



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE

**Materiales de tipo metal-orgánico basados en
metales tetravalentes y su aplicación en
catálisis heterogénea.**

Presentado por:

Benjamín Bohigues Vallet

Dirigido por:

Dr. Sergio Rojas Buzo

Dr. Manuel Moliner Marín

València, Julio 2021

ABREVIATURAS

BDC: Ácido 1,4-Benceno Dicarboxílico

BH: *Borrowing Hydrogen*

BTC: Ácido 1,3,5-Benceno Tricarboxílico

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EDX: Espectroscopía de Rayos X de Energía Dispersiva

GC-MS: Cromatografía de Gases-Masas

FESEM: Microscopía Electrónica de Barrido de Emisión de Campo

ICP: Plasma de Acoplamiento Inductivo

IR: Espectroscopía Infrarroja

MOFs: *Metal-Organic Frameworks*

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

STEM: Microscopía Electrónica de Transmisión de Barrido

TEM: Microscopía Electrónica de Transmisión

TGA: Análisis Termogravimétrico

TMPO: Óxido de Trimetil Fosfina

TOF: *Turnover Frequency*

SBU: *Secondary Building Units*

Índice general

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Química Sostenible	3
1.2 Materiales de tipo Metal-Orgánico (MOFs).....	5
1.3 Reacciones en cascada.	10
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGÍA	17
3.1 Información general. Técnicas instrumentales.	19
3.2 Preparación y caracterización de materiales.	21
3.3 Procesos catalíticos.	22
4. PROCESO CATALÍTICO DE N-ALQUILACIÓN DE ANILINA CON ALCOHOL BENCÍLICO	25
4.1 Síntesis y caracterización de materiales de tipo metal-orgánico basados en metales tetraivalentes.....	27
4.2 Reacción de <i>N</i> -alquilación de anilina y alcohol bencílico con MOFs de Zr y Hf como catalizadores heterogéneos.	34
4.3 Estudio cinético para el proceso de <i>N</i> -alquilación.	39
4.4 Estudio mecanístico para la reacción <i>one-pot</i> de <i>N</i> -alquilación.....	42
4.5 Alcance de la reacción de <i>N</i> -alquilación.	49
4.6 Reutilización de Hf-MOF-808_H ₂ O en la reacción de <i>N</i> -alquilación de anilina con alcohol bencílico.	51
5. CONCLUSIONES	55
6. PUBLICACIONES	56
7. ANEXO.....	57
8. BIBLIOGRAFÍA.....	59

1. INTRODUCCIÓN

Índice

1.1 Química Sostenible.

1.2 Materiales de tipo Metal-Orgánico (MOFs).

1.3 Reacciones en cascada.

1.1 Química Sostenible

La producción y demanda mundial de energía ha crecido de manera exponencial desde la Revolución Industrial,¹ lo que ha conducido en la actualidad a la escasez de algunos recursos presentes en la naturaleza y a la generación de altas tasas de contaminación. La idea de poner fin a una época de despilfarro energético y contaminación incitó a los químicos Anastas y Warner en el año 91 a la idea de desarrollar una química basada en el diseño de procesos más sostenibles y eficientes, comúnmente conocida como *Química Verde*,² y que se sustenta sobre 12 principios fundamentales (**Figura 1.1**).

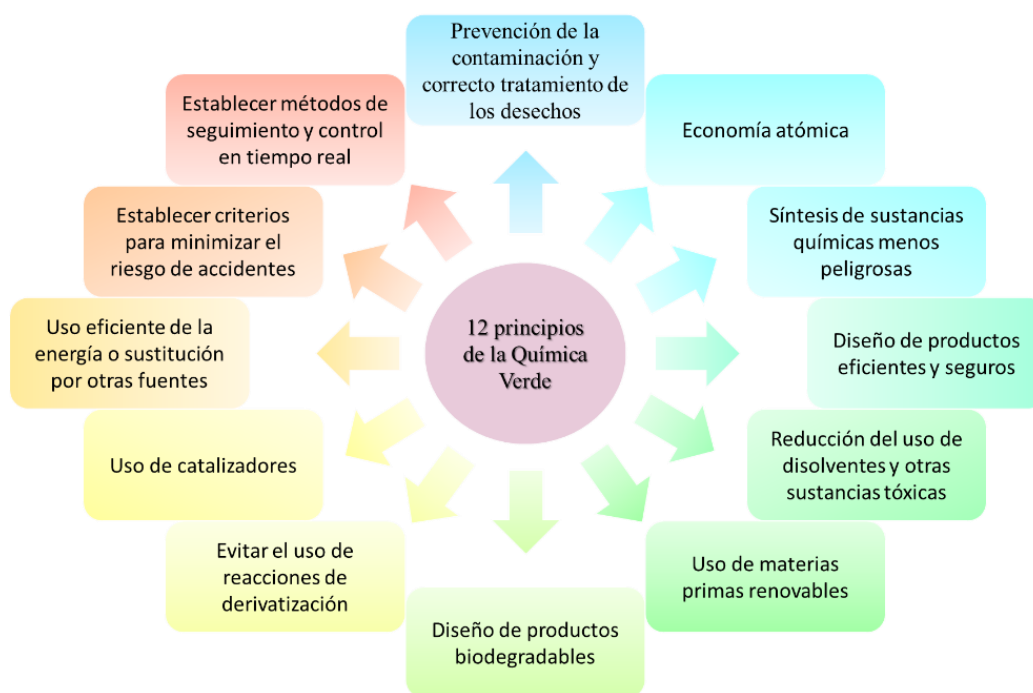


Figura 1.1 Los 12 principios de la Química Verde.

Desde entonces multitud de procesos, metodologías y tecnologías industriales se han desarrollado en torno a la base de estos principios.³ Uno de los pilares fundamentales de la Química Verde o Química Sostenible que ha resurgido con fuerza a nivel industrial es la *catálisis*,⁴ que se basa en el diseño, síntesis y aplicación de materiales que reducen la energía de activación de los procesos y, por ende, disminuyen el tiempo de reacción y el gasto energético asociado. Además de esto, el empleo de catalizadores selectivos permite disminuir la utilización y generación de sustancias peligrosas residuales o indeseadas.

Dentro del campo de la catálisis existen tres grandes grupos: la catálisis heterogénea, la catálisis homogénea y la catálisis enzimática. Los catalizadores heterogéneos son aquellos que actúan en una fase distinta del medio de reacción (normalmente sólido/gas, líquido/gas o sólido/líquido, respectivamente). Este hecho facilita la separación producto-catalizador y, por lo tanto, su consiguiente reutilización. Además, se minimiza el gasto energético y de recursos que se necesitan para el uso de técnicas de separación, como por ejemplo la destilación o la extracción, contribuyendo así a la sostenibilidad del proceso. Éste es uno de los puntos fuertes de los catalizadores heterogéneos con respecto a sus homólogos homogéneos que son difícilmente recuperados del medio de reacción. Finalmente, algunos de estos materiales heterogéneos, como los óxidos metálicos, las zeolitas y, recientemente, los MOFs son estables bajo condiciones de reacción severas de temperatura, presión y acidez/basicidad, hecho que los diferenciaría de los catalizadores enzimáticos, que pierden gran parte de su actividad bajo este tipo de condiciones.

En los últimos años, la búsqueda de alternativas sintéticas para la producción de catalizadores heterogéneos que limiten el empleo de grandes cantidades de disolventes orgánicos y/o reduzcan considerablemente el tiempo de síntesis y, por tanto, el gasto energético, ha dado fruto a numerosas patentes.⁵ Existen estrategias tanto físicas como químicas en la síntesis de catalizadores que cumplen los requisitos de sostenibilidad, como son la mecanosíntesis, la síntesis asistida por microondas o ultrasonido y la síntesis hidrotermal, entre otras.

Por otro lado, se ha buscado que estos materiales puedan actuar como catalizadores en procesos de interés relacionados con la síntesis orgánica, maximizando la selectividad hacia el producto deseado y minimizando el número de subproductos y/o intermedios necesarios.⁶ La presencia de dos o más centros activos dentro de un mismo material es una poderosa estrategia para su aplicación en *reacciones en cascada o one-pot* en las que se dan una serie consecutiva de reacciones orgánicas sin la necesidad de aislar previamente sus intermedios.⁷ Esta metodología destaca además por su productividad, flexibilidad y fácil ejecución.

Por todo lo anteriormente citado, la síntesis sostenible de catalizadores heterogéneos y la eliminación de productos intermedios y/o subproductos indeseados son la base del presente Trabajo de Fin de Máster, donde se busca la síntesis hidrotermal, caracterización y aplicación de catalizadores heterogéneos tipo MOF activos y selectivos para la reacción *one-pot* de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico. A continuación, se expondrán las razones del interés fundamental y aplicado tanto para la selección de catalizadores heterogéneos tipo MOF como de la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

1.2 Materiales de tipo Metal-Orgánico (MOFs).

Durante las últimas décadas se han sintetizado y aplicado en catálisis heterogénea materiales porosos con el fin de incrementar la superficie accesible en la adsorción y la consecuente reactividad entre los sustratos y el centro activo, mejorando así la eficiencia catalítica del proceso.^{8,9} Una perspectiva atractiva que a día de hoy sigue despertando gran interés en el campo de la catálisis heterogénea es el diseño de materiales con porosidad controlable a escala nanométrica y con centros activos específicos confinados dentro de las cavidades, a través de las cuales los reactivos y productos puedan difundir sin dificultad.¹⁰ En relación con esto, Omar Yaghi definió por primera vez durante los años noventa los *Materiales de tipo Metal-Orgánico (MOFs)*,¹¹ los cuales presentan una estructura altamente ordenada y bien definida. Los MOFs son materiales porosos cristalinos en forma de red basados en la unión coordinativa de iones o clústeres metálicos (también conocidos como *unidades de construcción secundaria, SBUs*) y ligandos orgánicos multidentados, que en su mayoría se tratan de moléculas rígidas que contienen grupos coordinantes, como los ácidos carboxílicos y/o los átomos de nitrógeno en sus estructuras (Figura 1.2).¹²

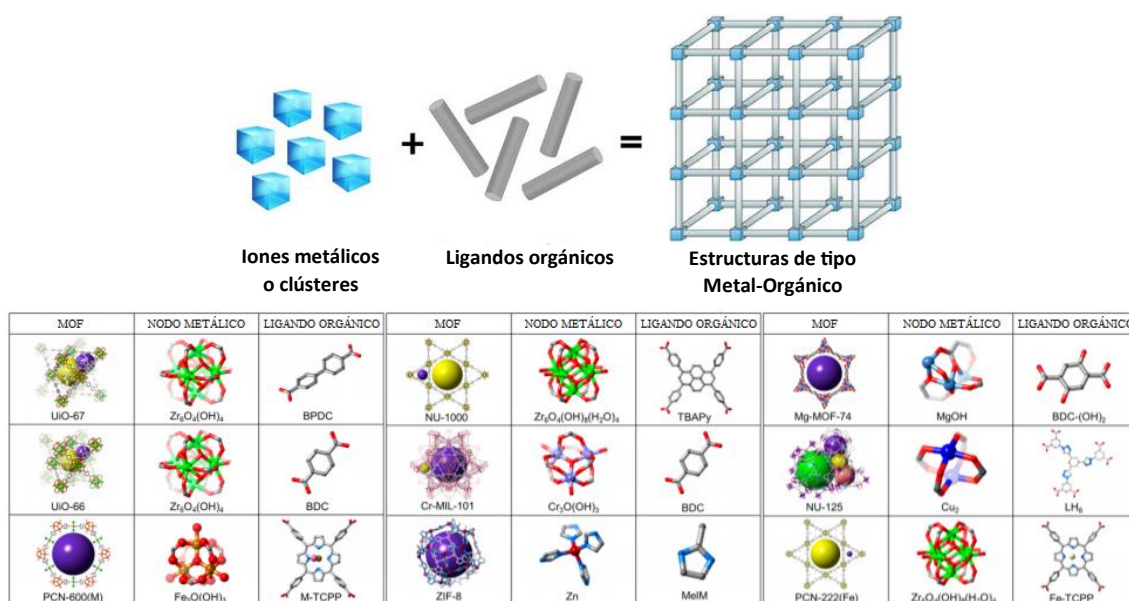


Figura 1.2 Algunas de las estructuras conocidas de materiales metal-orgánicos (MOFs) como resultado de la combinación de distintas SBUs y ligandos orgánicos.^{13,14} Zr: verde; Fe: amarillo; Cr: violeta claro; Zn: rojo oscuro; Mg: azul; Cu: azul regio; C: gris; O: rojo; N: azul; Cl: rosa. Reproducida de las referencias 13 y 14 con el permiso de Nature Publishing Group.

Sus estructuras porosas presentan elevadas áreas superficiales y volúmenes de poro, llegando incluso a alcanzar, hoy en día, los 7800 m²/g y 5,02 cm³/g en el caso del material

denominado Zn-DUT-60.¹⁵ Esta propiedad los convierte en potenciales candidatos para ser utilizados en almacenamiento y separación de gases.^{16,17} También, y debido a sus propiedades físico-químicas, este tipo de materiales se utilizan como semiconductores magnéticos,¹⁸ en membranas de separación,¹⁹ en la administración de fármacos,²⁰ la captación de luz y conversión en energía²¹ y en catálisis.²²

Además de presentar elevadas áreas superficiales, estos materiales también resaltan por su versatilidad sintética y su capacidad de sintonización (**Figura 1.2**), hecho que los diferencia de otros sólidos porosos como las zeolitas, los aluminofosfatos y los materiales carbonosos, cuyas estructuras son fijas y poco alterables.¹² La gran cantidad de posibles SBUs y moléculas orgánicas que pueden actuar como ligandos espaciadores hace que existan prácticamente infinitas combinaciones, llegándose hasta el momento a sintetizar y predecir más de 90.000 y 500.000 estructuras distintas, respectivamente.²³ Además de esto, una misma combinación SBU-ligando orgánico puede conducir a diferentes estructuras durante la síntesis, en función de factores como el precursor metálico utilizado, el disolvente, la temperatura o presión de la síntesis, el pH o el tiempo de reacción, fenómeno que se conoce como polimorfismo estructural.²⁴ Por lo tanto, la topología de las redes metal-orgánicas está definida por la geometría de la SBU, por la forma y el tamaño de los ligandos orgánicos y por las condiciones de síntesis. Así, a través de una correcta selección de estos factores, se puede diseñar racionalmente una estructura cristalina específica, un tamaño de poro determinado y un sistema de cavidades (mono-, bi- o tri- direccional) en función de las aplicaciones requeridas.

