clearance rates in women. *J. Steroid Biochem.* **22**, 349–353 (1985).
79. Johnson, D. W., Phillipou, G. & Seamark, R. F. Deuterium labelled steroid hormones: Syntheses and applications in quantitation and endocrinology. *J. Steroid Biochem.* **14**, 793–800 (1981).
80. Amaral, C. *et al.* Development of a new gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) methodology for the evaluation of 5 α -reductase activity. *Talanta* **107**, 154–161 (2013).
81. Van De Kerkhof, D. H., De Boer, D., Thijssen, J. H. H. & Maes, R. A. A. Evaluation of testosterone/epitestosterone ratio influential factors as determined in doping analysis. *J. Anal. Toxicol.* **24**, 102–115 (2000).
82. Strano-Rossi, S. *et al.* Screening for exogenous androgen anabolic steroids in human hair by liquid chromatography/orbitrap-high resolution mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* **793**, 61–71 (2013).
83. You, Y. *et al.* Simultaneous determination of testosterone and testosterone enanthate in equine plasma by UHPLC-MS-MS. *Chromatographia* **72**, 1097–1106 (2010).
84. Scarth, J. *et al.* Validation of a quantitative multi-residue urinary assay for the detection of androgen, oestrogen and progestagen abuse in the bovine. *Chromatographia* **71**, 241–252 (2010).
85. Gao, F. *et al.* Comparison of standard addition and conventional isotope dilution mass spectrometry for the quantification of endogenous progesterone in milk. *Accredit. Qual. Assur.* **21**, 395–401 (2016).
86. Ahmadkhaniha, R., Shafiee, A., Rastkari, N., Khoshayand, M. R. & Kobarfard, F. Quantification of endogenous steroids in human urine by gas chromatography mass spectrometry using a surrogate analyte approach. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **878**, 845–852 (2010).
87. Zaretskii, V. I., Wulfson, N. S. & Zaikin, V. G. Mass spectrometry of steroid systems-X. Determination of the configuration at C-17 in the pregnene-3,20-dione series. *Tetrahedron* **23**, 3683–3686 (1967).
88. Holland, H. L. & Auret, B. J. The mechanism of the microbial hydroxylation of steroids. Part I. The C-21 hydroxylation of progesterone by *Aspergillus niger* ATCC

9142. *Can. J. Chem.* **53**, 845–854 (1975).
89. Atzrodt, J. *et al.* Synthesis of stable isotope labelled internal standards for drug-drug interaction (DDI) studies. *Bioorganic Med. Chem.* **20**, 5658–5667 (2012).
90. Chung, B., Mallamo, J. P., Juniewicz, P. E., Shackleton, C. H. L. & Pharmaceuticals, S. W. Synthesis of deuterium-labeled. *Steroids* **57**, 530–536 (1992).
91. Jeilani, Y. A., Cardelino, B. H. & Ibeanusi, V. M. Hydrogen rearrangement and ring cleavage reactions study of progesterone by triple quadrupole mass spectrometry and density functional theory. *J. Mass Spectrom.* **46**, 625–634 (2011).
92. Wälälä, K., Väänänen, T., Hase, T. & Leinonen, A. SYNTHESIS OF [²H]5-EPITESTOSTERONE. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **36**, 493–496 (1995).
93. Hamanaka, N., Kosuge, S. & Iguchi, S. Simple and Facile Synthesis of Phosphonium Salts. *Synlett* **3**, 139–140 (1990).
94. Au, N. Total Synthesis of Norzoanthamine. *Science (80-.)*. **305**, 495–500 (2004).
95. Yamada, T. *et al.* Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling. *Adv. Synth. Catal.* **360**, 637–641 (2018).
96. Hakiki, A. *et al.* Synthesis and characterization of mesoporous silica SBA-15 functionalized by mono-, di-, and tri-amine and its catalytic behavior towards Michael addition. *Mater. Chem. Phys.* **212**, 415–425 (2018).
97. Thommes, M. *et al.* Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **87**, 1051–1069 (2015).
98. Morales Acevedo, A. & Pérez Sánchez, G. . F. Caracterización por espectroscopía en el infrarrojo de óxidos de silicio depositados en ambiente de N₂O. *Superf. y vacío* **16**, 16–18 (2003).

Capítulo 5

Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs

5.1. BINOL y BINBAM.....	329
5.1.1. BINOL quiral.....	329
5.1.2. BINBAM quiral.....	338
5.2. Discusión y resultados.....	344
5.2.1. PAFs basados en BINOL y BINBAM.....	344
5.2.2. Reacción enantioselectiva de alquilación de aldehídos catalizada por los PAFs basados en el ligando BINOL.....	354
5.2.3. Reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama catalizada por PAF-3,3'-(S)-BINBAM.....	365
5.2.4. Reacción enantioselectiva de transferencia de hidrógeno catalizada por PAF-3,3'-(S)-BINBAM.....	369
5.3. Conclusiones.....	378
5.4. Sección experimental.....	379
5.5. ANEXO I. Caracterización de los productos de reacción.....	393
5.6. Referencias.....	421

5.1. BINOL y BINBAM.

5.1.1. BINOL quiral.

El BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) (**Fig. 5. 1**) es una molécula aromática, con quiralidad axial en el eje C2. El sistema binaftilo está orientado por el impedimento estérico entre los grupos hidroxilo y los átomos de hidrógeno en posición 8,8', ante la rotación libre de las dos unidades de 2-naftol alrededor del enlace 1,1'.¹ La preparación del BINOL enantioméricamente puro ha sido ampliamente estudiada,² tanto por resolución enzimática o química de la mezcla racémica como por síntesis enantioselectiva a través del acoplamiento oxidativo del 2-naftol.

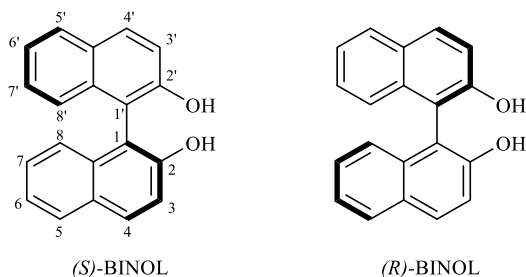


Figura 5. 1 Estructura del (S)-BINOL y (R)-BINOL.

Los dos enantiómeros del BINOL ((S) y (R)) son estables en condiciones experimentales típicas de las reacciones orgánicas² y son resistentes a la racemización incluso a altas temperaturas.³ Además, sus propiedades estéricas y electrónicas se pueden modular fácilmente por sustituciones en las posiciones 3,3' o 6,6', principalmente.⁴ Estas características, junto con la gran capacidad para transferir la quiralidad al producto de reacción, ratifican al sistema binaftilo como una de las estructuras “privilegiadas” en catálisis asimétrica.⁴

5.1.1.1 BINOL quiral como ligando y organocatalizador en catálisis homogénea.

En 1979, el grupo de R. Noyori descubrió el potencial del BINOL como ligando quiral en la reducción enantioselectiva de cetonas y aldehídos.⁵ Desde entonces, el BINOL y sus derivados han demostrado su validez como ligandos quirales de multitud de metales

ácidos oxófilos (como B, Zn, Al, Ti, Zr, Sn, In, etc.). Esta gran variedad de núcleos metálicos se debe a que la estructura axial presenta la suficiente flexibilidad como para formar complejos con átomos de diversos radios iónicos.⁴ Estos compuestos de coordinación han resultado ser excelentes catalizadores en una gran diversidad de reacciones orgánicas,² como en reacciones de oxidación y reducción (reducción de cetonas e iminas, epoxidación de olefinas) o en reacciones de formación del enlace C-C (como la reacción aldólica de Mukaiyama, la reacción de Diels-Alder, la reacción de Friedel-Crafts o reacciones de 1,3-cicloadición dipolar).

Unos 28 años más tarde, el BINOL también demostró su eficacia como organocatalizador en reacciones orgánicas con derivados de boro.⁶ En 2007, E. S. Schaus y colaboradores estudiaron la alilación asimétrica de iminas con alil-borano catalizada por derivados del BINOL.^{7,8}

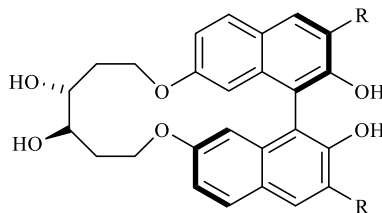
5.1.1.2 *BINOL como catalizador heterogéneo.*

La heterogeneización del BINOL ha sido objeto de estudio en los últimos años debido a las ventajas que aporta la catálisis heterogénea.⁹ Los sólidos con BINOL inmovilizado también han encontrado otras aplicaciones como la de tamiz en la separación enantioselectiva de alcoholes quirales¹⁰ o la de sensores quirales de aminoalcoholes.¹¹

Las estrategias más empleadas para la inmovilización de los monómeros del BINOL en un sólido son la unión covalente y la interacción electrostática; utilizando soportes tanto orgánicos (polímeros o redes de carbono¹²) como inorgánicos (estructuras silíceas,^{13,14,15} óxidos metálicos¹⁶ o híbridas metal-orgánica¹⁷). Los soportes orgánicos proporcionan microambientes orgánicos donde se facilita la reacción. Además, los polímeros orgánicos aportan diversidad de grupos funcionales a los que anclar la estructura del BINOL y variedad estructural en los esqueletos que los constituyen.

En el año 2000, Y.-J. Shin y colaboradores¹⁸ desarrollaron un catalizador heterogéneo basado en un ciclo-BINOL, mono y disustituido en posiciones 3 o 3,3' (Monómero A,

Fig. 5. 2), que se une covalentemente, a través de una reacción de acetalización, a una resina de poliestireno modificado con grupos aldehído.



Monómero A

Figura 5. 2 Estructura del monómero de ciclo-*(R)*-BINOL asimétrico que se une a una resina de poliestireno.

A este trabajo, le siguieron otros estudios donde se inmovilizó el BINOL, funcionalizado en posiciones 6 o 6', mediante una reacción de copolimerización con el estireno catalizada AIBN (azobisisobutironitrilo): paralelamente, los grupos de D. Seebach¹⁹ y H. Sasai²⁰ sintetizaron varios monómeros basados en BINOL con diferentes sustituciones derivadas del 4-vinilfenol, (los monómeros B y C fueron preparados por el grupo de D. Seebach y el monómero D, por el de H. Sasai, **Fig. 5. 3**). Poco después, J. J. E. Moreau y colaboradores^{21,22} copolimerizaron monómeros de *(R)*-6,6'-divinil-BINOL y estireno con distintos grados de reticulación (Monómero E, **Fig 5. 3**). En todas estas polimerizaciones, los grupo hidroxilo del BINOL se encontraban protegidos mediante diferentes grupos protectores, que después fueron retirados.

Durante esos años, también se investigó la heterogeneización del BINOL mediante estructuras constituidas por poliéteres. El grupo de A. S. C. Chan^{23,24} y el de Q. Fan²⁵ sintetizaron polímeros dendríticos de tipo Fréchet que acoplaron a núcleos derivados del BINOL a través de los grupos hidroximetilo (situados tanto en posiciones 3,3' como en 6,6', respectivamente) mediante un método convergente (Polímero F y G, **Fig. 5. 4**). Posteriormente, J. Ma y colaboradores²⁶ diseñaron otros dendrímeros de tipo poliéter, donde anclaron la estructura del BINOL en las terminaciones de las ramificaciones empleando un método divergente. (Polímero H, **Fig. 5. 5**)

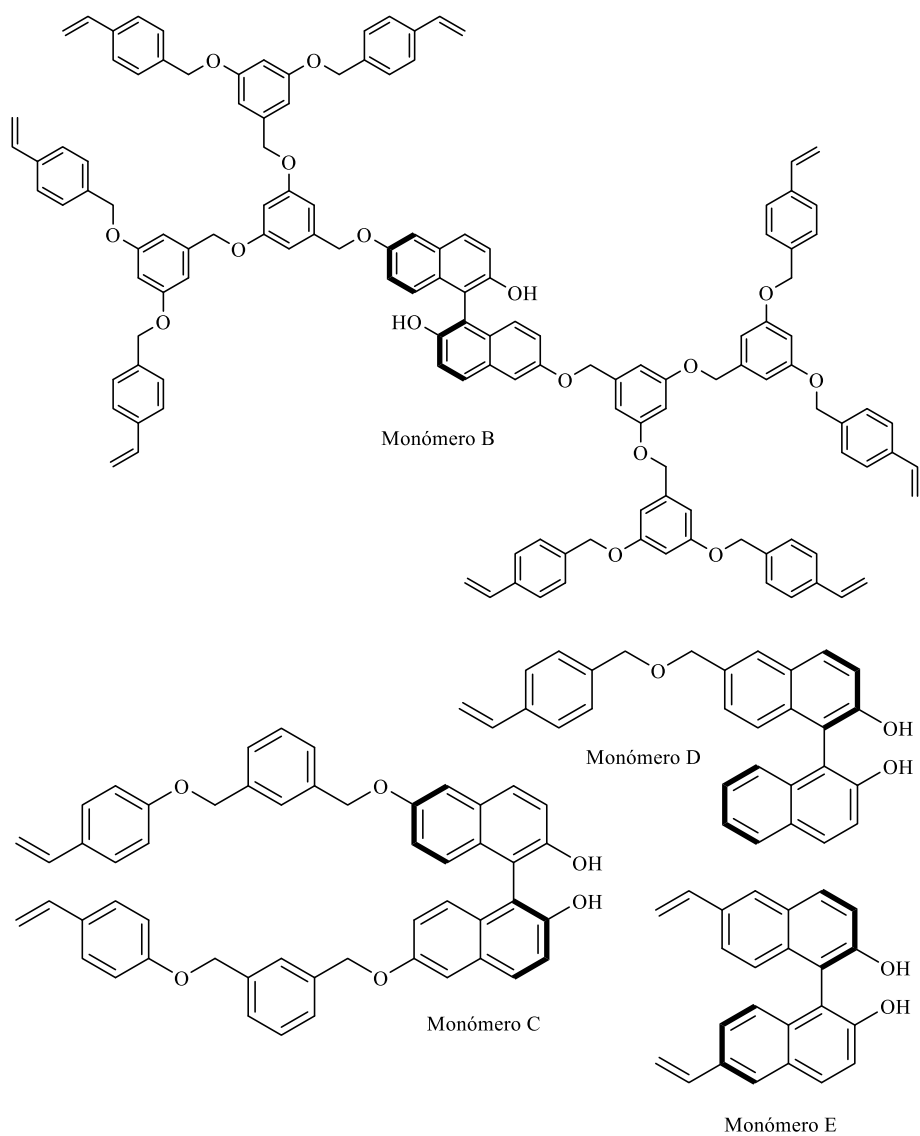


Figura 5. 3 Algunos de los monómeros basados en el BINOL empleados en la copolimerización con estireno.

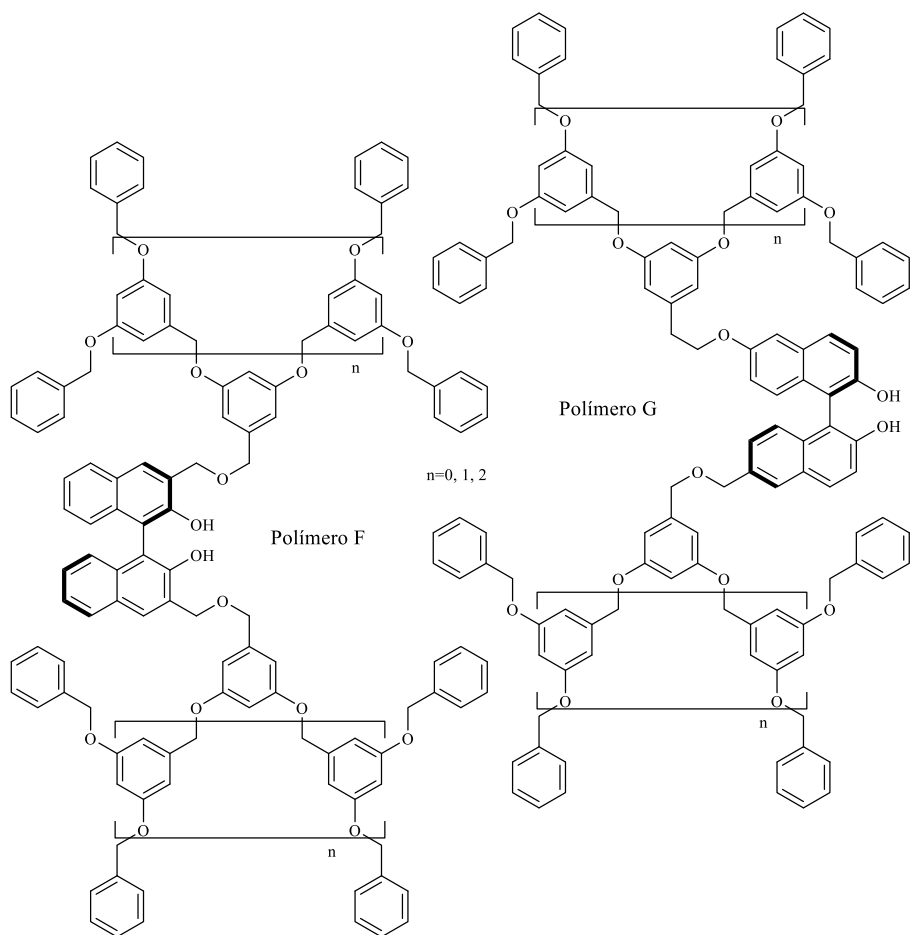


Figura 5. 4 Inmovilización del (*R*)-BINOL en polímeros de tipo Fréchet mediante métodos convergentes.

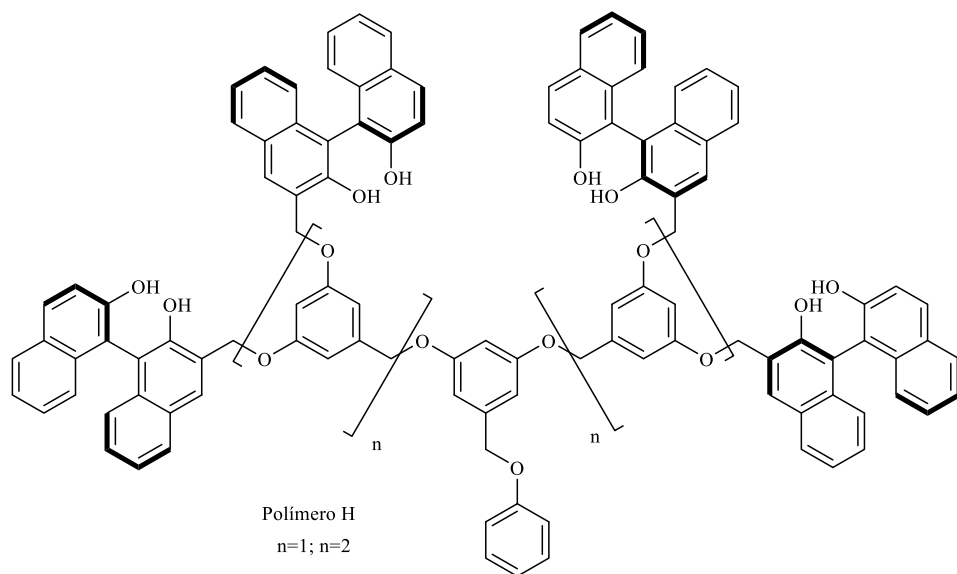


Figura 5. 5 Dendrímtero divergente basado en el (*R*)-BINOL.

El grupo de A. S. C. Chan^{27,24} también inmovilizó el BINOL sobre una resina de poliestireno a través de un enlace amida, situado en las posiciones 3,3'. Para ello, empleó un procedimiento estándar de síntesis de péptidos en fase sólida (Polímero I, **Fig. 5. 6**). Asimismo, el grupo de X.-M. Chen²⁸ sintetizó un polímero de tipo Fréchet similar a los preparados por el grupo de A. S. C. Chan, pero anclando la estructura del BINOL mediante una reacción de condensación entre los grupos ácidos de las posiciones 3,3' del BINOL y las aminas primarias y secundarias de los dendrones del poliéter (Polímero J, **Fig. 5. 6**).

En los últimos años se han ido desarrollando otro tipo de estrategias para la integración del BINOL en un esqueleto heterogéneo. Dos de ellas han sido la polimerización de monómeros derivados del BINOL a través de las posiciones 4,4' mediante un acoplamiento oxidativo catalizado por Cu (I)/TMEDA²⁹ (Polímero K, **Fig. 5. 7**) o por la trimerización de grupos alquinos terminales en posiciones 4,4' y 6,6' del BINOL catalizada por el Co (II)³⁰ (Polímero L, **Fig. 5. 7**).

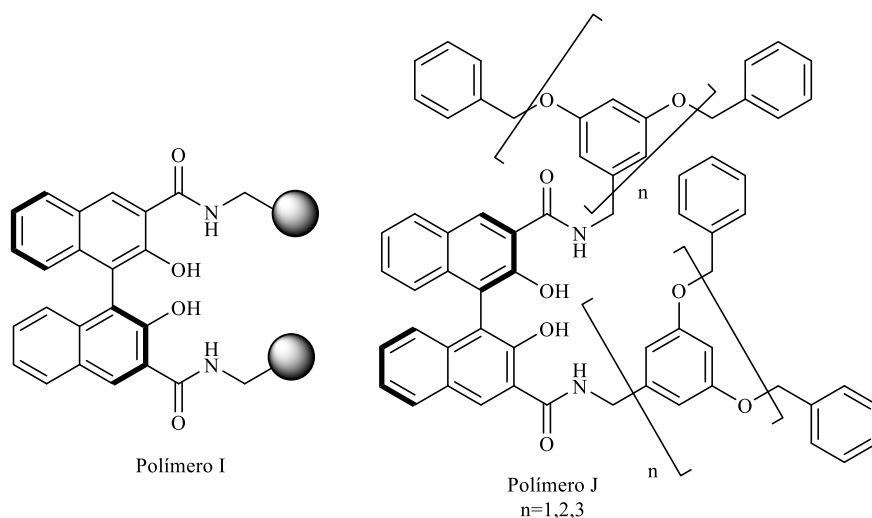


Figura 5. 6 Representación de la estructura del BINOL anclada a diferentes tipos de polímeros mediante un enlace amida.

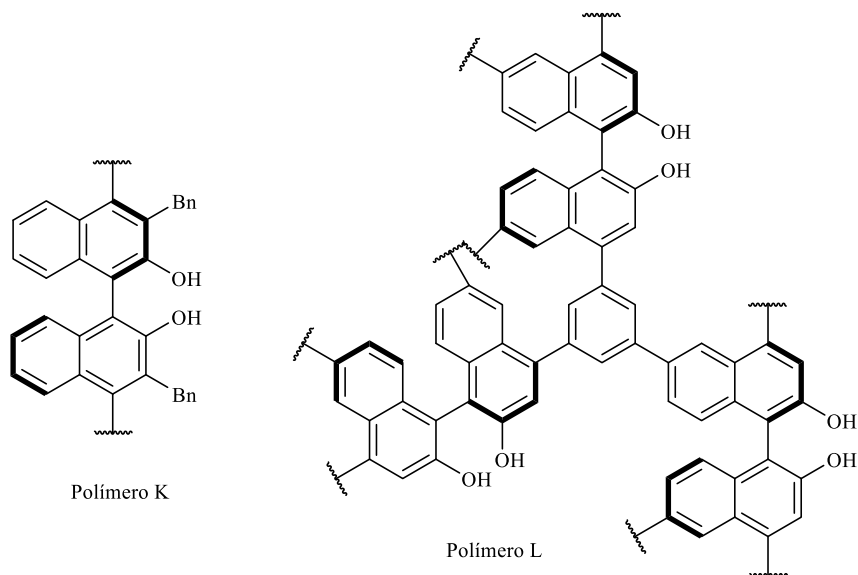


Figura 5. 7 Polímeros basados en el (*R*)-BINOL sintetizados mediante acoplamiento oxidativo y trimerización.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd también han emergido como metodología para la inmovilización de BINOL. El grupo de M. Nakatsugawa³¹

sintetizó el tris-BINOL (Polímero M, **Fig. 5. 8**) mediante una reacción de Sonogashira convergente entre tres monómeros derivados de (*R*)-3-iodo-BINOL con una molécula plana rígida con alquinos terminales. Recientemente, el grupo de investigación de F. Sánchez³² sintetizó un PAF quiral (Polímero N, **Fig. 5. 8**) a través de una reacción de Suzuki entre un derivado de (*R*)-4,4'-dibromo-6,6'-bis(adamantilo)-BINOL y el bloque estructural de ácido triborónico plano aromático.

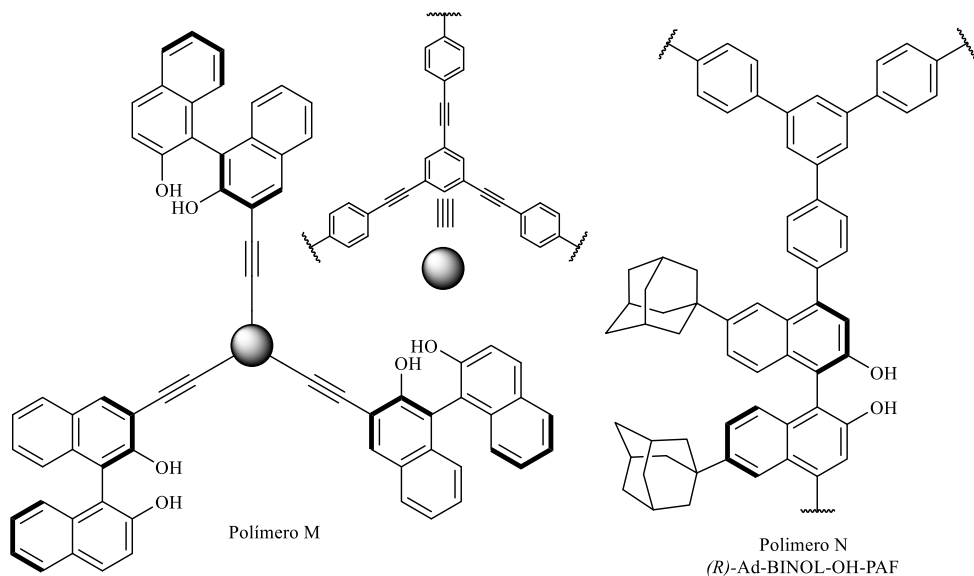


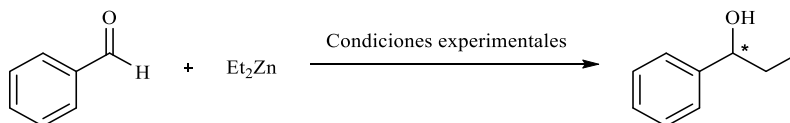
Figura 5. 8 Estructura del tris-(*R*)-BINOL y del PAF basado en el (*R*)-BINOL (Ad-BINOL-OH-PAF).

La actividad catalítica de todos estos polímeros basados en el BINOL se ha comprobado en la adición enantioselectiva de dietilzinc a grupos carbonilos (como el del benzaldehído). Esta reacción orgánica es una reacción modelo típica, que además resulta un método valioso para la síntesis de alcoholes secundarios ópticamente activos. Estos alcoholes quirales son de gran interés, porque forman parte de muchos compuestos naturales activos biológicamente y son intermedios sintéticos de otros grupos funcionales, como las aminas, los éteres, etc.⁹

En la siguiente **Tabla 5. 1**, se muestran la conversión o rendimiento y el exceso enantiomérico (ee) obtenido en la alquilación asimétrica de benzaldehído con dietilzinc

catalizada por Ti (IV) empleando los polímeros basados en el BINOL descritos en esta introducción.

Tabla 5. 1 Alquilación asimétrica de benzaldehído catalizada por Ti(IV)/(Polímero-BINOL).



Condiciones experimentales	Conv. o Rdto.	ee (%)
Et ₂ Zn (4 eq), [Polímero A] (10 mol%), Tolueno/Hexano (1:1), t.a., 7 h ¹⁸	89 % Rdto	96 (<i>R</i>)
Et ₂ Zn (3 eq, 2 M) [Polímero B] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1,3 eq) Tolueno (0,07 M), -20 °C, 4 h ¹⁹	94 % C	-85 (<i>S</i>)
Et ₂ Zn (2 eq, 1,1 M en Tolueno) [Polímero D] (10 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1 eq) DCM (0,2 M), 0 °C, 7 h ²⁰	61 % Rdto	85 (<i>R</i>)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero E] (10 mol%), Ti(OiPr) ₄ (0,7 eq) DCM (1,25 M), 0 °C, 20 h ^{21,22}	94 % C	74 (<i>R</i>)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero F-0] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (0,8 eq) Tolueno, 0 °C, 7 h ^{23,24}	94 % C	74 (<i>R</i>)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero G-2] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (0,8 eq) DCM (1,25 M), 0 °C, 7 h ²⁵	99 % C	87 (<i>R</i>) (sin Ti: 54)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero H-1] (5 mol%), Ti(OiPr) ₄ (2 eq) DCM (0,125 M), 0 °C, 7 h ²⁶	95 % Rdto	87 (<i>R</i>)
Et ₂ Zn (4 eq, 1 M en DCM) [Polímero I] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1,8 eq) DCM, 0 °C, 35 h ^{27,24}	88 % Rdto	-65 (<i>S</i>)

Condiciones experimentales	C o Rdto	ee (%)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero J-1] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1 eq) Tolueno (0,125 M), t.a., 3 h ²⁸	97 % C	71 (R)
Et ₂ Zn (3 eq) [Polímero K] (20 mol%), Ti(OiPr) ₄ (0,8 eq) Tolueno, 0 °C, 7 h ²⁹	98 % Rdto	-13 (S)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Tolueno) [Polímero L] (13 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1,3 eq) DCM (0,06 M), t.a., 16 h ³⁰	94 % C	68 (R)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en Hexano) [Polímero M] (3,3 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1 eq) Tolueno/Hexano (0,05 M, 85:15), 0 °C, 18 h ³¹	98 % Rdto	72 (R)
Et ₂ Zn (3 eq, 1 M en DCM) [Polímero N] (13 mol%), Ti(OiPr) ₄ (1,4 eq) Tolueno (0,18 M), t.a., 3 h ³²	100 % C	88 (R)

5.1.2. BINBAM quiral.

A lo largo de los años, el esqueleto quiral binaftilo se ha derivatizado con diversos grupos funcionales (fosfina, ácido fosfórico, fosforamida, ácido sulfúrico, disulfonimida) que le han otorgado una reactividad diferente a la del clásico BINOL.³³

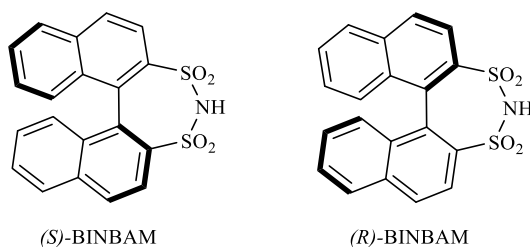


Figura 5. 9 Estructura de (S)-disulfonimida-binaftilo y (R)-disulfonimida-binaftilo.

El BINBAM (1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida) (**Fig 5. 9**) se concibió con la idea de aumentar la acidez de los catalizadores derivados del BINOL basados en el ácido fosfórico. (El pKa calculado para el derivado del ácido fosfórico es de 1,14, mientras que para el BINBAM es de -2,90). El esqueleto del BINBAM también puede funcionalizarse

fácilmente para modular tanto la demanda estérica y electrónica como la acidez del N-H mediante la donación o la eliminación de electrones del extenso sistema π .³³

5.1.2.1 BINBAM como organocatalizador quiral en catálisis homogénea.

En 2009, los grupos de B. List³⁴ y de R. Giernoth³⁵ sintetizaron, por primera vez y paralelamente, el BINBAM; señalando su naturaleza como ácido de Lewis, al formar un par iónico con un metal básico, y como ácido de Brønsted, respectivamente.

En esta última década, 3,3'-Ar-BINBAM ha demostrado su reactividad como fuerte ácido de Brønsted,^{35,36} por ejemplo, en la reacción de alquilación enantioselectiva de Friedel-Crafts de índoles con iminas descrita por el grupo de M. Lee.³⁷ En el mecanismo propuesto para esta reacción, el 3,3'-Ar-BINBAM actúa como ácido de Brønsted al activar la imina y, también, por formación de puente de hidrógeno al coordinarse y activar al indol (**Fig. 5. 10**).

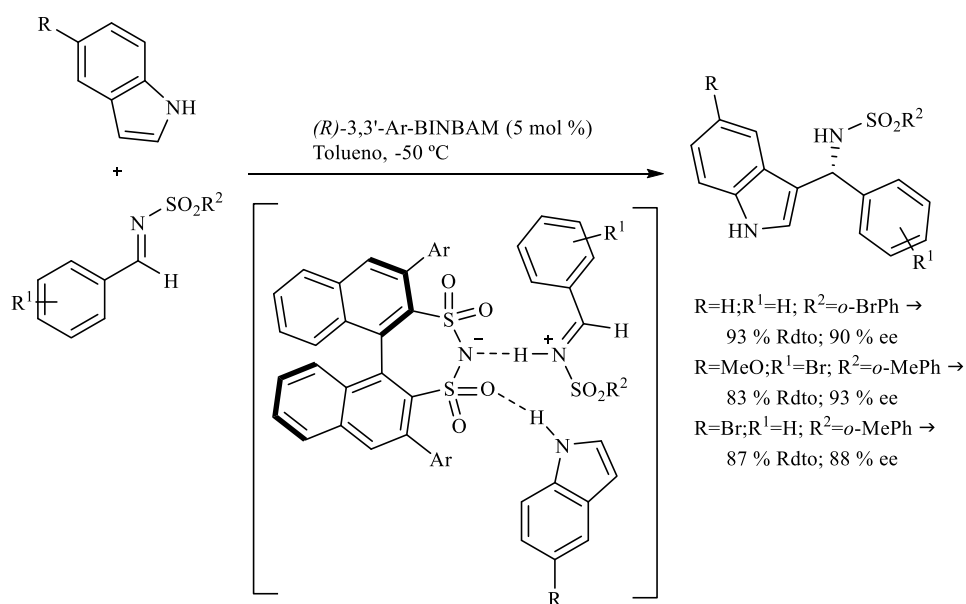
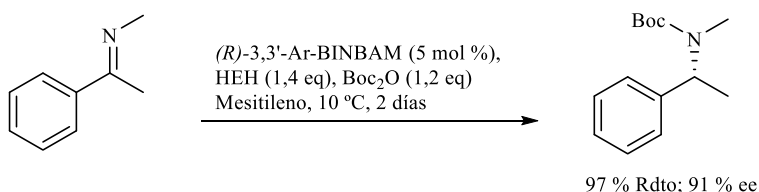


Figura 5. 10 Aminoalquilación enantioselectiva de índoles con *N*-sulfonil aldiminas catalizada por un derivado del (*R*)-BINBAM.

La reacción de reducción³⁸ o condensación-reductiva³⁹ asimétrica de iminas, asistida por la transferencia de hidrogeno con ésteres de Hantzsch (HEH), es catalizada por el 3,3'-Ar-BINBAM obteniendo excelentes rendimientos y una alta enantioselectividad. Mecánisticamente, se propone la protonación de la imina por el catalizador quiral 3,3'-Ar-BINBAM formando un par iónico iminio, al que se produce la transferencia de hidrógeno desde el éster de Hantzsch (**Fig. 5. 11**).

Reduccion de iminas



Condensación-reductiva de iminas

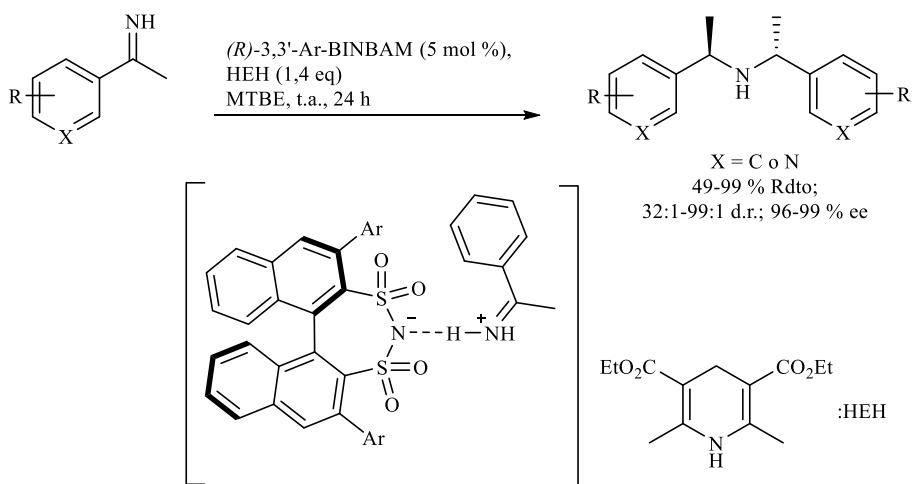


Figura 5. 11 Reducción y condensación-reductiva de iminas catalizada por (*R*)-BINBAM.

El BINBAM se convierte en un ácido de Lewis tras un tratamiento con un agente sililante donde se forma un par iónico (**Fig. 5. 12**).^{33,40} El mecanismo de la reacción es una catálisis asimétrica dirigida por contra-anión (ACDC: *Asymmetric counteranion-directed catalysis*). El sustrato se activa a través del intermedio catiónico sililado y el anión de BINBAM transfiere la quiralidad al producto.

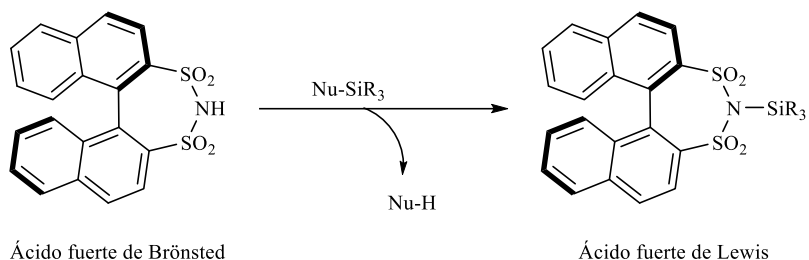
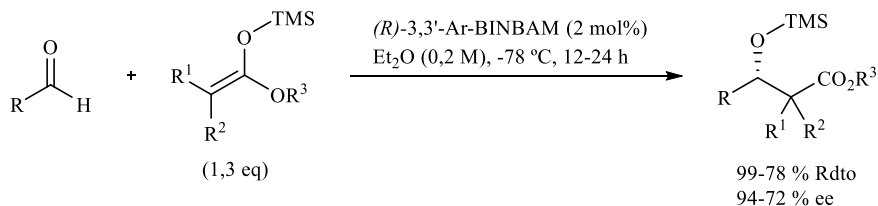


Figura 5. 12 Esquema del mecanismo propuesto para la formación de ácido de Lewis.

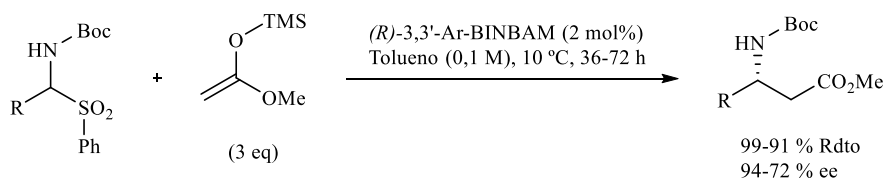
Su actividad catalítica como ácido de Lewis se ha demostrado en multitud de reacciones orgánicas, como la reacción asimétrica aldólica de Mukaiyama,^{34,41,42} la reacción de Mukaiyama-Mannich,^{43,44} la de Hosomi-Sakurai,^{45,46} la reacción formal Hetero-Diels-Alder (HDA)⁴⁷ o en la de Abramov⁴⁸ (**Fig. 5. 13**).

El mecanismo de la reacción aldólica de Mukaiyama catalizada por el BINBAM ha sido ampliamente estudiado.^{49,50} La reactividad observada se explica mediante la ruta descrita en la **Fig. 5. 14**. Inicialmente, se genera la especie catalítica activa entre el BINBAM y el acetal de cetena-sililado (BINBAM-SiR₃; como una mezcla tautomérica de compuestos *N*-/*O*-sililados). Ésta activa al aldehído mediante una *O*-sililación, que implica la generación del ión oxonio. Se forma un nuevo par iónico capaz realizar la inducción asimétrica en la adición de la segunda molécula de acetal-sililado. Tras ello, los pasos de la ruta mecanística se diversifican: se puede liberar directamente el producto de reacción regenerando el catalizador (BINBAM-SiR₃) o, alternativamente, producirse una transferencia del catión sililo a otra molécula de aldehído que se reconducirá a otro punto intermedio del ciclo catalítico.

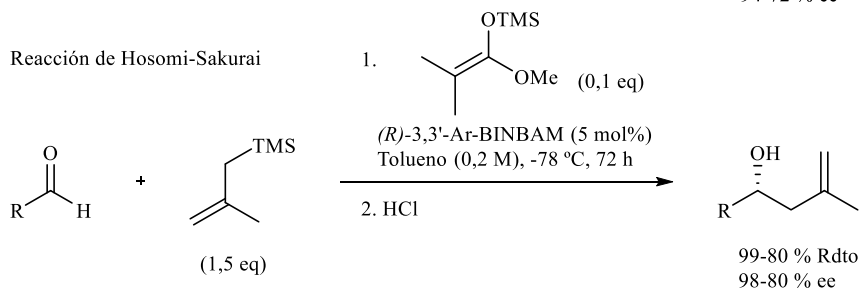
Reacción aldólica de Mukaiyama



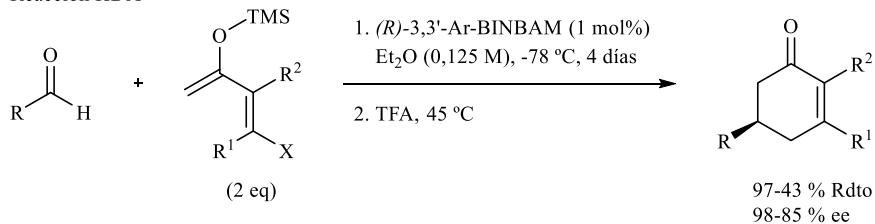
Reacción tipo Mukaiyama-Mannich



Reacción de Hosomi-Sakurai



Reacción HDA



Reacción de Abramov

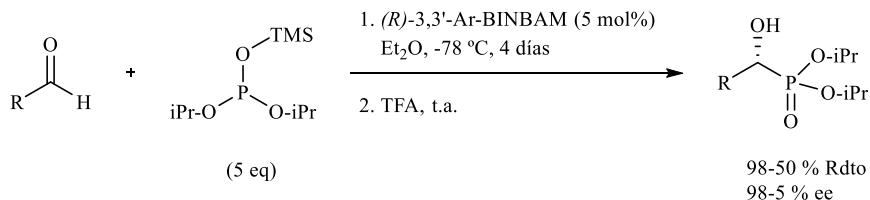


Figura 5. 13 Reactividad del (R) -BINBAM como ácido de Lewis.

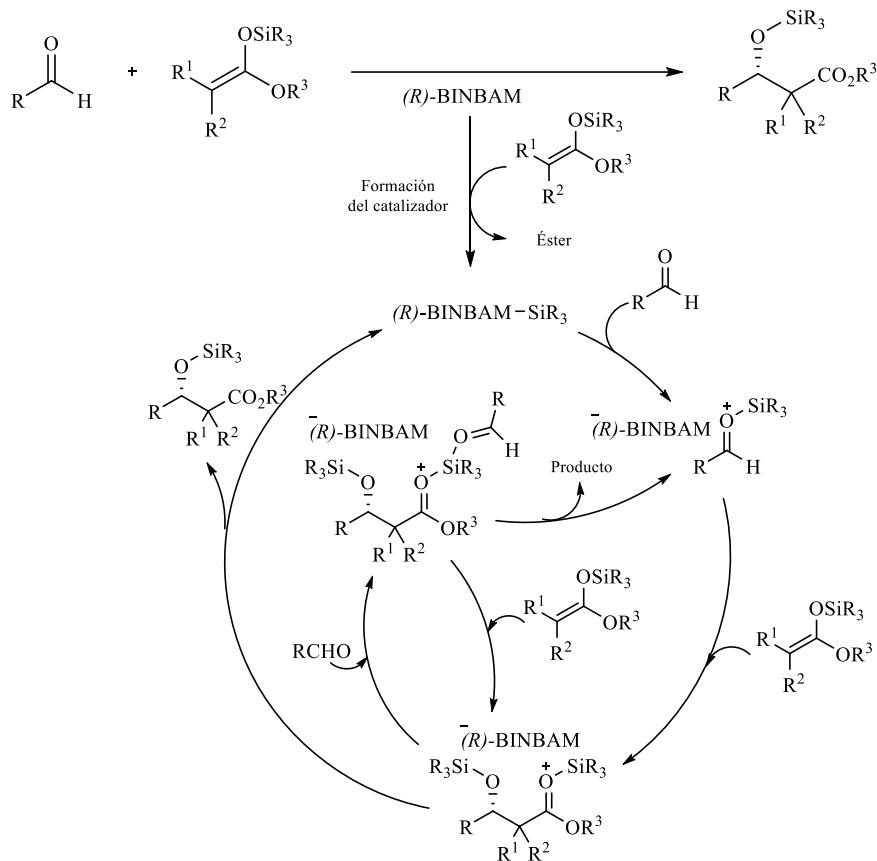


Figura 5. 14 Ruta mecánica propuesta para la reacción aldólica de tipo Mukaiyama catalizada por BINBAM.

5.1.2.2 Disulfonimida en catálisis heterogénea.

En bibliografía no se han encontrado ejemplos en los que se inmovilice el BINBAM en un soporte sólido. No obstante, el grupo funcional disulfonimida sí ha sido integrado en algunos sólidos, por ejemplo, en forma de *o*-bencenodisulfonimida. Un derivado de éste, con un grupo ácido carboxílico en el anillo aromático, se ha enlazado covalentemente en gel de sílice funcionalizada con grupos 3-aminopropilo (**Fig 5. 15**).⁵¹ La actividad de este ácido de Brönsted heterogéneo ha sido probada con éxito en diferentes reacciones, como la de Ritter, la de Strecker o la de Mannich.

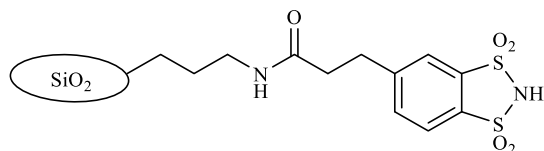


Figura 5. 15 Estructura del catalizador heterogéneo basado en *o*-bencenodisulfonimida

5.2. Discusión y resultados.

El presente auge de los PAFs (materiales porosos basados en compuestos aromáticos) junto con el reto de la catálisis asimétrica sugieren la concepción de un catalizador heterogéneo basado en anillos aromáticos donde se integra el esqueleto del binaftilo. Esta idea se concreta en tres PAFs denominados: PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM.

Su actividad catalítica se comprueba en diferentes reacciones orgánicas modelo como la alquilación de aldehídos con dietilzinc, la reacción aldólica de Mukaiyama o la reacción de transferencia de hidrógeno.

5.2.1. PAFs basados en BINOL y BINBAM.

5.2.1.1 PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL.

Las síntesis del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y del PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (**Fig. 5. 16**) se realizan a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el tetra(4-hidroxiborifenil)metano (**14**) y los derivados bromados del BINOL correspondiente [(*S*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno para el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(metoximetoxi)-1,1'-binaftaleno para el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL] y el 1,1'-bifenilo, en relación 1:3, catalizada por Pd (0), seguida de la respectiva desprotección del grupo -OMe o -MOM, respectivamente. En la **Fig. 5. 17**, se muestra el esquema de síntesis para el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL.

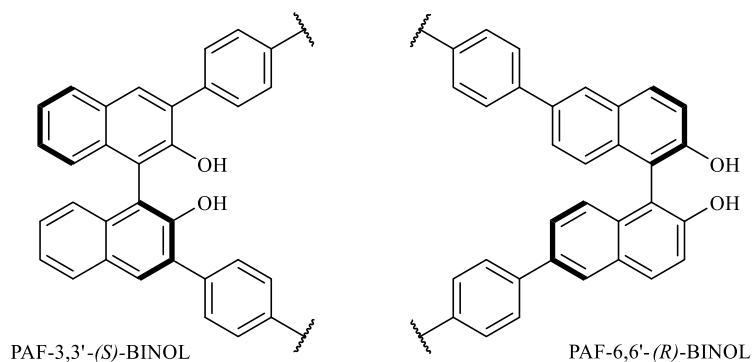


Figura 5. 16 Estructura del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y del PAF-6,6'-(*R*)-BINOL.

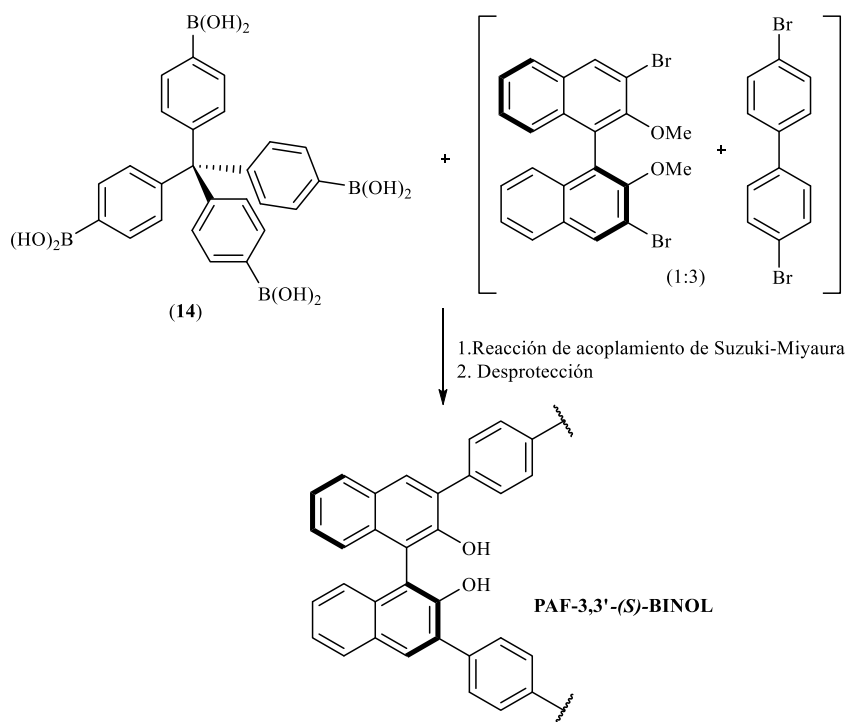


Figura 5. 17 Ruta sintética para el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL.

Los PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL se caracterizan mediante técnicas como ^{13}C CP/MAS RMN en estado sólido, análisis elemental, espectroscopia de FT-IR, análisis TGA-DTG e isothermas de adsorción de N_2 .

En los espectros de ^{13}C CP/MAS RMN de los PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (**Fig. 5. 18**), se observa una señal a 63 ppm asignada al átomo de carbono tetraédrico cuaternario y un conjunto de señales entre 152-112 ppm relacionadas con los átomos de carbono aromáticos (C_{arom}). Concretamente, la señal a 152 ppm se asigna a los $\text{C}_{\text{arom-OH}}$ del BINOL; las señales 145 y 138 ppm, a los C_{arom} que enlazan unos anillos con otros a través de un enlace simple; exceptuando los C_{arom} en posición 3,3' del BINOL (para el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL), que aparecen a 117 ppm y los C_{arom} en posición 1,1' del BINOL, que se observan a 112 ppm. El resto de los átomos de carbono, los $\text{C}_{\text{arom-H}}$ y los C_{arom} cuaternarios internos del BINOL, se relacionan con la banda a 126 ppm.^{52,53}

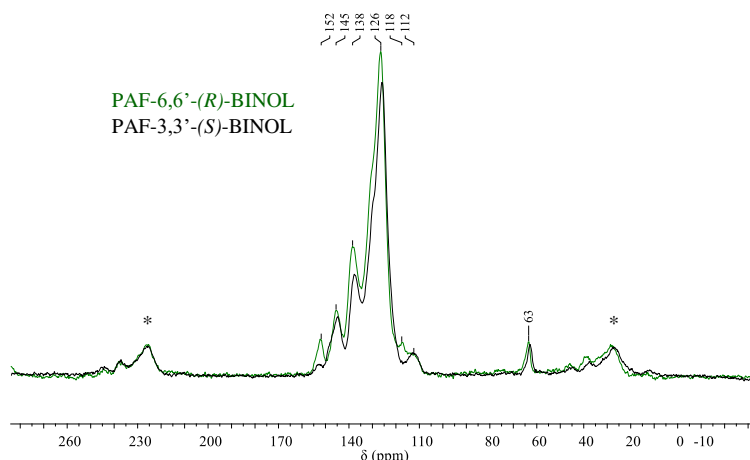


Figura 5. 18 Espectros de ^{13}C CP/MAS RMN del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL. El asterisco (*) marca las bandas de rotación.

Además, la técnica de ^{13}C CP/MAS RMN se utiliza para comprobar la completa desprotección del grupo hidroxilo del BINOL. Por ejemplo, en la **Fig. 5. 19** se muestra la desaparición de la señal a 59 ppm (relativa a metilo del -OMe) en el espectro del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL respecto al del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL-OMe.

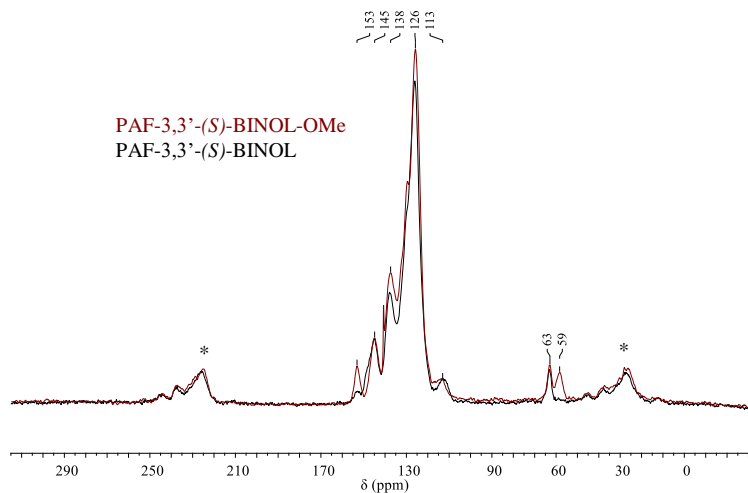


Figura 5. 19 Espectros de ^{13}C CP/MAS RMN del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL-OMe y PAF-3,3'-(*S*)-BINOL. El asterisco (*) marca las bandas de rotación.

En el análisis elemental (**Tabla 5. 2**), para ambos PAFs basados en el BINOL los porcentajes en carbono e hidrógeno son muy parecidos, presentando un alto contenido en carbono. Por otro lado, el análisis de ICP-AES confirma la presencia de una cierta cantidad de Pd, procedente del catalizador empleado en la polimerización.

Tabla 5. 2 Análisis químico de PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL.

	C (%m)	H (%m)	N (%m)	Pd (%m)
PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINOL	79,9	4,5	0,16	1
PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	79,2	4,5	0,14	1,2

En la **Fig. 5. 20**, la comparativa entre los espectros de FT-IR para los PAFs muestra las similitudes entre ambos materiales en la zona de la huella dactilar (de 1500 a 500 cm^{-1}).^{53,54} La banda en torno a 3513 cm^{-1} corresponde a la vibración del estiramiento del enlace O-H del BINOL, que se encuentra desplaza respecto a la del enlace O-H del ácido borónico (3390 cm^{-1}) y la señal relacionada con la vibración de flexión del enlace O-H se registra a 1483 cm^{-1} . También se pueden identificar las señales relacionadas con la vibración de tensión y flexión del enlace C-H a 3027 cm^{-1} y a 1176 - 1103 - 808 -

748 cm^{-1} , respectivamente. La señal a 1593 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del enlace C=C en los anillos aromáticos.^{55,56} La desaparición de los picos característicos del grupo borónico (a 3390 cm^{-1} y 1350 cm^{-1}) indica que la reacción de acoplamiento entre los monómeros aromáticos tiene éxito.⁵⁴

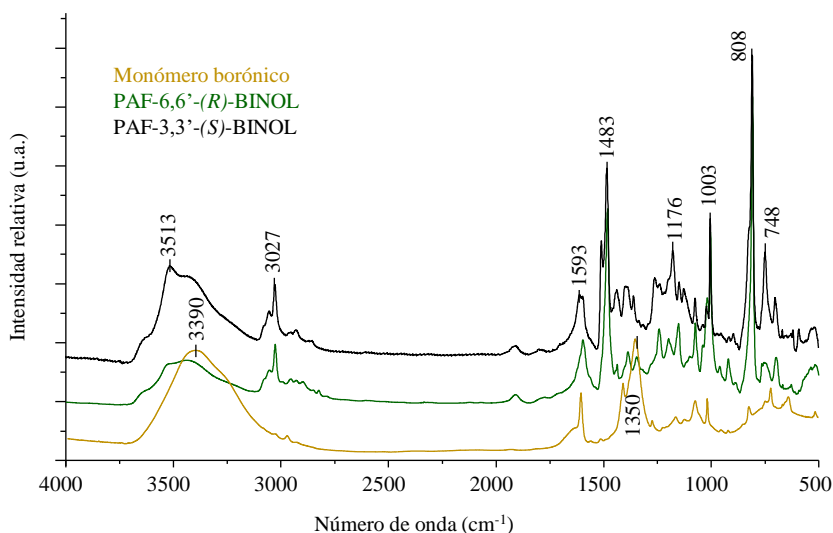


Figura 5. 20 Espectros de FT-IR del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y el monómero tetra(4-hidroxiborifenil)metano.

El PAF-6,6'-(*R*)-BINOL es más estable que el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, como se muestra en los perfiles termogravimétricos realizados bajo atmósfera de aire (**Fig. 5. 21**). Este último PAF empieza a descomponerse entorno a los 300 °C mientras que el primero mantiene su estructura hasta los 400 °C aproximadamente. Entre 400 y 300 °C se produce la descomposición total del PAF orgánico. Dada su quiralidad axial, el monómero enantioméricamente puro del BINOL puede racemizar a cierta temperatura. De hecho, se ha determinado que el BINOL es estable hasta los 180 °C, con un tiempo medio de racemización de 20 días.⁵⁷

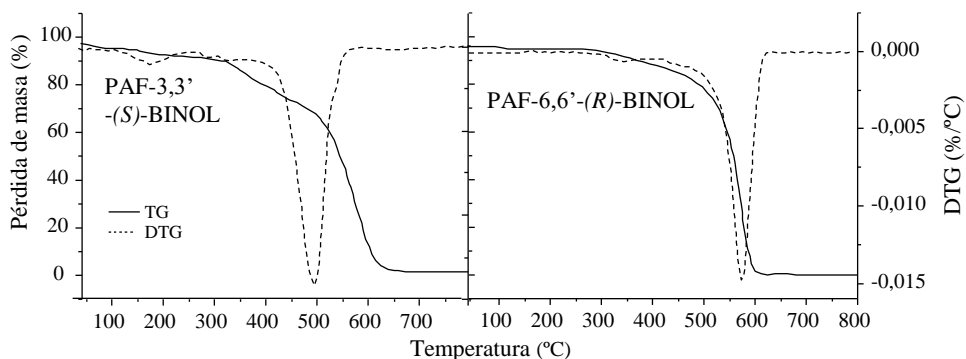


Figura 5. 21 Perfiles termogravimétrico (bajo atmósfera de aire) del PAF-3,3'-(S)-BINOL y el PAF-6,6'-(R)-BINOL.

Las isotermas de absorción de N_2 para el PAF-3,3'-(S)-BINOL y el PAF-6,6'-(R)-BINOL (**Fig. 5. 22**) indican que las interacciones entre el adsorbato (N_2) y el sólido son débiles (isoterma de tipo III), indicando que el material es macroporoso o no poroso.⁵⁸ El área superficial determinado por el método BET (**Tabla 5. 3**) es de 15,6 y 34 m^2/g respectivamente, que es inferior a la obtenida en otros PAF similares.^{54,59} No obstante, el tamaño de poro promedio se encuentra entre 8-18 nm, rango que sí se encuentra dentro de la escala habitual para este tipo de materiales.^{53,54}

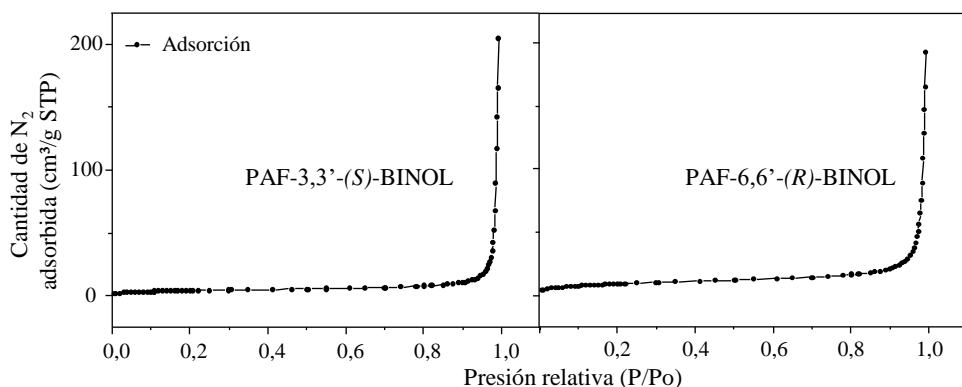


Figura 5. 22 Isotermas de adsorción de N_2 para el PAF-3,3'-(S)-BINOL y el PAF-6,6'-(R)-BINOL.

Tabla 5. 3 Características texturales del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL.

	S_{BET} (m^2/g)	$V_{\text{t poro}}$ (cm^3/g)	D_{poro} (Å) ^a
PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINOL	15,6	0,32	184
PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	34	0,30	78

^aEstimado mediante el método de Barrett–Joyner–Halenda (BJH).

5.2.1.2 PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM.

La síntesis del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM también se lleva a cabo mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el tetra(4-hidroxiborifenil)metano (**14**) y el (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (**15**), catalizada por Pd (0), como se representa en la **Fig. 5. 23**. En este caso, el material se prepara en ausencia de 4,4'-dibromo-1,1'-bifenilo.

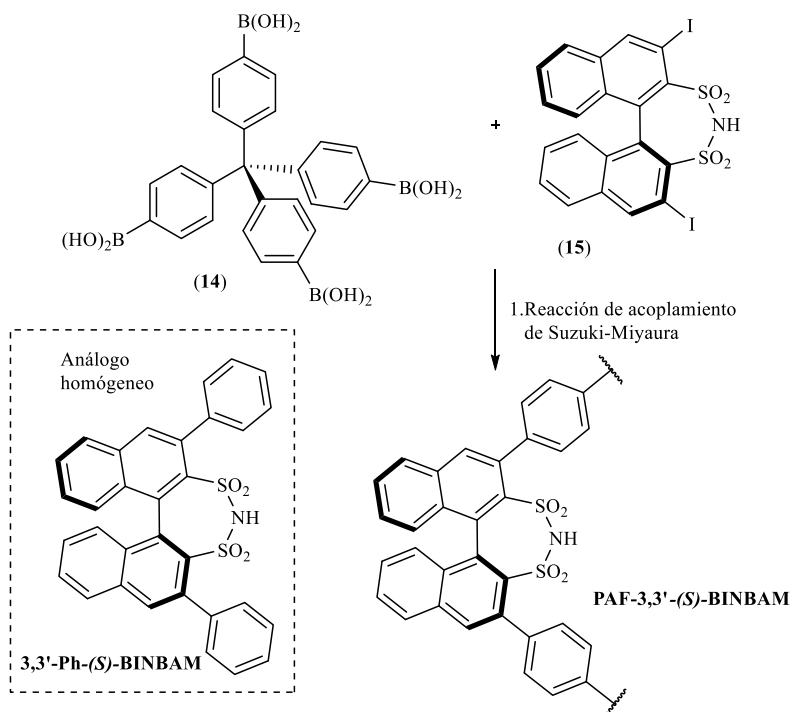


Figura 5. 23 Ruta sintética para el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM y estructura de su análogo homogéneo, 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM.

El monómero (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida se prepara según los protocolos descritos en bibliografía a partir del (*S*)-BINOL.^{34,35} Además, se sintetiza un compuesto homogéneo análogo al PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM, el (*S*)-3,3'-difeníl-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM, **Fig. 5. 23**).³⁶

Al igual que los PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL, el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM se caracteriza mediante técnicas como ¹³C CP/MAS RMN en estado sólido, análisis elemental, espectroscopia de FT-IR, análisis termogravimétrico (TGA-DTG) e isoterma de adsorción de N₂.

Las señales del espectro de ¹³C CP/MAS RMN del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM (**Fig. 5. 24**) aparecen a desplazamientos similares a las de los PAFs basados en BINOL. Se observa la señal a 64 ppm relacionada con el átomo de carbono tetraédrico cuaternario y un conjunto de señales entre 155-114 ppm relacionadas con los átomos de carbono aromáticos (C_{arom}). Al comparar el espectro de ¹³C CP/MAS RMN del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM con el del 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM se observa un patrón muy parecido relativo a la zona de los átomos de carbono aromáticos.