Las enzimas, los catalizadores naturales por excelencia, han servido como fuente de inspiración para el diseño de catalizadores heterogéneos. Estos sistemas presentan un centro activo bien definido y sujeto a cadenas proteicas que preservan un espacio confinado específico (segunda esfera de coordinación). Estas cavidades están dotadas de una multifuncionalidad que permite acomodar y activar los reactivos y estabilizar los posibles estados de transición, para así incrementar la velocidad y la selectividad de las reacciones químicas.^{25,26} Sin embargo, la baja estabilidad y la difícil recuperación que presentan los catalizadores enzimáticos entorpece la proyección de los procesos químicos a escalas industriales. Es por esto, que el objetivo del diseño racional de un material poroso pasa por intentar obtener un entorno químico controlable, con una buena definición de los centros activos y una notable estabilidad.

Los materiales metal-orgánicos exhiben una gran variedad metódica para introducir centros activos bien definidos en su estructura (**Figura 1.3**):²² (1) utilizando los nodos metálicos expuestos, fruto de los defectos estructurales, como centros activos; (2) utilizando el ligando orgánico como un centro organocatalítico. Los ligandos orgánicos no sólo poseen en algunos casos una función estructural en la red cristalina, sino que pueden incorporar centros activos en

su morfología y/o servir de sujeción y fijación para éstos. Entre otros, para la síntesis del UiO-66-NH₂, se utiliza el ligando 2-aminotereftálico, que presenta en su estructura una amina primaria libre capaz de actuar como un centro activo aislado, por ejemplo como una base Brønsted en la reacción tándem de Desacetalización-Knoevenagel;²⁷ (3) a través de la encapsulación o el soporte de centros catalíticos tales como nanopartículas, enzimas y otros; (4) mediante la modificación *post*-sintética con el método de síntesis reticular y/o por el anclaje del centro activo a través de enlaces covalentes e iónicos. Esta diversidad sintética ofrece una amplia gama de posibilidades para la obtención de centros activos bien definidos y con entornos químicos específicos.

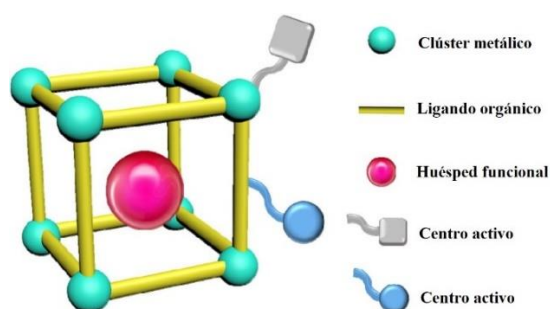


Figura 1.3 Multifuncionalidad de los materiales metal-orgánicos.²⁸ Reproducida de la referencia 28 con permiso del Elsevier.

De esta manera, las estructuras y funciones de los MOFs se adaptan dependiendo del diseño del ligando orgánico y el clúster metálico. En cambio, la fortaleza de la unión de ambos componentes es generalmente, de entre otros, el factor que determina la estabilidad del material. Los enlaces de coordinación entre los ligandos y los nodos metálicos suelen ser las zonas más lábiles de la estructura, por lo que la estabilidad de estos materiales es una limitación que hay que tener en cuenta en sus posibles aplicaciones.²⁹

En las primeras investigaciones dentro del campo de los materiales metal-orgánicos se estudiaron de manera exhaustiva los metales divalentes Zn⁺² y Cu⁺² para la síntesis de MOFs.^{30,31} En ambos casos se detectaron problemas de estabilidad estructural. Por ejemplo, el MOF-5 (Zn-BDC) presenta limitaciones de estabilidad química al manifestar un cambio de fase en la estructura del material tras su exposición a condiciones húmedas.³⁰ Por otro lado, el Cu-BTC (HKUST-1) tiene limitaciones químicas al sufrir procesos de hidrólisis también bajo condiciones hidrotermales³¹ y mecánicas al perder cristalinidad cuando se somete a altas presiones.³²

Sin embargo, se ha demostrado que, con el mismo ligando y entorno de coordinación, una mayor carga catiónica conduce a interacciones metal-ligando más fuertes y a conectividades al SBU más altas, generando así estructuras cristalinas más rígidas y, por lo tanto, más estables. En este sentido, los MOFs basados en elementos metálicos tetravalentes (Ti⁺⁴, Zr⁺⁴, Hf⁺⁴) han

demostrado una notable estabilidad térmica, mecánica y química, incluso bajo condiciones ácidas y básicas,^{33,34} fruto de una mayor polarización de cargas que fortalece el enlace de coordinación M^{+4} -carboxilato. Por todo esto, estos MOFs han sido estudiados en numerosos procesos, como por ejemplo en la fijación de CO_2 ,³⁵ el almacenamiento de hidrógeno,³⁶ y en catálisis.^{37,38}

A pesar de todas estas ventajas, hay que tener en cuenta otras consideraciones en sus procesos sintéticos. (1) El uso de metales con una elevada carga catiónica reduce la solubilidad de sus especies moleculares. Es por esto que la mayoría de síntesis donde intervienen metales tetravalentes se realizan en condiciones ligeramente ácidas.³⁹ (2) Una rápida precipitación a causa de la formación de enlaces muy fuertes, por ejemplo entre Zr^{+4}/Hf^{+4} y oxoaniones, puede dar lugar a materiales amorfos o no porosos, situación que se evita con la adición de un modulador (comúnmente un ácido monocarboxílico) que provoca “defectos” estructurales. La corrección termodinámica de estos defectos ralentiza la nucleación y el crecimiento del MOF, obteniéndose finalmente una red cristalina estable con defectos en su estructura.¹³

En los últimos años se ha introducido otro foco que hay tener en cuenta dentro del marco del diseño racional de los materiales híbridos porosos, como es la sostenibilidad del método sintético de dicho material. La consolidación de los MOFs como nuevos materiales capaces de generar tecnologías disruptivas se ve frenada en gran parte por los obstáculos surgidos durante el escalado, la pureza, el precio, la generación de aniones y las grandes cantidades de disolvente orgánico utilizadas en sus síntesis. Los materiales metal-orgánicos suelen sintetizarse a través de métodos solvotermales en los que se requiere de disolventes tóxicos, comúnmente *N,N*-dimetilformamida (DMF), y tiempos de reacción largos que conllevan un mayor gasto energético.⁴⁰ Es por esto, que se han desarrollado nuevos métodos sostenibles y escalables para la síntesis de MOFs entre los que destaca, entre otros, el uso de disolventes sostenibles,^{41,42} la sustitución de precursores metálicos basados en nitratos, percloratos o sales de cloruro por acetatos, carbonatos, hidróxidos y óxidos,⁴³ la mecanosíntesis⁴⁴ y la síntesis asistida por microondas.⁴⁵

La utilización de agua como disolvente verde para la síntesis de los MOFs se conoce como *síntesis hidrotermal* y aunque presenta claras ventajas como la posible reducción del coste, en algunos casos de hasta un 75%,⁴³ son diversas las limitaciones que se asocian a este método. Como se ha mencionado anteriormente, la estabilidad de los MOFs en medio acuoso puede dar lugar a pérdidas de cristalinidad y a transiciones de fase, por lo que se evita el uso de agua en los MOFs, en cuya preparación solvotermal se manifiesta una inestabilidad estructural frente a trazas de esta molécula, generalmente en los formados por metales con baja carga catiónica y ligandos carboxilato.³¹ De esta manera y debido a la elevada estabilidad hidrotermal de los MOF basados

en metales tetravalentes, la síntesis sostenible de estos materiales híbridos porosos ha sido investigada durante los últimos años.

El primer material metal-orgánico reportado, basado en Zr, fue el Zr-UiO-66, que se sintetizó de manera solvotermal en el año 2008 y que destacó por su gran estabilidad tanto térmica como química, siendo estable frente a agentes químicos como el agua, DMF, benceno y acetona.³³ Este material se basa en ligandos tereftalatos (BDC) 12-coordinados a oxo-clústeres de zirconio ($Zr_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4(BDC)_{12}$). La estructura cristalina resultante presenta un área BET de 1200 m^2/g y tamaños de poro de 8 y 11 Å. La búsqueda de métodos escalables, económicamente viables y medioambientalmente sostenibles para la síntesis de este tipo de MOFs condujo, en el año 2015 y 2016, al desarrollo de un método hidrottermal para la síntesis de materiales tipo UiO-66 de Zr y Hf (**Figura 1.4-A y Figura 1.4-B**).^{46,47}

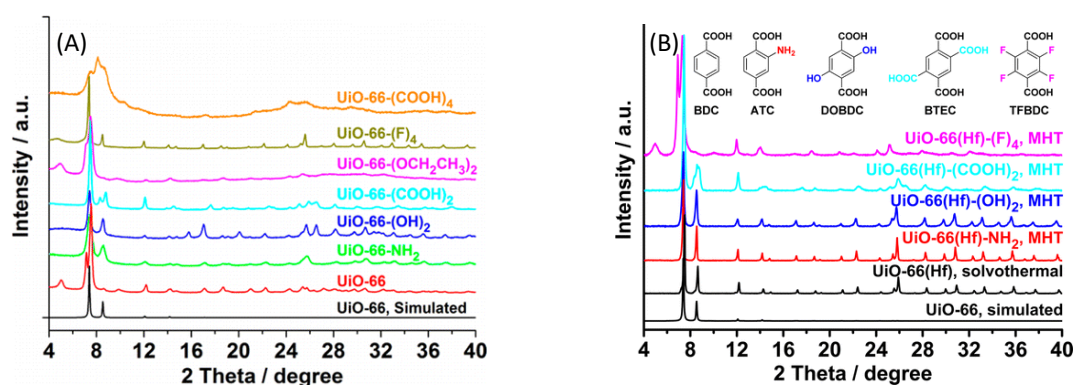


Figura 1.4 Patrones de difracción de rayos X para los materiales metal-orgánicos Zr-UiO-66 (A) y Hf-UiO-66 (B) sintetizados hidrottermalmente. Reproducidas de las referencias 46 y 47 con el permiso de la American Chemical Society.

Del mismo modo, en el año 2014 se sintetizó por primera vez la estructura del MOF-808.⁴⁸ El material se constituye de ligandos basados en el ácido trimésico (BTC) 6-coordinados a los clústeres de Zr. Siguiendo una síntesis solvotermal con DMF como disolvente, con ácido fórmico como modulador y tras 7 días de reacción, se logró obtener una estructura cristalina tridimensional con un área superficial BET de 2060 m^2/g y tamaños de poro de 4,8 Å y 18,4 Å. Sin embargo, no fue hasta el año 2020 cuando se desarrolló la primera síntesis hidrottermal modulada para Zr/Hf-MOF-808 (**Figura 1.5**),⁴⁹ donde además se redujo el tiempo de síntesis de 7 días a tan sólo 12 horas.

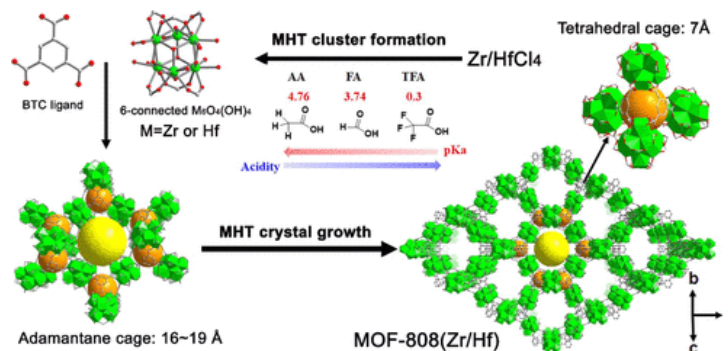


Figura 1.5 Esquema de la síntesis hidrotérmica modulada de Zr/Hf-MOF-808.⁴⁹ Reproducida de la referencia 49 con el permiso de la American Chemical Society.

1.3 Reacciones en cascada.

La eficiencia y la sostenibilidad son, hoy en día, temas centrales en el ámbito de la síntesis orgánica. Es de gran importancia el desarrollo de rutas sintéticas que minimicen el desperdicio de productos químicos, el uso de grandes cantidades de disolventes y los tiempos de síntesis, ya que la economía de pasos subyacente detrás de estos procesos es de gran interés para la industria de la química fina. Múltiples transformaciones catalíticas realizadas en un mismo sistema de reacción, conocidas como cascada,⁷ tándem,⁵⁰ síntesis directa⁵¹ o *one-pot*^{52,53} están atrayendo actualmente la atención en el campo de la catálisis para lograr una síntesis ideal en términos de economía atómica y sostenibilidad. La eliminación de pasos intermedios, la reducción de sustratos y disolventes, de energía y de tiempo sumado a altas selectividades son algunas de las ventajas que ofrecen este tipo de procesos.

Los sistemas enzimáticos capaces de llevar a cabo este tipo de transformaciones han servido de modelo para el diseño y desarrollo de catalizadores que operen con selectividades semejantes a la de estos sistemas, que generalmente son multifuncionales. Sin embargo, en catálisis heterogénea la posible falta de control sobre las reacciones involucradas durante el proceso puede dar lugar a la desactivación de los centros activos. Es por esto, que el diseño racional de los materiales es clave para garantizar el éxito en este tipo de procesos. El modo de actuación de los catalizadores sólidos en las reacciones en cascada diverge en dos grupos fundamentales: los materiales que presentan un sistema catalítico único capaz de realizar toda la secuencia sintética (**Figura 1.6-A**) y los materiales multifuncionales que presentan dos o más centros activos distintos y bien definidos en cuyos sitios suceden las distintas etapas de reacción (**Figura 1.6-B**).⁵⁴

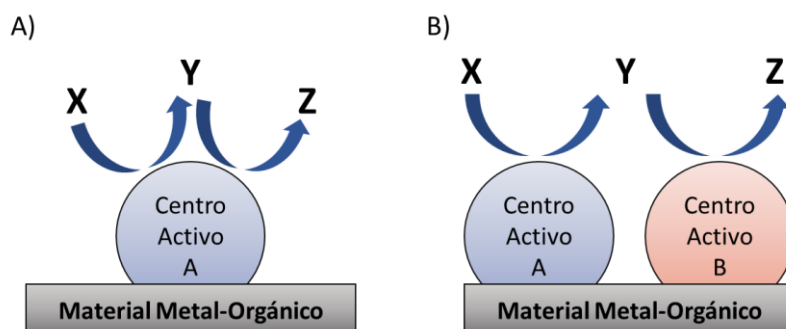


Figura 1.6 Materiales metal-orgánicos mono- y multifuncionales para procesos catalíticos *one-pot*.