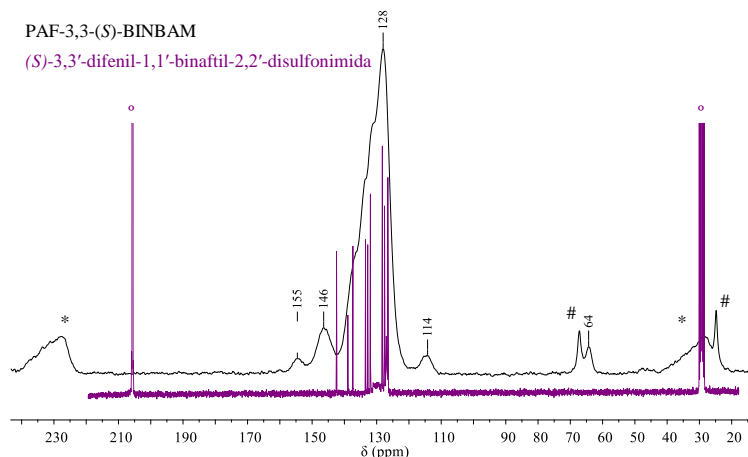


Figura 5. 24 Espectros de ¹³C CP/MAS RMN del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM y ¹³C RMN (acetona-d₆) de su análogo homogéneo 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM. El asterisco (*) marca las bandas de rotación; el símbolo (°), las señales de disolvente deuterado y el símbolo (#), las del tetrahidrofurano residual presente en el sólido.

El análisis elemental (**Tabla 5. 4**) para el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM y del 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM refleja porcentajes equivalentes. La proporción de carbono ha disminuido en comparación a la presente en los PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL; en favor de la introducción de nitrógeno y azufre en el material.

Tabla 5. 4 Análisis elemental químico del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM y del 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM.

	C (%m)	H (%m)	N (%m)	S (%m)
PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINBAM	66,0	3,7	1,8	7,6
3,3'-Ph-(<i>S</i>)-BINBAM	68,0	4,6	2,6	10,0

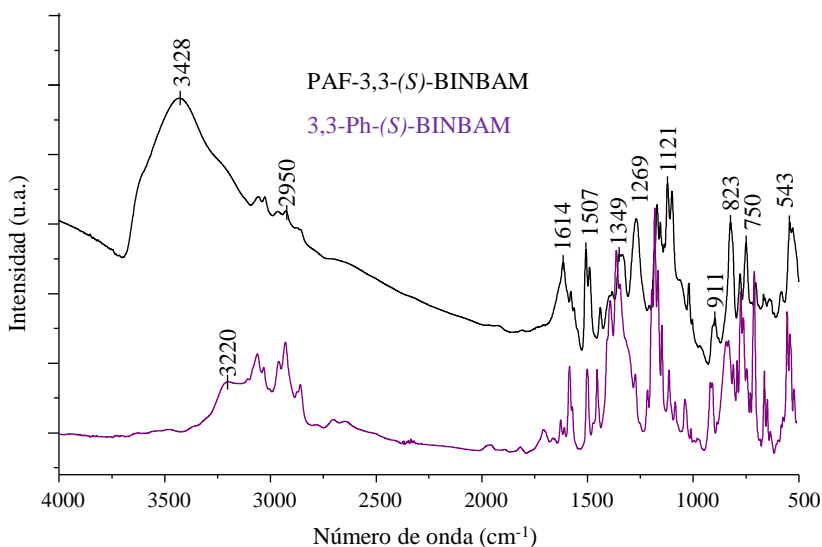


Figura 5. 25 Espectros de FT-IR del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM y 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM.

En la **Fig. 5. 25**, el espectro de FT-IR del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM refleja la retención de H₂O en el material (banda ancha a 3428 cm⁻¹ y la señal a 1614 cm⁻¹), en comparación con el compuesto 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM. Al igual que en los espectros del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL aparecen las señales relacionadas con la vibración por tensión y flexión del enlace C-H (en torno a 2950 cm⁻¹ y a 1121-827-750 cm⁻¹ y con la vibración de tensión y flexión del enlace C=C en los anillos aromáticos (a 1507 y

543 cm^{-1}). Además, se identifican las señales características del grupo funcional disulfonimida: a 1614 cm^{-1} aparece la señal de vibración del enlace N-H, a 1349 y 1269 cm^{-1} se registra la señal de la vibración por tensión antisimétrica y simétrica del enlace S-O y a 911 cm^{-1} , la señal de la vibración del enlace S-C.^{55,56}

La estabilidad térmica del PAF-3,3'-(S)-BINBAM se mantiene hasta los 300 °C, como se observa en el perfil termogravimétrico recogido bajo atmósfera de aire (**Fig. 5. 26**). Las pérdidas registradas hasta alcanzar esa temperatura pueden atribuirse a la eliminación de agua y disolventes retenidos en el sólido. Después se produce una primera pérdida sobre 350 °C (que, por comparación con el perfil de los PAFs basados en BINOL, se puede relacionar con el grupo funcional disulfonimida) y una segunda pérdida entre 400 y 600 °C, donde se produce la descomposición total del sólido orgánico.

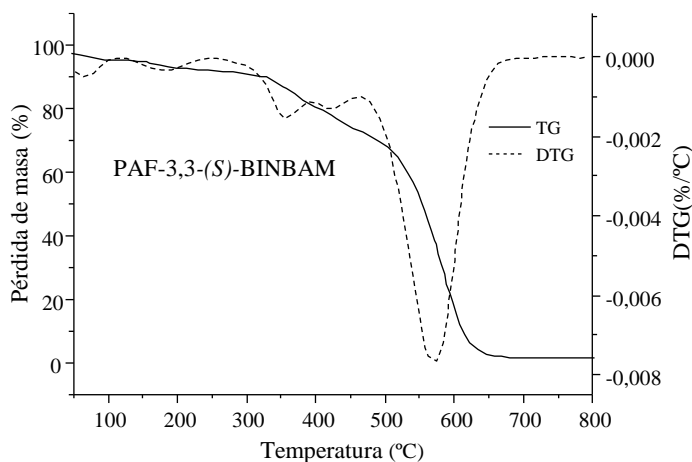


Figura 5. 26 Perfiles termogravimétrico (bajo atmósfera de aire) del PAF-3,3'-(S)-BINBAM.

Para el PAF-3,3'-(S)-BINBAM, la isoterma de absorción de N_2 (**Fig. 5. 27**) corresponde a las de tipo II, que, también, son características de materiales macroporosos o no porosos.⁵⁸ El área superficial determinado por el método BET (**Tabla 5. 5**) es de 101 m^2/g , notablemente superior al de los PAFs basado en el BINOL, y el tamaño de poro promedio es de 6,4 nm.

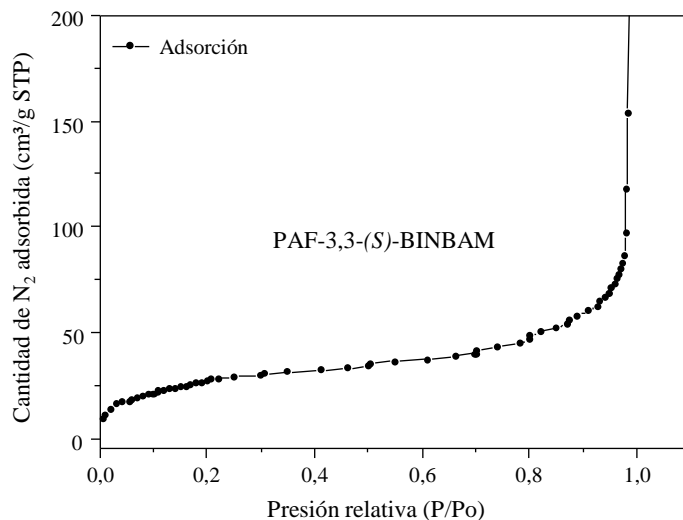


Figura 5. 27 Isotherma de adsorción de N₂ para el PAF-3,3'-(S)-BINBAM.

Tabla 5. 5 Características texturales del PAF-3,3'-(S)-BINBAM.

	S_{BET} (m²/g)	V_{t poro} (cm³/g)	D_{poro} (Å)^a
PAF-3,3'-(S)-BINBAM	101	0,89	64

^aEstimado mediante el método de Barrett–Joyner–Halenda (BJH).

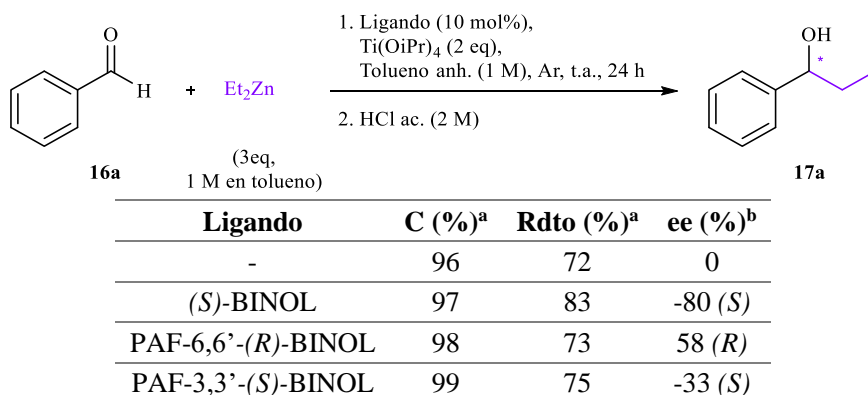
5.2.2. *Reacción enantioselectiva de alquilación de aldehídos catalizada por los PAFs basados en el ligando BINOL.*

Una de las reacciones orgánicas modelo más empleadas para comprobar la actividad del ligando BINOL es la adición enantioselectiva de dietilzinc a grupos carbonilos, como se ha visto en la introducción de este capítulo. Por este motivo, se selecciona esta reacción en este estudio sobre la actividad catalítica de los PAFs basados en el BINOL.

Inicialmente, se realiza un estudio preliminar para examinar la viabilidad de la alquilación de benzaldehído (**16a**) con dietilzinc para formar 1-fenil-1-propanol (**17a**) catalizada por Ti-(PAF-BINOL) [PAF-3,3'-(S)-BINOL y PAF-6,6'-(R)-BINOL], en las condiciones experimentales [2 eq de Ti(OiPr)₄ (tetra-isopropóxido de titanio), 10 mol% del ligando derivado del BINOL, 3 eq de dietilzinc (1 M, en tolueno), en tolueno anhidro a temperatura ambiente] descritas en bibliografía.⁶⁰ (**Tabla 5. 6**). El complejo Ti-BINOL

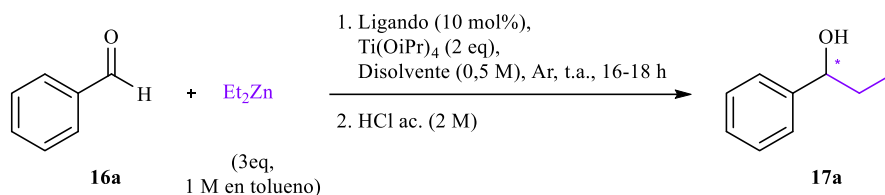
se forma *in situ*, previamente a la adición de los sustratos (benzaldehído y dietilzinc), por reacción entre el $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ y el derivado del BINOL correspondiente, a temperatura ambiente durante unos 15 min. Para todos los ensayos, el rendimiento obtenido, incluso sin ligando presente, oscila en torno al 72 %. El resultado es mayor (83 %) cuando se utiliza el análogo homogéneo ((*S*)-BINOL) del ligando. El exceso enantiomérico obtenido con el ligando PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (58 %) es superior al obtenido por el ligando PAF-3,3'-(*S*)-BINOL (-33 %), aunque dista del obtenido en condiciones homogéneas (-80 %). No obstante, el exceso enantiomérico registrado por catálisis con Ti -[PAF-6,6'-(*R*)-BINOL] se ajusta al rango de los resultados documentados en bibliografía (a excepción del Polímero K, **Tabla 5. 1**).

Tabla 5. 6 Prueba de viabilidad en la alquilación enantioselectiva de benzaldehído (**16a**) con dietilzinc catalizada por Ti -BINOL.



Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl , 0,1 mmol, 1eq), Et_2Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (60 μl , 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 24 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-Cellu-Coat.

A continuación, se estudia la influencia de las condiciones de reacción (como la naturaleza del disolvente, la concentración de los reactivos y la temperatura), en el rendimiento y el exceso enantiomérico de la alquilación de benzaldehído (**16a**) con dietilzinc catalizada por Ti -[PAF-6,6'-(*R*)-BINOL].

Tabla 5. 7 Influencia del disolvente en la adición de Et₂Zn a benzaldehído (**16a**).


Ligando	Disolvente	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
<i>(S)</i> -BINOL	Tolueno ^c	98	70	-73
	THF	99	49	-80
	Me-THF	99	76	-79
	1,4-Dioxano	99	59	-78
	MTBE	99	65	-79
PAF-6,6'- <i>(R)</i> -BINOL	Tolueno ^c	98	57	50
	THF	99	43	65
	Me-THF	99	45	62
	1,4-Dioxano	99	57	64
	MTBE	99	61	49

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μ l, 0,1 mmol, 1 eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), disolvente anhidro (0,2 ml, 0,5 M), Ti(OiPr)₄ (60 μ l, 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 16-18 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando *n*-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat. ^cReacción en tolueno (1 M).

Se comprueba la eficacia de la catálisis enantioselectiva para la alquilación de benzaldehído en diferentes disolventes, como son tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (Me-THF, considerado un disolvente verde), 1,4-dioxano o metil *terc*-butil éter (MTBE) (**Tabla 5. 7**). Este parámetro puede influir en la formación tanto del complejo Ti-BINOL como del estado de transición y en la transmisión de la quiralidad. En condiciones homogéneas (con *(S)*-BINOL como ligando), los mejores resultados de rendimiento y exceso enantiomérico se obtienen en Me-THF (76 % Rdto, -80 % ee), aunque, especialmente para el exceso enantiomérico los valores son muy similares con todos los disolventes utilizados. En las condiciones heterogéneas (con PAF-6,6'-*(R)*-BINOL como ligando), los resultados muestran más variabilidad: el exceso enantiomérico oscila entre 49-65 % ee. Para los disolventes menos polares (tolueno y MTBE),⁶¹ se

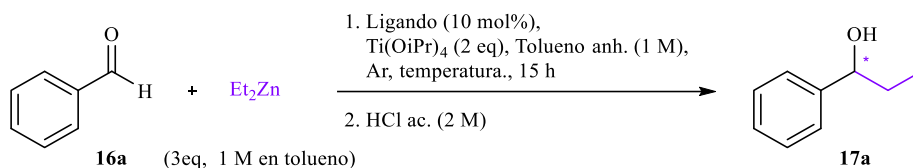
acerca más al 50 % ee mientras que para los disolventes más polares (THF, Me-THF y 1,4-dioxano),^{61,62} aumenta hasta el 65 % ee. En cuanto al rendimiento, fluctúa entre 43-61 %. A la vista de estos resultados, para la reacción heterogénea de alquilación de benzaldehído con dietilzinc catalizada con Ti-[PAF-6,6'-(*R*)-BINOL], el uso de 1,4-dioxano como disolvente aporta el resultado más eficiente.

Tabla 5. 8 Influencia de la concentración en la alquilación de benzaldehído (**16a**) con Et₂Zn.

Ligando	Tolueno anh. (M)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
-	1	98	63	0
	0,2	99	71	0
<i>(S)</i> -BINOL	1	98	70	-73
	0,2	99	54	-70
PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	1	98	57	50
	0,2	99	64	54

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μ l, 0,1 mmol, 1eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), tolueno anhidro, Ti(OiPr)₄ (60 μ l, 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 15 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

La cantidad del disolvente empleada en la formación del catalizador quiral activo también se analiza. La reacción de alquilación se ensaya con 0,1 y 0,5 ml de tolueno en tres situaciones: sin presencia de ligando, con (*S*)-BINOL y con PAF-6,6'-(*R*)-BINOL. (Tabla 5. 8). Se observa que la influencia de la concentración de los sustratos en el exceso enantiomérico de la reacción no es prácticamente significativa (la variación es entorno al 4 %), mientras en el rendimiento se aprecia una variación mayor. En condiciones homogéneas, con tolueno (1 M) se obtiene 15 % más de producto final, mientras que, en condiciones heterogéneas, con la mayor dilución se consiguen el mayor rendimiento.

Tabla 5. 9 Influencia de la temperatura en la adición de Et₂Zn a benzaldehído (**16a**).


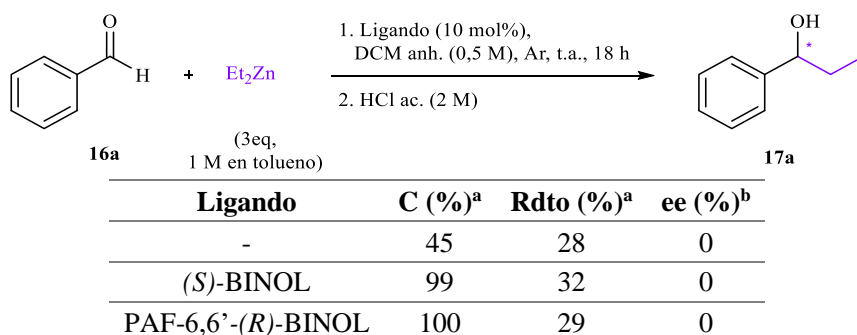
Ligando	Temp. (°C)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
-	-10	95	33	0
	t.a	98	63	0
	50	99	75	0
(S)-BINOL	-10	99	80	-74
	t.a	98	70	-73
	50	98	71	-74
PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	-10	99	68	46
	t.a	98	57	50
	50	98	57	36

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl, 0,1 mmol, 1eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M), Ti(OiPr)₄ (60 μl, 0,2 mmol, 2 eq), argón, 15 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

En las reacciones enantioselectivas, la temperatura suele ser un parámetro clave. Usualmente, a temperaturas más bajas, se obtiene un mejor stereocontrol. Por ello, la reacción modelo se estudia a tres temperaturas diferentes (-10 °C, t.a. (~ 20 °C) y 50 °C), empleando tolueno como disolvente (**Tabla 5. 9**). Cuando se realiza la reacción sin el ligando, la influencia de la temperatura es notable: a menor temperatura, menor es el rendimiento obtenido. En presencia del ligando (tanto para el (*S*)-BINOL como para el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL), el rendimiento no se ve tan afectado, mostrándose incluso un mayor valor a una temperatura más baja (entorno a un 10 % mayor respecto al obtenido a temperatura ambiente). En cuanto al exceso enantiomérico, en condiciones homogéneas se mantiene estable sin importar la temperatura de reacción; y en condiciones heterogéneas, el valor obtenido a -10 °C y a temperatura ambiente es comparable entre sí (aproximadamente un 50 % ee), mientras que al aumentar la temperatura a 50 °C desciende a 36 % ee.

Tradicionalmente, la reacción de alquilación de aldehídos y cetonas con dietilzinc ha requerido de la presencia de un ácido de Lewis metálico (en este caso, del Ti (IV)). Sin embargo, en bibliografía se ha documentado un ejemplo donde la reacción de alquilación de aldehídos es catalizada por un polímero basado en el BINOL (Polímero A¹⁸ y Polímero G-2²⁵) sin apoyarse en el Ti (IV). Con el fin de corroborar si PAF-6,6'-(*R*)-BINOL era capaz de llevar a cabo la reacción en ausencia de Ti(OiPr)₄, se ensaya la reacción en esas condiciones. En la **Tabla 5. 10** se muestran los resultados obtenidos: sin el ácido metálico, el componente del BINOL no cataliza la reacción y tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico corresponden a los registrados para la reacción llevada a cabo también sin ligando.

Tabla 5. 10 Estudio de la necesidad de la presencia del agente metálico en la reacción de alquilación de benzaldehído (**16a**).

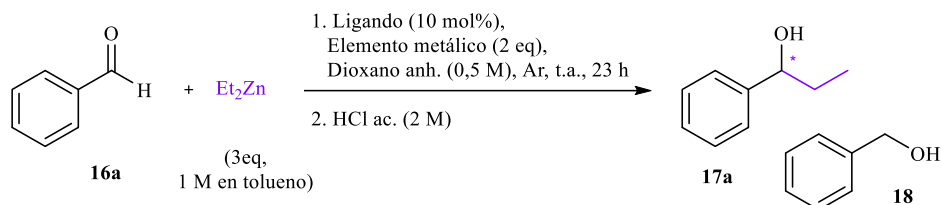


Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μ l, 0,1 mmol, 1eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), diclorometano anhidro (0,2 ml, 0,5 M), argón, temperatura ambiente, 18 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

Tras demostrar la importancia del ácido de Lewis en la alquilación con dietilzinc, se plantea el efecto de la naturaleza de éste (**Tabla 5. 11**). Se estudia la catálisis vía TiCl₄, como alternativa al Ti(OiPr)₄ empleado hasta el momento. El cambio del contraión produce un cambio drástico en la actividad del complejo Ti-BINOL, reduciendo la formación del producto final a 0 % y generando trazas de un subproducto, el bencilalcohol, incluso en ausencia del ligando. Además, se seleccionan elementos metálicos de diferente naturaleza, como el Al(OiPr)₃, Zr(OiPr)₃-PrOH y Sr(OiPr)₄. Algunos de ellos,

como el $\text{Zr}(\text{OiPr})_3\text{-PrOH}$, han demostrado su actividad catalítica en reacciones similares a la estudiada, como en la alquilación de iminas.^{63,64} En estos casos, tampoco se obtiene un efecto superior al del $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ en la alquilación de benzaldehído (**16a**) con dietilzinc. Igualmente, para casi todos ellos, se detecta cantidades del alcohol bencílico (**18**) en mayor medida que del 1-fenil-1-propanol (**17a**), incluso en ausencia del ligando.

Tabla 5. 11 Influencia del elemento metálico en la adición de Et_2Zn sobre benzaldehído (**16a**).



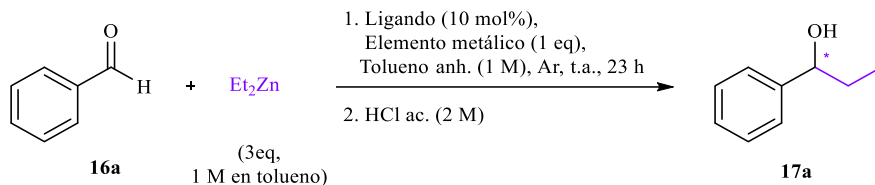
Ligando	Elemento metálico	C (%) ^a	Rdto (17a) (%) ^a	Rdto (18) (%) ^a
-	TiCl_4	88	7	12
	$\text{Al}(\text{OiPr})_3$	75	10	0
	$\text{Zr}(\text{OiPr})_3\text{-PrOH}$	96	1	25
	$\text{Sr}(\text{OiPr})_4$	91	20	12
	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ^b	99	59	0
(S)-BINOL	TiCl_4	93	0	4
	$\text{Al}(\text{OiPr})_3$	64	8	13
	$\text{Zr}(\text{OiPr})_3\text{-PrOH}$	96	1	25
	$\text{Sr}(\text{OiPr})_4$	95	28	16
PAF-6,6'- (R)-BINOL	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ^b	99	57	0
	TiCl_4	94	0	5
	$\text{Al}(\text{OiPr})_3$	90	6	20
	$\text{Zr}(\text{OiPr})_3\text{-PrOH}$	94	0	27
	$\text{Sr}(\text{OiPr})_4$	93	14	16

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl , 0,1 mmol, 1eq), Et_2Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), 1,4-dioxano anhidro (0,2 ml, 0,5 M), aditivo (2 eq), argón, temperatura ambiente, 23 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bEn 16 h.

Por último, se ensaya con el $n\text{-BuLi}$ y el $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ como componente metálico de la catálisis en la alquilación de benzaldehído (**16a**, **Tabla 5. 12**) El litio, en forma de

alcóxido, se ha reportado como catalizador metálico para la reducción asimétrica iminas asistida a través de un ligando derivado del BINOL.⁶⁵ El rendimiento obtenido con ellos en fase homogénea, tampoco puede competir con el obtenido con el $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, por lo que se descarta su ensayo en catálisis heterogénea.

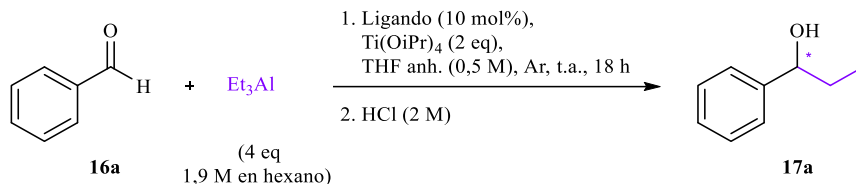
Tabla 5. 12 Exploración de otros elementos metálicos en la adición de Et_2Zn sobre benzaldehído (**16a**).



Ligando	Elemento metálico	C (%) ^a	Rdto (%) ^a
-	n-BuLi	0	n.d.
(S)-BINOL	n-BuLi	57	4
	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	37	7

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl , 0,1 mmol, 1eq), Et_2Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M), aditivo (1 eq), argón, temperatura ambiente, 23 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno.

Tabla 5. 13 Ensayo de otros agentes alquilantes en la adición al benzaldehído (**16a**).



Ligando	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
-	99	39	0
(S)-BINOL	99	44	-69
PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	99	25	45

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl , 0,1 mmol, 1eq), trietilaluminio (1,9 M en tolueno, 0,2 ml, 0,4 mmol, 4 eq), ligando (10 mol%), tetrahidrofurano anhidro (0,2 ml, 0,5 M), isopropóxido de titanio (60 μl , 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 18 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

Convencionalmente, el dietilzinc es empleado como fuente del alquilo en su adición a un grupo carbonilo, pero alternativamente otros agentes alquilantes también han tenido

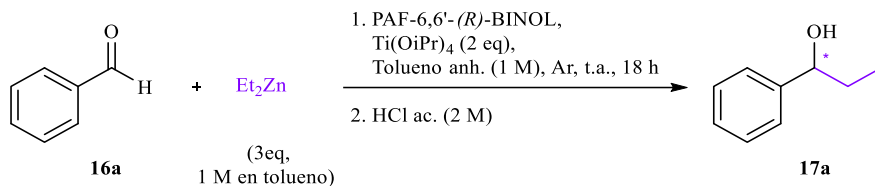
éxito, como el trietilaluminio.⁶⁶ Con estos antecedentes presentes, se ensaya la alquilación con este reactivo al benzaldehído (**Tabla 5. 13**), obteniendo un 25 % Rdto y un 45 % ee en la catálisis heterogénea. Por lo tanto, el dietilzinc resulta un mejor agente alquilante, en comparación con el trietilaluminio.

Por último, se optimiza la carga catalítica tanto del elemento metálico como del ligando en la adición de dietilzinc en benzaldehído. En la **Tabla 5. 14**, se muestran el rendimiento y el exceso enantiomérico de las pruebas experimentales donde se varían los equivalentes de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ en las proporciones habituales recogidas en bibliografía (desde 0,5 hasta 2,5). No se observan diferencias significativas, sobre todo, en la catálisis heterogénea. Y en la **Tabla 5. 15**, se evalúan la influencia de la proporción del ligando en la alquilación. Se observa que el exceso enantiomérico aumenta al incrementar el porcentaje de PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y que el rendimiento alcanza su valor máximo con un 10 mol%.

Tabla 5. 14 Optimización de la carga del ácido de Lewis en la alquilación al benzaldehído (**16a**).

Ligando	Ti(OiPr) ₄ (eq)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
(<i>S</i>)-BINOL	2,5	100	65	n.d.
	1,4	100	79	-90
	0,5	100	75	n.d.
PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINOL	2,5	100	43	-20
	1,4	100	42	-20
	0,5	100	43	-20

Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μl , 0,1 mmol, 1eq), Et_2Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), diclorometano anhidro (0,5 ml, 0,2 M), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, argón, temperatura ambiente, 22 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

Tabla 5. 15 Optimización de la carga del ligando en la adición de dietilzinc al benzaldehído (**16a**).


Carga del ligando (mol%)	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
2,5	97	73	35
5	98	73	40
10	99	80	55
15	99	45	57

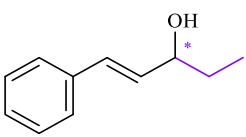
Condiciones de reacción: benzaldehído **16a** (10 μ l, 0,1 mmol, 1 eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), PAF-6,6'-(*R*)-BINOL, tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M), Ti(OiPr)₄ (60 μ l, 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 15 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat.

El alcance de la catálisis heterogénea vía Ti-[PAF-6,6'-(*R*)-BINOL] en la alquilación se estudia en diversos aldehídos aromáticos (**Tabla 5. 16**). La reacción se lleva a cabo con naftaldehído en las dos posiciones sustituidas (**16b** y **16c**), con derivados del benzaldehído funcionalizados con el grupo metoxi (en las posiciones *orto* y *meta* (**16d** y **16e**)) o con el grupo cloruro (en posición *meta* (**16f**)) y con cinamaldehído (**16h**); empleando un 10 mol% del ligando correspondiente ((*S*)-BINOL o PAF-6,6'-(*R*)-BINOL) con Ti(OiPr)₄ (2 eq) como fuente del ácido de Lewis y dietilzinc como agente alquilante, en tolueno anhidro y a temperatura ambiente. El rendimiento de la alquilación de estos sustratos con dietilzinc mediante catálisis heterogénea es análogo al de la reacción en fase homogénea, en la mayoría de los casos. Dependiendo del compuesto, se obtiene un rendimiento desde un 22 % hasta un 81 %, como en el caso de 1-(3-clorofenil)-1-propanol (**17f**). El exceso enantiomérico, aunque es menor que por catálisis homogénea, es moderado (entre un 40-73 % ee). Se destaca el sustrato el 1-naftaldehído (**16c**), con el que se obtiene un 73 % de exceso enantiomérico.

Tabla 5. 16 Alcance de la reacción de alquilación de aldehídos con dietilzinc.

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{2. HCl ac. (2 M)}]{\text{1. Ligando (10 mol\%), Ti(OiPr)}_4 \text{ (2 eq), Tolueno anh. (1 M), Ar, t.a., 17-19 h}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_3$$

Sustrato	Producto	Ligando	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
16a		-	96	72	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	97	83	-80
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	98	73	58
16b		-	95	33	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	99	51	-70
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	99	51	52
16c		-	95	55	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	98	56	-80
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	98	51	73
16d		-	99	80	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	100	70	-78
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	99	49	38
16e		-	99	41	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	99	41	-58
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	99	40	50
16f		-	99	87	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	99	85	-75
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	100	81	44

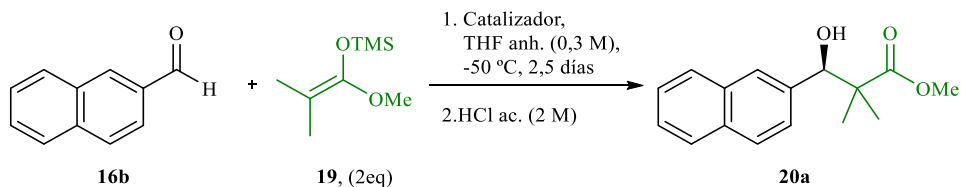
Sustrato	Producto	Ligando	C (%) ^a	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
16g		-	98	44	n.d.
		(<i>S</i>)-BINOL	82	35	-69
		PAF-6,6'-(<i>R</i>)-BINOL	93	22	40

Condiciones de reacción: sustrato **16** (0,1 mmol, 1eq), Et₂Zn (1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol, 3 eq), ligando (10 mol%), tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M), Ti(OiPr)₄ (60 μl, 0,2 mmol, 2 eq), argón, temperatura ambiente, 17-19 h. ^aLa conversión y el rendimiento se han determinado mediante CG en una columna HP-5 empleando n-dodecano como patrón interno. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral.

5.2.3. Reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama catalizada por PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM.

La reacción aldólica de Mukaiyama fue la primera reacción en la que se testeó la actividad catalítica del grupo sulfonimida.³⁴ Y, como se ha mostrado en la introducción de este capítulo, su mecanismo de reacción ha sido ampliamente estudiada.^{49,50}

Tabla 5. 17 Prueba de viabilidad en la reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama catalizada por PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM.



Catalizador	Carga catalítica (mol%)	C (%) ^a	ee (%) ^b
PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINBAM	10	35	52
(<i>S</i>)-BINBAM	2	97	64
3,3'-Ph-(<i>S</i>)-BINBAM	2	97	66

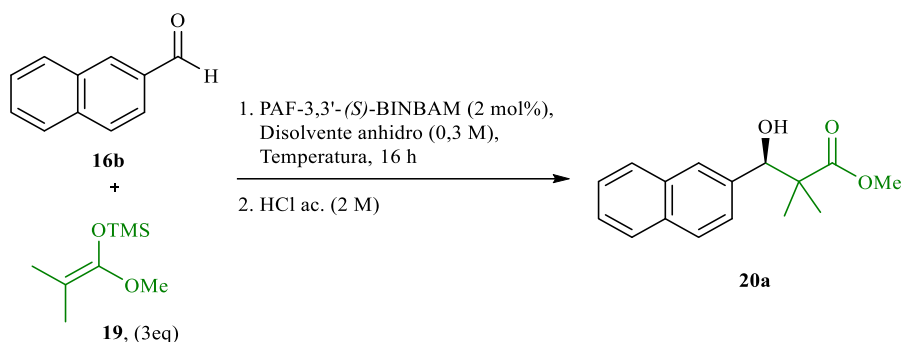
Condiciones de reacción: 2-naftaldehído **16b** (15,6 mg, 0,1 mmol, 1eq), (1-metoxi-2-metil-1-propeniloxi)trimetilsilano, **19** (40 μl, 0,2 mmol, 2 eq), catalizador, THF anhidro (0,3 ml, 0,3 M), -50 °C, 2,5 días. ^aLa conversión se ha determinado por CG en una columna HP-5. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiralcel OJ.