Entre el gran alcance de este tipo de reacciones destaca el mecanismo de préstamo o auto-transferencia de hidrógeno (*Borrowing Hydrogen*, BH)⁵⁵ como un enfoque poderoso para la formación *one-pot* de enlaces C-C⁵⁶ o C-N⁵⁷ sin la necesidad de purificar ningún tipo de intermedio. La reacción de *N*-alquilación directa de aminas con alcoholes es un proceso atractivo para la síntesis de aminas secundarias, con una elevada utilidad en síntesis orgánica, ciencia de materiales, agroquímica, sistemas biológicos y productos farmacéuticos. De acuerdo con la metodología general, la reacción *tándem* de *N*-alquilación consta de tres etapas (**Figura 1.7**):⁵⁵ (i) deshidrogenación del alcohol debido a la captación de hidrógeno por parte del catalizador, (ii) condensación del carbonilo con la amina dando lugar a una imina y agua como único subproducto, hecho que mejora la sostenibilidad del proceso en comparación a la generación de sales inorgánicas producidas en las reacciones de aminación clásicas (por ejemplo, a partir de haluros de alquilo o arilo),⁵⁸ (iii) hidrogenación de la imina por los hidruros metálicos generados en la etapa de deshidrogenación inicial.

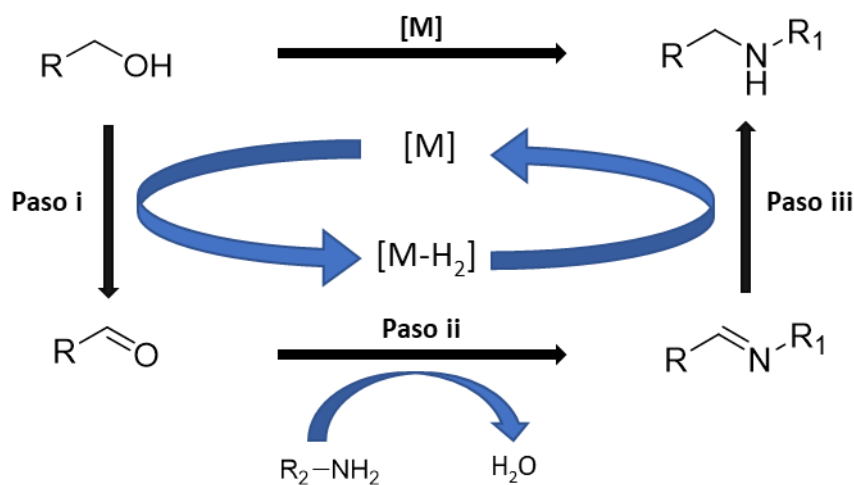


Figura 1.7 Mecanismo de auto-transferencia de hidrógeno para la reacción de *N*-alquilación de aminas con alcoholes.

El proceso BH ofrece grandes ventajas sobre los métodos convencionales: (a) no se requiere ningún tipo de aceptor de hidrógeno ni oxidante. (b) Presenta un excelente factor E debido a que tan solo se genera agua como subproducto. (c) Se puede llegar a una elevada eficiencia atómica. (d) Se utilizan alcoholes como agentes alquilantes siendo estos económicos, menos tóxicos y fácilmente disponibles, además de que no se utiliza ninguna fuente de H₂ externa. (e) Se elimina la posibilidad de reacciones secundarias (por ejemplo, la condensación aldólica entre alcoholes o la sobre alquilación). Por todo esto, se han ensayado numerosos materiales para la síntesis de aminas secundarias a través de la reacción de *N*-alquilación de aminas con alcoholes.

Desde el año 2000 numerosos estudios muestran la alta efectividad que presentan los complejos de metales nobles basados principalmente en Ru⁵⁹ e Ir⁶⁰ junto con *co*-catalizadores como bases y ligandos estabilizadores que desprotonan el alcohol bencílico, facilitando así el proceso de deshidrogenación. Sin embargo, estos catalizadores homogéneos son costosos y presentan problemas de recuperación y reutilización. Además, en términos de sostenibilidad, se tiene como objetivo la utilización de metales más abundantes, ecológicos y económicos.

Por esto se han desarrollado catalizadores heterogéneos basados en otros metales más abundantes como Fe⁶¹ y Ni.⁵⁷ Sin embargo, a pesar de que son activos, las condiciones de reacción empleadas son muy severas, llegando a necesitar temperaturas de reacción de entre 140 y 170 °C. Este hecho dificulta que se puedan compaginar estos métodos con la síntesis de aminas más avanzadas, especialmente en la síntesis de fármacos.

Teniendo esto en cuenta, se ha buscado en la heterogeneización de catalizadores homogéneos otro enfoque distinto capaz de equilibrar la efectividad de los catalizadores homogéneos con la fácil recuperación y reciclabilidad que presentan los catalizadores heterogéneos. Así, por ejemplo, se ha soportado un complejo carbeno *N*-heterociclo de Ir sobre SBA15⁶² y, aunque se obtuvieron buenos rendimientos a temperaturas más suaves (110 °C), los tiempos de reacción llegaban a ser de 48h, requiriendo además de una base adicional como *co*-catalizador. Mejores resultados se han reportado al soportar un complejo de Ir sobre el grupo -NH₂ del ligando orgánico del Zr-UiO-66-NH₂,⁶³ ya que la *N*-alquilación se puede llevar a cabo en condiciones suaves sin adición de H₂ externo y sin la utilización de una base adicional. Este último método describe resultados excelentes para reactivos alifáticos, en cambio, cuando se utilizan sustratos aromáticos, como el alcohol bencílico y la anilina, la eficiencia del proceso se reduce hasta en un 42% tras 2 horas de reacción a 125 °C.

Recientemente, se ha descrito un nuevo sistema catalítico basado en un MOF de Ti⁺⁴ (MIL-125), que actúa como ácido de Lewis captando los hidrógenos del alcohol (**Figura 1.8**).⁶⁴ El proceso se llevó a cabo en ausencia de disolvente, de H₂ y de una base adicional ya que el oxígeno del grupo -COO actúa como grupo básico. Estos centros básicos del catalizador juegan

un papel fundamental en el proceso catalítico ya que promueven la formación de un pseudo-alcóxido, dando lugar a una redistribución de la densidad electrónica a lo largo de la molécula. Dicha redistribución electrónica favorece la formación del hidruro metálico al desplazar una mayor cantidad de densidad electrónica hacia la posición bencílica.

La selectividad que se ha obtenido con este material híbrido es alta, concretamente de un 95% referido a la *N*-bencilanilina. Sin embargo, el principal inconveniente que manifiesta este sistema son las condiciones de reacción, siendo necesarias 15h para alcanzar conversiones completas a 160 °C.

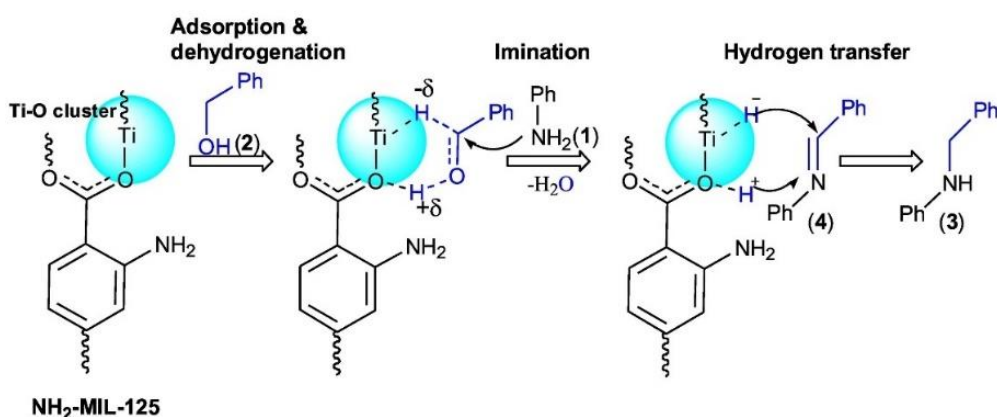


Figura 1.8 Mecanismo de auto-transferencia de hidrógeno para la reacción de *N*-alquilación con Ti-MIL-125 como catalizador. Reproducida de la referencia 64 con permiso del Elsevier.

En nuestro grupo de investigación se ha demostrado que la zeolita beta con centros metálicos tetravalentes, concretamente de Zr y Hf, presenta una excelente actividad y selectividad para la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.⁶⁵ Además, se ha corroborado que el paso que limita la velocidad de la reacción *one-pot* de auto-transferencia de hidrógeno es la deshidrogenación del alcohol, con la consecuente formación del hidruro. De este modo, los resultados obtenidos con la Zr- y Hf-Beta sugieren que la fortaleza del ácido de Lewis ofrecida por los centros de estos metales tetravalentes juega un papel importante en la deshidrogenación del alcohol. Por lo tanto, la sustitución de Titanio por metales con mayor acidez de Lewis como Zirconio y Hafnio⁶⁶ puede dar lugar a una formación más rápida del hidruro metálico y, por tanto, a una mejora de la actividad.

Por otra parte, hemos demostrado recientemente que la síntesis hidrotermal de MOF basados en metales tetravalentes da lugar a una mayor concentración de centros μ_3 -OH situados en el nodo metálico, hecho que se corrobora mediante RMN ³¹P de sólidos en donde la cantidad relativa de éstos (señal a 62 ppm) es considerablemente mayor que la obtenida mediante un método solvotermal (**Figura 1.9**).⁶⁷ Por lo tanto, una síntesis hidrotermal del MOF, además de

mejorar la sostenibilidad del proceso, da lugar a una mayor concentración de centros $\mu_3\text{-OH}$, los cuales podrían captar el protón del alcohol bencílico y promover así la formación del hidruro.

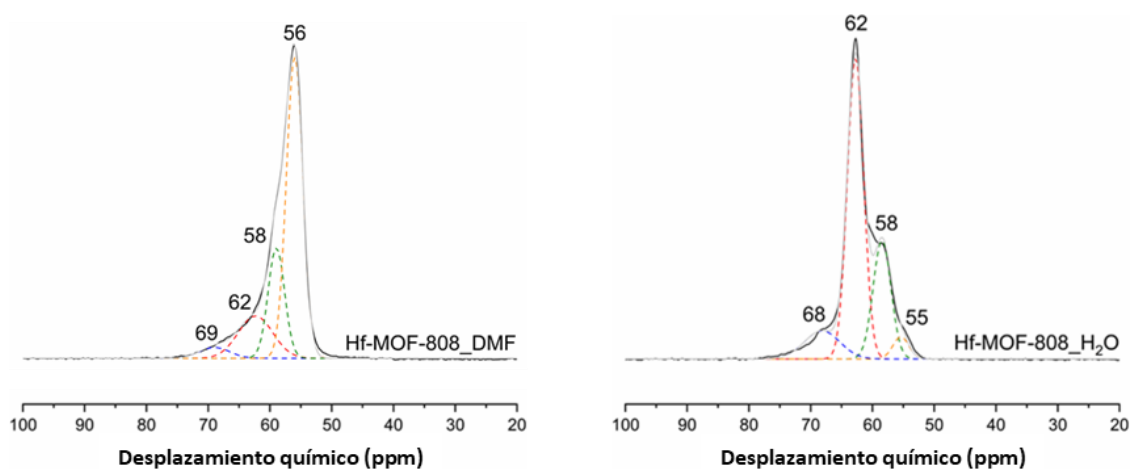


Figura 1.9 Espectros de RMN ^{31}P MAS de los Hf-MOF-808 impregnados con TMPO (óxido de trifenil fosfina).⁶⁷ Reproducida de la referencia 67 con el permiso de la Royal Society of Chemistry.

Con todo esto, se puede plantear un diseño racional de un catalizador activo para la *N*-alquilación atendiendo a distintos factores: el aumento en la acidez de Lewis de los centros metálicos mediante la sustitución de Ti por Zr y Hf y el incremento en la densidad de centros $\mu_3\text{-OH}$ a través de una síntesis hidrotérmal de los materiales. Por tanto, en el presente trabajo se van a sintetizar de forma hidrotérmal materiales metal-orgánicos estables y activos para la reacción *one-pot* de *N*-alquilación de anilinas con alcoholes bencílicos, permitiendo así llevar a cabo dicha reacción en ausencia de una base homogénea y de una fuente de H_2 externa.

2. OBJETIVOS

Los objetivos generales de este trabajo Fin de Máster han sido el desarrollo de procesos sintéticos sostenibles para la obtención de materiales sólidos porosos de tipo metal-orgánico (MOFs) basados en metales tetravalentes y su aplicación en procesos catalíticos de interés. Más concretamente, se ha buscado una elevada eficacia catalítica y una estabilidad del material en la reacción de *N*-alquilación de aminas aromáticas con alcoholes bencílicos. Los objetivos concretos del presente trabajo han sido:

1. Sintetizar en medio acuoso materiales de tipo MOF basados en clústeres de Hafnio y Zirconio, ya que han demostrado una alta estabilidad térmica, mecánica y química.
2. Caracterizar exhaustivamente los materiales sólidos obtenidos y determinar sus propiedades estructurales y químicas, identificando así los centros activos y su accesibilidad, y de esta manera precisar las posibles implicaciones de sus propiedades para el proceso catalítico de *N*-alquilación.
3. Optimizar las condiciones operativas para llevar a cabo la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.
4. Estudiar y concretar el mecanismo a través del cual transcurre la reacción.
5. Determinar el alcance del proceso, así como sus posibles limitaciones.
6. Establecer las posibilidades de reciclado y reutilización del catalizador sólido.

3. METODOLOGÍA

Índice

3.1 Información general. Técnicas instrumentales.

3.2 Preparación y caracterización de materiales.

3.3 Procesos catalíticos.

3.1 Información general. Técnicas instrumentales.

Difracción de Rayos X

Los patrones de difracción de rayos X se han obtenido a partir de un difractómetro de polvo Empyrean PANalytical, usando radiación Cu K α ($\lambda=1,54056$ Å).

Espectroscopía FTIR

Los espectros de IR se han registrado en un espectrómetro PIS 100 con una resolución de 4 cm⁻¹, tras mezclar cada uno de los catalizadores con bromuro potásico (KBr).

Análisis químico

El contenido orgánico de los materiales se ha determinado a través de un analizador elemental Carlo Erba 1106, mientras que los análisis termogravimétricos (TGA-DTA) se han medido en un equipo Metler Toledo TGA/SDTA 851E bajo una atmósfera oxidante. El contenido metálico de las muestras se ha medido en un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción Varian 715-ES tras disgregar los sólidos correspondientes con una mezcla de H₂SO₄/H₂O₂.

Propiedades texturales

La adsorción de N₂ se llevó a cabo a una temperatura de 77 K. Para el cálculo del área superficial a partir de las isotermas de adsorción de nitrógeno se ha utilizado el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET). El equipo que se ha empleado para estos análisis es un Micromeritics ASAP2020.

Microscopía electrónica

Las medidas de microscopía electrónica de transmisión (TEM) se han llevado a cabo en un instrumento JEOL 200 KeV del servicio de microscopía de la Universitat Politècnica de València. Los análisis por espectrometría de Rayos X de energía dispersiva (EDX) se realizaron al mismo tiempo para obtener la composición metálica de la muestra. La morfología de los distintos catalizadores se estudió por espectrometría electrónica de barrido (FESEM) utilizando un microscopio ZEISS Ultra-55.

Adsorción de CO mediante espectroscopía IR

Los espectros IR del CO adsorbido en cada catalizador se registraron a baja temperatura (-165 °C) con un espectrómetro Nexus 8700, adquiriendo con una resolución de 4 cm⁻¹. La celda de IR conectada a un sistema de vacío y dosificación de gases, permite tratamientos *in situ* en atmósferas controladas y temperaturas de entre -165 °C y 500 °C. Para los estudios de IR, las muestras se trataron a vacío (10⁻⁵ mbar) durante 1,5 h a 250 °C. Después de la activación, las muestras se

3. Metodología

enfriaron a $-165\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo condiciones de vacío dinámico seguido de la dosificación de CO a 0,25 mbar. Los espectros de IR se registraron después de cada dosis.

Análisis de las muestras obtenidas de los procesos catalíticos

Todos los reactivos, a menos que se indique lo contrario, provienen de distintas casas comerciales y se utilizaron sin ningún tipo de purificación. Las reacciones catalíticas se monitorizaron por cromatografía de gases o por resonancia magnética nuclear. Los análisis cromatográficos en fase gas se llevaron a cabo en un equipo Agilent 7890A con una columna capilar BP5 de 30 m x 250 μm x 0,25 μm , en los cuales se utilizó dodecano como patrón externo para determinar conversiones y rendimientos. Las medidas de RMN H^1 se llevaron a cabo en un equipo Bruker 300. Los desplazamientos químicos de cada una de las señales de los espectros obtenidos se dan en ppm. También se indica la integración de cada una de las señales.

3.2 Preparación y caracterización de materiales.

Síntesis de Hf-UiO-66-NH₂:⁴⁷ En primer lugar se preparó una disolución de HfClO₂ · 8H₂O (5,20 mmol, 2,13 g) y ácido 2-aminotereftálico (5,00 mmol, 0,91 g) en una mezcla de H₂O y ácido acético (30 mL y 20 mL, respectivamente). La disolución resultante se mantuvo en agitación y reflujo a 120 °C durante 20 horas. El sólido obtenido se filtró y lavó de forma alternativa tres veces con agua y otras tres con metanol, para finalmente lavarlo con acetona. Tras esto, el material amarillo se secó en una mufla a una temperatura de 100 °C durante 2 horas. (2,29 g, 4,78 mmol de Hf, 92% rendimiento referido a HfOCl₂·8H₂O).

Síntesis de M-MOF-808_H₂O:⁶⁸ En primer lugar se preparó una disolución de MClO₂ · 8H₂O (M=Hf o Zr) (3,60 mmol) y ácido trimésico (1,20 mmol, 252,17 mg) en una mezcla de H₂O y ácido acético (10 mL de cada uno de ellos). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo a 100 °C con agitación constante durante 37 horas. Los sólidos obtenidos se filtraron y lavaron alternativamente con agua (tres veces), con etanol (tres veces) y finalmente acetona. Los materiales finales se secaron en una mufla a una temperatura de 100 °C durante 2 horas. (1,21 g) de Hf-MOF-808_H₂O, 3,06 mmol de Hf, 85% rendimiento referido a HfOCl₂·8H₂O y 0,97 g de Zr-MOF-808_H₂O, 2,81 mmol de Zr, 78% rendimiento referido a ZrOCl₂·8H₂O).

Síntesis de Hf-MOF-808_DMF:⁴⁸ En primer lugar se preparó una disolución de HfCl₄ (3,00 mmol, 0,96 g) y ácido trimésico (3,00 mmol, 0,63 g) en una mezcla de DMF y ácido fórmico (1:1 V/V, 90 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo a 100 °C con agitación constante durante 2 semanas. El sólido obtenido se filtró y lavó alternativamente con DMF (tres veces) y, por último, acetona. El material final se secó en una mufla a una temperatura de 100 °C durante 2 horas. (0,73 g de Hf-MOF-808_DMF, 2,31 mmol de Hf, 77% rendimiento referido a HfCl₄).

3.3 Procesos catalíticos.

Reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

En un reactor de vidrio de 2 mL se pesó la cantidad correspondiente de catalizador (12% mol de metal) junto con la de alcohol bencílico y anilina (0,60 mmol de cada uno de ellos). Tras esto, se añadió el disolvente correspondiente (1,35 mL) y el dodecano (0,22 mmol, 37,5 mg), este último utilizado como patrón externo. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 120 °C durante el tiempo correspondiente.

Estudio cinético para la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

En reactores de vidrio de 2 mL se pesaron las cantidades correspondientes del alcohol bencílico, la anilina y Hf-MOF-808_H₂O (30,10 mg, 12% mol de Hf), tal y como se indica en la Tabla 3.1. Tras esto, se añadió *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL) y dodecano (0,22 mmol, 37,5 mg), este último utilizado como patrón externo. Las mezclas resultantes se agitaron a 120 °C y se siguieron cinéticamente mediante cromatografía de gases.

Tabla 3.1. Concentraciones para el estudio cinético de la reacción de *N*-alquilación.

[Anilina] = 0,44 mol · L⁻¹				
[Alcohol bencílico] mol · L⁻¹	0,43	0,33	0,22	0,10
[Alcohol bencílico] = 0,44 mol · L⁻¹				
[Anilina] mol · L⁻¹	0,33	0,30	0,23	0,13

Estudio mecanístico para la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

En reactores de vidrio de 2 mL se pesó la cantidad necesaria de Hf-MOF-808_H₂O (7,30 mg, 12% mol de Hf) junto con los distintos alcoholes bencílicos (PhCD₂OH y PhCH₂OD), anilina y/o *N*-bencilidenanilina (0,20 mmol en cada caso). Finalmente, se añadió *o*-xileno (3,72 mmol, 0,45 mL) como disolvente. Las mezclas resultantes se mantuvieron en agitación a 120 °C durante 5 horas. El crudo final de reacción se analizó mediante RMN ¹H tras separar el sólido por filtración y diluir la muestra en tolueno-*d*₈.

Alcance de la reacción de *N*-alquilación.

En un reactor de vidrio de 2 mL se pesó la cantidad correspondiente de Hf-MOF-808_H₂O (30,10 mg, 12% mol de Hf) con cantidades equimolares del correspondiente alcohol bencílico y anilina (0,60 mmol de cada uno de ellos). Finalmente, se añadió *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL) como disolvente y dodecano (0,22 mmol, 37,40 mg) como patrón externo. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 120 °C durante el tiempo correspondiente.

Reutilización de Hf-MOF-808_H₂O en la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

Finalizado el proceso de *N*-alquilación, Hf-MOF-808_H₂O se separó por filtración del crudo de reacción y se lavó con *o*-xileno, acetato de etilo, metanol y acetona. Seguidamente, el material se secó a 100 °C durante 2 horas en una estufa antes de ser reutilizado en el siguiente ciclo. Entre cada uno de estos procesos de reutilización, el catalizador se pesó con el fin de mantener las relaciones carga catalítica/sustrato y sustrato/disolvente.

4. PROCESO CATALÍTICO DE *N*-ALQUILACIÓN DE ANILINA CON ALCOHOL BENCÍLICO

Índice

- 4.1 Síntesis y caracterización de materiales de tipo metal-orgánico basados en metales tetravalentes.
- 4.2 Reacción de *N*-alquilación de anilina y alcohol bencílico con MOFs de Zr y Hf como catalizadores heterogéneos.
- 4.3 Estudio cinético para el proceso de *N*-alquilación.
- 4.4 Estudio mecanístico para la reacción *one-pot* de *N*-alquilación.
- 4.5 Alcance de la reacción de *N*-alquilación.
- 4.6 Reutilización de Hf-MOF-808_H₂O en la *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

4.1 Síntesis y caracterización de materiales de tipo metal-orgánico basados en metales tetravalentes.

En el presente trabajo de Fin de Máster se han realizado estudios catalíticos con diferentes MOFs de metales tetravalentes, concretamente de Hf y Zr, ya que éstos han demostrado actividad catalítica en diversas reacciones orgánicas como son la reducción por transferencia de hidrógeno y la condensación aldólica de compuestos derivados de la biomasa,^{69,70} la esterificación de amidas,⁷¹ la epimerización e isomerización de carbohidratos⁷² y la síntesis de precursores de poliuretano.⁷³ Debido a la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación con este tipo de catalizadores, y al potencial catalítico que han demostrado estos materiales, en este estudio se han sintetizado y caracterizado exhaustivamente las siguientes familias de MOFs: UiO-66 y MOF-808.

Para comprobar que se han formado las estructuras cristalinas deseadas, se han estudiado los patrones de difracción de los distintos materiales. A partir de los difractogramas de Rayos X obtenidos experimentalmente se puede afirmar que la estructura cristalina de los catalizadores coincide con la reportada en la bibliografía (**Figura 4.1**).^{47,48,68}

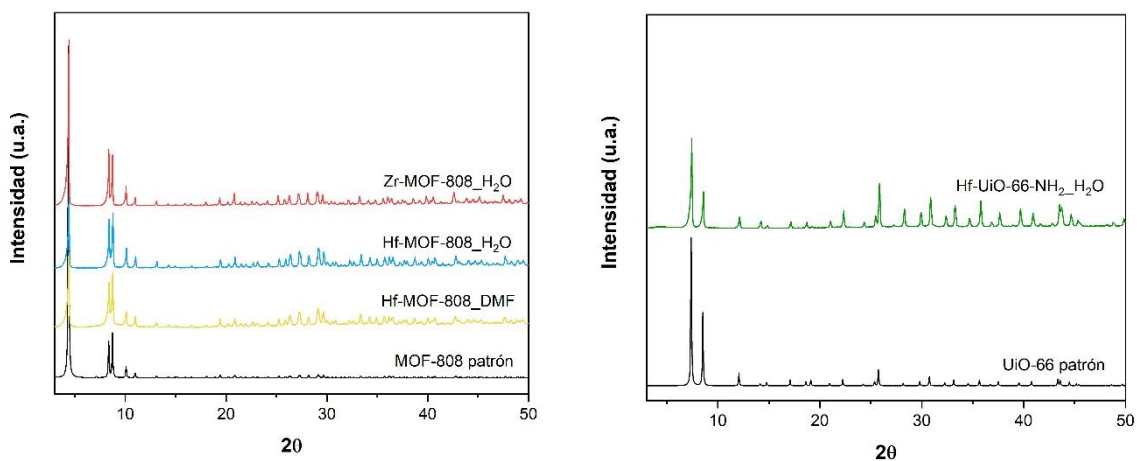


Figura 4.1. Patrones de difracción de rayos X de Hf-UiO-66-NH₂_H₂O y Zr/Hf-MOF-808.

Por otro lado, para corroborar la interacción entre el nodo metálico y el ligando orgánico se ha recurrido a la técnica de espectroscopía de infrarrojo.

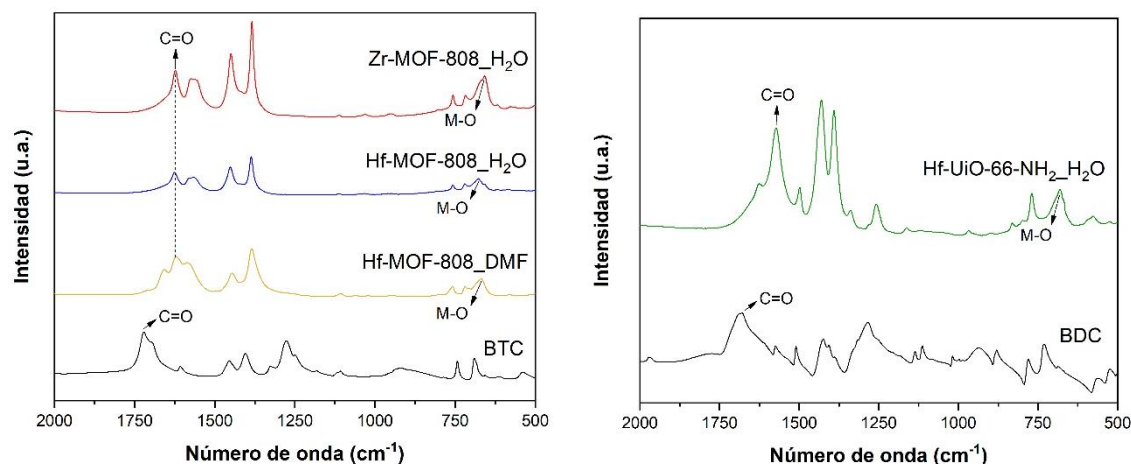


Figura 4.2. Espectros FTIR de Hf-UiO-66-NH₂_H₂O y Zr/Hf-MOF-808.

En todos los espectros de IR obtenidos para los distintos MOFs se puede observar en primer lugar el modo de vibración del enlace M-O a frecuencias en torno a 750-600 cm⁻¹. También se destacan otras señales de vibración de estiramiento simétrico y asimétrico correspondientes al enlace C=O y C=C de los grupos carboxilato y del anillo aromático de los ligandos orgánicos en torno a 1615 y a 1380 cm⁻¹, respectivamente. Finalmente, cabe destacar que tanto el ligando libre ácido trimésico (BTC) como el tereftálico (BDC/BDC-NH₂) presentan una señal de estiramiento C=O del grupo -COOH sobre 1715 cm⁻¹, banda que se ve desplazada a frecuencias más bajas cuando se encuentra coordinado como carboxilato al clúster metálico (**Figura 4.2**).