La actividad catalítica del sólido derivado del 3,3'-(*S*)-BINBAM (el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM) se ensaya en esta misma reacción modelo: entre el 2-naftaldehído (**16b**) y el (1-metoxi-2-metil-1-propeniloxi)trimetilsilano (**19**) en THF anhidro a -50 °C durante 2 días y medio. En la **tabla 5. 17**, se muestran la conversión y el exceso enantiomérico

obtenido en tres pruebas: con el catalizador heterogéneo y dos catalizadores homogéneos (el (*S*)-BINBAM y el 3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM, que estructuralmente se asemeja más al sólido). Aunque la conversión obtenida con el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM es baja, se observa que el exceso enantiomérico obtenido en la catálisis con el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM compete con los obtenidos en la catálisis homogénea.

A continuación, se optimizan las condiciones experimentales (naturaleza del disolvente y temperatura) para esta reacción modelo.

Tabla 5. 18 Optimización del disolvente y la temperatura en la reacción aldólica de Mukaiyama heterogénea.



A -20-25 °C			En THF		
Disolvente	C (%) ^a	ee (%) ^b	Temp. (°C)	C (%) ^a	ee (%) ^b
1,4-Dioxano ^c	35	33	-20-25	92	45
THF	92	45	-40 ^f	35	60
2-Me-THF	91	50	-78 ^f	27	56
DME	54	38			
ACN	50	12			
THF:DCM ^d	96	44			
THF:DCM ^e	99	42			

Condiciones de reacción: 2-naphtaldehído **16b** (15,6 mg, 0,1 mmol, 1eq), (1-metoxi-2-metil-1-propeniloxy)trimetilsilano, **19** (40 μ l, 0,2 mmol, 2 eq), PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM (1 mg, 0,02 mmol, 2 mol%), disolvente anhidro (0,3 ml, 0,3 M), Temperatura, 16 h. ^aLa conversión se ha determinada por CG en una columna HP-5. ^bExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiralcel OJ. ^cReacción a temperatura ambiente. ^dEn proporción 5:1. ^eEn proporción 2:1. ^fCon un 8 mol% de catalizador.

La conversión y el exceso enantiomérico obtenido con diferentes disolventes orgánicos (como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o acetonitrilo) se muestra en la **Tabla 5. 18** (izquierda). En 1,4-dioxano, incluso a temperatura ambiente, la conversión es baja en 16 h de reacción. Sin embargo, con los otros disolventes, la reacción se lleva a cabo a baja temperatura (entre -20 y -25 °C), logrando altas conversiones para el THF y el Me-THF con excesos enantioméricos moderados.

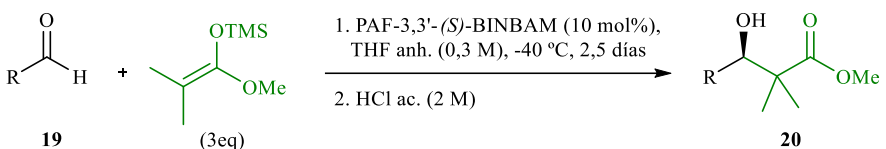
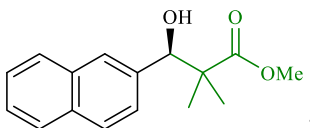
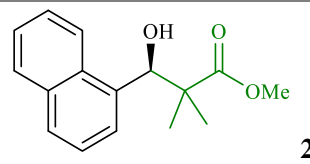
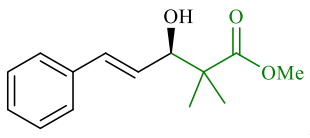
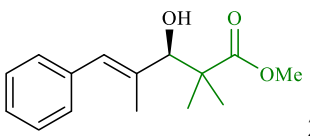
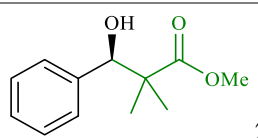
Con objeto de elevar el enantiocontrol de la reacción y encontrar el balance entre la conversión y el exceso enantiomérico, se optimiza la temperatura (**Tabla 5. 18**, derecha). La reacción aldólica de Mukaiyama catalizada el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM se ensaya a tres temperaturas bajo cero (-20-25, -40 y -78 °C). A -40 °C, aunque la conversión es baja en comparación con la obtenida a temperatura ambiente, se alcanza un 60 % ee. Se prevé que, aumentando el tiempo de reacción, se pueda incrementar esa conversión y mantener el valor del exceso enantiomérico. La reducción de la temperatura a -78 °C no supone una ventaja en el exceso enantiomérico.

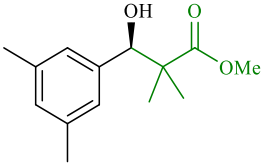
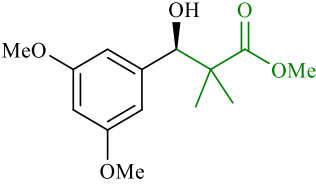
Tras esta breve optimización de las condiciones se comprueba la reusabilidad del material. El PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM, empleado en la reacción aldólica de Mukaiyama entre el 2-naftaldehído (**16b**) y el (1-metoxi-2-metil-1-propenilo)trimetilsilano (**19**) en THF anhidro a -50 °C durante 3 días, se utiliza de nuevo en la misma reacción en THF anhidro a -20-25 °C durante 16 h. En este segundo uso, tanto la conversión como el exceso enantiomérico se ven afectadas (48 % C y 36 % ee).

El alcance de la reacción aldólica de Mukaiyama vía catálisis heterogénea con PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM se estudia en diversos aldehídos aromáticos (**Tabla 5. 19**), en las condiciones de reacción optimizadas: empleando un 10 mol% del catalizador en THF anhidro a -40 °C durante 2 días y medio. Con todos los sustratos se obtiene un rendimiento aislado moderado (entre un 79-51 %), excepto con el 1-naftaldehído que se tiene un rendimiento bajo (cuyo tiempo de reacción fue sólo de 23 h). El mayor exceso enantiomérico (60 % ee) se logra con el sustrato 2-naftaldehído (**16b**), aunque para el 1-naftaldehído (**16c**) es tan solo de un 10 % ee. No obstante, tanto para el cinamalaldehído (**16h**)

y el 2-metilcinamaldehído (**16i**) como para el 3,5-dimetilbenzaldehído (**16j**) y el 3,5-dimetoxibenzaldehído (**16k**), el exceso enantiomérico es moderado-bajo (38-20 % ee). Los sustituyentes presentes en el benzaldehído son determinantes en el enantiocontrol de la reacción, ya que para el benzaldehído (**16a**) el producto de reacción es una mezcla racémica.

Tabla 5. 19 Alcance de la reacción aldólica de Mukaiyama heterogénea.

Sustrato	Producto	C (%) ^a	Rdto (%) ^b	ee (%) ^c
				
16b	 20a	80	70	60
16c^d	 20b	27	8	10
16h	 20c	100	79	38
16i	 20d	100	72	38
16a	 20e	52	51	0

Sustrato	Producto	C (%) ^a	Rdto (%) ^b	ee (%) ^c
16j	 20f	92	65	33
16k	 20g	82	65	20

Condiciones de reacción: Sustrato **16** (0,1 mmol), (1-metoxi-2-metil-1-propeniloxi)trimetilsilano, **19** (60 μ l, 0,3 mmol, 3 eq), PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM (5 mg, 10 mol%), THF anhidro (0,3 ml, 0,3 M), -40 °C, argón 2,5 días. ^aLa conversión se ha determinada mediante CG en una columna HP-5. ^bRdto aislado por TLC preparativa. ^cExceso enantiomérico analizado por HPLC empleando una columna quiral adecuada para cada producto. ^dReacción durante 23 h.

5.2.4. Reacción enantioselectiva de transferencia de hidrógeno catalizada por PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM.

En la naturaleza, la mayoría de los estereocentros con átomos de hidrógeno se generan en secuencias biológicas basadas en la reducción de dobles enlaces con hidruros donde intervienen diferentes enzimas y cofactores como el NADH.⁶⁷ En el último quinquenio, se ha avanzado en la sustitución de estas enzimas por organocatalizadores asimétricos utilizando los ésteres de Hantzsch (HEH) como fuente de hidrógeno para la reducción de iminas^{38,39,68} o aldehídos α,β -insaturados.^{67,69,70,71,72}

En la introducción de este capítulo, ya se comentó la reactividad del BINBAM en la reducción y condensación-reductiva de iminas (**Fig. 5. 11**). No obstante, el organocatalizador empleado en la transferencia de hidrógeno suele ser una sal orgánica constituida por un catión amonio y un anión quirales. Por ejemplo, la sal formada por el catión morfolinium y el anión del ácido fosfórico del BINOL catalizada la reducción de aldehídos α,β -insaturados por la transferencia de hidrógeno del éster de Hantzsch obtenido un excelente exceso enantiomérico⁷¹ o por un catión quiral derivado de la imidazolidinona y un anión tricloroacético⁶⁹ (**Fig. 5. 28**).

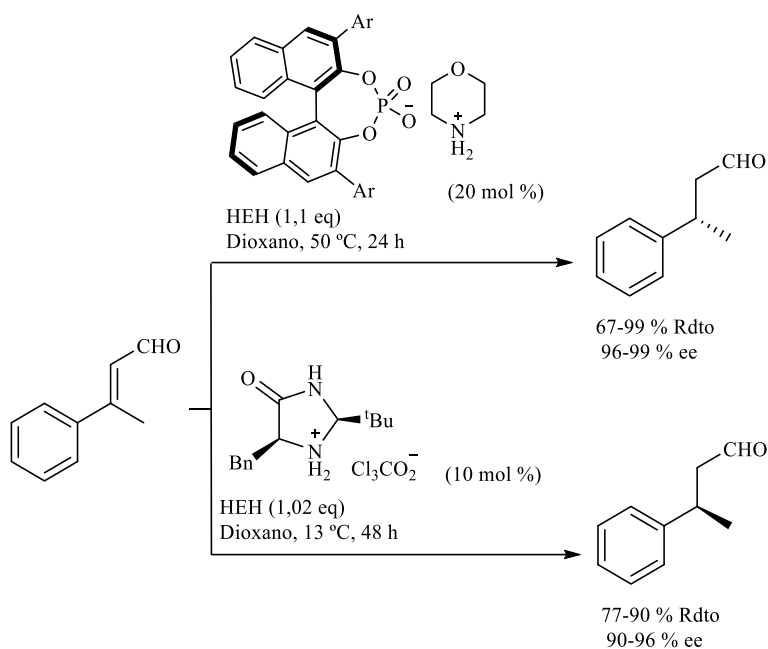


Figura 5. 28 Transferencia asimétrica de hidrógeno de aldehídos α,β -insaturados.

En este contexto,^{69,72,73} el mecanismo de reacción propuesto para la reducción de aldehídos α,β -insaturados se representa en la **Fig. 5. 29**. Inicialmente, el aldehído α,β -insaturado reacciona reversiblemente con el catión amonio formando un ión iminio (**A**). Las conformaciones *cis* y *trans* de este intermedio se encuentra el equilibrio, a través de la dienamina (**B**). Termodinámicamente, el organocatalizador quiral favorece la transferencia del hidruro desde el éster de Hantzsch hasta una de las conformaciones del ión iminio preferentemente, como se indica en el estado de transición **C**.^{72,74} Es decir, se desencadena una estereoconvergencia que conduce a un mismo enantiómero, independiente de la geometría original de la olefina del aldehído.⁶⁷ Finalmente, la hidrólisis libera el aldehído final saturado y regenera el catalizador.

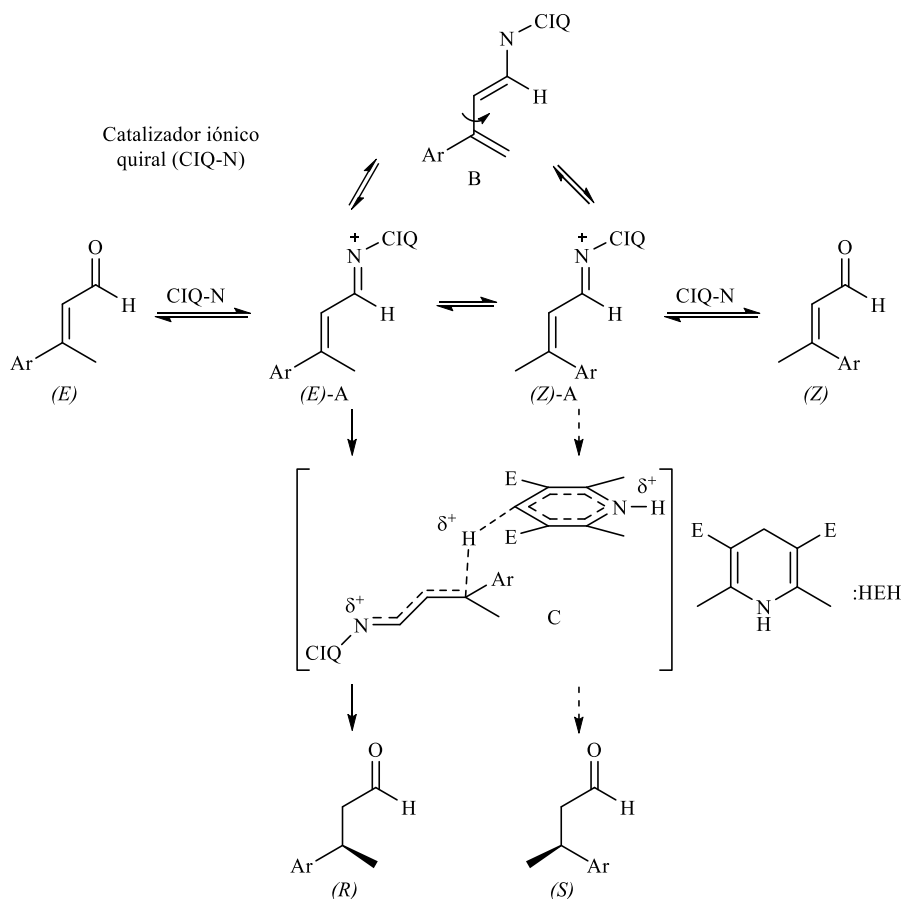


Figura 5. 29 Mecanismo propuesto para la reacción de transferencia asimétrica organocatalítica de hidrogenación de aldehídos α,β -insaturados.

En bibliografía,^{75,76} se han encontrado dos ejemplos de la reacción de transferencia de hidrógeno en derivados de quinolinas y benzoxazinas asistida por catálisis heterogénea basada en ácidos fosfóricos derivados del BINOL(**Fig. 5. 30**) con buenos resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad.

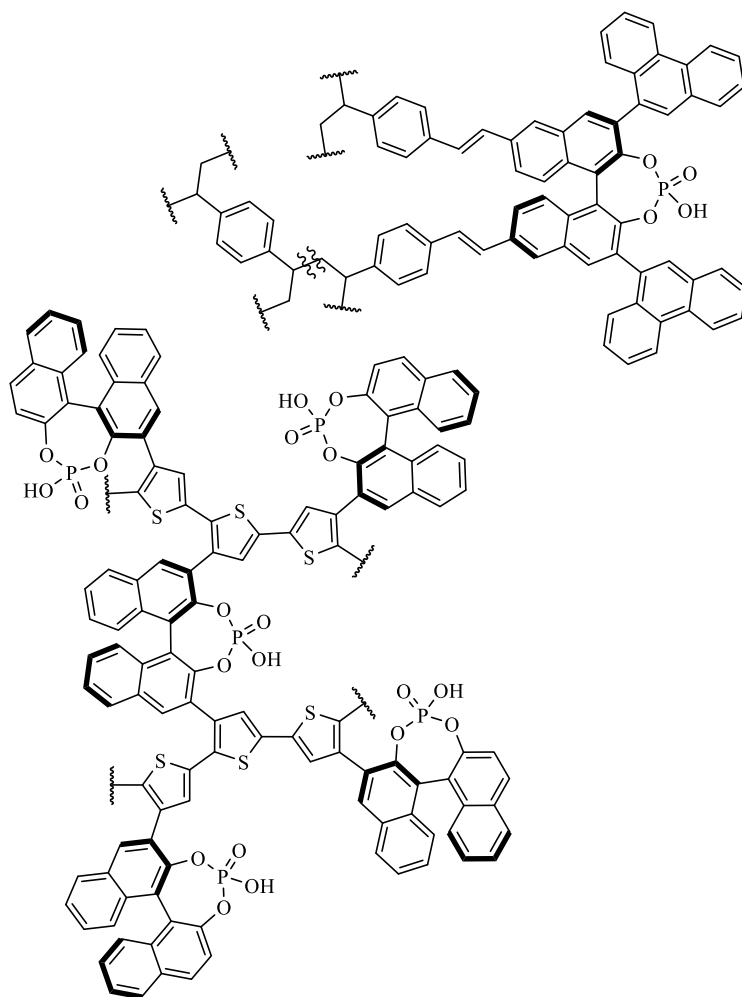
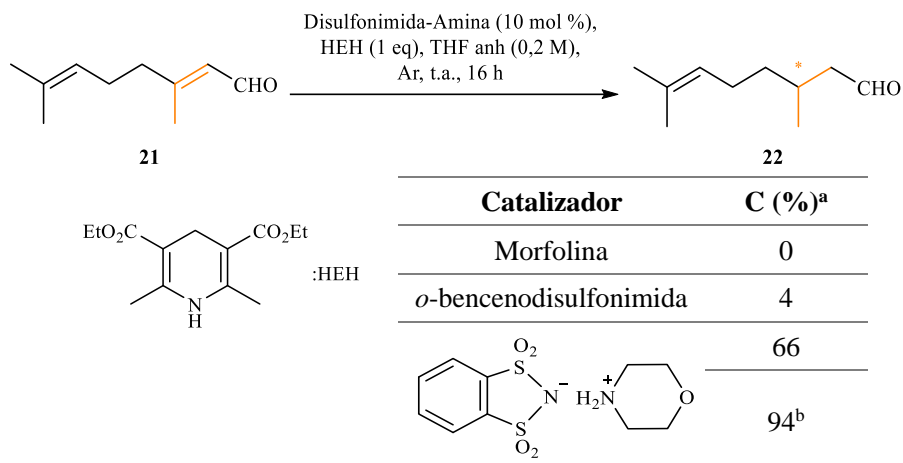


Figura 5. 30 Representación estructura de los catalizadores heterogéneos basados en ácidos fosfóricos derivados del BINOL.

Dados estos antecedentes, se plantea estudiar la actividad catalítica del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM en la reacción de transferencia de hidrogeno en el aldehído α,β -insaturado, citral natural (**21**), asistida por el éster de Hantzsch. Previamente, se comprueba la viabilidad de la reacción en condiciones homogéneas (**Tabla 5. 20**). La reducción selectiva del doble enlace en el citral (**21**) se estudia en tres escenarios catalíticos: con morfolina, con *o*-bencenodisulfonimida y con la sal formada por ellos; empleando un equivalente

del éster en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 16 h. Solamente con esta última combinación se logra una conversión significativa: un 66 % a temperatura ambiente; y hasta un 94 % cuando la catálisis se realiza a 50 °C. Por lo tanto, se concluye que la transferencia de hidrógeno en aldehídos α,β -insaturados (concretamente en el citral) no está asistida por el derivado de la *o*-bencenodisulfonimida (como si ocurría en la reducción de iminas^{38,39}) y requiere de un catalizador de tipo amina y la formación de un sistema iminio intermedio.

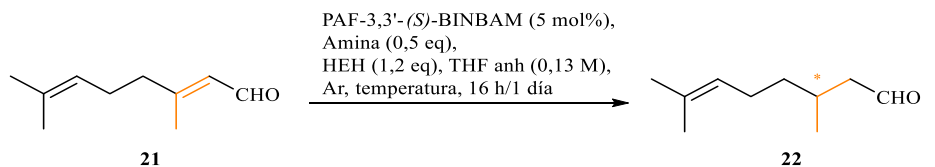
Tabla 5. 20 Prueba de viabilidad para la reducción de citral vía transferencia de hidrógeno.



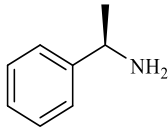
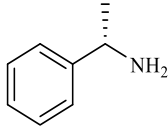
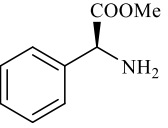
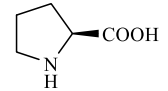
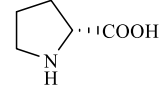
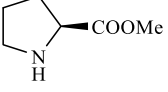
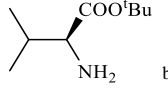
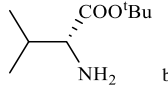
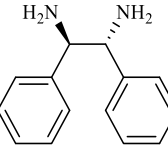
Condiciones de reacción: Citral natural **21** (17 μ l, 0,1 mmol, 1eq), éster de Hantzsch (HEH) (25 mg, 0,1 mmol, 1 eq), catalizador, THF anhidro (0,5 ml, 0,2 M), t.a., 16 h. ^aLa conversión se ha analizado mediante CG en una columna HP-5. ^bReacción llevada a cabo a 50 °C.

Tras corroborar la viabilidad de la reducción del citral, se estudia la reacción asimétrica de la transferencia de hidrógeno en el citral (**21**) vía catálisis heterogénea (**Tabla 5. 21**) con el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM en las condiciones experimentales planteadas en el ensayo anterior, empleando 1,2 equivalente del éster en THF. De manera análoga la *o*-bencenodisulfonimida, el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM por sí sólo no permite la reducción del doble enlace en el citral ni a temperatura ambiente ni a 50 °C. A continuación, se analiza una gran selección de aminas para optimizar la conversión y la enantioselectividad. A temperatura ambiente, con aminas aquirales, como la morfolina, la pirrolidina o algunas derivadas aromáticas tanto primarias como secundarias, se logran conversiones

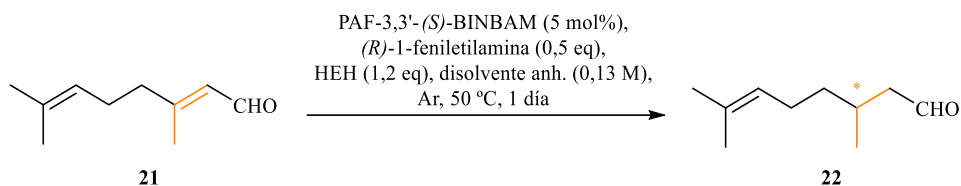
bajas (salvo la excepción de la anilina y la 3,5-difluoroanilina, con las que se obtiene un 47 y un 57 % C respectivamente) y un reducido exceso enantiomérico. En este punto, se plantea una aproximación de catálisis asimétrica consonante entre la quiralidad del sólido derivado de la disulfonimida y la del componente aminado. Con ese propósito, se experimenta con pares de enantiómeros de diferentes aminas, como la 1-feniletilamina, la prolina o el éster *terc*-butílico de la valina. Tanto a temperatura ambiente como a 50 °C, la combinación de la (*R*)-1-feniletilamina y el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM alcanza hasta un 43 % ee en contra de la combinación del PAF con la (*S*)-1-feniletilamina, donde desciende hasta 20 % ee, formándose, además, el enantiómero opuesto. Con ambas sales, a 50 °C se logra conversión completa. Con objeto de incrementar el exceso enantiomérico, se ensaya la transferencia catalizada por (*R*)-1-feniletilamina-PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM a baja temperatura (-40 °C); sin embargo, tras días de reacción no se observa la formación del producto final. Con los dos enantiómeros de la prolina, los resultados de conversión y exceso enantiomérico no son tan prometedores, posiblemente debido a la interferencia del grupo ácido de la prolina. De hecho, al catalizar la reacción con la mezcla metil-*L*-propionato-PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM, la conversión aumenta de un 23 % a un 75 %. Con el aminoácido valina protegido con un grupo *terc*-butilo en el grupo ácido, a temperatura ambiente se alcanza una conversión moderada y un exceso enantiomérico de -18 % ee para el éster *terc*-butil-*L*-valina y un 38 % ee para el éster *terc*-butil-*D*-valina. Otra amina quiral probada es el (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diamino-1,2-difeniletano, la combinación de ésta con el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM cataliza la transferencia hasta un 63 % C y un 42 % ee a 50 °C. Por lo tanto, se puede considerar a la sal constituida (*R*)-1-feniletilamina-PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM el catalizador heterogéneo óptimo para la transferencia de hidrógeno en el citral en términos de conversión y temperatura.

Tabla 5. 21 Selección de la amina del par iónico catalítico para la reducción asimétrica vía transferencia de hidrógeno.


Amina	Temp. (°C)	PAF-3,3'-(S)-BINBAM		Sin disulfonimida	
		C (%) ^a	ee (%) ^a	C (%) ^a	ee (%) ^a
-	t.a.	0	n.d.	0	n.d.
	50	1	n.d.	0	n.d.
	t.a.	27	-3	3	n.d.
	t.a.	30	-14	0	n.d.
	t.a.	47	-10	0	n.d.
	t.a.	57	11	0	n.d.
	t.a.	9	-10	0	n.d.
	t.a.	13	20	0	n.d.

Amina	Temp. (°C)	PAF-3,3'-(S)-BINBAM		Sin disulfonimida	
		C (%) ^a	ee (%) ^a	C (%) ^a	ee (%) ^a
	-40	Días sin reactividad			
	t.a.	30	43	0	n.d.
	50	100	40	6	-28
	t.a.	18	-20	0	n.d.
	50	100	-20	6	19
 b	t.a.	24	6	0	n.d.
	t.a.	23	-10	12	-6
	t.a.	31	0	12	8
 b	t.a.	73	-15	5	0
 b	t.a.	51	-18	0	n.d.
 b	t.a.	40	38	0	n.d.
	t.a.	0	n.d.	0	n.d.
	50	63	-42	2	-12

Condiciones de reacción: Citral natural **21** (7 μ l, 0,04 mmol, 1eq), éster de Hantzsch (HEH) (12,7 mg, 0,05 mmol, 1,2 eq), PAF-3,3'-(S)-BINBAM (1 mg, 0,0021 mmol, 5 mol%), amina (0,021 mmol, 0,5 eq), THF anhidro (0,3 ml, 0,13 M). La reacción a temperatura ambiente progresó durante 16 h y la reacción a 50 °C se mantuvo durante 1 día. ^aLa conversión y el exceso enantiomérico se han determinado mediante GC quiral empleando una columna quiral β -DEX 225. ^bAmina liberada desde la sal hidrociorada mediante una extracción básica.

Tabla 5. 22 Influencia del disolvente en la transferencia de hidrógeno.


Polaridad	Disolvente	PAF-3,3'-(<i>S</i>)-BINBAM		Sin disulfonimida	
		C (%) ^a	ee (%) ^a	C (%) ^a	ee (%) ^a
4,0	THF	100	40	6	-28
3,1	DCM ^b	29	40	6	30
2,8	Tolueno	78	36	17	26
5,8	ACN	27	30	0	-
2,8	Etil éter ^b	29	40	0	-
2,5	MTBE	87	30	0	-
0,0	Hexano	14	27	0	-
4,8	1,4-dioxano	78	44	0	-
4,1	CHCl ₃	80	24	65	32

Condiciones de reacción: Citral natural **21** (7 μ l, 0,04 mmol, 1eq), éster de Hantzsch (HEH) (12,7 mg, 0,05 mmol, 1,2 eq), PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM (1 mg, 0,0021 mmol, 5 mol%), (*R*)-1-feniletilamina (2,7 μ l, 0,021 mmol, 0,5 eq), disolvente anhidro (0,3 ml, 0,13 M), 50 °C, 1 día. ^aLa conversión y el exceso enantiomérico se han determinado mediante GC quiral empleando una columna quiral β -DEX 225. ^bReacción llevada a cabo a temperatura ambiente.

Finalmente, se estudia la influencia de la naturaleza del disolvente en la catálisis. La polaridad del disolvente puede afectar a la fortaleza iónica del catalizador y, por tanto, a su actividad catalítica. En la **tabla 5. 22**, se muestran los resultados de conversión y exceso enantiomérico en la reacción de transferencia de hidrógeno en el citral catalizada por el par iónico (*R*)-1-feniletilamina-PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM. En disolventes oxigenados, tales como THF, 1,4-dioxano o metil-*terc*-butil éter (MTBE), se alcanza una alta conversión. Dada la alta volatilidad del dietil éter, este disolvente se ensaya a temperatura ambiente, obteniendo una menor conversión en comparación con los otros disolventes oxigenados. De igual forma, el ensayo en diclorometano se realiza a temperatura ambiente (alcanzando solamente un 29 % de conversión) en contra del 80 % logrando

en cloroformo a 50 °C. No obstante, en este último caso, el exceso enantiomérico desciende a 24 %. Con disolventes como el acetonitrilo (ACN) o el hexano, la conversión alcanza el 30 % solamente. En general, el exceso enantiomérico oscila entre el 44 % en las mejores condiciones (1,4-dioxano) y un 24 %, en las peores (CHCl₃). De nuevo, al ensayar la reactividad en ausencia del PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM, la actividad catalítica es prácticamente nula en todos los casos (exceptuando en tolueno y CHCl₃); quedando patente el papel clave del grupo disulfonimida en la catálisis. En conclusión, los disolventes oxigenados, tales como el THF o el 1,4-dioxano, resultan la opción óptima para obtener los mejores resultados de conversión y temperatura.

5.3. Conclusiones.

En este capítulo se ha investigado la síntesis, caracterización y aplicación como catalizadores heterogéneos de materiales asimétricos basados en compuestos aromáticos, el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y el PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM. A continuación, se exponen las conclusiones generales:

- La síntesis exitosa de PAF homoquirales se realiza por reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd (0) entre el tetra(4-hidroxiborifenil)metano y el monómero bromado correspondiente derivado del BINOL o la BINBAM.
- La caracterización de estos materiales, llevada a cabo con diversas técnicas instrumentales como ¹³C CP/MAS RMN en estado sólido, análisis elemental, espectroscopía de FT-IR, análisis TGA-DTG e isothermas de adsorción de N₂, confirma la presencia del sistema binaftilo en el material obtenido. Este sólido se caracteriza por su estabilidad térmica y su porosidad intrínseca.
- El complejo de Ti-PAF-6,6'-(*R*)-BINOL demuestra actividad catalítica en la reacción de alquilación de aldehídos aromáticos con dietilzinc, obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos moderados.

- El sólido PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM cataliza la reacción aldólica de Mukaiyama en diversos sustratos, obteniendo un exceso enantiomérico comparable al catalizador análogo homogéneo. Además, es capaz de formar un par iónico con el (*R*)-1-feniletilamina, que resulta un catalizador heterogéneo adecuado para la reducción del doble enlace del citral a través de un mecanismo de transferencia de hidrógeno vía éster de Hantzsch.

5.4. Sección experimental.

5.4.1. Síntesis de los sólidos PAF-3,3'-(*S*)-BINOL y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL.

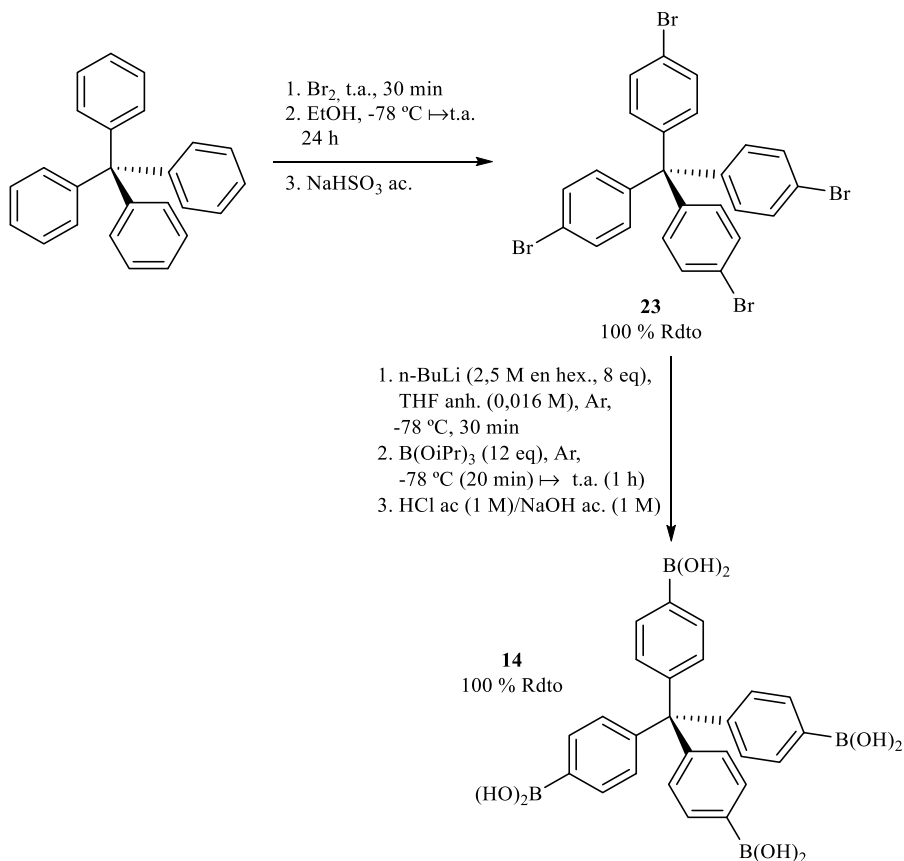


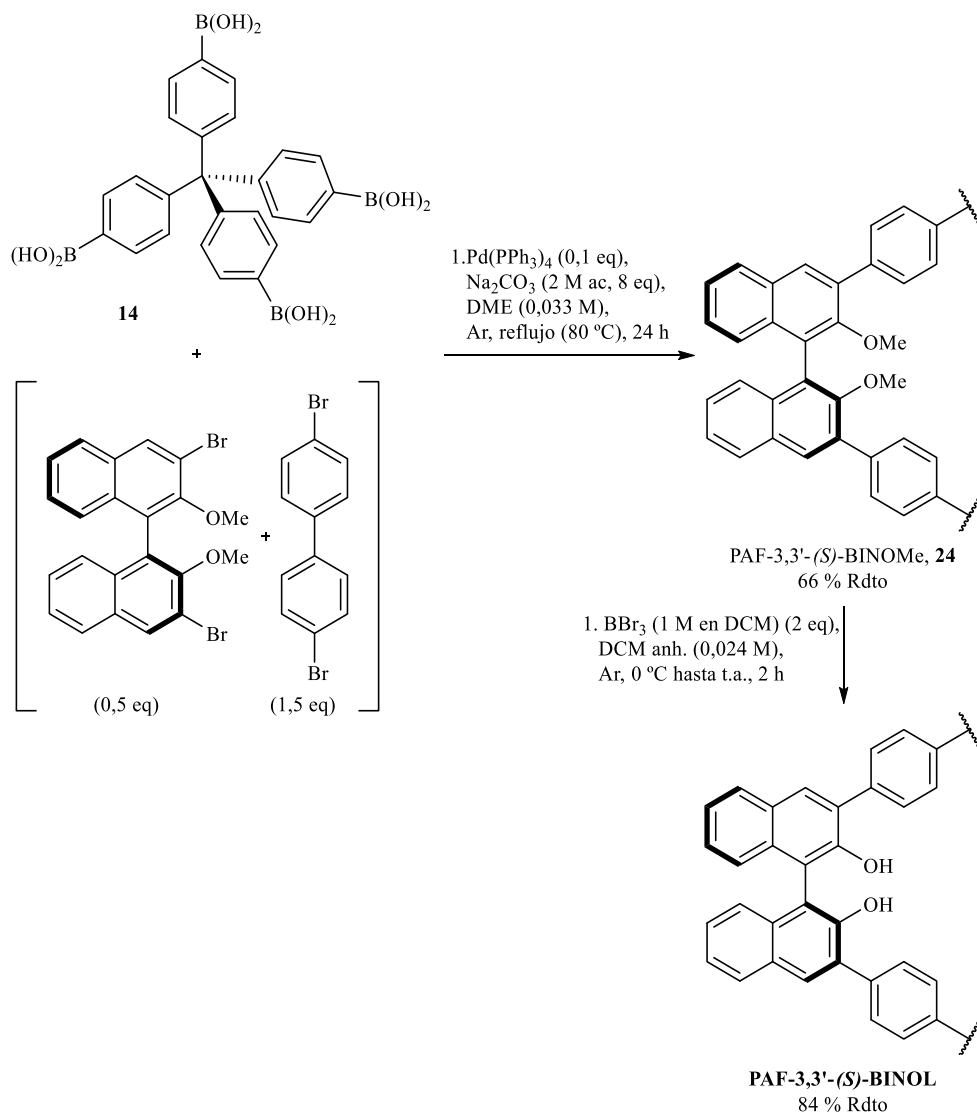
Figura 5. 31 Ruta sintética para la preparación de tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (**14**).

Preparación del tetrakis(4-bromofenil)metano⁷⁷ (23)

Sobre bromo molecular (6,4 ml, 124 mmol, 20 eq) en un balón de fondo redondo se añade el tetrafenilmetano (2 g, 6,2 mmol, 1 eq) en porciones. La mezcla se deja reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente en agitación. Tras ese tiempo, se enfría a -78 °C para añadir el etanol (124 ml, 0,05 M) lentamente. Entonces, la disolución se deja a temperatura ambiente en agitación durante 24 h. Finalmente, la reacción se detiene por adición de una disolución acuosa saturada de bisulfito sódico. El sólido obtenido se recupera por filtración, se lava con una disolución de NaHSO₃ y agua y se seca a vacío. El compuesto, tetrakis(4-bromofenil)metano (**23**), se obtiene con un rendimiento cuantitativo (3,9 g, 6,2 mmol).

Preparación del tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano⁷⁸ (14)

Tras enfriar la disolución de tetrakis(4-bromofenil)metano (**23**) (0,63 g, 1 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano anhidro (62,5 ml, 0,016 M) en atmósfera inerte (argón) a -78 °C, se añade gota a gota una disolución de n-BuLi (2,5 M en hexano) (3,2 ml, 8 mmol, 8 eq). La mezcla se deja reaccionar durante 30 minutos a esa temperatura en agitación. Entonces se adiciona el tri-isopropilborato (2,26 g, 12 mmol, 12 eq) lentamente. Esta disolución reactiva se agita a -78 °C durante 20 minutos más y a temperatura ambiente durante otra hora más antes de acidificarla con HCl (1 M acuoso) (12,5 ml). Después la mezcla se concentra por evaporación parcial en el rotavapor a presión reducida con objeto de eliminar el disolvente. La disolución acuosa resultante se trata con NaOH acuoso (1 M) hasta pH básico, generando un sólido que se retira por filtración. La fase líquida se acidifica con HCl acuoso (1 M) hasta obtener un precipitado blanco que se aísla por filtración. El compuesto, tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (**14**), tras secarlo al aire, se obtiene con un rendimiento del 100 % (0,57 g, 1 mmol).

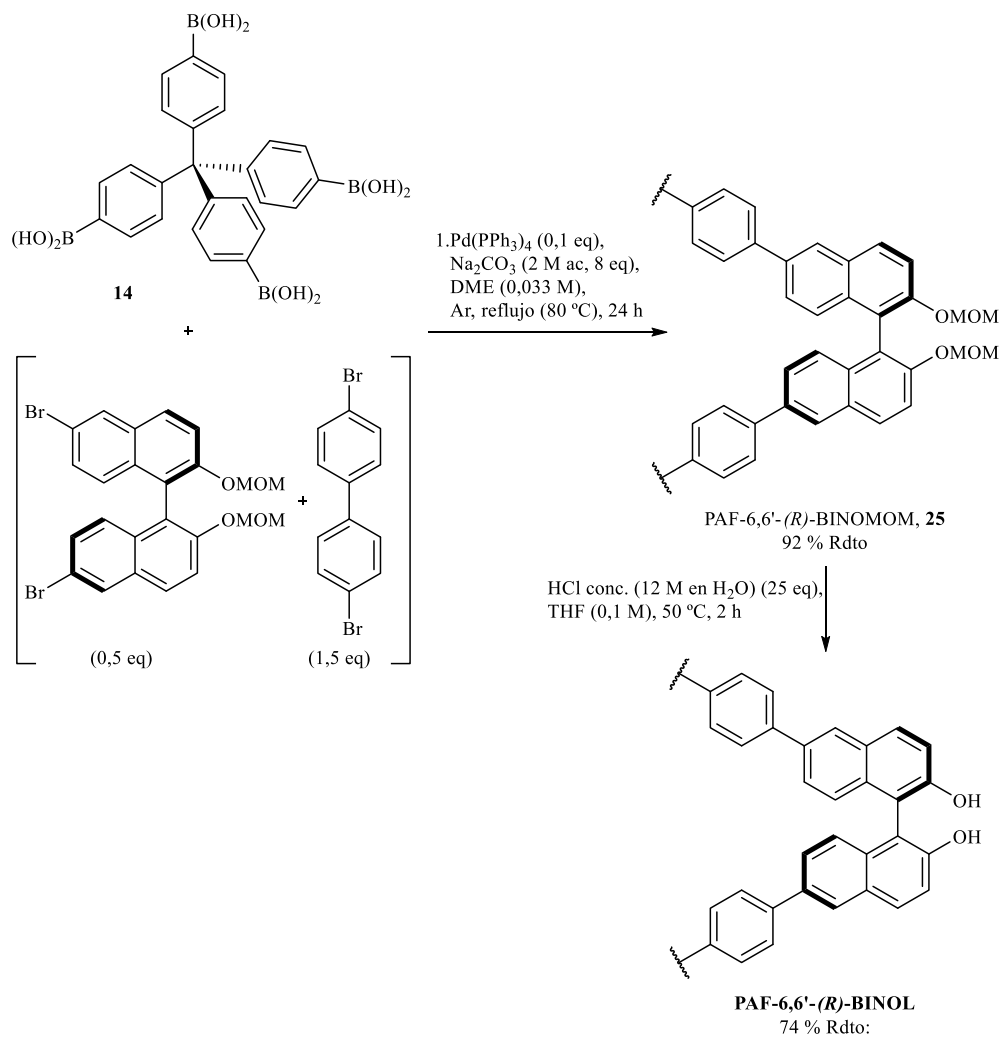


Síntesis del PAF-3,3'-(*S*)-BINOMe⁷⁹ (**24**)

Los sustratos de la reacción, el (*S*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (151 mg, 0,32 mmol, 0,5 eq), 4,4'-dibromo-1,1'-bifenilo (294 mg, 0,94 mmol, 1,5 eq), el tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (**14**) (310 mg, 0,63 mmol, 1 eq), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (73 mg, 0,066 mmol, 0,1 eq), la disolución acuosa de Na₂CO₃ (2 M) (2,5 ml, 5 mmol, 8 eq) y el 1,2-dimetoxietano anhidro (19 ml, 0,03 M), se añaden a un balón de dos bocas. Esta mezcla se desgasifica mediante ciclos de congelación-vacío-descongelación (tres veces). Después, la reacción se lleva a cabo en reflujo a 80 °C durante 24 h en agitación. Al día siguiente, tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el sólido formado se filtra y se lava con DCM, H₂O, CHCl₃, THF y EtOH sucesivamente. Finalmente se obtiene el producto, PAF-3,3'-(*S*)-BINOMe (**24**) (288 mg, 0,42 mmol, rendimiento de la reacción: 66 %), como un sólido grisáceo tras dejarlo secar al aire.

Síntesis del PAF-3,3'-(*S*)-BINOL (según un método adaptado)⁸⁰

El sólido, PAF-3,3'-(*S*)-BINOMe (**24**), (280 mg, 0,4 mmol, 1 eq) se mezcla con el DCM anhidro (16,6 ml, 0,024 M) en atmósfera inerte (argón). La disolución se enfría a 0 °C en un baño de agua/hielo. Seguidamente, se añade el tribromuro de boro (80 µl, 0,8 mmol, 2 eq) lentamente. Entonces, la mezcla reactiva se deja evolucionar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. Tras ese tiempo, la disolución se vuelve a enfriar a 0 °C y se adicionan unos 20 ml de una disolución acuosa de NaOH (0,5 M). La mezcla se mantiene en agitación durante otra hora más. Finalmente, el sólido se filtra, se lava con DCM, H₂O y EtOH sucesivamente y se deja secar a vacío a 50 °C. Se obtiene el producto deseado, el PAF-3,3'-(*S*)-BINOL (233 mg, 0,35 mmol, rendimiento de la reacción: 88 %), como un sólido amarillo.



Síntesis del PAF-6,6'-(*R*)-BINOMOM⁷⁹ (25)

La metodología empleada en la síntesis de este sólido es la misma que la empleada para el PAF-3,3'-(*S*)-BINOMe (24), pero con los sustratos correspondientes: el (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(metoximetoxi)-1,1'-binaftilo (154 mg, 0,29 mmol, 0,5 eq), 4,4'-dibromo-1,1'-bifenilo (271 mg, 0,87 mmol, 1,5 eq), el tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (14) (289 mg, 0,58 mmol, 1 eq), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (63 mg, 0,058 mmol, 0,1 eq), la disolución acuosa de Na₂CO₃ (2 M) (2,3 ml, 5 mmol, 8 eq) y el 1,2-dimetoxietano anhidro (17,5 ml, 0,03 M). Tras el procedimiento, el producto, PAF-6,6'-(*R*)-BINOMOM (25) (391 mg, 0,54 mmol, rendimiento de la reacción: 92 %), se obtiene como un sólido de color marrón.

Síntesis del PAF-6,6'-(*R*)-BINOL⁸¹

El sólido, PAF-6,6'-(*R*)-BINOMOM (25), (391 mg, 0,54 mmol, 1 eq) en THF (5,2 ml, 0,1 M) se mezcla con HCl concentrado (12 M en agua; 1,1 ml, 25 eq). Entonces, la disolución se calienta a 50 °C durante dos horas en agitación. Tras ese tiempo, el sólido se filtra, se lava con DCM, H₂O y EtOH sucesivamente y se deja secar a vacío a 50 °C. Se obtiene el producto deseado, el PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (272,6 mg, 0,4 mmol, rendimiento de la reacción: 74 %), como un sólido amarillo.

5.4.2. Síntesis del sólido PAF-3,3'-(S)-BINBAM y de su análogo homogéneo.

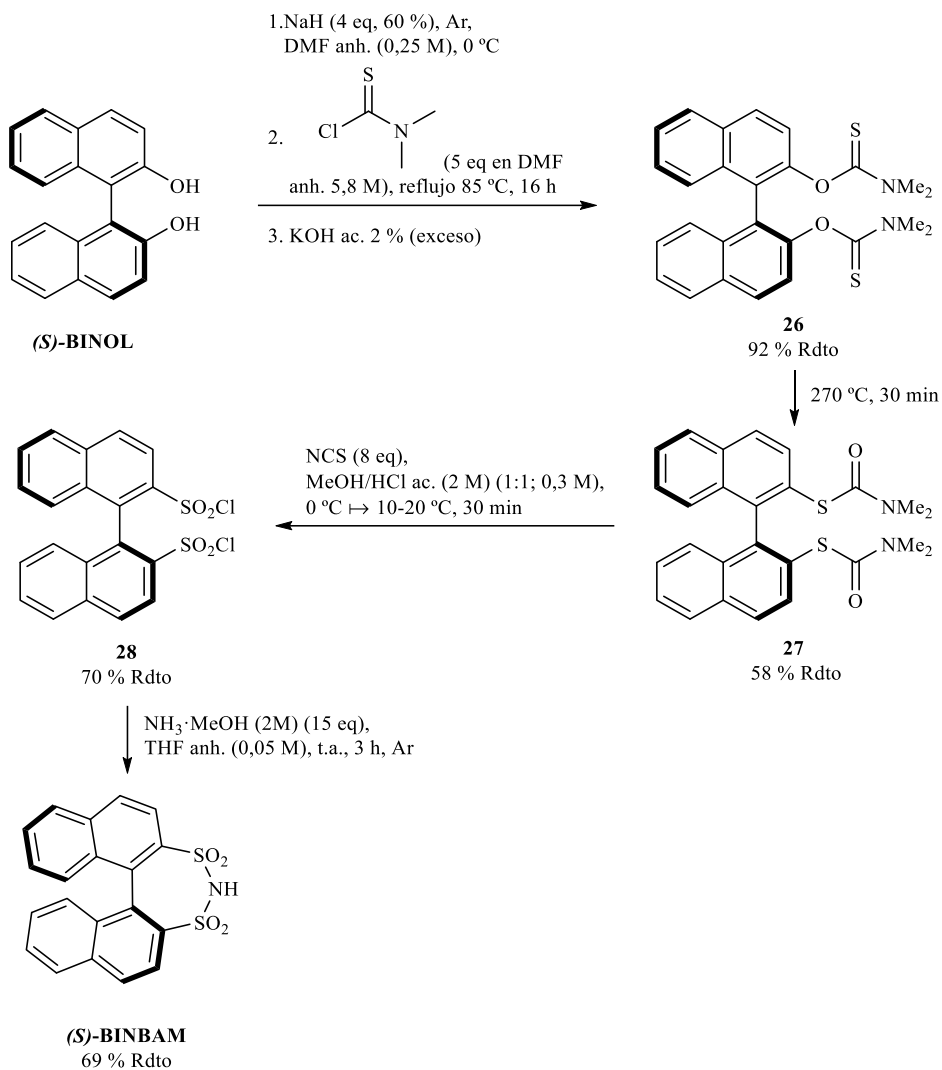


Figura 5. 32 Ruta sintética para la preparación del ligando homogéneo (S)-BINBAM.

Preparación de (*S*)-O,O'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato)^{35,34} (**26**)

A una disolución de (*S*)-BINOL (3 g, 10,5 mmol, 1 eq) en dimetilformamida anhidra (42 ml, 0,25 M) en atmósfera inerte (argón), enfriada a 0 °C, se le añade NaH, al 60 % en aceite mineral, (1,7 g, 42 mmol, 4 eq), en pequeñas porciones mientras se agita. Tras calentar a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de cloruro de dimetiltiocarbamoilo (6,5 g, 52,5 mmol, 5 eq) en DMF anhidra (9 ml, 5,8 M). Seguidamente la mezcla en agitación es calentada a 85 °C en reflujo durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata en exceso con una disolución acuosa de KOH al 2%. Se observa la aparición de un precipitado blanco en la disolución. Éste se recupera por filtración a vacío y se lava con la disolución acuosa de KOH al 2 %. El sólido se disuelve en DCM. Esta disolución se lava con H₂O, se seca con MgSO₄ anhidro y, después de filtrarlo, se evapora en un rotavapor. El crudo de la reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano:acetato de etilo, 8:2), obteniendo el producto deseado, (*S*)-O,O'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato) (**26**), como un sólido blanco (4,5 g, 9,7 mmol, rendimiento de la reacción 92 %).

Preparación de (*S*)-S,S'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato)^{35,34} (**27**) mediante el reordenamiento de Newman-Kwart

El sólido, (*S*)-O,O'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato) (**26**) (3,4 g, 7,3 mmol), se divide en porciones de aproximadamente 0,5 g, que se disponen un tubos pírrex. Éstos se cierran y se calientan a 270 °C con agitación durante 30 min. Entonces, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Se prepara una pastilla del crudo de reacción en sílice para purificarlo por columna cromatográfica (hexano:acetato de etilo, en gradiente desde 8:2 hasta 4:6). Finalmente se obtiene producto buscado, (*S*)-S,S'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato) (**27**), como un sólido blanquecino (2,8 g, 6,1 mmol, rendimiento de la reacción 83 %).

Preparación de dicloruro de (*S*)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-disulfonilo^{35,34} (**28**)

El (*S*)-*S,S'*-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamoato) (**27**) (2,68 g, 5,8 mmol, 1 eq) se disuelve parcialmente en HCl acuoso (2 M):acetonitrilo (3,2 ml:16,1 ml; 1:5; 0,3 M). La disolución se enfría a 0 °C y se adiciona la *N*-clorosuccinimida (NCS) (6,26 g, 47 mmol, 8,1 eq) en pequeñas porciones. Se deja reaccionando a 10-20 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de la reacción se extrae con éter etílico (dos veces) y se lava con disolución saturada de cloruro sódico. El disolvente de la fase orgánica se evapora en el rotavapor. Finalmente, el crudo de la reacción se purifica por columna cromatográfica (diclorometano), obteniendo el producto, dicloruro de (*S*)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-disulfonilo (**28**), como un sólido blanco (2,1 g, 4,6 mmol, rendimiento de la reacción 79 %).

Preparación de (*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida^{35,34} ((*S*)-BINBAM)

El dicloruro de (*S*)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-disulfonilo (**28**) (1,32 g, 2,9 mmol, 1 eq) se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (58 ml, 0,05 M) en atmósfera inerte (argón), seguidamente se adiciona el NH₃·MeOH (2 M) (21,7 ml, 43,4 mmol, 15 eq). La disolución se deja reacción a temperatura ambiente durante 3 h, siguiéndola por TLC. Se evapora el disolvente en el rotavapor y el crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (diclorometano: metanol, 9:1), obteniéndose el producto, (*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida ((*S*)-BINBAM), como un sólido blanco (0,91 mg, 2,2 mmol, rendimiento de la reacción 76 %).

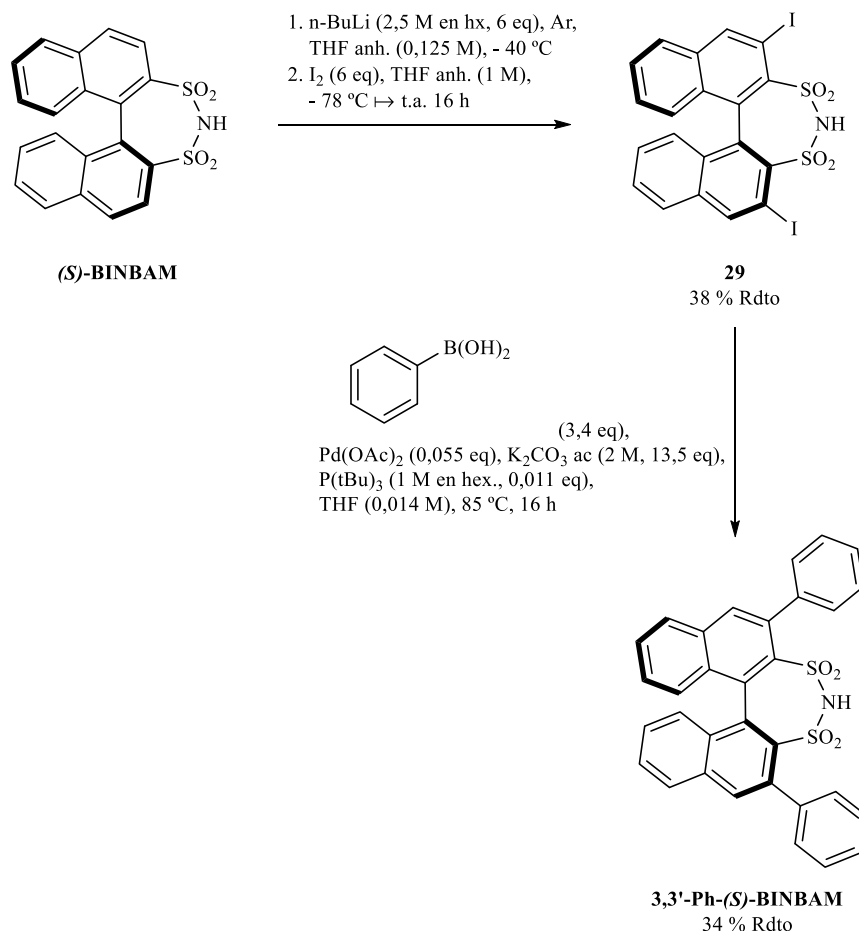


Figura 5. 33 Ruta sintética para la preparación del ligando homogéneo 3,3'-Ph-(S)-BINBAM.

Preparación de (S)-1,1'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida^{35,34} (**29**)

Una disolución de (S)-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida ((S)-BINBAM) (1,22 g, 2,9 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano anhidro (23,5 ml, 0,125 M) en atmósfera inerte (argón) se enfría a -40 °C. Luego se añade lentamente una disolución de n-BuLi en hexano (2,5 M) (7 ml, 17,6 mmol, 6 eq). La mezcla se deja reaccionar durante 2 h. Entonces se adiciona una disolución de yodo (4,7 g, 17,6 mmol, 6 eq) en tetrahidrofurano anhidro

(17,5 ml, 1 M) a la mezcla reactiva, previamente enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, la disolución se mantiene en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Finalmente, la reacción se detiene agregando una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , seguida de una disolución acuosa de HCl (2 M). La mezcla se agita durante unos minutos. La fase acuosa se extrae con CH_3Cl (tres veces). Las fases orgánicas se aúnan y se tratan con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 para eliminar el exceso de yodo. El disolvente orgánico se evapora en el rotavapor y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo), obteniendo el compuesto, (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (**29**), como un sólido blanco (0,75 g, 1,1 mmol, rendimiento de la reacción: 38 %).

Preparación de (*S*)-3,3'-difetil-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida³⁶ (3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM)

Los sustratos de la reacción, el (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (**29**) (105 mg, 0,16 mmol, 1 eq), el ácido fenilborónico (66 mg, 0,54 mmol, 3,4 eq), el acetato de paladio (II) (2 mg, 0,009 mmol, 0,055 eq), la disolución acuosa de K_2CO_3 (2 M) (1,1 ml, 2,16 mmol, 13,5 eq), el tetrahidrofurano (11,2 ml, 0,014 M), se añaden a un balón de dos bocas. Esta mezcla se desgasifica mediante ciclos de congelación-vacío-descongelación (tres veces). Seguidamente se adiciona el tri-*tert*-butilfosfina (1 M en hexano) (18 μl , 0,018 mmol, 0,1 eq). La disolución reactiva se calienta a reflujo a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante toda la noche. Al día siguiente, tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la reacción se detiene con HCl (1 M). Después, la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (tres veces). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, que posteriormente se filtra. El disolvente se evapora en el rotavapor y el crudo de la reacción se purifica mediante una cromatografía en columna (acetato de etilo). Se obtiene el producto, (*S*)-3,3'-difetil-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (3,3'-Ph-(*S*)-BINBAM), como un sólido blanco (30 mg, 0,055 mmol, rendimiento de la reacción: 34 %).

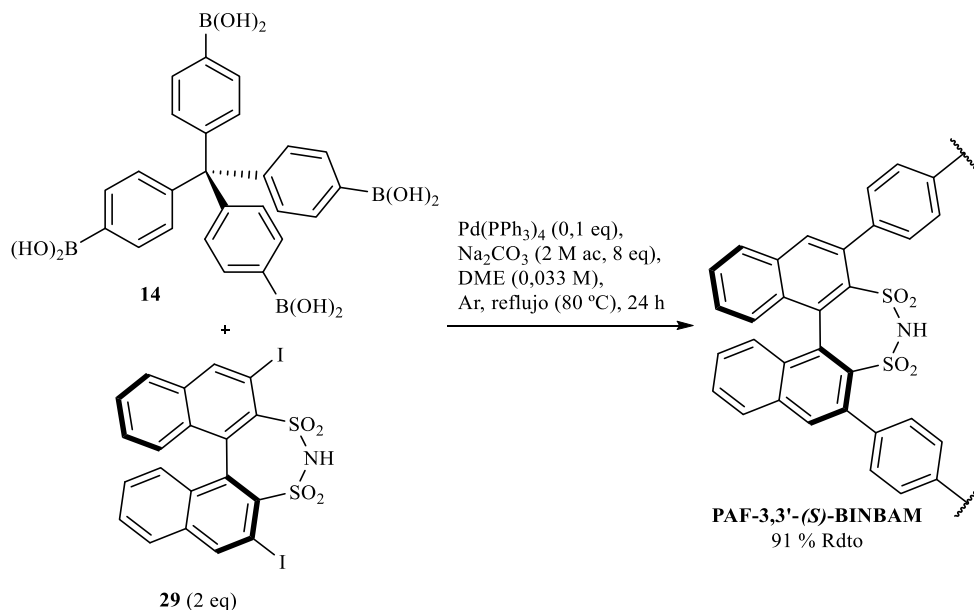


Figura 5. 34 Síntesis del PAF-3,3'-(S)-BINBAM.

Síntesis del PAF-3,3'-(S)-BINBAM⁷⁹

Los sustratos de la reacción, el (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (**29**) (621 mg, 0,93 mmol, 2 eq), el tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (**14**) (230 mg, 0,46 mmol, 1 eq), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (53 mg, 0,046 mmol, 0,1 eq), la disolución acuosa de Na_2CO_3 (2M) (1,8 ml, 3,68 mmol, 8 eq) y el 1,2-dimetoxietano (15,3 ml, 0,03 M), se añaden a un balón de dos bocas. Esta mezcla se desgasifica mediante ciclos de congelación-vacío-descongelación (tres veces). Después, la reacción se lleva a cabo en reflujo a 80 °C durante 24 h. Al día siguiente, tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el sólido formado se filtra y se lava con HCl (2 M), DCM, THF y H_2O sucesivamente. Finalmente se obtiene el producto, PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM, como un sólido amarillento (218 mg, 0,42 mmol, rendimiento de la reacción: 91 %).

5.4.3. Procedimiento experimental para la síntesis de alcoholes aromáticos secundarios catalizada por Ti-PAF.

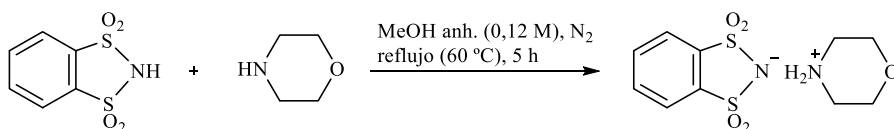
La mezcla del ligando ((*S*)-BINOL o el derivado PAF correspondiente; 0,01 mmol, 10 mol%), junto con el Ti(OiPr)₄ (60 μl, 2 mmol, 2 eq) en tolueno anhidro (0,1 ml, 1 M) se agita durante unos 10 min en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Entonces, se añade el benzaldehído o el aldehído aromático derivado (**16**, 0,1 mmol, 1 eq) y el dietilzinc (1 M en tolueno, 3 ml, 0,3 mmol, 3 eq). La disolución se deja reaccionar durante 24 h. Entonces, se añade el patrón interno, n-dodecano (23 μl, 1 mmol). La reacción se detiene mediante una hidrólisis ácida con HCl (2 M) y separación del sólido. Tras una extracción con acetato de etilo, se analiza el crudo de reacción por cromatografía de gases. Para determinar el exceso enantiomérico se realiza una TLC semipreparativa, que permite obtener el producto final (**17**) puro para su análisis por HPLC quiral.

5.4.4. Procedimiento experimental para la síntesis de ésteres β-hidroxicarboxílicos mediante la reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama.

El PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM (5 mg, 0,01 mmol, 10 mol%), junto con el 2-naftaldehído o el aldehído correspondiente (**16**, 0,1 mmol, 1 eq), en tetrahidrofurano anhidro (0,3 ml, 0,3 M) y se enfría a -40 °C mediante un baño de acetona termostataado con un refrigerador de inmersión. Tras 10 minutos, a esa disolución se le añade el (1-metoxi-2-metil-1-propenilo)trimetilsilano (**19**, 60 μl, 0,3 mmol, 3 eq). Transcurrido el tiempo correspondiente, la reacción se detiene por dilución con THF e hidrólisis ácida con HCl (2 M). La conversión se analiza por cromatografía de gases; el rendimiento del producto final aislado (**20**) se determina mediante una TLC preparativa y el exceso enantiomérico, mediante HPLC.

5.4.5. Procedimientos experimentales en el estudio de la reacción enantioselectiva de transferencia de hidrógeno.

Procedimiento experimental para la formación de la sal morfolium de *o*-bencenodisulfonimida



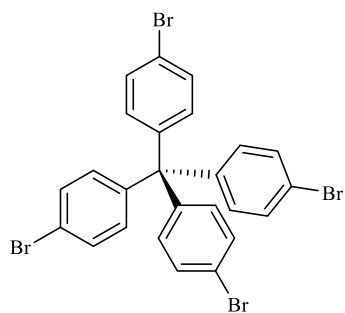
La *o*-bencenodisulfonimida (50 mg, 0,23 mmol, 1 eq) se disuelve en MeOH anhidro (0,7 ml, 0,23 M) en un balón redondo de dos bocas en atmósfera inerte (nitrógeno). Se añade la disolución de la morfolina (20 mg, 0,23 mmol) en MeOH anhidro (1,2 ml, 0,19 M) lentamente. El sistema se calienta a reflujo (60 °C) durante 5 h. Tras ese tiempo, la reacción se detiene dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Entonces se evapora el disolvente en el rotavapor a presión reducida obteniendo un sólido blanco, que corresponde con la sal (69 mg, 0,23 mmol, rendimiento cuantitativo).