El análisis químico de cada uno de los materiales sintetizados en este trabajo se ha llevado a cabo mediante análisis elemental, para determinar el porcentaje en peso de C, H y N, e ICP (Inductively Coupled Plasma) para hallar el contenido metálico (**Tabla 4.1**). Las trazas de nitrógeno que se observan en el Hf-MOF-808_DMF se deben a las moléculas de *N,N*-dimetilformamida (DMF) que quedan coordinadas en el clúster metálico para la compensación de cargas (**Tabla 4.1. Entrada 1**). Por esta razón, los materiales obtenidos mediante síntesis hidrotermal (todos excepto el UiO-66-NH₂ que posee un grupo amino en el ligando (**Tabla 4.1. Entrada 2**)), no presentan contenido alguno de nitrógeno (**Tabla 4.1. Entradas 3 y 4**).

Tabla 4.1. Análisis químico de los MOF. Contenido orgánico obtenido de análisis elemental (CHN) y del análisis termogravimétrico (TGA).

Entrada	M-MOF	C (%)	H (%)	N (%)	M (%)	CHN (%)	TGA (%)
1	Hf-MOF-808_DMF	17,9	2,1	2,1	36,2	26,4	40,6
2	Hf-UiO-66-NH ₂ _H ₂ O	22,2	3,6	2,4	37,2	28,2	40,3
3	Zr-MOF-808_H ₂ O	22,8	3,0	-	26,5	25,8	23,5
4	Hf-MOF-808_H ₂ O	15,4	3,9	-	44,5	19,3	49,2

Las relaciones molares M/C obtenidas de los datos del análisis elemental junto con los de ICP para todos los materiales presentan bastante concordancia con las relaciones que se obtienen a través de las fórmulas moleculares de los MOFs (**Tabla 4.2**).

Tabla 4.2. Relación molar M/C obtenida de manera teórica a través de las fórmulas moleculares y experimental a través del análisis químico.

Entrada	MOF	Fórmula molecular	M/C (Fórmula molecular)	M/C (ICP-Análisis elemental)
1	Hf-MOF-808_DMF	Hf ₆ O ₄ (OH) ₄ (BTC) ₂ (HCOO) ₆	0,250	0,136
2	Hf-UiO-66-NH ₂ _H ₂ O	Hf ₆ O ₄ (OH) ₄ (BDC-NH ₂) ₅ (CH ₃ COO) ₂	0,136	0,113
3	Zr-MOF-808_H ₂ O	Zr ₆ O ₄ (OH) ₄ (BTC) ₂ (CH ₃ COO) ₆	0,200	0,153
4	Hf-MOF-808_H ₂ O	Hf ₆ O ₄ (OH) ₄ (BTC) ₂ (CH ₃ COO) ₆	0,200	0,195

Cabe destacar que estas dos familias de MOFs presentan una diferente conectividad del clúster metálico (SBU). Idealmente el clúster metálico M₆ del UiO-66 se coordina a 12 ligandos mientras que el del MOF-808 presenta una coordinación ideal de 6 (**Figura 4.3**).

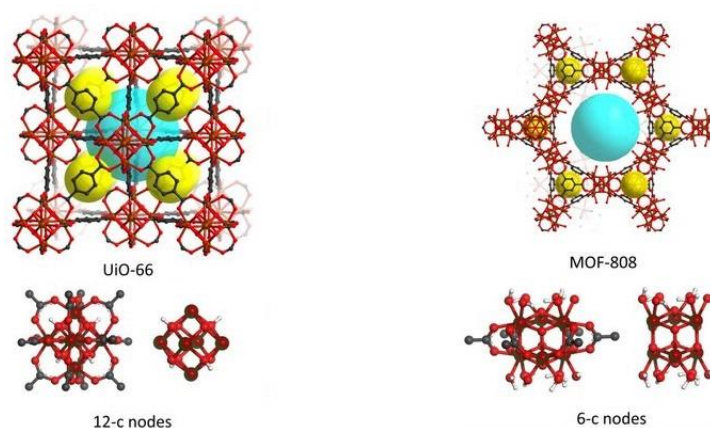


Figura 4.3 Conectividad de las SBU en el UiO-66 y el MOF-808.⁷⁴ Reproducida de la referencia 74 con el permiso de la American Chemical Society.

La presencia de una conectividad más baja en el caso del MOF-808 hace que existan una mayor cantidad de centros metálicos insaturados, que han demostrado ser los sitios activos en diversos procesos catalíticos.⁷⁵ En este trabajo se ha llevado a cabo el análisis termogravimétrico (TGA) bajo condiciones oxidantes de los distintos MOFs para estudiar la composición de los distintos materiales (**Figura 4.4**).

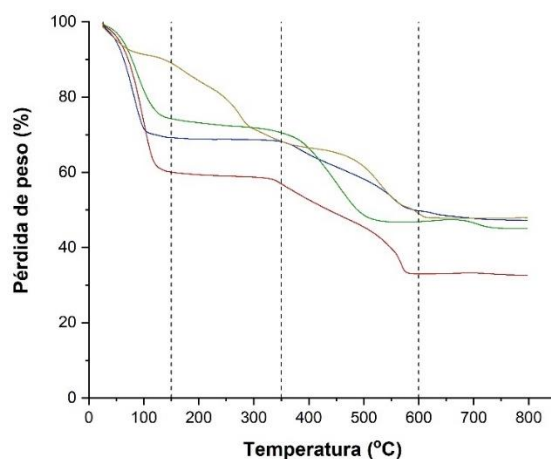


Figura 4.4. Análisis termogravimétricos de Zr-MOF-808_H₂O (■), Hf-MOF-808_H₂O (■), Hf-MOF-808_DMF (■) y Hf-UiO-66-NH₂_H₂O (■) bajo una atmósfera oxidante.

Los análisis termogravimétricos de los MOFs estudiados en este trabajo se pueden dividir en cuatro regiones.⁷⁶ La primera región, comprendida entre los 50 y 150 °C, se relaciona con la pérdida de moléculas de agua y disolvente que puedan quedar adsorbidas en las cavidades de los materiales. La segunda zona, comprendida entre los 150 y 350 °C, se debe a la pérdida de grupos hidroxilo del clúster metálico y del modulador (en forma de ácido acético o ácido fórmico)

fuertemente coordinados al centro metálico.⁷⁶ Finalmente, la pérdida principal de masa que se observa entre los 350 y 600 °C, se corresponde con la degradación de las moléculas de ligando orgánico coordinadas al clúster metálico. Esta temperatura final sería la máxima posible soportable bajo condiciones aeróbicas antes de que el material pueda descomponerse en el óxido correspondiente (MO₂), lo que supondría el total de la masa final.

Una de las características más relevantes que presentan los MOFs es su elevada área superficial, cualidad muy demandada para el almacenamiento de gases pero también muy útil en catálisis heterogénea.⁷⁷ Una elevada área superficial puede comportar una elevada concentración de centros activos superficiales⁷⁸ y, en términos generales, este factor es uno de los parámetros más importantes para el incremento de sitios accesibles catalíticamente activos.⁷⁹ Por esta razón se han medido las isothermas de adsorción-desorción de los distintos materiales sintetizados en este trabajo (**Figura 4.5**).

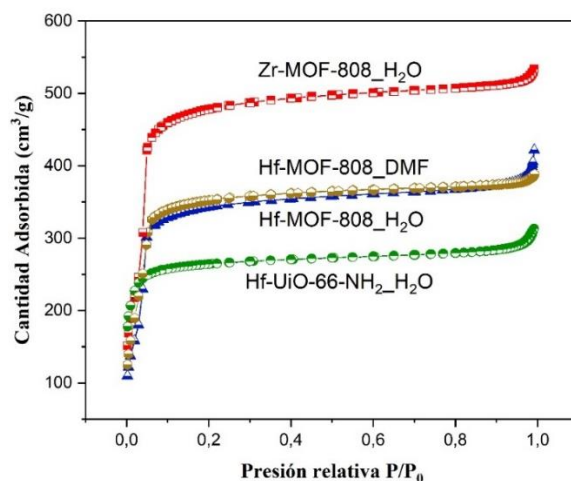


Figura 4.5. Isothermas de adsorción y desorción de N₂ de Zr-MOF-808_H₂O (●), Hf-MOF-808_H₂O (●), Hf-MOF-808_DMF (●) y Hf-UiO-66-NH₂_H₂O (●).

Para interpretar las isoterma de adsorción, primero hay que identificar el tipo al que nos estamos enfrentando. En función de las características particulares del material se pueden clasificar seis tipos diferentes de isothermas.⁸⁰ Los catalizadores Hf/Zr-MOF-808 y Hf-UiO-66-NH₂_H₂O sintetizados presentan una isoterma de tipo I propia de catalizadores microporosos. En los tres casos, la forma de la isoterma de adsorción y desorción de N₂ muestra un rápido aumento del volumen adsorbido en niveles relativamente bajos de presión ($P/P_0 < 0,1$) lo que refleja la existencia de una gran cantidad de microporos. En esta región además se produce una adsorción en monocapa propia de los materiales microporosos.

A esta zona le suceden una de meseta y otra de crecimiento exponencial, sobre todo para el caso del Hf-MOF-808 a una alta presión relativa ($P/P_0 > 0,9$) donde se aprecia una leve

histerésis. La cola vertical a presión relativa elevada se asigna a la presencia de mesoporos que probablemente se originaron a partir de huecos intersticiales producidos por los defectos presentes en la estructura. En este caso, la generación de defectos estructurales se consigue mediante el uso de un ligando modulador, un ácido monocarboxílico como el ácido acético o el ácido fórmico, de manera que se forman estructuras tipo MOF con una porosidad hierárquica que puede presentar ciertas ventajas, como por ejemplo la mejora de la difusión de reactivos y productos, así como una mejor accesibilidad a los centros activos del catalizador.⁸¹

Tabla 4.3. Características texturales de Hf-UiO-66-NH₂_H₂O y Zr/Hf-MOF-808.

Entrada	MOF	Área superficial BET (m ² /g)	Área microporo (m ² /g)	Volumen total de microporo (cm ³ /g)
1	Hf-MOF-808_H ₂ O	1109	1052	0,5
2	Zr-MOF-808_H ₂ O	1540	1475	0,7
3	Hf-MOF-808_DMF	1135	1093	0,5
4	Hf-UiO-66-NH ₂ _H ₂ O	848	812	0,4

La diferencia observada en el área superficial BET entre Zr-MOF-808_H₂O y Hf-MOF-808 (**Tabla 4.3, Entradas 1, 2 y 3**) se debe a la distinta masa que presentan ambos metales. La introducción de metales más pesados en la estructura, en este caso el Hf, reduce el área superficial debido a un aumento de la densidad de los cristales.⁸² Por otro lado, el Hf-UiO-66-NH₂ (**Tabla 4.3, Entrada 4**) presenta una menor área superficial, posiblemente debido a que su estructura presenta una topología diferente con tamaños de poro más pequeños (**Figura 4.3**).

Finalmente, la morfología de los catalizadores se analizó mediante un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (FESEM) (**Figura 4.6**). Los MOF-808_H₂O de Hf y de Zr presentan una morfología de cristal quasiesféricas con tamaños de partícula aproximado de ~300 nm y ~900 nm, respectivamente. Esta diferencia en el tamaño de partícula se debe a la menor velocidad de nucleación y crecimiento de los MOFs basados en Hf respecto a los de Zr. El Hf-MOF-808_DMF se presenta como nanopartículas octaédricas con tamaños de unos 400 nm. Por último, el UiO-66-NH₂ exhibe una morfología de cristal quasiesférica con un tamaño de 200 nm aproximadamente. La diferencia de morfología entre el Hf-MOF-808 sintetizado solvotermalmente y los MOF-808 y UiO-66-NH₂ sintetizados hidrottermalmente reside en la rápida nucleación que se produce al realizar la síntesis mediante el método hidrottermal en presencia de moduladores.⁸³

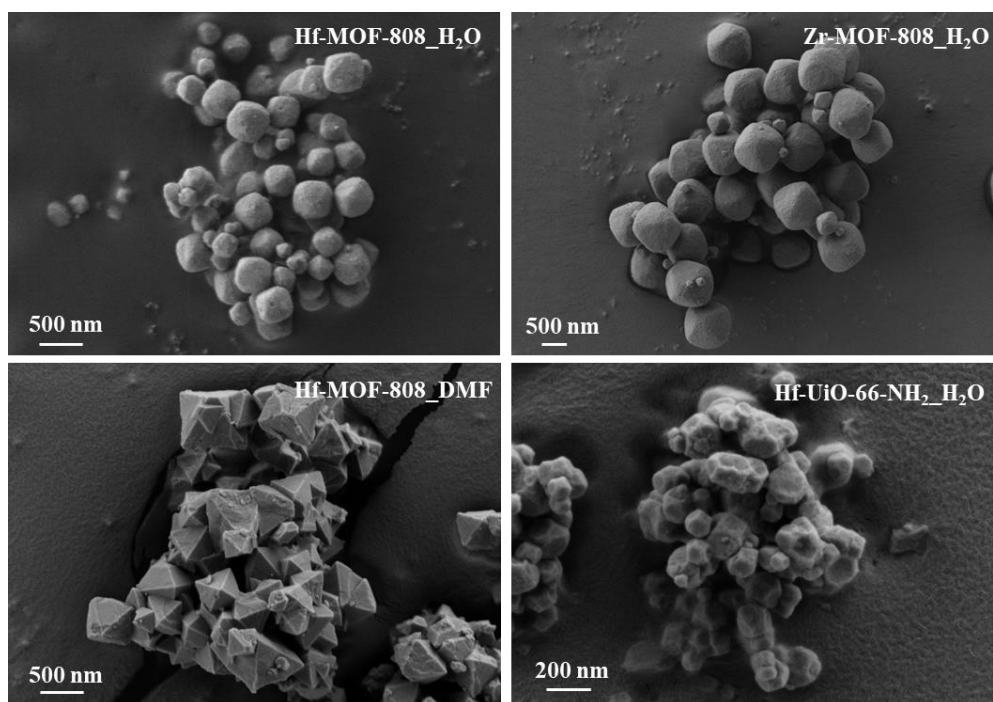


Figura 4.6. Imágenes FESEM de los MOFs de Hf y Zr.