Procedimiento experimental para la optimización de las condiciones de reacción de transferencia de hidrógeno asimétrica

El ligando (PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM; 1 mg, 0,0021 mmol, 5 mol%), junto con la amina correspondiente (normalmente (*R*)-1-feniletilamina; 2,7 μ l, 0,021 mmol, 0,5 eq), y el disolvente anhidro (generalmente tetrahidrofurano; 0,3 ml, 0,13 M), en atmósfera inerte se agita durante unos 30 min a temperatura ambiente para favorecer la formación de la sal iónica entre el ácido y la base. Tras ese tiempo, se añade el citral natural (**21**) (7 μ l, 0,04 mmol, 1 eq) y el éster de Hantzsch (HEH) (12,7 mg, 0,05 mmol, 1,2 eq). Entonces la mezcla reactiva se calienta a 50 °C durante 24 horas. La reacción se detiene mediante una extracción acuosa y un lavado con dietil éter. Entonces una alícuota de la disolución orgánica se analiza por CG, para determinar tanto la conversión como el exceso enantiomérico del citronelal (**22**).

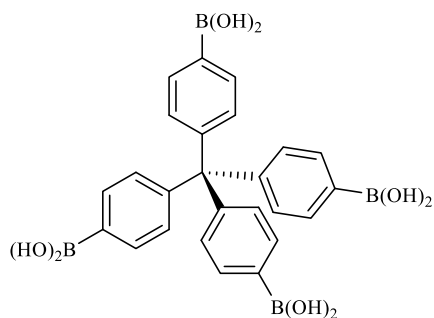
5.5. ANEXO I. Caracterización de los productos de reacción.

5.5.1. Tetrakis(4-bromofenil)metano y tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano.



Tetrakis(4-bromofenil)metano (23)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,32 (m, 8H, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 7,06 – 6,91 (m, 8H, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$).



Tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (14)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 8H, B(OH)_2); 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 8H, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 8H, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$).

IR: 640; 721; 823; 1017;1073; 1353; 1605; 3406 cm^{-1} .

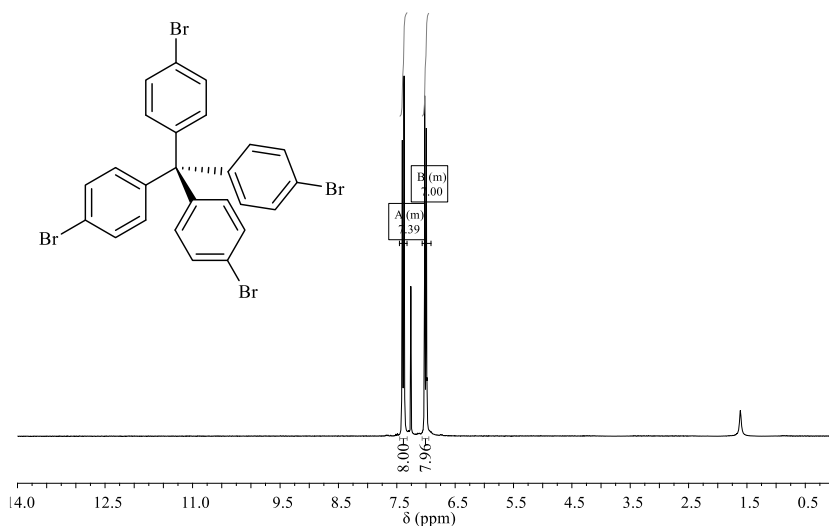


Figura 5. 35 Espectro de ^1H RMN del tetrakis(4-bromofenil)metano (23).

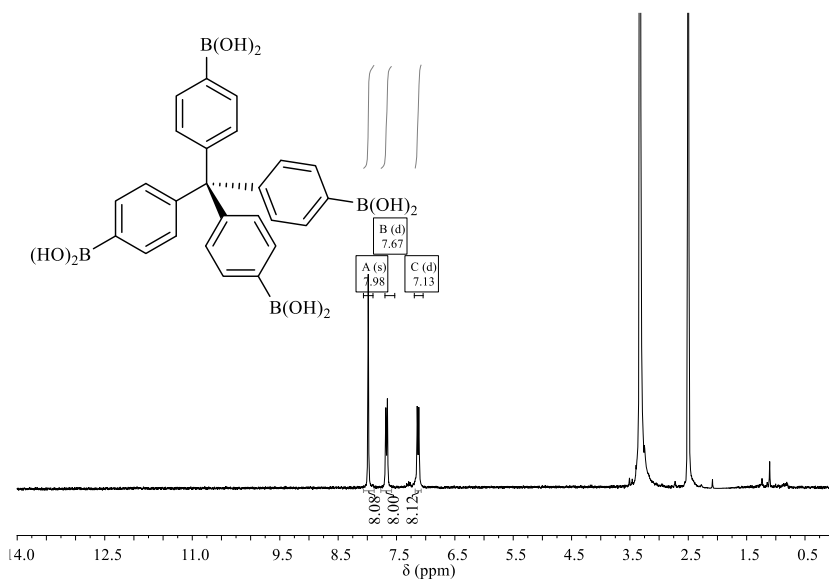
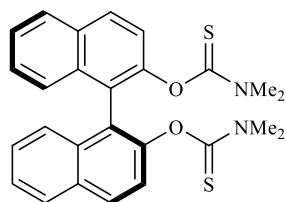


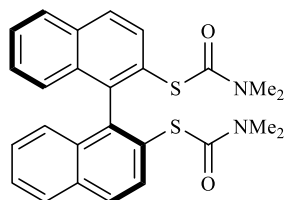
Figura 5. 36 Espectro de ^1H RMN del tetrakis(4-hidroxiborilfenil)metano (14).

5.5.2. (S)-BINBAM, 3,3'-Ph-(S)-BINBAM y precursores.



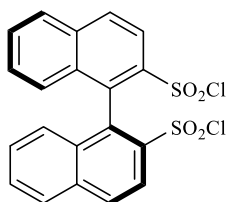
(S)-O,O'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamotioato) (26)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,35 (t, $J = 8,1$ Hz, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,24 – 7,15 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 2,98 (s, 6H, CH_3); 2,42 (s, 6H, CH_3).



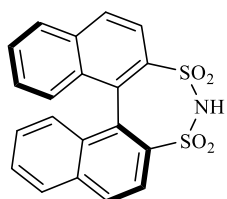
(S)-S,S'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamotioato) (27)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,50 – 7,41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,26 – 7,19 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 2,77 (s, 12H, CH_3).



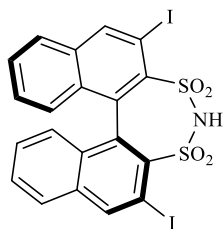
(S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-disulfonilo (28)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (q, $J = 9,0$ Hz, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,71 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,44 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$).



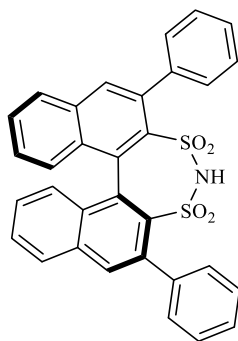
(S)-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida ((S)-BINBAM)

^1H RMN (300 MHz, MeOD): δ 8,20 – 8,13 (m, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,59 (ddd, $J = 8,1, 6,8, 1,1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,31 (ddd, $J = 8,2, 6,8, 1,3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$).



(S)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (29)

¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 8,71 (s, 2H, C_{arom}-H); 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, C_{arom}-H); 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, C_{arom}-H); 7,08 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, C_{arom}-H); 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C_{arom}-H).



(S)-3,3'-difenil-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (3,3'-Ph-(S)-BINBAM)

¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, C_{arom}-H); 7,73 (s, 2H, C_{arom}-H); 7,39 (dd, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 6H, C_{arom}-H); 7,25 – 7,07 (m, 8H, C_{arom}-H); 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C_{arom}-H) ppm. **¹³C RMN (75 MHz, acetona-d₆):** δ 143,03 (C_{arom}); 139,53 (C_{arom}); 138,06 (C_{arom}); 137,97 (C_{arom}); 134,04 (C_{arom}-H); 133,36 (C_{arom}); 132,54 (C_{arom}-H); 128,92 (C_{arom}-H); 128,84 (C_{arom}-H); 128,17 (C_{arom}-H); 127,60 (C_{arom}-H); 127,31 (C_{arom}-H); 127,13 (C_{arom}-H).

IR: 543; 651; 700; 764; 822; 908; 1172; 1354; 1445; 1493; 1576; 2854; 2926; 3058 cm⁻¹.

Análisis elemental químico (%m): 68 C; 10 S; 4,5 H; 2,6 N.

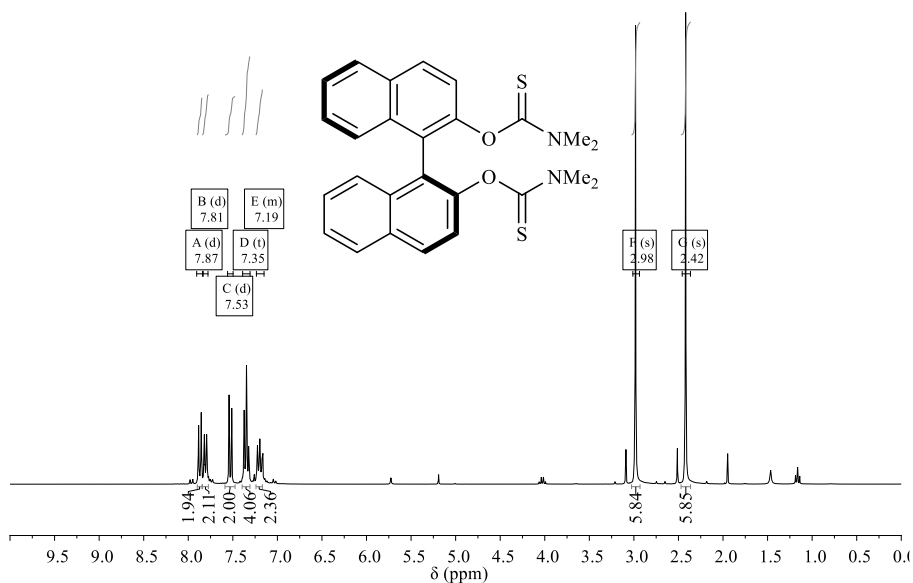


Figura 5. 37 Espectro de ^1H RMN del (*S*)-*O,O'*-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamatoato) (26).

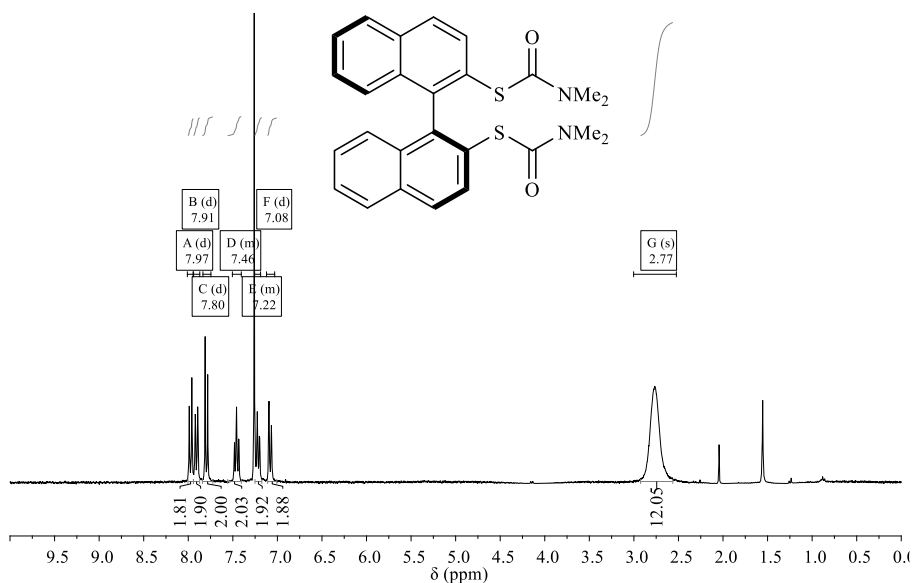


Figura 5. 38 Espectro de ^1H RMN del (*S*)-*S,S'*-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diyl-bis(dimetilcarbamatoato) (27).

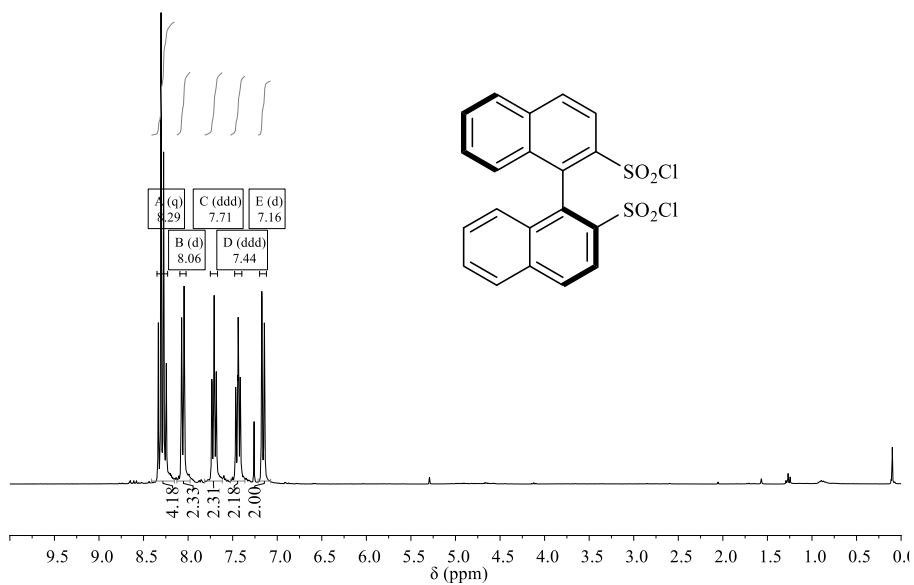


Figura 5. 39 Espectro de ^1H RMN del (*S*)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-disulfonilo (**28**).

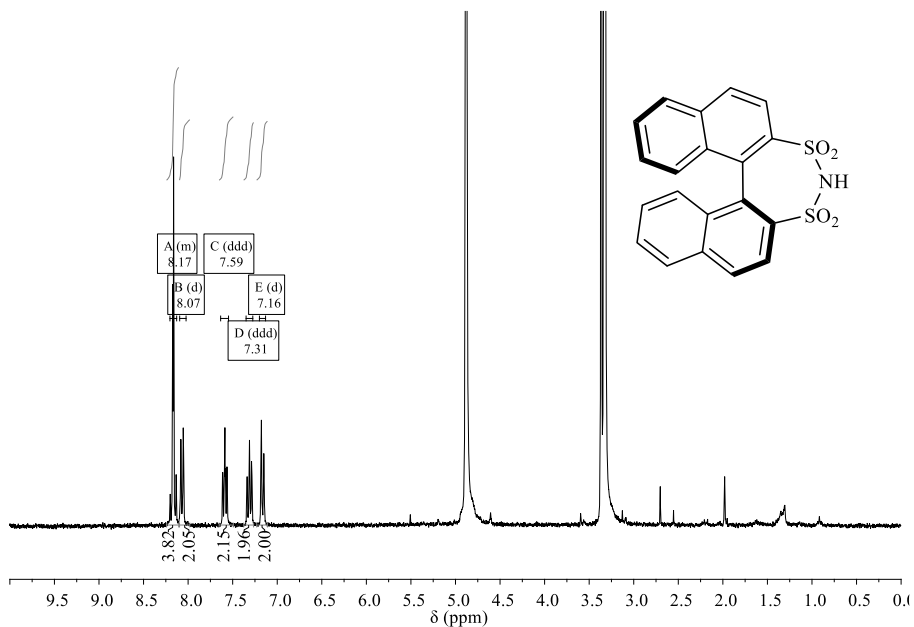


Figura 5. 40 Espectro de ^1H RMN del (*S*)-BINBAM.

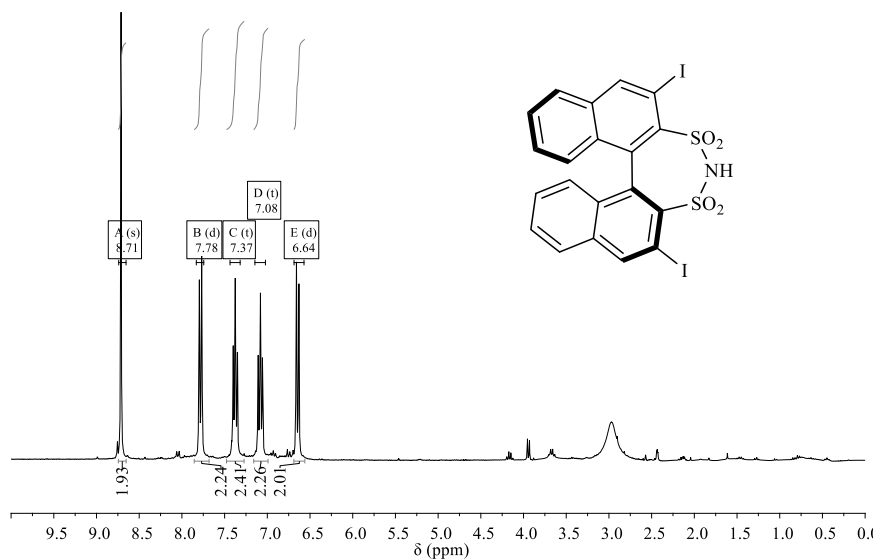
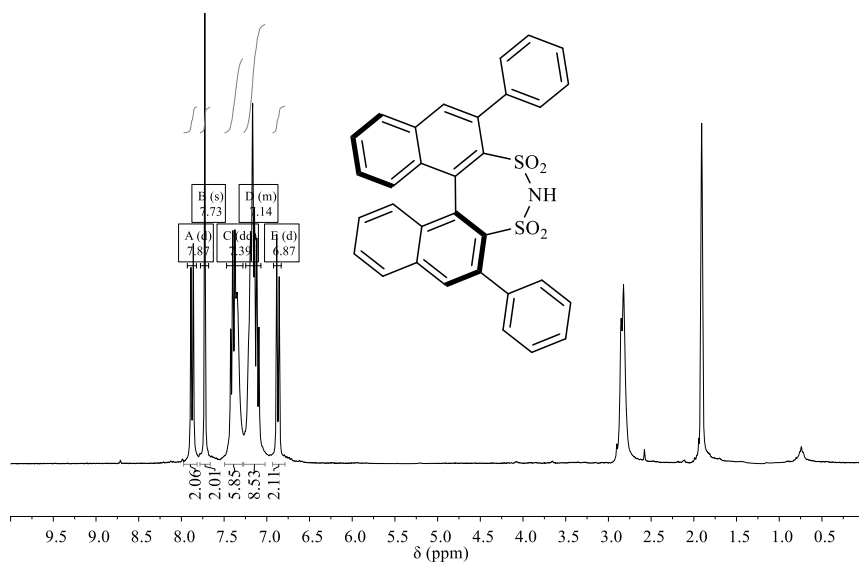
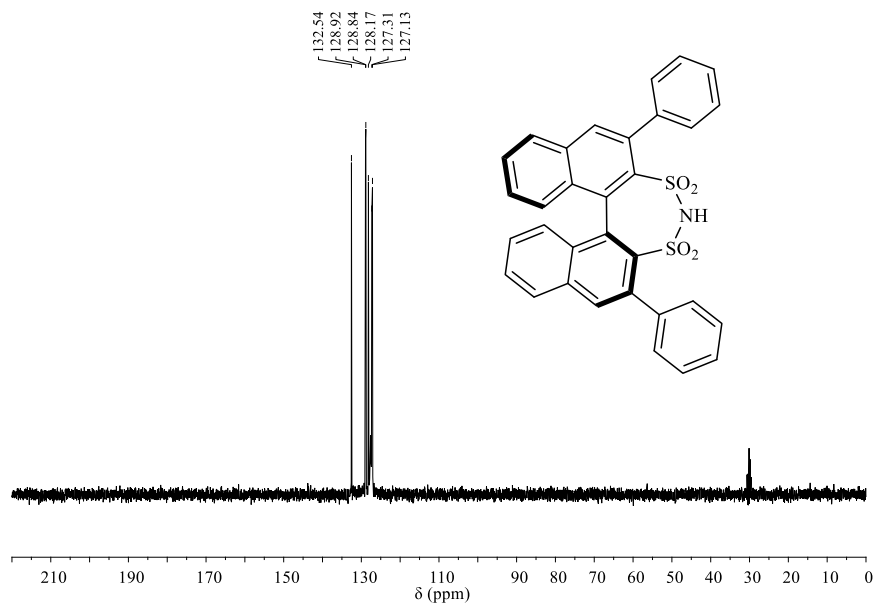
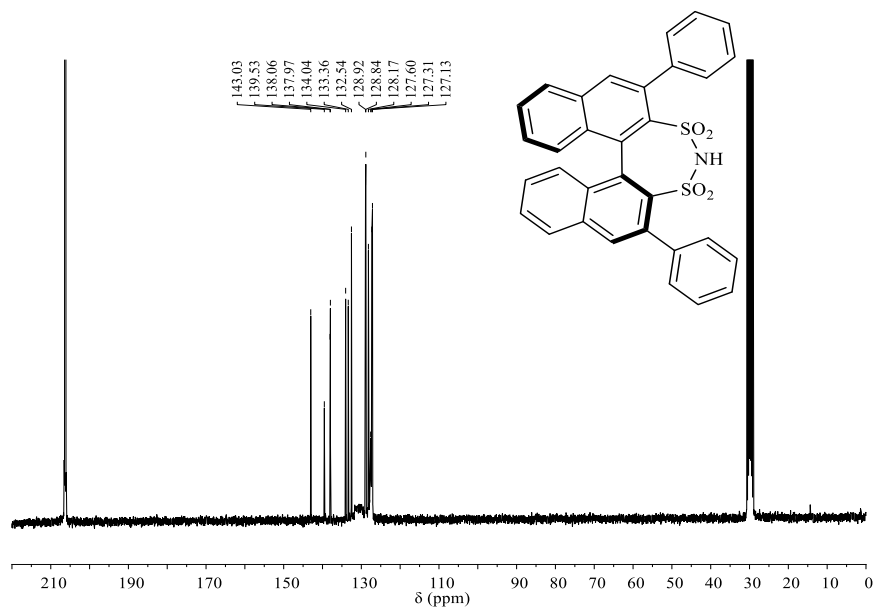


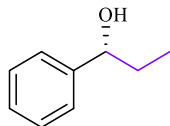
Figura 5. 41 Espectro de ^1H RMN del (*S*)-3,3'-diyodo-1,1'-binaftil-2,2'-disulfonimida (**29**).

Figura 5. 42 Espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT del 3,3'-Ph-(*S*)-3,3'-BINBAM.





5.5.3. Alcoholes aromáticos secundarios, obtenidos en la reacción enantioselectiva alquilación de aldehídos.

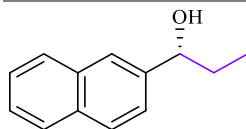


(R)-1-fenil-1-propanol⁸² (17a)

CG-MS: 136,2 (15): M⁺; 107,2 (100): M⁺-CH₂CH₃; 79,2 (62): [Ph+2H]⁺; 77,2 (38): [Ph]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:isopropanol (99:01), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(R)	23,4	198,5	79:21
(S)	29,9	52,5	(58)

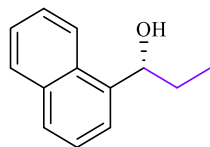


(R)-1-(2-naftil)-1-propanol⁸² (17b)

CG-MS: 186,2 (32): M⁺; 157,2 (100): M⁺-CH₂CH₃; 129,2 (98): [Np+H]⁺; 128,2 (64): [Np]⁺; 127,2 (37): [Np-H]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OD (hexano:isopropanol (99:01), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	30,7	165,3	24:76
(R)	35,1	521,3	(52)

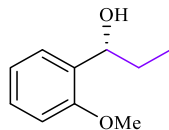


(R)-1-(1-naftil)-1-propanol⁸² (17c)

CG-MS: 186,2 (34): M⁺; 157,2 (88): M⁺-CH₂CH₃; 129,2 (100): [Np+H]⁺; 128,2 (64): [Np]⁺; 127,2 (37): [Np-H]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OD (hexano:*isopropanol* (98:02), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	26,1	102,4	13,5:86,5
(R)	54,2	655,7	(73)

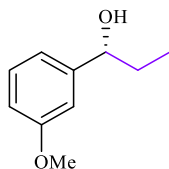


(R)-1-(2-metoxifenil)-1-propanol⁸³ (17d)

CG-MS: 166,2 (7): M⁺; 137,2 (100): M⁺-CH₂CH₃; 121,2 (14): [2-MeOPhCH]⁺; 107,2 (53): [2-MeOPh]⁺; 77,2 (17): [Ph]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (99:01), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	21,3	43,2	31:69
(R)	24,2	96,3	(38)

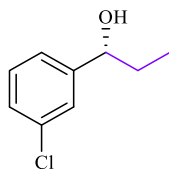


(R)-1-(3-metoxifenil)-1-propanol⁸⁴ (17e)

CG-MS: 166,2 (36): M⁺; 137,2 (74): M⁺-CH₂CH₃; 109,2 (100): [3-MeOPh]⁺; 94,2 (32): [3-HOPh]⁺; 77,2 (27): [Ph]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (99:01), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(R)	47,1	287,6	75:25
(S)	52,1	96,5	(50)

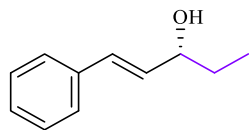


(R)-1-(3-clorofenil)-1-propanol⁸² (17f)

CG-MS: 170,2 (13): M⁺; 141,1 (100): M⁺-CH₂CH₃; 113,1 (39): [3-ClPh]⁺; 77,2 (74): [Ph]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de CG empleando una columna quiral β-DEX 225.

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(R)	101,5	1,8	71:29
(S)	103,2	0,7	(42)



(R)-1-fenilpent-1-en-3-ol⁸² (17g)

CG-MS: 162,2 (32): M⁺; 133,2 (100): M⁺-CH₂CH₃; 115,2 (41): [PhCHCHCH]⁺; 105,1 (51): [PhCH₂CH₃]⁺; 103,1 (20): [PhCHCH]⁺; 91,1 (34): [PhCH₂]⁺; 77,2 (26): [Ph]⁺; 55,2 (29): [CHCHCHCH]⁺.

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OD (hexano:*isopropanol* (90:10), 0,5 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(R)	14,9	131,3	70:30
(S)	21,8	57,2	(40)

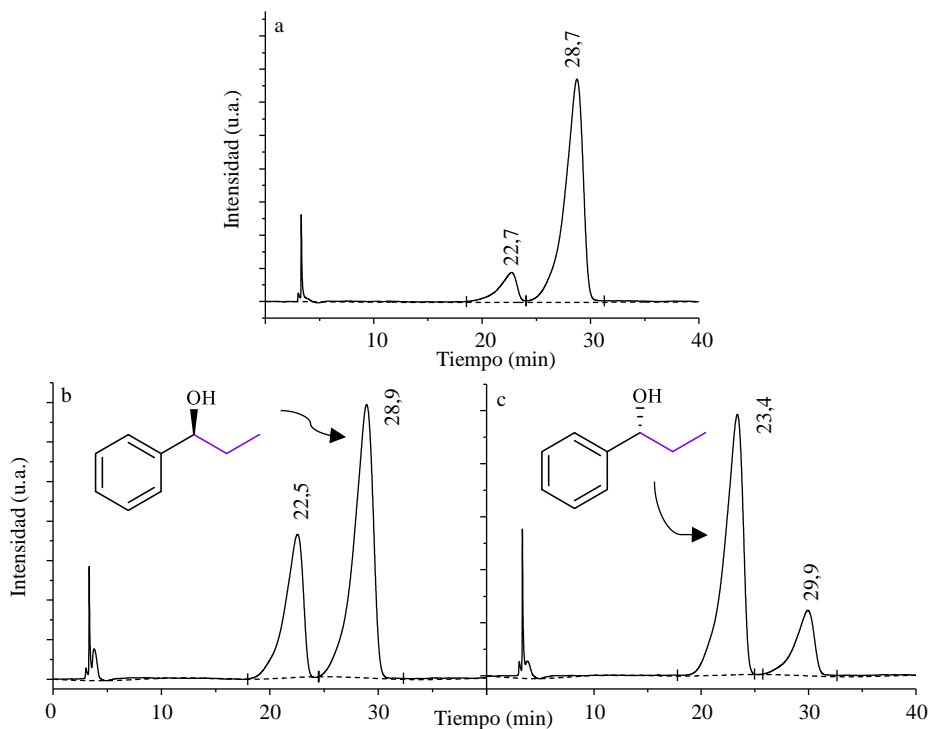


Figura 5. 43 Cromatograma de HPLC quiral del 1-fenil-1-propano (**17a**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a), PAF-3,3'-(*S*)-BINOL (b) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (c).