4.2 Reacción de *N*-alquilación de anilina y alcohol bencílico con MOFs de Zr y Hf como catalizadores heterogéneos.

En este trabajo de Fin de Máster se ha llevado a cabo un estudio catalítico de los distintos catalizadores tipo MOF descritos anteriormente para la reacción de *N*-alquilación de anilina **2a** con alcohol bencílico **1a**. Para optimizar las condiciones de reacción se han tenido en cuenta distintos parámetros que afectan directamente a la eficiencia del proceso, como son la temperatura, el disolvente y la naturaleza del catalizador.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción a temperaturas de entre 100 y 120 °C (**Figura 4.7**) con Hf-MOF-808_H₂O como catalizador. A la temperatura de 120 °C, la conversión fue completa tras 2 horas, mientras que a ese mismo tiempo, ni a 110 ni a 100 °C la conversión pasó del 50%. Se puede observar que a conversión total se obtiene un rendimiento referido al producto **4a** del 85% y, solamente, un rendimiento respecto al **3a** del 0,5% cuando la temperatura es de 120 °C. Este hecho se explicará en epígrafes posteriores de este trabajo. Por otro lado, se puede observar en la **Figura 4.7** que las curvas cinéticas tienen una forma sigmoïdal, especialmente a la temperatura de 120 °C. Esto indica que existe un periodo de inducción en el que se está generando la fase activa del catalizador. Este asunto se abordará también en secciones posteriores. Finalmente, y siguiendo un criterio de sinergia entre el tiempo de reacción y el gasto energético, se continuará el estudio a una temperatura de 120 °C.

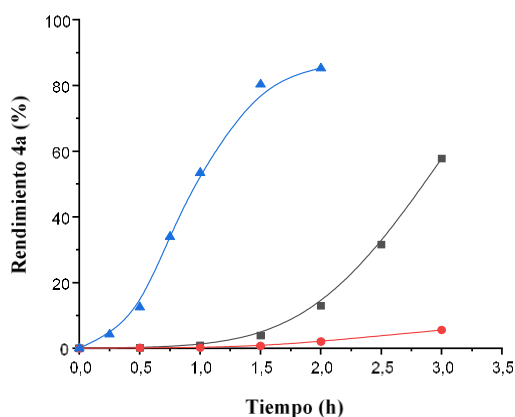
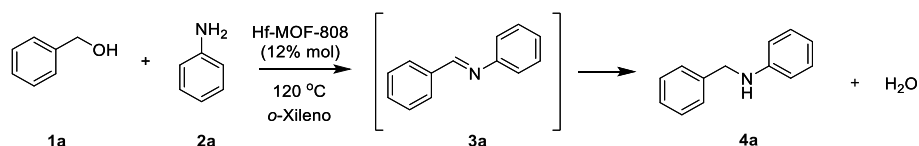


Figura 4.7. Reacción de *N*-alquilación a 120 (▲), 110 (■) y 100 °C (●). Condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,60 mmol), anilina **2a** (0,60 mmol), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (1,35 mL), dodecano como patrón externo.

4. Proceso Catalítico de *N*-alquilación de Anilina con Alcohol Bencílico

Una vez seleccionada la temperatura óptima, se procedió a estudiar la influencia del disolvente en la eficiencia del proceso (**Tabla 4.4**).

Tabla 4.4. Influencia del disolvente en la *N*-alquilación entre alcohol bencílico **1a** y anilina **2a**.^[a]

Entrada	Disolvente	Estructura	Momento dipolar (D) ^[c]	3a (%) ^[d]	4a (%) ^[d]
1	DMF		3,82	0	< 1
2	DMSO		3,96	0	< 1
3	Acetato de butilo		1,87	0	< 1
4	2-Metoxietanol		2,04	0	< 1
5	1,2-Diclorobenceno		2,14	3,2	39,5
6 ^[b]	<i>o</i> -Xileno		0,45	0,9	85,3

[a] Condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,60 mmol), anilina **2a** (0,60 mmol), catalizador (12% mol de Hf), disolvente (1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 3h. [b] 2h. [c] Obtenido en www.stenutz.eu. [d] Rendimiento determinado por cromatografía de gases.

Como se puede observar en la **Tabla 4.4**, utilizando algunos disolventes polares con una constante dieléctrica elevada, como la *N,N*-dimetilformamida (DMF) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se obtienen rendimientos referidos a **4a** inferiores al 1% (**Tabla 4.4. Entradas 1 y 2, respectivamente**). Otros disolventes moderadamente polares, como el acetato de butilo y el 2-metoxietanol, que poseen grupos carbonilo y alcohol respectivamente en sus estructuras, y podrían interaccionar con los centros metálicos bloqueando y dificultando el acceso de los

reactivos al centro activo, tampoco son eficientes para el proceso de *N*-alquilación (Tabla 4.4. Entradas 3 y 4, respectivamente).

Por último, el uso de disolventes que carecen de grupos funcionales que puedan interactuar con el catalizador (como halógenos en el 1,2-diclorobenceno y grupos metilo en el *o*-xileno), promueven un adecuado transcurso de la reacción, obteniéndose rendimientos del 85% y 40 %, respectivamente (Tabla 4.4. Entradas 5 y 6, respectivamente).

La diferencia de actividad que presentan estos dos últimos disolventes puede estar relacionado con la polaridad de sus estructuras moleculares. Este comportamiento es similar al que se observa en enzimas⁸⁴ y en otros sólidos inorgánicos como las zeolitas,⁸⁵ donde se genera un espacio confinado bien definido capaz de promover altas selectividades y actividades. En este caso, un disolvente más apolar (el *o*-xileno con un momento dipolar de 0,45 D) puede generar un efecto de hidrofobicidad o “cage effect” cuando los sustratos presentan grupos polares en su estructura (el alcohol bencílico **1a** y la anilina **2a** presentan un momento dipolar de 1,67 D y 1,51 D, respectivamente). Así, el disolvente podría facilitar un entorno apolar que permita preorganizar los sustratos acercando los reactivos al centro activo, que estaría descompensado electrónicamente debido a los defectos de la red metal-orgánica (Figura 4.8). De esta manera los sustratos se encuentran más próximos entre sí y, a su vez, más cercanos al centro activo, facilitándose así la interacción entre éstos y, como consecuencia, la reacción de *N*-alquilación deseada.

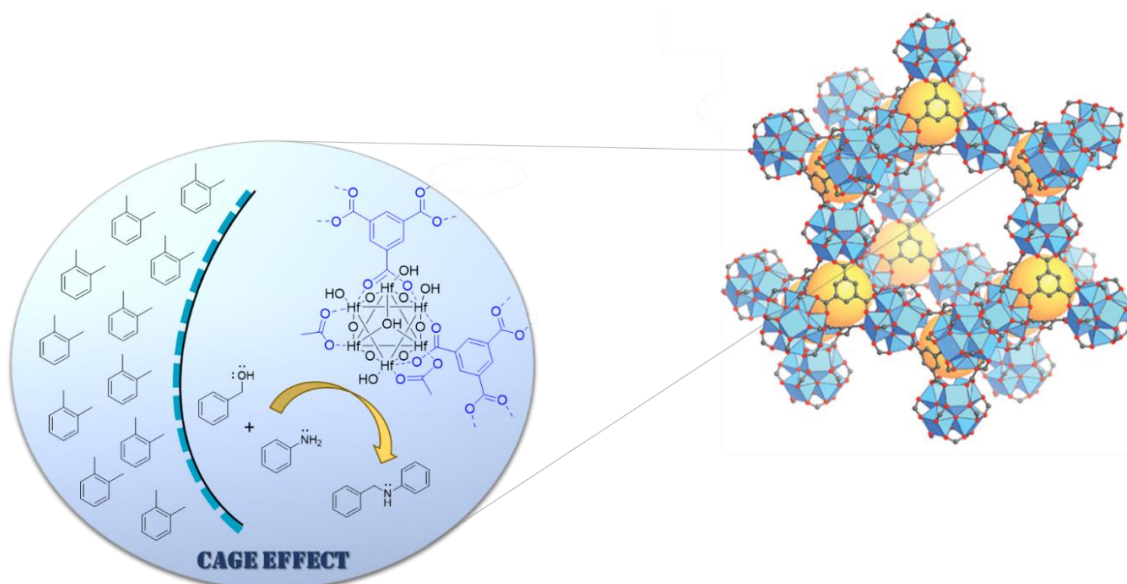


Figura 4.8 Efecto de hidrofobicidad en el Hf-MOF-808 para la reacción de *N*-alquilación.

4. Proceso Catalítico de *N*-alquilación de Anilina con Alcohol Bencílico

Por todo lo anteriormente descrito, se utilizará *o*-xileno como disolvente óptimo para la catálisis de la reacción tándem.

Tras optimizar la temperatura y el disolvente se llevó a cabo un estudio para determinar el catalizador de tipo metal-orgánico más efectivo para la reacción de *N*-alquilación. En este caso, los materiales metal-orgánicos sintetizados y caracterizados en el presente trabajo junto con otros catalizadores homogéneos y heterogéneos, se han utilizado para la reacción *one-pot* entre la anilina **2a** y el alcohol bencílico **1a** (Tabla 4.5).

Tabla 4.5 *N*-alquilación entre alcohol bencílico **1a** y anilina **2a** empleando varios catalizadores.^[a]

Reaction scheme: Benzyl alcohol (**1a**) + Aniline (**2a**) $\xrightarrow[\text{o-Xileno}]{\text{Catalizador (12\% mol), 120 }^\circ\text{C}}$ Imine intermediate (**3a**) \rightarrow N-benzylaniline (**4a**) + H₂O

Entrada	Catalizador	Conversión Alcohol (%) ^[b]	3a (%) ^[b]	4a (%) ^[b]
1	Hf-UiO-66-NH ₂ _H ₂ O	22,6	1,5	0,9
2	Hf-MOF-808_H ₂ O	98,6	0,6	85,3
3	Zr-MOF-808_H ₂ O	99,0	1,5	83,2
4	HfO ₂	6,4	0,0	0,4
5	HfOCl ₂ · 8H ₂ O	8,6	0,0	0,3
6	HfCl ₄	24,1	0,3	0,4
7	ZrO ₂ -np	4,5	0,0	0,8
8	BTC	4,4	0,0	0,4

[a] Condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,60 mmol), anilina **2a** (0,60 mmol), catalizador (12% mol de metal), *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL) dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 2h.

[b] Conversión y rendimiento determinado por cromatografía de gases.

Al utilizar los MOFs sintetizados de manera hidrotérmica como catalizadores, se observó que en el caso del UiO-66-NH₂, a pesar de tener un grupo básico adicional capaz de captar el protón del alcohol bencílico y favorecer así su deshidrogenación no muestra actividad alguna para la reacción de *N*-alquilación (Tabla 4.5. Entrada 1). Sin embargo, los catalizadores Hf- y Zr-MOF-808_H₂O se mostraron más activos para llevar a cabo la *N*-alquilación (Tabla 4.5. Entradas 2 y 3, respectivamente). La diferencia observada al emplear ambos tipos de MOFs se puede deber principalmente a dos razones.

Por un lado, anteriormente se ha detallado la diferencia en la conectividad que presentan las SBU de ambos tipos de MOF. El MOF-808, a diferencia del UiO-66, presenta una menor conectividad al clúster metálico, hecho que le confiere una mayor accesibilidad a sus centros activos por parte de los reactivos. Por otro lado, la diferencia en los tamaños de poro que presentan ambas estructuras puede jugar también un papel importante en la actividad catalítica, teniendo en cuenta que ambos materiales presentan un tamaño de cristal similar y, por tanto, la difusión de los reactivos a través del mismo debería de ser parecida.

Mediante un modulado computacional se ha obtenido el tamaño aproximado de la *N*-bencilanilina que es el producto de la reacción (**Figura 4.9**). Teniendo en cuenta que el UiO-66 presenta tamaños de poro de 8,0 y 11,0 Å y el MOF-808 de 4,8 y 18,4 Å, parece ser que la formación y difusión de la *N*-bencilanilina se ve más impedida por una restricción espacial relativa al tamaño de poro del UiO-66, mientras que con el MOF-808 la formación y difusión de la *N*-bencilanilina es más factible (**Figura 4.3**).

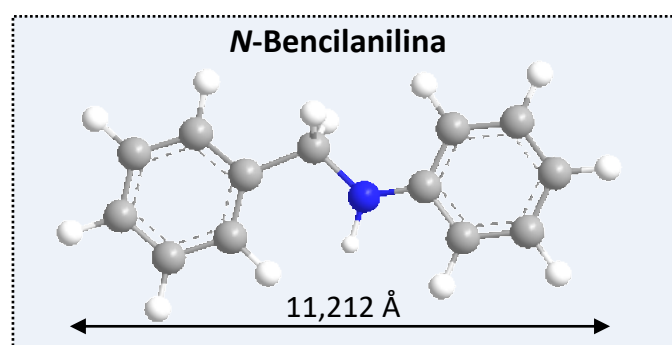


Figura 4.9 Modulado computacional sobre la estructura de la *N*-bencilanilina.

Por el contrario, ni el catalizador heterogéneo HfO_2 , ni los homogéneos $\text{HfOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ y HfCl_4 mostraron actividad alguna para la reacción de *N*-alquilación (**Tabla 4.5. Entradas 4, 5 y 6, respectivamente**). Por otro lado, con el ZrO_2 -np, que presenta un tamaño de cristal mucho más pequeño que HfO_2 y, por tanto, una mayor superficie externa que facilitaría la interacción con los reactivos, no se observó tampoco actividad alguna (**Tabla 4.5. Entrada 7**). Del mismo modo se utilizó el H_3BTC como catalizador homogéneo sin obtener resultados prometedores (**Tabla 4.5. Entrada 8**) y, por lo tanto, se descartó la posible contribución del ligando orgánico durante el proceso catalítico.

A pesar de poseer el mismo clúster metálico, la disparidad en la actividad entre los dos tipos de MOF y los demás catalizadores es evidente. Esto manifiesta la necesidad de que el centro activo se encuentre como subunidad en una red de tipo metal-orgánica siendo así necesario un entorno químico específico para promover la reacción. Este hecho se desarrollará profundamente en apartados posteriores.

4.3 Estudio cinético para el proceso de *N*-alquilación.

Con el fin de comprender mejor la naturaleza de la formación de los intermedios y el producto, así como el mecanismo por el cual transcurre la reacción de *N*-alquilación cuando el Hf-MOF-808_H₂O es utilizado como catalizador, se ha llevado a cabo un estudio cinético. Para ello, los tres pasos de reacción del proceso de *N*-alquilación se pueden considerar como el paso determinante de la velocidad general con los otros dos pasos restantes en equilibrio (**Tabla 4.6**). Las constantes cinéticas y las ecuaciones de velocidad se describen también en la **Tabla 4.6**.

Tabla 4.6 Pasos de la reacción, constantes cinéticas y ecuaciones de velocidad para la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

Entrada	Paso determinante de la velocidad	Ecuación de velocidad ^[a,b]
1	$\text{PhCH}_2\text{OH} \xrightarrow{k_a} \text{PhCHO}$	$r_0 = k_a[\text{PhCH}_2\text{OH}]$
2	$\text{PhCHO} + \text{PhNH}_2 \xrightarrow{k_b} \text{PhCH=NPh}$	$r_0 = k_b[\text{PhCHO}][\text{PhNH}_2]$
3	$\text{PhCH=NPh} \xrightarrow{k_c} \text{PhCH}_2\text{-NPh}$	$r_0 = k_c K_b K_a [\text{PhNH}_2][\text{PhCH}_2\text{OH}]$

[a] k_a , k_b , y k_c son las constantes cinéticas para los tres pasos. [b] K_a y K_b son las constantes de estado estacionario para las etapas de deshidrogenación y condensación, respectivamente.

Con el fin de discriminar entre las tres expresiones cinéticas, en primer lugar, se realizaron una serie de cinéticas en las que se varió la concentración del alcohol bencílico en orden decreciente (0,43, 0,32, 0,22 y 0,10 mol · L⁻¹) (**Figura 4.10-A**). De esta manera se pudieron determinar las velocidades iniciales para cada relación estequiométrica.

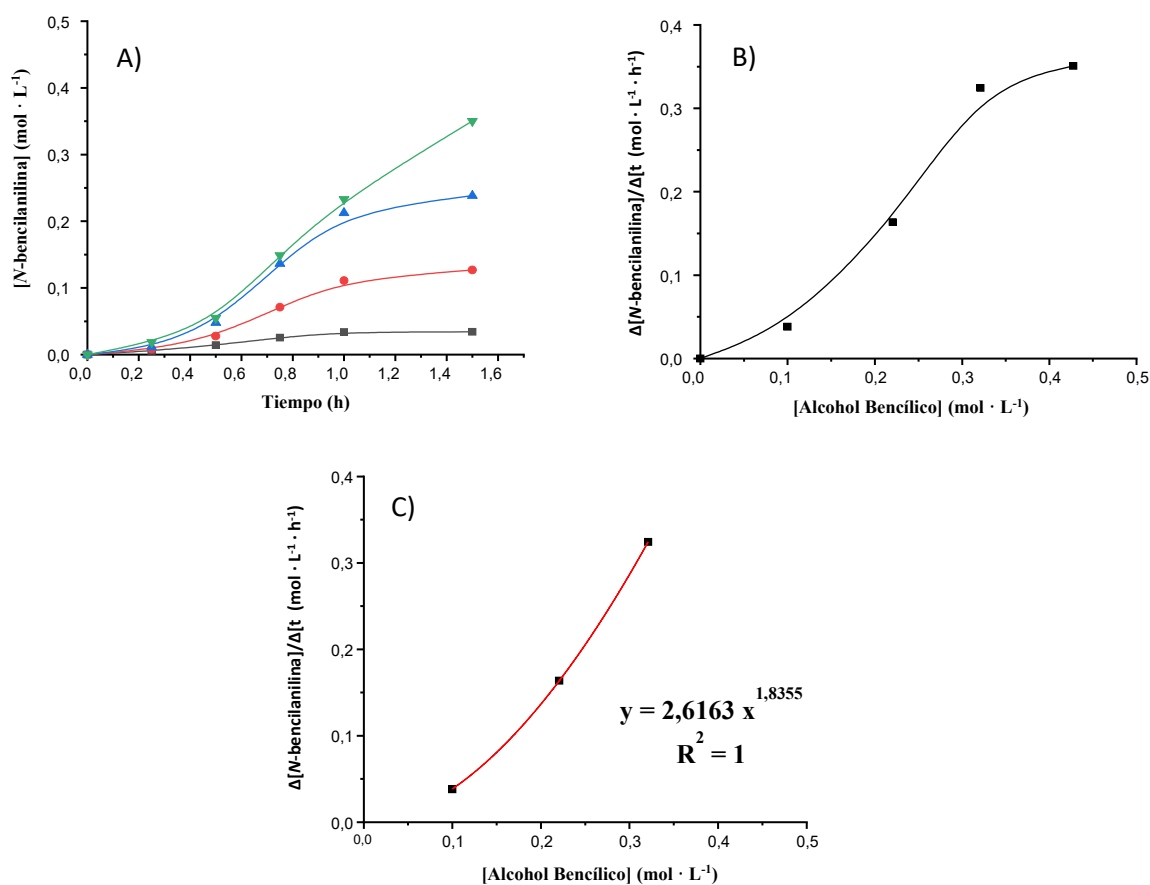


Figura 4.10. Estudio cinético de la reacción de *N*-alquilación de alcohol bencílico **1a** con anilina **2a**. (A) Variación de la concentración de alcohol bencílico **1a**, condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,43 (▼), 0,32 (▲), 0,22 (●) y 0,10 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (■)), anilina **2a** (0,43 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 1,5h. Conversión y rendimiento determinado por cromatografía de gases. (B) Dependencia de la velocidad inicial de reacción en función de la concentración de alcohol bencílico **1a**. (C) Orden de reacción del alcohol bencílico **1a**.

La dependencia de la velocidad inicial de reacción con la concentración de alcohol bencílico dibuja una forma sigmoideal (**Figura 4.10-B**), semejante a la que se observa durante el comportamiento alostérico de las enzimas y los modelos metaloenzimáticos.⁸⁶ De esta manera, la velocidad inicial aumenta exponencialmente con la concentración de alcohol bencílico hasta alcanzar una concentración a partir de la cual la velocidad inicial de reacción se mantiene en un máximo constante. A partir de estos datos, se pudo calcular el orden parcial de la reacción con respecto al alcohol bencílico que resultó ser de 1,8 (**Figura 4.10-C**), hecho que corrobora que la velocidad inicial de la reacción depende de la concentración de alcohol bencílico.

Siguiendo la misma metodología, se llevó a cabo el estudio cinético con la anilina determinando las velocidades iniciales de reacción en función de la concentración de anilina (Figura 4.11-A). En esta figura se puede observar que la velocidad de reacción se mantiene prácticamente constante al variar la concentración de anilina. Como resultado de esto, el orden parcial de reacción con respecto a la anilina es de 0 y, por tanto, la velocidad inicial de reacción es independiente de la concentración de anilina presente en el medio de reacción (Figura 4.11-B).

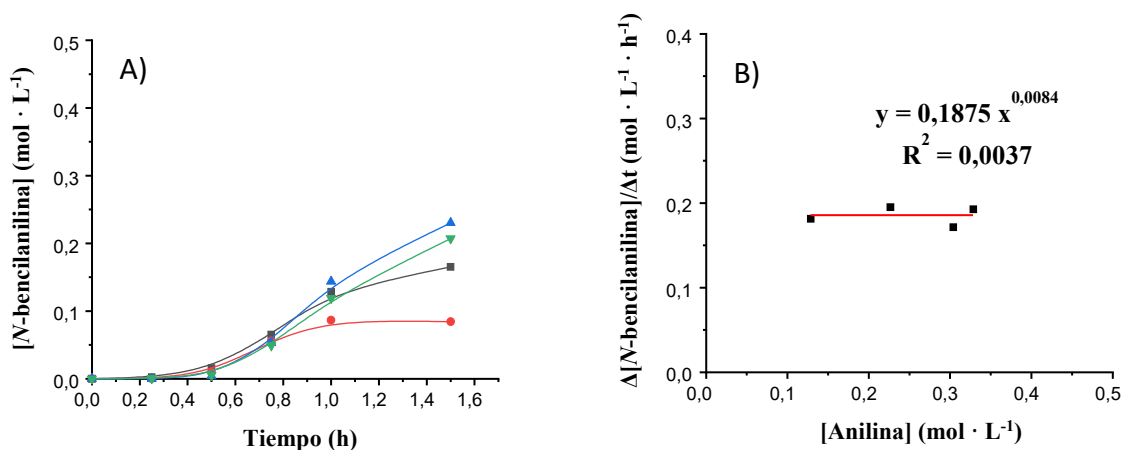


Figura 4.11. Estudio cinético de la reacción de *N*-alquilación de alcohol bencílico **1a** con anilina **2a**. (A) Variación de la concentración de anilina **2a**, condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,42 mol · L⁻¹), anilina **2a** (0,33 (▲), 0,30 (▼), 0,23 (■) y 0,13 mol · L⁻¹ (●)), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 1,5h. Conversión y rendimiento determinado por cromatografía de gases. (B) Dependencia de la velocidad inicial de reacción en función de la concentración de anilina **2a** y su orden de reacción.

Como conclusión, tras realizar el estudio cinético podemos definir la ecuación de velocidad para la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por Hf-MOF-808 como $v = k \cdot [\text{Alcohol bencílico}]^{1,8}$. De esta manera, se puede afirmar que la etapa limitante del proceso involucra la transformación del alcohol bencílico, esto es su deshidrogenación y la consiguiente formación del benzaldehído.⁸⁷

4.4 Estudio mecanístico para la reacción *one-pot* de *N*-alquilación.

En este trabajo se han realizado estudios con alcoholes isotópicamente enriquecidos para la reacción de *N*-alquilación de anilina utilizando espectroscopía de RMN H^1 para poder corroborar que la etapa limitante de este proceso es la deshidrogenación del alcohol bencílico, y que los hidrógenos incorporados al producto final provienen del mismo.

En primer lugar, se estudió cinéticamente cómo influía la sustitución de los hidrógenos metilénicos del alcohol bencílico por deuterios en la reacción de *N*-alquilación. Este intercambio se tradujo en una disminución de la velocidad inicial del proceso. Este suceso se conoce comúnmente como efecto isotópico y en este caso resultó ser de $k_H/k_D = 3,03$ (Figura 4.12).

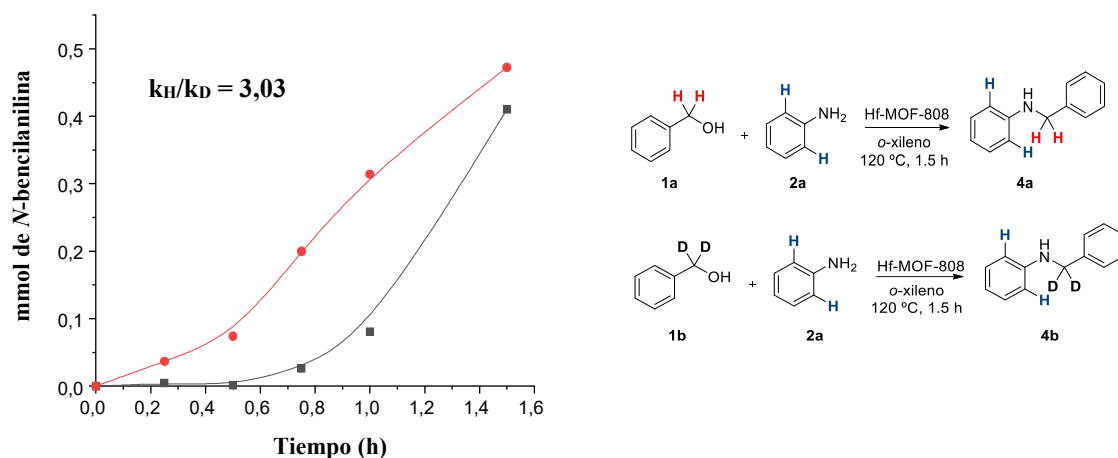


Figura 4.12. Estudio cinético de la reacción de *N*-alquilación de alcohol bencílico **1a** (●) y alcohol bencílico- α,α - d_2 **1b** (■) (0,60 mmol en ambos casos) con anilina **2a** (0,60 mmol), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL), dodecano como patrón externo, $T = 120$ °C, 1,5h. Conversión y rendimiento determinado por cromatografía de gases.

En segundo lugar, se llevaron a cabo dos reacciones de referencia: (1) la *N*-alquilación de la anilina **2a** con alcohol bencílico **1a** y la hidrogenación de la *N*-bencilideanilina **3a** con alcohol bencílico **1a** para determinar las señales y desplazamientos de cada uno de los productos (Figura 4.13).

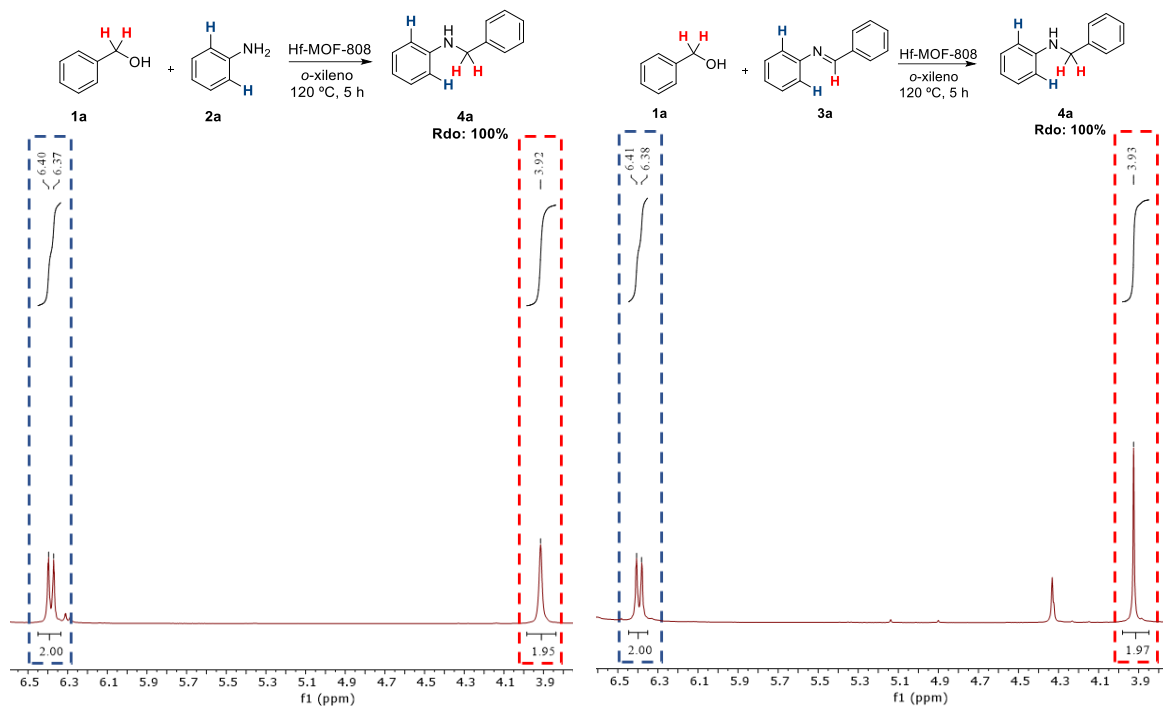


Figura 4.13 Espectros de RMN ^1H de los crudos de la reacción de *N*-alquilación de anilina **2a** con alcohol bencílico **1a** y de la hidrogenación de la *N*-bencilidenanilina **3a** con alcohol bencílico **1a**.