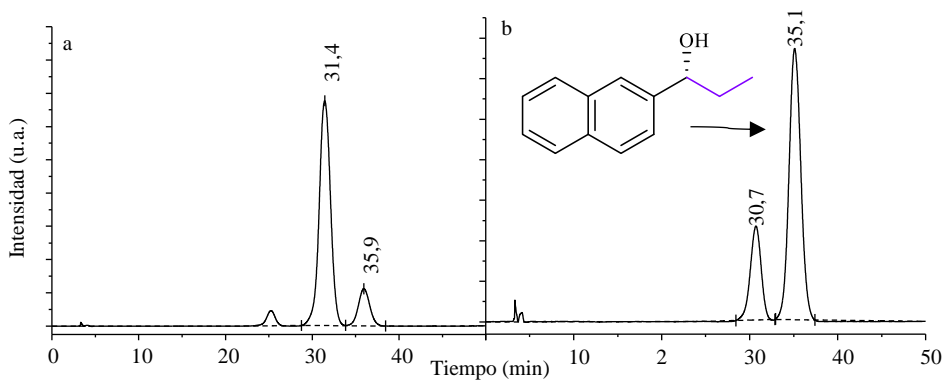


Figura 5. 44 Cromatograma de HPLC quiral del 1-fenilpent-1-en-3-ol (**17b**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

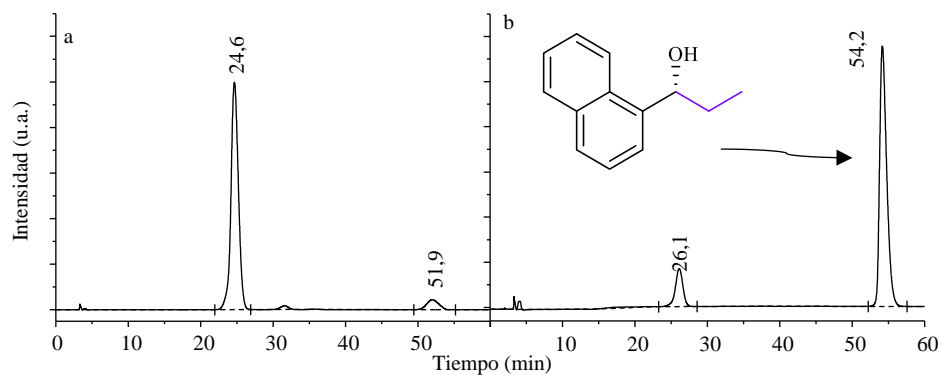


Figura 5.45 Cromatograma de HPLC quiral del 1-(1-naftil)-1-propanol (**17c**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

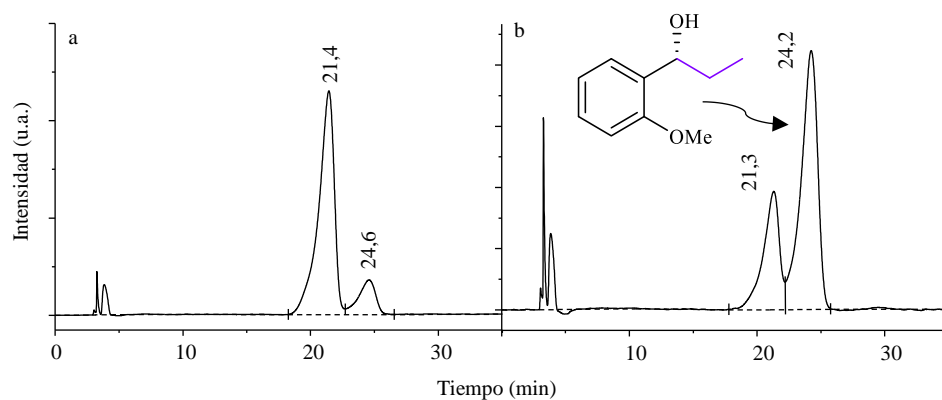


Figura 5.46 Cromatograma de HPLC quiral del 1-(2-metoxifenil)-1-propanol (**17d**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

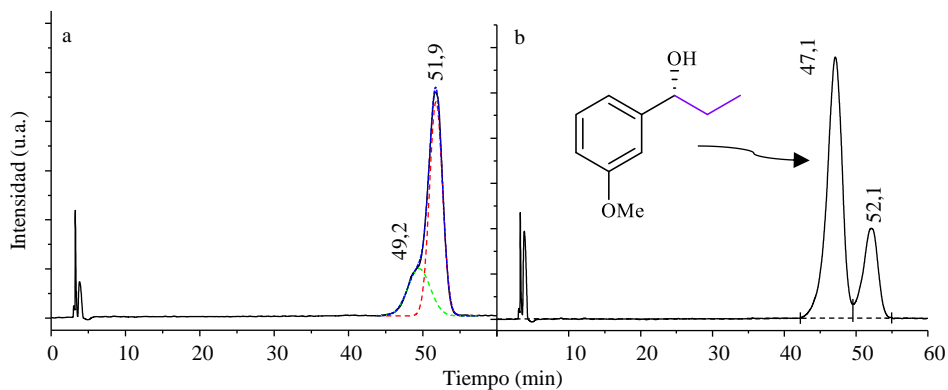


Figura 5. 47 Cromatograma de HPLC quiral del 1-(3-metoxifenil)-1-propanol (**17e**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

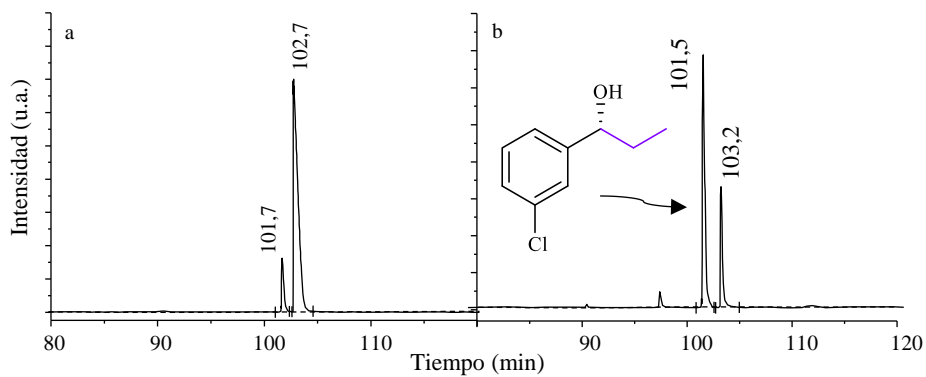


Figura 5. 48 Cromatograma de HPLC quiral del 1-(3-cloroifenil)-1-propanol (**17f**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

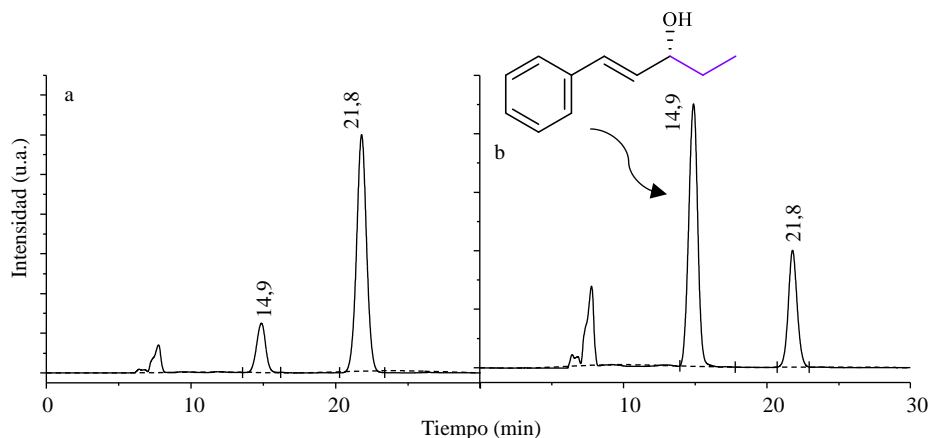
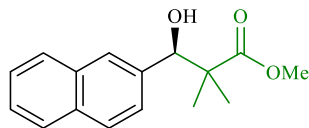


Figura 5. 49 Cromatograma de HPLC quiral del 1-(3-cloroifenil)-1-propanol (**17g**) en la reacción catalizada por (*S*)-BINOL (a) y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL (b).

5.5.4. Ésteres β -hidroxicarboxílicos; obtenidos en la reacción enantioselectiva aldólica de Mukaiyama.

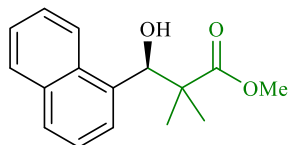


(*R*)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(2-naftil)propionato^{85,86} (**20a**)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85 – 7,64 (m, 3H, C_{arom}-H); 7,39 (dd, $J = 10,6, 6,6$ Hz, 3H, C_{arom}-H); 7,19 (s, 1H, C_{arom}-H); 5,23 (s, 1H, OH); 5,01 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, CH); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 1,11 (d, $J = 9,8$ Hz, 6H, CH₃).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OJ (hexano:*isopropanol* (70:30), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(<i>S</i>)	9,6	104,8	20:80
(<i>R</i>)	20,6	412,7	(60)

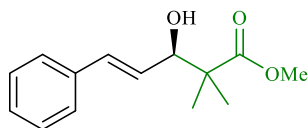


(R)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(1-naftil)propionato^{85,86} (20b)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, C_{arom}-H); 7,93 – 7,76 (m, 1H, C_{arom}-H); 7,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, C_{arom}-H); 7,57 – 7,41 (m, 3H, C_{arom}-H); 5,94 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, CH); 2,17 (s, 3H, OCH₃); 1,25 (s, 3H, CH₃); 1,09 (s, 3H, CH₃).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OJ (hexano:*isopropanol* (70:30), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	6,7	732,5	46:54
(R)	8,5	875,2	(8)

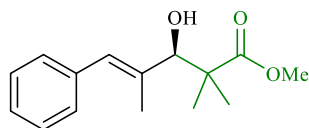


(R)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato⁸⁶ (20c)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36 – 7,14 (m, 5H, C_{arom}-H); 6,57 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, C=CH); 6,14 (dd, *J* = 15,9, 7,1 Hz, 1H, C=CH); 4,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH); 3,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H, OCH₃); 3,61 – 3,53 (m, 1H, OH); 1,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 6H, CH₃).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (90:10), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	9,1	452,3	21:69
(R)	11,0	1001,8	(38)

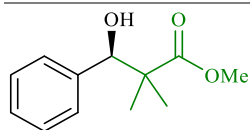


(R)-Metil éster 2,2,4-trimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato⁸⁷ (20d)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 – 7,09 (m, 5H, C_{arom}-H); 6,40 (s, 1H, C=CH); 4,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,15 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, OH); 1,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃); 1,20 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H, CH₃).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (90:10), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	6,8	563,7	31:69
(R)	7,6	1236,2	(38)

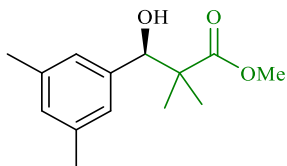


(R)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-fenilpropionato^{85,86,87,88} (20e)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 – 7,27 (m, 5H, C_{arom}-H); 4,90 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, CH); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,06 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, OH); 1,13 (d, *J* = 9,8 Hz, 6H, CH₃).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiracel OJ (hexano:*isopropanol* (70:30), 0,5 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	25,4	46,8	46:54
(R)	31,0	55,3	(8)

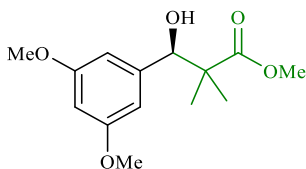


(R)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimetilbenceno)propionato (20f)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (s, $J = 4,0$ Hz, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 4,82 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, OH); 3,72 (s, 1H, OCH_3); 2,96 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, CH); 2,31 (s, 2H, CH_3); 1,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H, CH_3).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (90:10), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(S)	4,9	106,5	37:63
(R)	5,6	181,4	(26)



(R)-Metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimetoxibenceno)propionato⁸⁸ (20g)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 6,38 (dd, $J = 2,9, 1,6$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 4,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, OH); 3,78 (s, 6H, OCH_3); 3,72 (s, $J = 0,8$ Hz, 3H, OCH_3); 3,04 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, CH); 1,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H, CH_3).

Separación enantiomérica: mediante un análisis de HPLC empleando una columna quiral Kromasil 5-CelluCoat (hexano:*isopropanol* (90:10), 1 ml/min).

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
(<i>S</i>)	9,3	553,2	33:67
(<i>R</i>)	10,4	1108,0	(34)

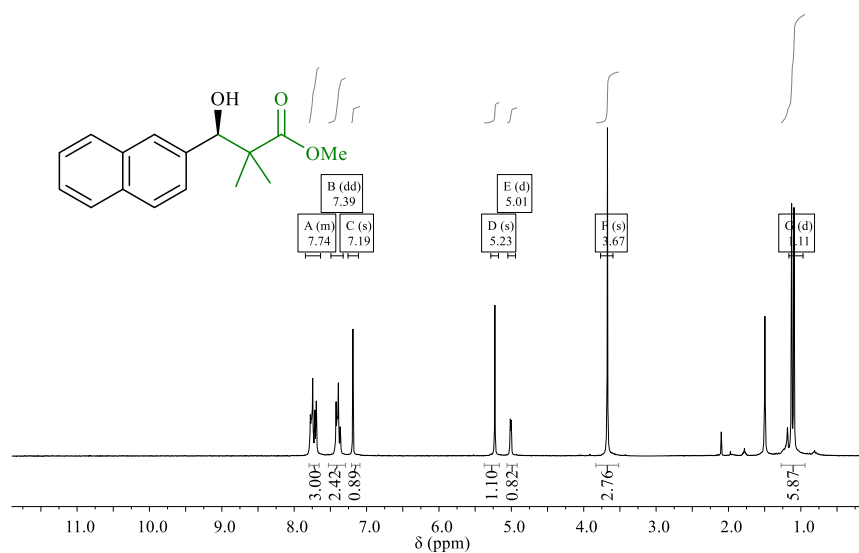


Figura 5. 50 ¹H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(2-naftil)propionato (**20a**).

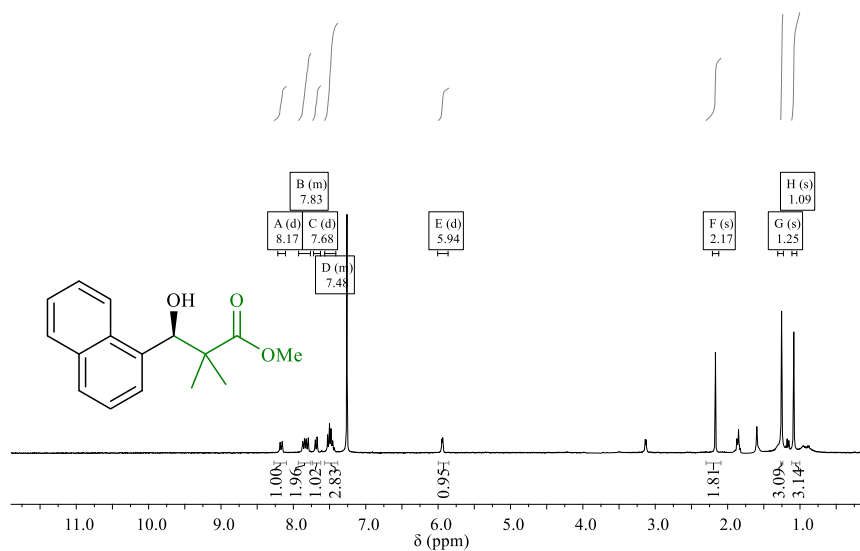


Figura 5. 51 ^1H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(2-naftil)propionato (**20b**).

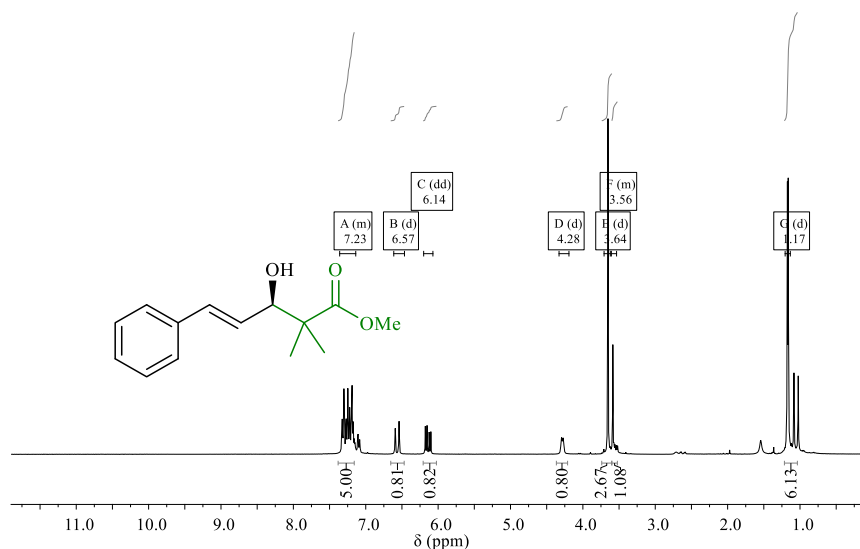


Figura 5. 52 ^1H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato (**20c**).

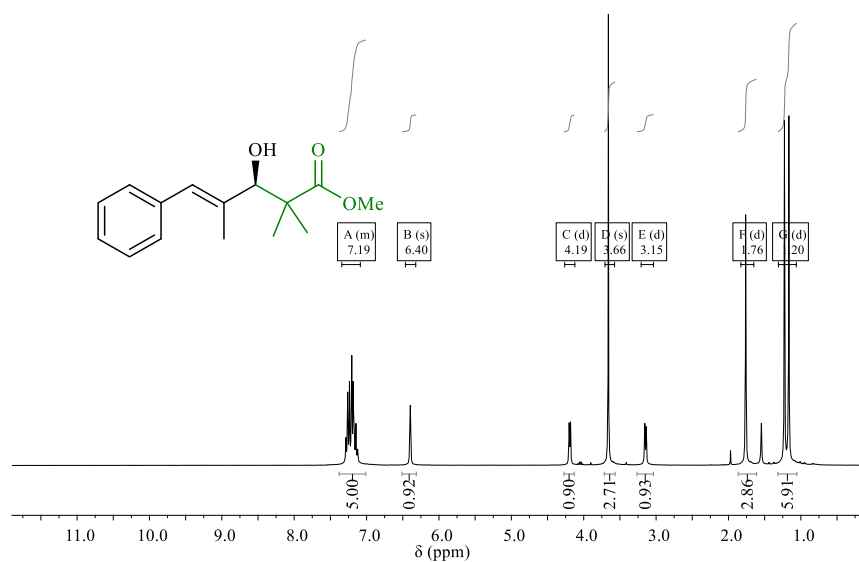


Figura 5. 53 ¹H RMN del (*R*)-metil éster 2,2,4-trimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato (**20d**).

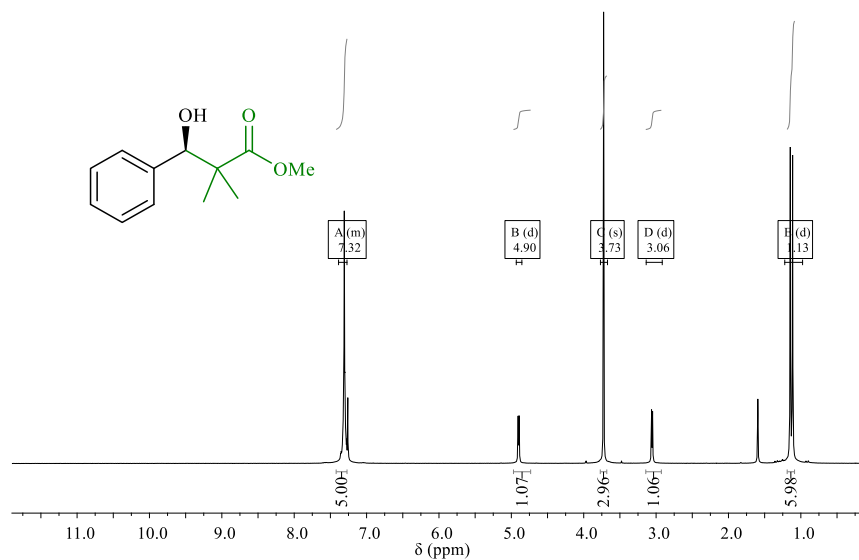


Figura 5. 54 ¹H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-fenilpropionato (**20e**).

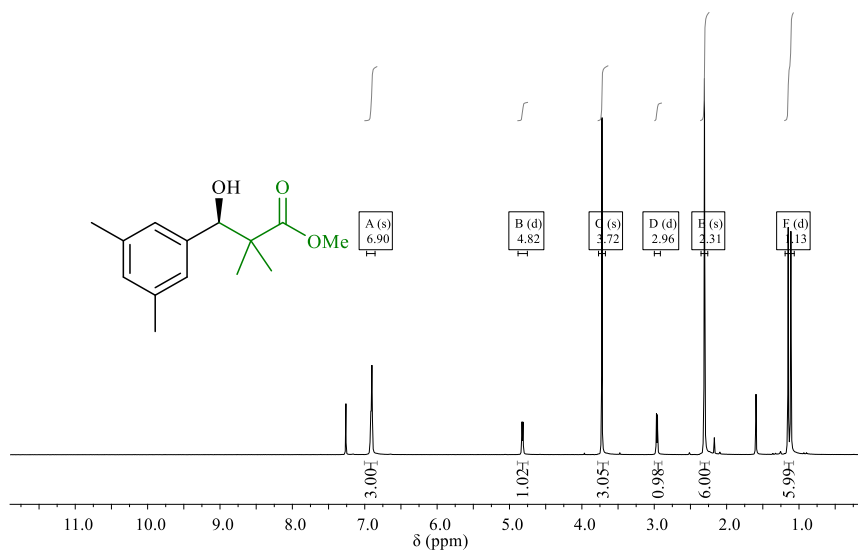


Figura 5. 55 ^1H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimetilbenceno)propionato (20f).

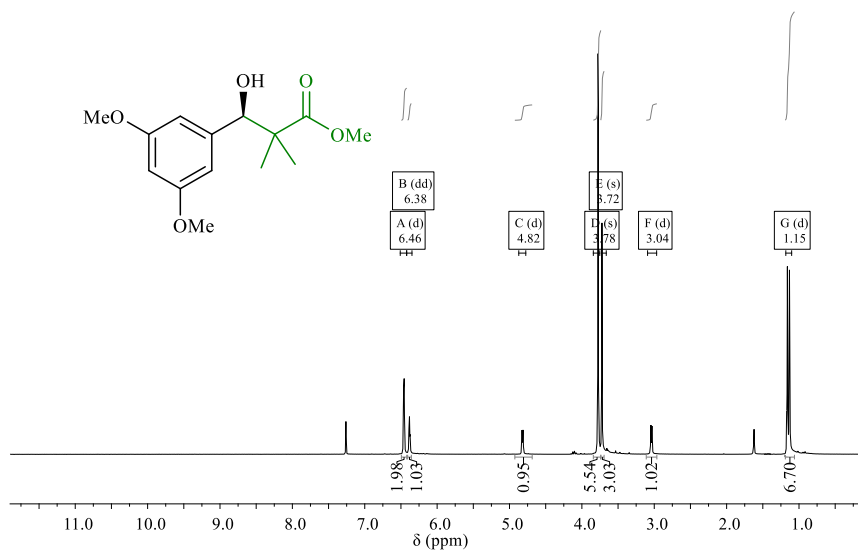


Figura 5. 56 ^1H RMN del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimetoxibenceno)propionato (20g).

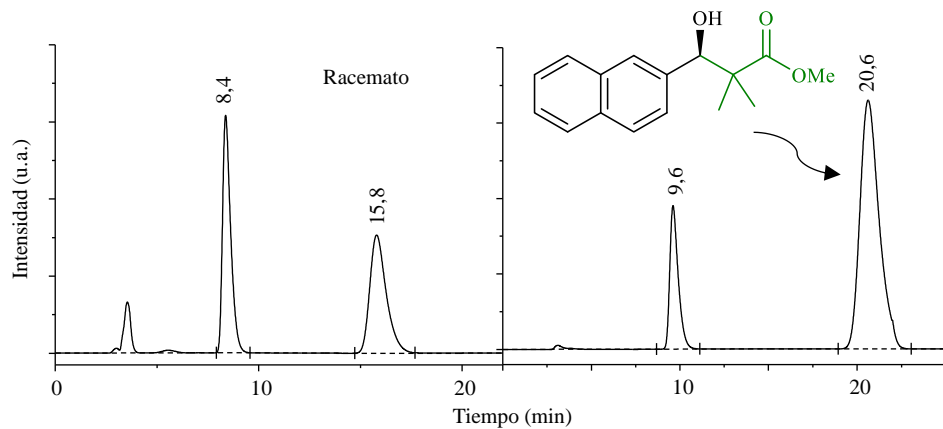


Figura 5. 57 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(2-naftil)propionato (**20a**). Racemato: columna quiral Daicel Chiracel OJ (hexano:isopropanol (70:30), 1,5 ml/min).

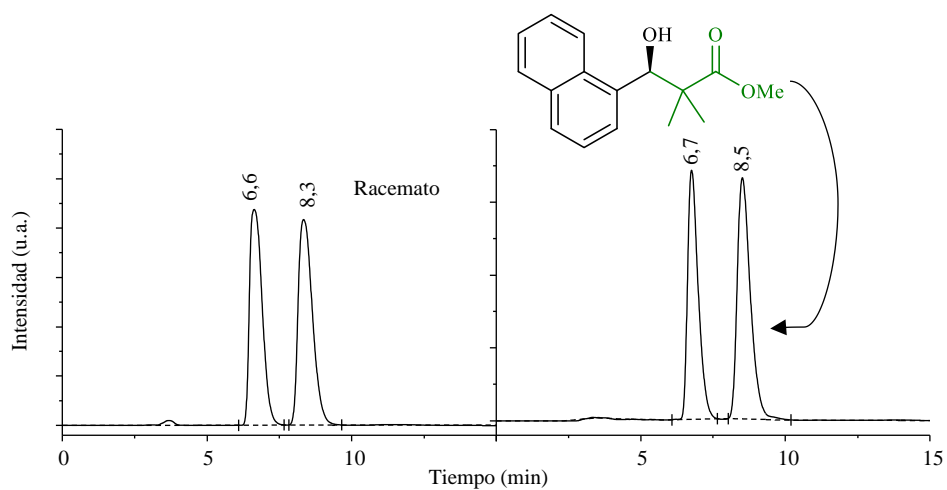


Figura 5. 58 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(2-naftil)propionato (**20b**).

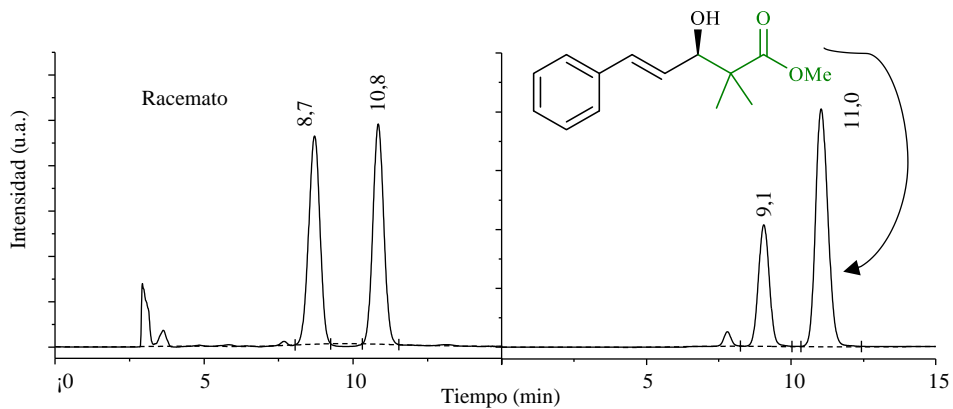


Figura 5. 59 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato (**20c**).

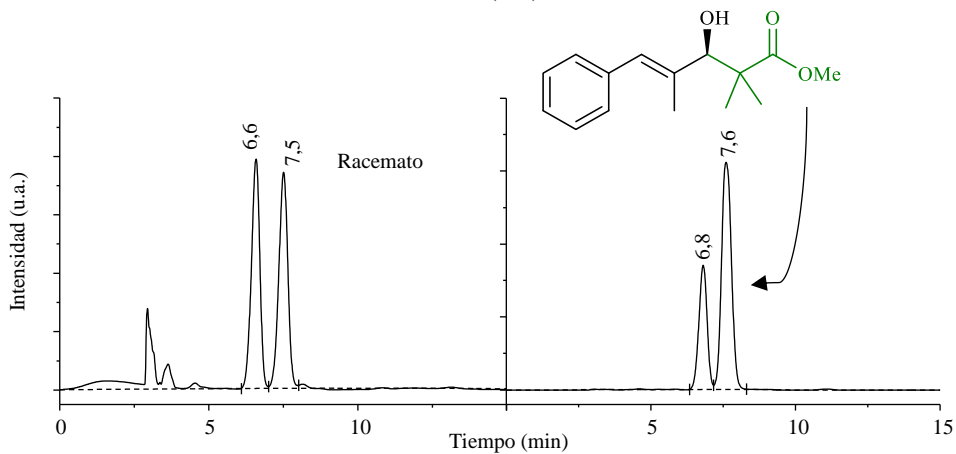


Figura 5. 60 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2,4-trimetil-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato (**20d**).

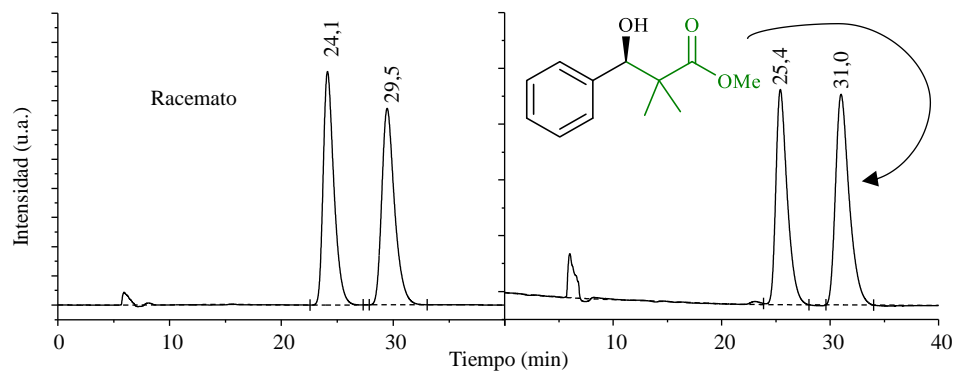


Figura 5. 61 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-fenilpropionato (**20e**).

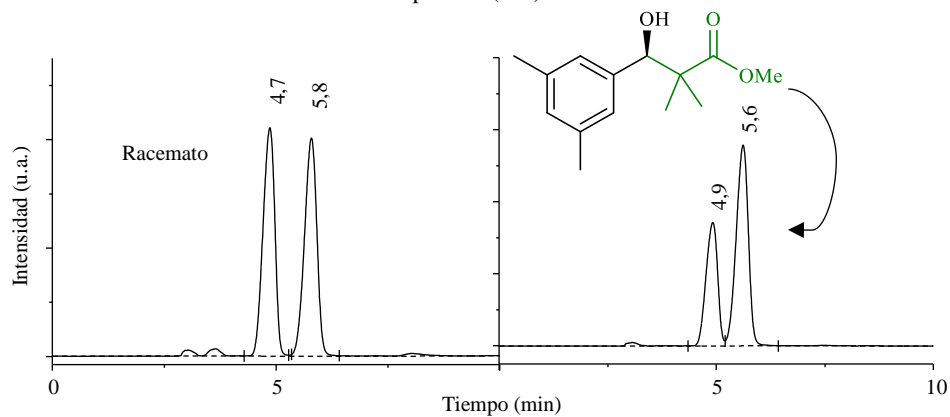


Figura 5. 62 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimetil-benceno)propionato (**20f**).

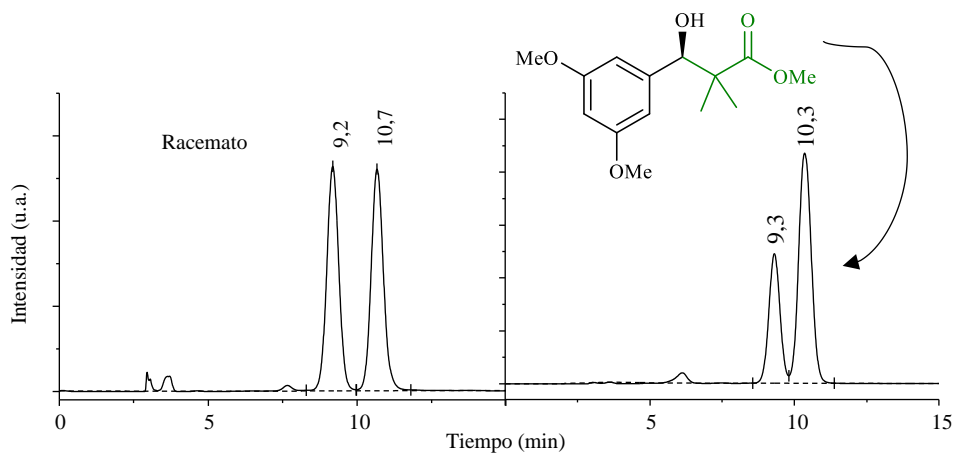
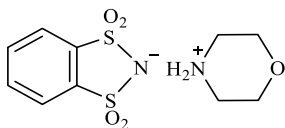


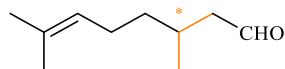
Figura 5. 63 Cromatograma de HPLC quiral del (*R*)-metil éster 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-(3,5-dimeto-xibenceno)propionato (**20g**).

5.5.5. Productos involucrados en la reacción de transferencia de hidrógeno asimétrica.



Sal de morfolium de *o*-bencenodisulfonimida

¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,02 – 7,89 (m, 5H, C_{arom}-H); 3,99 – 3,92 (m, 4H, CH₂); 3,33 – 3,26 (m, 4H, CH₂).



Citronelal (22)

Separación enantiomérica: mediante un análisis de CG empleando una columna quiral β -DEX 225.

Isómero	Tiempo (min)	Área (u.a.)	e.r. (ee)
	20,6	0,145	72:28
	20,9	0,0574	(44)

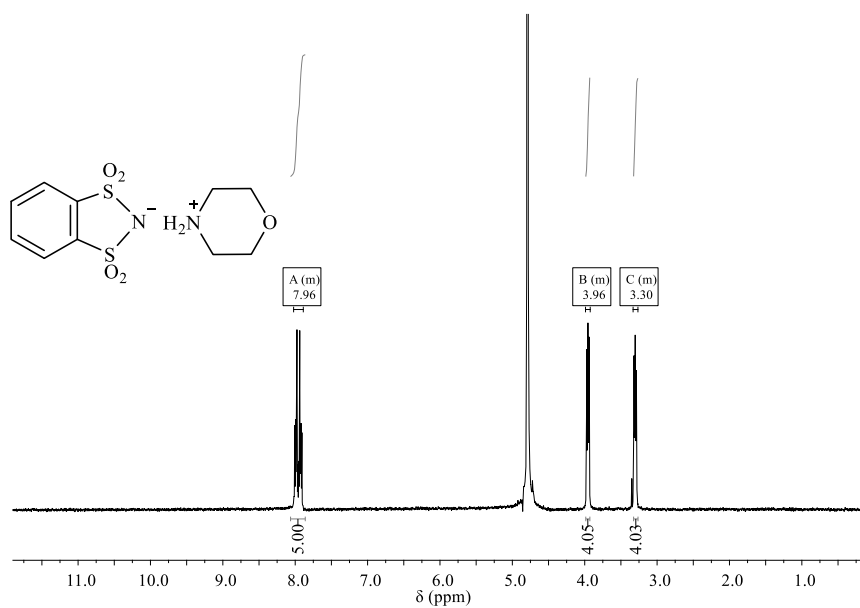


Figura 5. 64 Espectro de ^1H RMN del morfolum de *o*-bencenodisulfonimida.

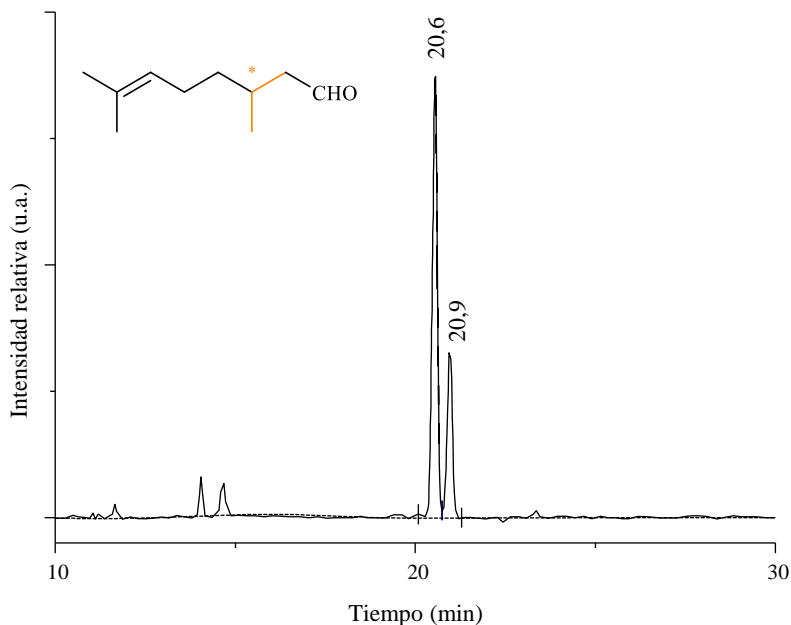


Figura 5. 65 Cromatograma de HPLC quiral del citronelal (**22**).

5.6. Referencias.

1. Ni, X., Li, X. & Cheng, J. Equilibrium acidities of BINOL type chiral phenolic hydrogen bonding donors in DMSO. *Org. Chem. Front.* **3**, 1154–1158 (2016).
2. Brunel, J. M. BINOL: A Versatile Chiral Reagent. *Chem. Rev.* **105**, 857–897 (2005).
3. Meca, L., Reha, D. & Havlas, Z. 1,1'-Binaphthalene-2,2'-diol: A DFT Study. *J. Org. Chem.* 5677–5680 (2003).
4. Shibasaki, M. & Matsunaga, S. 8. BINOL. in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* 295–332 (2011).
5. Noyori, R., Tomino, I. & Tanimoto, Y. Virtually Complete Enantioface Differentiation in Carbonyl Group Reduction by a Complex Aluminum Hydride Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3129–3131 (1979).
6. Nguyen, T. N., Chen, P., Setthakarn, K. & May, J. A. Chiral Diol-Based Organocatalysts in Enantioselective Reactions. *Molecules* **23**, 2317 (1–37) (2018).
7. Lou, S., Moquist, P. N. & Schaus, S. E. Asymmetric Allylboration of Acyl Imines Catalyzed by Chiral Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 15398–15404 (2007).
8. Bishop, J. A., Lou, S. & Schaus, S. E. Enantioselective Addition of Boronates to Acyl Imines Catalyzed by Chiral Biphenols. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 4337–4340 (2009).

- Somanathan, R. *et al.* Enantioselective Addition of Organozinc to Aldehydes and Ketones Catalyzed by Immobilized Chiral Ligands. *Mini. Rev. Org. Chem.* **7**, 10–22 (2010).
- Li, P. *et al.* A homochiral Microporous Hydrogen-Bonded Organic Framework for highly enantioselective separation of secondary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 547–549 (2014).
- Wanderley, M. M., Wang, C., Wu, C. & Lin, W. A Chiral Porous Metal – Organic Framework for Highly Sensitive and Enantioselective Fluorescence Sensing of Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 9050–9053 (2012).
- Gu, Z. *et al.* Facile Synthesis of Metal-Loaded Porous Carbon Thin Films via Carbonization of Surface-Mounted Metal–Organic Frameworks. *Inorg. Chem.* **56**, 3526–3531 (2017).
- Chung, Y. M. & Rhee, H. K. Dendritic chiral auxiliaries on silica: A new heterogeneous catalyst for enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde. *Chem. Commun.* **2**, 238–239 (2002).
- Liu, G. *et al.* Microwave-assisted catalytic allylation of aldehydes promoted by a mesoporous silica-supported BINOL ligand in solid media. *Chem. Commun.* 3184–3186 (2008).
- Liu, X., Wang, P., Yang, Y., Wang, P. & Yang, Q. (*R*)-(+)-binol-functionalized mesoporous organosilica as a highly efficient pre-chiral catalyst for asymmetric catalysis. *Chem. - An Asian J.* **5**, 1232–1239 (2010).
- Lee, Y. K., Tay, K. S., Lee, V. S. & Rahman, N. A. A magnetically recyclable heterogeneous BINOL organocatalyst for the asymmetric aldol reaction. *Appl. Catal. A Gen. Gen.* **502**, 246–253 (2015).
- Wu, C., Hu, A., Zhang, L. & Lin, W. A Homochiral Porous Metal–Organic Framework for Highly Enantioselective Heterogeneous Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 8940–8941 (2005).
- Lipshutz, B. H. & Shin, Y.-J. Polystyrene-bound cyclo-BINOLs. New heterogeneous ligands for asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **41**, 9515–9521 (2000).
- Sellner, H., Faber, C., Rheiner, P. B. & Seebach, D. Immobilization of BINOL by Cross-Linking Copolymerization of Styryl Derivatives with Styrene, and Applications in Enantioselective Ti and Al Lewis Acid Mediated Additions of Et₂Zn and Me₃SiCN to Aldehydes and of Diphenyl Nitron to Enol Ethers. *Chem. - A Eur. J.* **6**, 3692–3705 (2000).
- Jayaprakash, D. & Sasai, H. Synthesis and catalytic applications of soluble polymer-supported BINOL. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 2589–2595 (2001).
- Heres, S., Hesemann, P. & Moreau, J. J. E. Polystyrene Resins Incorporating BINOL Units: New Materials. *European J. Org. Chem.* 99–105 (2003).

22. Hesemann, P. & Moreau, J. J. E. Supported catalysts incorporating BINOL units: towards heterogeneous asymmetric catalysis. *C. R. Chim.* **6**, 199–207 (2003).
23. Fan, Q.-H., Liu, G.-H., Chen, X.-M., Deng, G.-J. & Chan, A. S. C. The synthesis of dendritic BINOL ligands and their applications in the enantioselective Lewis acid catalyzed addition of diethylzinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1559–1565 (2001).
24. Fan, Q. & Chan, A. S. C. Polymer-Supported Chiral Catalysts with Positive Support Effects. *Bioorganic Med. Chem.* **12**, 1867–1871 (2002).
25. Liu, G., Tang, W. & Fan, Q. Dendritic BINOL ligands for asymmetric catalysis: effect of the linking positions and generations of the dendritic wedges on catalyst properties. *Tetrahedron* **59**, 8603–8611 (2003).
26. Yin, L. *et al.* The synthesis of dendritic BINOL ligands and their applications in the asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde. *Tetrahedron: Asymmetry* **18**, 1383–1389 (2007).
27. Yang, X. *et al.* Preparation and Application of Polymer-Grafted Ti-BINOL Complexes as Chiral Catalysts in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Tetrahedron* **56**, 3511–3516 (2000).
28. Liu, G.-H., Fan, Q.-H., Yang, X.-Q. & Chen, X.-M. Chiral BINOL-centered dendrimers for the enantioselective Lewis acid catalyzed diethylzinc addition to aldehydes. *ARKIVOC* 123–132 (2003).
29. Habaue, S., Ajiro, H., Yoshii, Y. & Hirasa, T. Asymmetric Oxidative Coupling Polymerization Affording Polynaphthylene with 1,1'-Bi-2-naphthol Units. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **42**, 4528–4534 (2004).
30. Ma, L., Wanderley, M. M. & Lin, W. Highly Porous Cross-Linked Polymers for Catalytic Asymmetric Diethylzinc Addition to Aldehydes. *ACS Catal.* **1**, 691–697 (2011).
31. Harada, T. & Nakatsugawa, M. Immobilization of a BINOLate – Titanium Catalyst by Use of Aggregation. *Synlett* 321–323 (2006).
32. Monterde, C., Navarro, R., Iglesias, M. & Sánchez, F. Adamantyl-BINOL as platform for chiral porous polymer aromatic frameworks. Multiple applications as recyclable catalysts. *J. Catal.* **377**, 609–618 (2019).
33. James, T., Gemmeren, M. Van & List, B. Development and Applications of Disulfonimides in Enantioselective Organocatalysis. *Chem. Rev.* **115**, 9388–9409 (2015).
34. García-García, P., Lay, F., García-García, P., Rabalakos, C. & List, B. A powerful chiral counteranion motif for asymmetric catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 4363–4366 (2009).
35. Treskow, M., Neudörfl, J. & Giernoth, R. BINBAM - A new motif for strong and chiral

- Brønsted acids. *European J. Org. Chem.* 3693–3697 (2009).
36. He, H., Chen, L., Wong, W., Chan, W. & Lee, A. W. M. Practical Synthetic Approach to Chiral Sulfonimides (CSIs)– Chiral Brønsted Acids for Organocatalysis. *European J. Org. Chem.* 4181–4184 (2010).
 37. Chen, L., He, H., Chan, W. & Lee, A. W. . M. Chiral Sulfonimide as a Brønsted Acid Organocatalyst for Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Imines. *J. Org. Chem.* **76**, 7141–7147 (2011).
 38. Wakchaure, V. N., Kaib, P. S. J., Leutzsch, M. & List, B. Disulfonimide-Catalyzed Asymmetric Reduction of N-Alkyl Imines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 11852–11856 (2015).
 39. Wakchaure, V. N. & List, B. Catalytic Asymmetric Reductive Condensation of N–H Imines: Synthesis of C2-Symmetric Secondary Amines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 15775–15778 (2016).
 40. Mahlau, M. & List, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis: Concept, Definition, and Applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 518–533 (2013).
 41. Ratjen, L., García-garcía, P., Lay, F., Beck, M. E. & List, B. Disulfonimide-Catalyzed Asymmetric Vinylogous and Bisvinylogous Mukaiyama Aldol Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **50**, 754–758 (2011).
 42. Tap, A., Blond, A., Wakchaure, V. N. & List, B. Chiral Allenes via Alkynylogous Mukaiyama Aldol Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 8962–8965 (2016).
 43. Wang, Q., Gemmeren, M. Van & List, B. Ketoester Derivatives by Vinylogous Mukaiyama – Mannich Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 13592–13595 (2014).
 44. Wang, Q., Leutzsch, M., Gemmeren, M. Van & List, B. Disulfonimide-Catalyzed Asymmetric Synthesis of β 3-Amino Esters Directly from N-Boc-Amino Sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 15334–15337 (2013).
 45. Mahlau, M., García-García, P. & List, B. Asymmetric counteranion-directed catalytic Hosomi-Sakurai reaction. *Chem. - A Eur. J.* **18**, 16283–16287 (2012).
 46. Gandhi, S. & List, B. Catalytic asymmetric three-component synthesis of homoallylic amines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 2573–2576 (2013).
 47. Guin, J., Rabalakos, C. & List, B. Highly Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction of 1,3-Bis-(silyloxy)-1,3-dienes with Aldehydes Catalyzed by Chiral Disulfonimide. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **51**, 8859–8863 (2012).
 48. Guin, J., Wang, Q., Van Gemmeren, M. & List, B. The catalytic asymmetric Abramov reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 355–358 (2015).
 49. Ishihara, K., Hiraiwa, Y. & Yamamoto, H. Crucial role of the ligand of silyl Lewis acid in the Mukaiyama aldol reaction. *Chem. Commun.* 1564–1565 (2002).
 50. Hiraiwa, Y., Ishihara, K. & Yamamoto, H. Crucial Role of the Conjugate Base for Silyl

- Lewis Acid Induced Mukaiyama Aldol. *European J. Org. Chem.* 1837–1844 (2006).
51. Barbero, M., Cerrato, G., Laurenti, E., Zanol, S. & Dughera, S. Silica Gel-Immobilized 1,2-Benzenedisulfonimid: A New and Versatile Brønsted Acid Heterogeneous Catalyst. *Chem. Sel.* **2**, 3178–3183 (2017).
 52. Yashima, E., Yamamoto, C. & Okamoto, Y. NMR Studies of Chiral Discrimination Relevant to the Liquid Chromatographic Enantioseparation by a Cellulose Phenylcarbamate Derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 4036–4048 (1996).
 53. Merino, E. *et al.* Synthesis of structured porous polymers with acid and basic sites and their catalytic application in cascade-type reactions. *Chem. Mater.* **25**, 981–988 (2013).
 54. Sun, J.-S. *et al.* Task-specific design of a hierarchical porous aromatic framework as an ultrastable platform for large-sized catalytic active site binding. *Chem. Commun.* **54**, 1603–1606 (2018).
 55. Gowda, T. B., Jyothi, K. & D'Souza, J. D. Infrared and NMR Spectra of Arylsulphonamides, 4-X-C₆H₄SO₂NH₂ and i-X, j-YC₆H₃SO₂NH₂ (X=H; CH₃; C₂H₅; F; Cl; Br; I or NO₂ and i-X, j-Y=2,3-(CH₃)₂; 2,4-(CH₃)₂; 2,5-(CH₃)₂; 2-CH₃, 4-Cl; 2-CH₃, 5-Cl; 3-CH₃, 4-Cl; 2,4-Cl₂ or 3,4-Cl₂). *Z. Naturforsch* **57a**, 967–973 (2002).
 56. Karabacak, M., Çınar, M., Çoruh, A. & Kurt, M. Theoretical investigation on the molecular structure, Infrared, Raman and NMR spectra of para -halogen benzenesulfonamides, 4-X-C₆H₄SO₂NH₂ (X=Cl, Br or F). *J. Mol. Struct.* **919**, 26–33 (2009).
 57. Patel, D. C., Woods, R. M., Breitbach, Z. S., Berthod, A. & Armstrong, D. W. Thermal racemization of biaryl atropisomers. *Tetrahedron: Asymmetry* **28**, 1557–1561 (2017).
 58. Thommes, M. *et al.* Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **87**, 1051–1069 (2015).
 59. Merino, E. *et al.* Mono-functionalization of porous aromatic frameworks to use as compatible heterogeneous catalysts in one-pot cascade reactions. *Appl. Catal. A Gen.* **469**, 206–212 (2014).
 60. Zhang, F.-Y., Yip, C.-W., Cao, R. & Chan, A. S. C. Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by Ti(BINOL) complex. *Tetrahedron Asymmetry* **8**, 585–589 (1997).
 61. <http://www.cienytech.com/index.php/utilidades/tablas-de-datos>.
 62. Aycock, D. F. Solvent applications of 2-methyltetrahydrofuran in organometallic and biphasic reactions. *Org. Process Res. Dev.* **11**, 156–159 (2007).
 63. Akullian, L. C., Porter, J. R., Traverse, J. F., Snapper, M. L. & Hoveyda, A. H. Asymmetric synthesis of acyclic amines through Zr- and Hf-catalyzed enantioselective alkylzinc reagents to imines. *Adv. Synth. Catal.* **347**, 417–425 (2005).
 64. Fu, P., Snapper, M. L. & Hoveyda, A. H. Catalytic asymmetric alkylations of

- ketoimines. Enantioselective synthesis of N-substituted quaternary carbon stereogenic centers by Zr-catalyzed additions of dialkylzinc reagents to aryl-, alkyl-, and trifluoroalkyl-substituted ketoimines. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 5530–5541 (2008).
65. Nishikori, H., Yoshihara, R. & Hosomi, A. Optically active lithium-alkoxide catalyzed asymmetric reduction of imines with trimethoxyhydrosilane. *Synlett* **4**, 561–563 (2003).
 66. Ashby, E. C. & Laemmle, J. T. Stereoselective Organometallic Alkylation Reactions. IV. Organolithium and Organoaluminum Addition to Trimethyl-, Triphenyl-, and Trichloroaluminum Complexes of 4-*tert*-Butylcyclohexanone and 2-methylcyclopentanone. *J. Org. Chem.* **40**, 1469–1475 (1975).
 67. Ouellet, S. G., Tuttle, J. B. & MacMillan, D. W. C. Enantioselective organocatalytic hydride reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 32–33 (2005).
 68. Rueping, M., Theissmann, T., Raja, S. & Bats, J. W. Asymmetric counterion pair catalysis: An enantioselective Brønsted acid-catalyzed protonation. *Adv. Synth. Catal.* **350**, 1001–1006 (2008).
 69. Jung, W. Y., Hechavarria Fonseca, M. T., Vignola, N. & List, B. Metal-free, organocatalytic asymmetric transfer hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44**, 108–110 (2005).
 70. Martin, N. J. A. & List, B. Highly enantioselective transfer hydrogenation of α,β -unsaturated ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13368–13369 (2006).
 71. Mayer, S. & List, B. Asymmetric counteranion-directed catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 4193–4195 (2006).
 72. Zhang, B. H., Shi, L. X. & Guo, R. X. A novel organocatalytic asymmetric transfer hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes. *Helv. Chim. Acta* **96**, 2152–2154 (2013).
 73. Yang, J. W., Hechavarria Fonseca, M. T. & List, B. A metal-free transfer hydrogenation: Organocatalytic conjugate reduction of α,β -unsaturated aldehydes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **43**, 6660–6662 (2004).
 74. Ebner, C. & Pfaltz, A. Chiral dihydrobenzo[1,4]oxazines as catalysts for the asymmetric transfer-hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes. *Tetrahedron* **67**, 10287–10290 (2011).
 75. Rueping, M., Sugiono, E., Steck, A. & Theissmann, T. Synthesis and application of polymer-supported chiral Brønsted acid organocatalysts. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 281–287 (2010).
 76. Bleschke, C., Schmidt, J., Kundu, D. S., Blechert, S. & Thomas, A. A chiral microporous polymer network as asymmetric heterogeneous organocatalyst. *Adv. Synth. Catal.* **353**, 3101–3106 (2011).
 77. Popp, N., Homburg, T., Stock, N. & Senker, J. Porous imine-based networks with protonated imine linkages for carbon dioxide separation from mixtures with nitrogen and methane. *J. Mater. Chem. A* **3**, 18492–18504 (2015).

78. Fournier, J.-H., Maris, T., Wuest, J. D., Guo, W. & Galoppini, E. Molecular Tectonics . Use of the Hydrogen Bonding of Boronic Acids To Direct Supramolecular Construction. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 1002–1006 (2003).
79. Wu, T. R., Shen, L. & Chong, J. M. Asymmetric Allylboration of Aldehydes and Ketones Using 3,3'-Disubstitutedbinaphthol-Modified Boronates. *Org. Lett.* **6**, 2701–2704 (2004).
80. Simonsen, K. B., Gothelf, K. V. & Jørgensen, K. A. A Simple Synthetic Approach to 3,3'-Diaryl BINOLs. *J. Org. Chem.* **63**, 7536–7538 (1998).
81. Kobayashi, S., Kusakabe, K., Komiyama, S. & Ishitani, H. A Switch of Enantiofacial Selectivities Using Designed Similar Chiral Ligands in Zirconium-Catalyzed Asymmetric Aza Diels - Alder Reactions. *J. Org. Chem.* **64**, 4220–4221 (1999).
82. Hatano, M., Miyamoto, T. & Ishihara, K. 3,3'-diphosphoryl-1,1'-bi-2-naphthol-Zn(II) complexes as conjugate acid-base catalysts for enantioselective dialkylzinc addition to aldehydes. *J. Org. Chem.* **71**, 6474–6484 (2006).
83. Hui, A., Zhang, J., Fan, J. & Wang, Z. A new chiral sulfonamide ligand based on tartaric acid: synthesis and application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes and ketones. *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 2101–2107 (2006).
84. Condon, S. & Nédélec, J.-Y. Alternative method for alkylation of arylpolyhalomethanes with trialkylborane in the presence of magnesium. *J. Organomet. Chem.* **695**, 32–35 (2010).
85. Fu, F., Teo, Y.-C. & Loh, T. P. Catalytic enantioselective Mukaiyama aldol reaction via a chiral indium(III)-pybox complex. *Tetrahedron Lett.* **47**, 4267–4269 (2006).
86. Song, J. J., Tan, Z., Reeves, J. T., Yee, N. K. & Senanayake, C. H. N-heterocyclic carbene-catalyzed Mukaiyama aldol reactions. *Org. Lett.* **9**, 1013–1016 (2007).
87. Senapati, B. K., Gao, L., Lee, S. II, Hwang, G. S. & Ryu, D. H. Highly enantioselective mukaiyama aldol reactions catalyzed by a chiral oxazaborolidinium ion: Total synthesis of (-)-inthomycin C. *Org. Lett.* **12**, 5088–5091 (2010).
88. Kim, S. H., Yoon, S., Kim, Y. & Verkade, J. G. Mukaiyama aldol reactions catalyzed by a trimeric organo aluminum(III) alkoxide. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **189**, 1193–1206 (2014).

Capítulo 6

Conclusiones generales

6.1. Conclusiones generales.	431
6.1.1. Capítulo 3: Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.....	431
6.1.2. Capítulo 4: Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.	431
6.1.3. Capítulo 5: Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs	432

6.1. Conclusiones generales.

Durante esta tesis doctoral se han abordado diferentes tipos de materiales para su aplicación en catálisis heterogénea. De los resultados de la investigación, se destacan las siguientes conclusiones generales:

6.1.1. Capítulo 3: Esterificación de amidas catalizada por el MOF-808-Zr.

- El número de centros activos de Lewis y Brønsted en los MOFs-808-Zr es mayor que el del UiO-66-Zr y el MOF-801-Zr. En coherencia con la mayor cantidad de defectos (o menor número de ligandos estructurales) de estos MOFs frente a los de la serie UiO-66 y MOF-801.
- MOF-808-Zr es un catalizador eficiente y versátil en la esterificación de benzamida con n-butanol, donde se ha comprobado su reutilización hasta en cinco usos consecutivos. A través de estudios de FT-IR *in situ* y el análisis cinético con el modelo de LHHW se ha comprendido mejor el mecanismo de reacción a nivel molecular. El MOF-808-Zr posee centros de ácidos Brønsted-Lewis apropiados para activar los sustratos de reacción (la amida y el alcohol) simultáneamente. Por otro lado, el alcance de esta reacción se extiende a amidas primarias en sistemas aromáticos y alifáticos funcionalizados; e incluso en otras amidas secundarias y terciarias. Este procedimiento de esterificación de amidas también es factible en condiciones no solvolíticas, empleando como agente nucleófilo alcoholes más complejos.

6.1.2. Capítulo 4: Deuteración de compuestos orgánicos vía catálisis heterogénea.

- La deuteración selectiva en moléculas discretas con diferentes grupos funcionales (como carbonilo, organofosfonio o el grupo nitro) se ha llevado a cabo por catálisis básica heterogénea vía $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$ empleando D_2O como fuente de deuterio. Este catalizador mantiene su actividad para la deuteración de acetona durante al menos 10 usos sin cambios significativos. Además, se ha

comprobado que la naturaleza heterogénea del catalizador se conserva tanto a 50 °C como a 90 °C, que es el rango de temperatura en el que se encuentran las condiciones de reacción optimizadas para los diferentes compuestos. Se destaca su utilización en la deuteración de hormonas esteroideas (como la progesterona, la testosterona o la *trans*-androsterona).

6.1.3. Capítulo 5: Síntesis y aplicación de catalizadores heterogéneos asimétricos basados en PAFs.

- Nuevos PAFs homoquirales (PAF-3,3'-(*S*)-BINOL, PAF-6,6'-(*R*)-BINOL y PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM) han sido sintetizados vía reacción acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada entre el tetra(4-hidroxiborifenil)metano y el monómero bromado derivado del BINOL o el BINBAM.
- La actividad catalítica de estos materiales tipo PAF se ha demostrado en reacciones orgánicas modelo, como la alquilación de aldehídos aromáticos con dietilzinc (con Ti(OiP)₄ y PAF-6,6'-(*R*)-BINOL), la reacción aldólica de Mukaiyama y la reducción del doble enlace de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (con PAF-3,3'-(*S*)-BINBAM), obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos moderados.

Capítulo 7

Materiales y técnicas experimentales

7.1. Reactivos y disolventes.	435
7.2. Técnicas experimentales empleadas para la caracterización de los materiales preparados.	435
7.2.1. Análisis elemental.	435
7.2.2. Espectroscopía de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-AES, Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy).....	435
7.2.3. Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).....	436
7.2.4. Resonancia magnética nuclear con rotación de ángulo mágico y polarización cruzada (CP/MAS RMN).	436
7.2.5. Análisis termogravimétrico (TGA-DTG).....	437
7.2.6. Difracción de rayos X en polvo (DRXP).	437
7.2.7. Microscopía electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM).	438
7.2.8. Adsorción-desorción de N ₂ y determinación del área superficial específica.	438
7.3. Técnicas experimentales utilizadas para análisis de las muestras de reacción y la caracterización de los productos obtenidos.	438

7.1. Reactivos y disolventes.

Todos los reactivos, sustratos y disolventes empleados durante la experimental de esta tesis doctoral se han comprado a proveedores comerciales y se han usado sin más purificación, a menos que se indique lo contrario.

7.2. Técnicas experimentales empleadas para la caracterización de los materiales preparados.

7.2.1. *Análisis elemental.*

El análisis elemental se basa en la oxidación a elevadas temperaturas de los compuestos orgánicos, que convierten a los elementos de interés (nitrógeno, carbono, azufre e hidrógeno) en moléculas gaseosas (CO₂, H₂O, N₂, SO₂). La separación de los gases con otras técnicas acopladas proporciona la cuantificación de cada elemento. En esta investigación, estos análisis se realizan en un analizador elemental Euro EA3000 (EuroVector), utilizando sulfanilamida como referencia.

7.2.2. *Espectroscopia de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-AES, Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy).*

El ICP-AES es una técnica de análisis inorgánico para la determinación y cuantificación de la mayoría de los elementos metálicos. Se basa en la excitación de los átomos nebulizados en un plasma de argón de alta temperatura. Cuando los átomos excitados caen al estado fundamental, se emite un fotón de una energía característica para cada elemento. La intensidad de esa emisión es proporcional a la cantidad del elemento presente y, por lo tanto, permite su cuantificación.

Las muestras se analizan en un equipo Varian 715-ES ICP. En general, los materiales se disgregan en una disolución de ácido sulfúrico (y agua oxigenada, en caso necesario) para ser analizados.

7.2.3. Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).

La espectroscopia infrarroja es una técnica analítica que estudia la absorción de la radiación infrarroja (500 y 4000 cm^{-1}) en la muestra y permite determinar su estructura.

Los espectros de infrarrojos se miden en un espectrómetro PIS 100 con una resolución de 4 cm^{-1} . Las muestras sólidas, mezcladas con KBr, se prensan en un sedimento. En las muestras en las que se realiza un tratamiento previo térmico a 150 y 400 °C al vacío, se forma un sedimento autoconsistente, que se introduce en una celda con dos ventanas de CaCl_2 .

Los análisis de espectroscopia FT-IR con CO como molécula sonda e *in situ* se registran con un espectrómetro Bruker 70V usando un detector DTGS y adquiriendo a 4 cm^{-1} de resolución. La célula de IR, que permite tratamientos *in situ* en atmósferas y temperaturas controladas de -175 a 400 °C , se conecta a un sistema de vacío con instalación de dosificación de gas/líquido. Las muestras se prensan en obleas autoconsistentes de unos 10 mg/cm^2 y se tratan por evacuación a alta temperatura durante 1 h bajo un vacío dinámico de 10^{-5} mbar . En los análisis con CO, después de la activación de la muestra, las muestras se enfrían hasta -175 °C en condiciones de vacío. A esta temperatura, se dosifica el CO para su valoración superficial a presiones crecientes ($0,1$ - 2 mbar). El espectro IR se registra después de cada dosis. El tratamiento de datos se realiza con el software comercial ORIGIN.

7.2.4. Resonancia magnética nuclear con rotación de ángulo mágico y polarización cruzada (CP/MAS RMN).

La resonancia magnética nuclear (RMN) se fundamenta en la absorción de la radiación electromagnética (4 a 900 MHz), que provoca la orientación del espín nuclear de los núcleos atómicos (cuando este espín es distinto de cero). Es una técnica que permite elucidar estructuras. La técnica de la rotación de ángulo mágico (MAS) gira la muestra respecto a la dirección del campo magnético generado para aumentar la resolución del análisis. La polarización cruzada (CP) también se utiliza para mejorar la señal de los

núcleos con una baja relación giromagnética (como el ^{13}C) por transferencia de magnetización de los núcleos con una alta relación giromagnética (como el ^1H).

Los espectros de ^{13}C CP/MAS RMN se miden en un espectrómetro Avance III HD de 400 MHz a 100,62 MHz en una sonda de 3 mm que gira a 15 kHz. El pulso de 90° es de 2,3 μs , con un tiempo de contacto y desacoplamiento de protones espinales de 2 ms. El número de exploraciones es de 3000 con un retraso de reciclaje de 3 s. Los desplazamientos químicos del ^{13}C se refieren al CHCl_3 .

7.2.5. Análisis termogravimétrico (TGA-DTG).

El análisis termogravimétrico está basado en el análisis de la masa de una muestra, en una atmósfera controlada, en función de la temperatura o del tiempo, cuando se la somete a un aumento de temperatura.

En el análisis termogravimétrico (TGA) se registra la masa de la muestra en función de la temperatura, en una atmósfera controlada. El análisis termogravimétrico diferencial (DTG) se determina la velocidad en el cambio de masa en función de la temperatura, corresponde a la primera derivada de la curva del análisis termogravimétrico.

Estos experimentos (TGA-DTG) se realizan en analizador NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-1625-M (rampa de temperatura: $25\text{ }^\circ\text{C}/10,0\text{ (K/min)}/800\text{ }^\circ\text{C}$, en atmósfera de nitrógeno o aire).

7.2.6. Difracción de rayos X en polvo (DRXP).

Los rayos X corresponden con la radiación electromagnética entre 10 y 0,01 nm de longitud de onda, homóloga con las distancias moleculares en los compuestos. La difracción de rayos X se produce cuando el haz de fotones incidente sobre la materia es desviado sin pérdida de energía. Los átomos de la materia dispersan la radiación incidente en todas las direcciones generando interferencias tanto constructivas como destructivas. Las direcciones de difracción de los rayos X están determinadas por la ley de Bragg y dependen del aspecto de la estructura cristalina y el tamaño de la celda unidad del cristal.

En un difractograma de rayos X se registra intensidad en función del ángulo de difracción (2θ) empleado, es decir, la dirección de haz incidente.

Los difractogramas se obtienen con un difractómetro Cubix-Pro de PANalytical, equipado con un detector PANalytical X'Celerator. Se emplea una radiación monocromática de rayos X de $\text{CuK}\alpha$ y una rendija variable con un área de muestra irradiada de 5 mm. Las medidas se realizan a temperatura ambiente en el rango de ángulo 2θ entre 2 y 90° , con un incremento de $0,02^\circ$ (2θ).

7.2.7. Microscopía electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM).

La microscopía electrónica de barrido con emisión de campo se fundamenta en la observación de la muestra a través de la interacción de ésta con un haz de electrones.

El equipo FESEM Zeiss ultra 55 se utiliza para tomar imágenes de los MOFs. La muestra se coloca en una cinta de carbono pegada un soporte de aluminio. Las condiciones de la imagen fueron 1 kV de voltaje de aceleración y la distancia de trabajo de 3,1 mm, utilizando el detector de electrones secundario.

7.2.8. Adsorción-desorción de N_2 y determinación del área superficial específica.

Las curvas de adsorción y desorción de N_2 se miden en un dispositivo de MICRO-MERITICS ASAP2420 a -196°C . Las áreas de superficie específicas de los materiales se calculan con el método de Brunauer-Emmet-Teller (BET), aplicando el criterio de Rouquerol o aplicando la teoría t-plot.

7.3. Técnicas experimentales utilizadas para análisis de las muestras de reacción y la caracterización de los productos obtenidos.

Las reacciones se siguen por cromatografía gaseosa, por cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (mediante revelado por fluorescencia con luz UV a 254 nm o KMnO_4) o por resonancia magnética nuclear (RMN). Los análisis de cromatografía de gases se realizan en un instrumento equipado con una columna capilar de 25 m de fenilmetilsilicona al 5% (HP-5) o una columna Supelco

β -Dex225 y un detector por ionización de llama (FID). El equipo de RMN empleado es un espectrómetro de alta resolución en fase líquida Bruker Avance 300. Los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación con las señales residual de los protones del disolvente. Los datos de los espectros de RMN se registran de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s = singlete, d = doublet, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doble dobletes), constante de acoplamiento (J) e integración.

El aislamiento de los productos finales se realiza por cromatografía en columna *flash* con gel de sílice de Merck (60, tamaño de las partículas 0,040-0,063 mm), empleando como eluyente mezclas hexano/acetato de etilo o por evaporación del disolvente con un rotaevaporador Buchi. Todos los productos obtenidos se caracterizan por espectrometría de masas (CG-MS) o ^1H , ^{13}C RMN y DEPT. Los análisis de CG-MS se realizan en un espectrómetro Agilent modelo 6890N equipado con una columna HP-5MS y un detector 5973N. Los productos quirales se analizan mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase normal con la columna correspondiente. El equipo de HPLC es un cromatógrafo Agilent (1220 Series) provisto de un detector Diodo Array y la columna correspondiente especificada para cada compuesto.