En los espectros de RMN ^1H de la **Figura 4.13** se observa un singlete en la zona de los protones metilénicos de la *N*-bencilanilina **4a** (CH_2OH , en color rojo) a 3.92 ppm que integra como 2, y un doblete en la zona aromática a 6.40 ppm con la misma integración y que se corresponde con los hidrógenos en posición orto de la *N*-bencilanilina **4a** (*o*- ArH_2 , en color azul).

Tras esto se llevó a cabo la reacción de *N*-alquilación de la anilina con alcoholes isotópicamente enriquecidos, concretamente alcohol bencílico- $\alpha,\alpha\text{-d}_2$ **1b** (**Figura 4.14-A**) y alcohol bencílico-OD **1c** (**Figura 4.14-B**), con el fin de determinar la procedencia de los hidrógenos metilénicos del producto.

4. Proceso Catalítico de *N*-alquilación de Anilina con Alcohol Bencílico

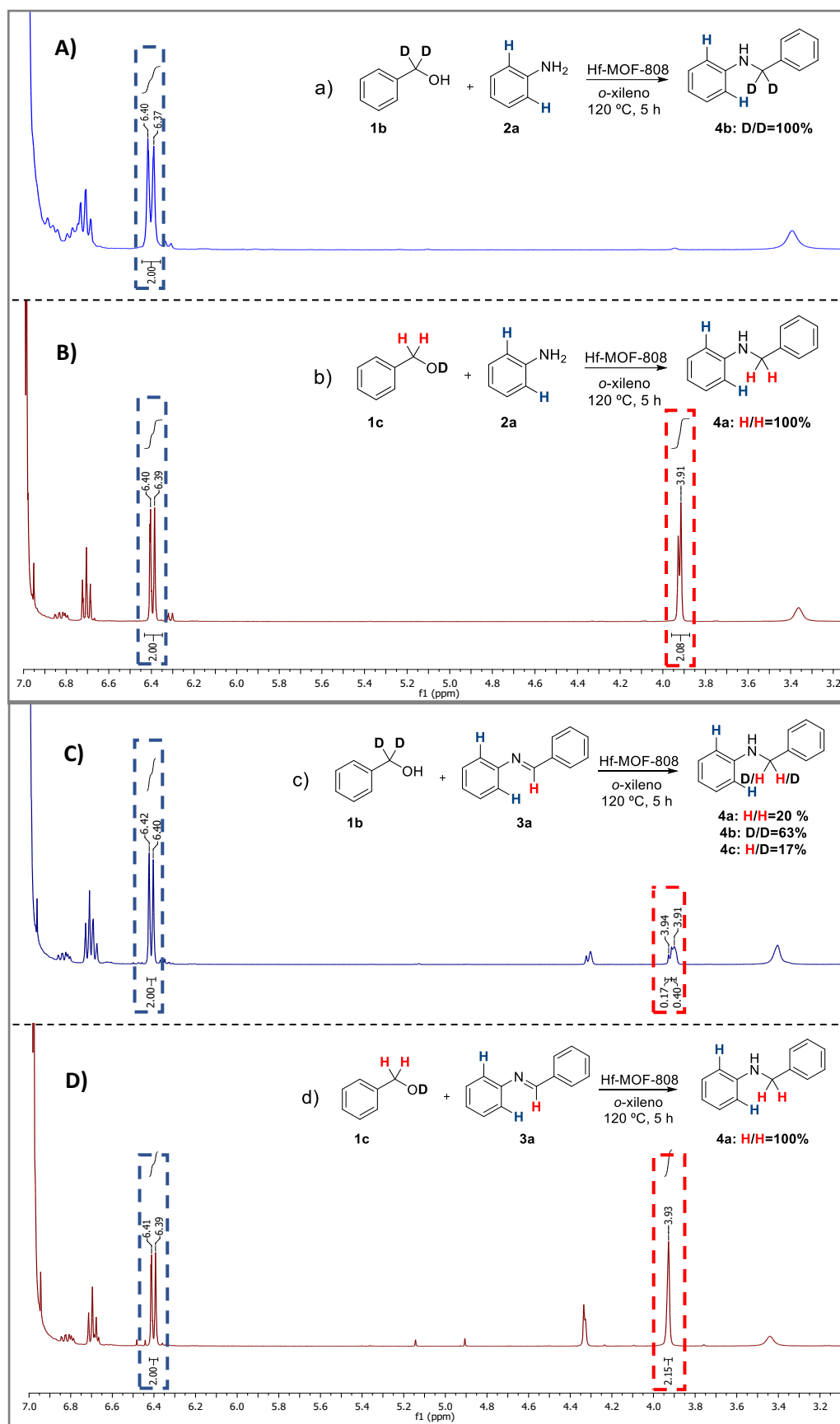


Figura 4.14 Espectros de RMN 1H de los crudos de la reacción para la *N*-alquilación empleando reactivos deuterados.

Si se comparan ambos espectros, cuando se utiliza Ph-CD₂-OH como material de partida se aprecia la ausencia de la señal a 3.92 ppm que sí aparece al utilizar Ph-CH₂-OD. Esto indica que las posiciones metilénicas de la *N*-bencilanilina **4a** están ocupadas por deuterios procedentes de los -CD₂ del alcohol bencílico y no del OD del mismo.

Finalmente, para corroborar todas estas hipótesis, se ha estudiado el proceso de hidrogenación de la *N*-bencilidenanilina **3a** con alcoholes bencílicos deuterados. Se puede observar que al utilizar el alcohol bencílico-OD como material de partida, las posiciones bencílicas de la *N*-bencilanilina **4a** se encuentran totalmente ocupadas con hidrógenos ya que la señal a 3.93 ppm integra como 2 (**Figura 4.14-D**). Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con alcohol bencílico- α,α -d₂ se aprecia: (1) a 3.91 ppm una señal que integra como 0,40 y que se corresponde con los dos hidrógenos bencílicos de la *N*-bencilanilina y (2) otra a 3.94 ppm que integra como 0.17 y que se corresponde con un hidrógeno bencílico (el otro lo ocuparía un deuterio) (**Figura 4.14-C**). De esta manera, el resto de la integración hasta 2 se corresponde con la *N*-bencilanilina con las dos posiciones bencílicas deuteradas, lo que corrobora que los hidrógenos que intervienen en el proceso de reducción son los metilénicos del alcohol.

Como se ha confirmado en el estudio cinético del epígrafe anterior y en el mecanístico de este, la etapa clave de la reacción *tándem* es la deshidrogenación del alcohol bencílico y formación del hidruro metálico. Así pues, una vez entendido el mecanismo de la reacción se puede sugerir que el Hf-MOF-808, sintetizado a través de un método hidrotermal, presenta además de centros activos, centros alostéricos. En ellos se une un activador que modifica la conformación del centro activo del catalizador y, como consecuencia, mejora la capacidad de unión del sustrato. Estos posibles centros alostéricos presentes en el Hf-MOF-808 podrían ser los grupos Hf-OH del clúster metálico.

Cabe destacar que en nuestro grupo de investigación previamente se ha determinado que existe una mayor concentración de centros μ 3-OH en el Hf-MOF-808 sintetizado mediante un método hidrotermal que en el caso del Hf-MOF-808 sintetizado solvotermalmente.⁶⁷ Ésta diferencia en la concentración de los distintos tipos de centros se refleja en una notoria diferencia de actividad y selectividad en diversas reacciones orgánicas como la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, la apertura del óxido de estireno y la isomerización del óxido de α -pineno.

Con el fin de demostrar la diferencia en la densidad de los distintos tipos de centros ácidos activos que presentan ambos Hf-MOF-808 sintetizados en este trabajo, se llevó a cabo un estudio de adsorción de CO, monitorizado por espectroscopía de IR (**Figura 4.15**). El CO es una molécula sonda muy utilizada para diferenciar los distintos tipos de centros ácidos presentes en catalizadores heterogéneos.

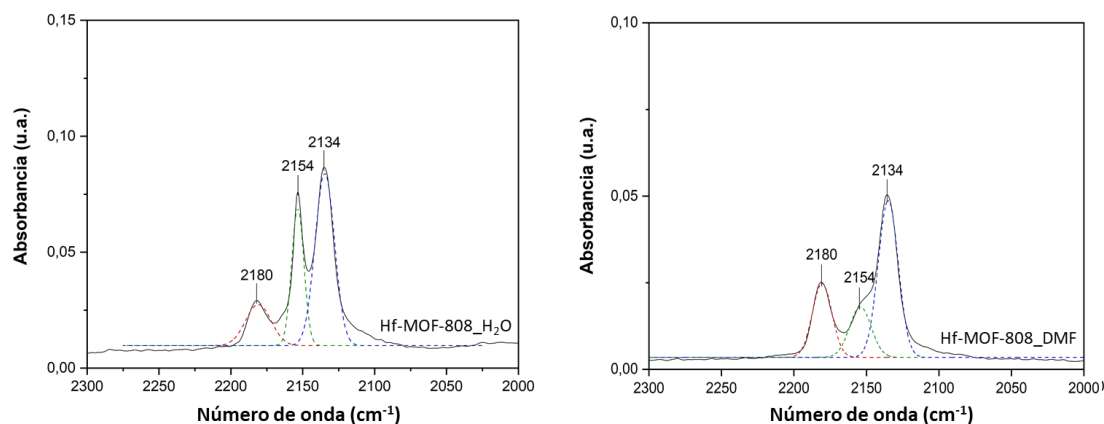


Figura 4.15 Espectros IR de adsorción de CO (0,25 mbar) a $-165\text{ }^{\circ}\text{C}$ en Hf-MOF-808_H₂O y Hf-MOF-808_DMF.

En nuestro caso, los espectros muestran tres señales muy diferenciadas a 2134, 2154 y 2180 cm^{-1} que se corresponden con el CO fisisorbido, interactuando con los grupos -OH del clúster y con los ácidos de Lewis, respectivamente. Sin embargo, al deconvolucionar las señales para ambas muestras, la cantidad relativa de los centros $\mu_3\text{-OH}$ (banda a 2154 cm^{-1}) es considerablemente mayor en la muestra de Hf-MOF-808_H₂O (concretamente, dos veces más) que en la Hf-MOF-808_DMF. Este hecho confirma la mayor concentración de centros -OH en el MOF sintetizado a través de un método hidrotérmal.

Para comprobar la posible influencia de estos centros en el transcurso de la reacción de *N*-alquilación, se comparó la actividad catalítica de Hf-MOF-808_DMF con la de Hf-MOF-808_H₂O (**Figura 4.16**).

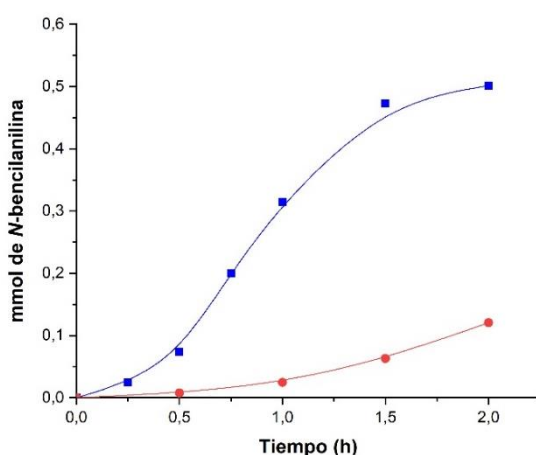


Figura 4.16 Reacción de *N*-alquilación de anilina **2a** (0,60 mmol) y alcohol bencílico **1a** (0,60 mmol) con Hf-MOF-808_H₂O (■) y Hf-MOF-808_DMF (●) (12% mol de Hf) *o*-xileno (11,16

mmol, 1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 2h. Conversión y rendimiento determinado por cromatografía de gases.

Como puede observarse en la **Figura 4.16**, los dos Hf-MOFs presentan diferentes actividades para la reacción de *N*-alquilación en función del método sintético utilizado, siendo el Hf-MOF-808 hidrotermal significativamente más activo (TOFs de 0,25 h⁻¹ y 8,66 h⁻¹ para Hf-MOF-808_DMF y Hf-MOF-808_H₂O, respectivamente). Se puede concluir pues, que mediante una síntesis solvotermal se reduce drásticamente la cantidad relativa de centros μ₃-OH del Hf-MOF-808 y por lo tanto se reduce su actividad catalítica para la reacción tándem, demostrando pues que este tipo de sitios juegan un papel clave en el mecanismo.

Con todo el estudio mecanístico llevado a cabo en este trabajo, la etapa limitante, ocurre de manera más favorable con el Hf-MOF-808 hidrotermal y no con Hf-MOF-808 solvotermal, ya que la desprotonación del alcohol por parte del centro μ₃-OH forma el correspondiente alcóxido que facilita la formación del hidruro metálico. Consecuentemente, se obtiene una molécula de agua adsorbida al metal que se puede desorber provocando un cambio en la conformación del centro activo. De esta manera, una desorción del agua deja el metal “libre” y con una mayor descompensación electrónica, hecho que favorece también una rápida abstracción del hidrógeno del alcohol por parte del centro activo. Así pues, y de una manera similar a las enzimas, los centros Hf-OH pueden actuar como centros alostéricos al ofrecer una cooperatividad positiva fruto de la unión del grupo Hf-OH con el protón del alcohol bencílico.

Con toda la información adquirida a través del estudio cinético y mecanístico podemos llegar a varias conclusiones y plantear una posible ruta catalítica para la *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico con Hf-MOF-808 basado en la auto-transferencia de hidrógeno.^{55,87,88}

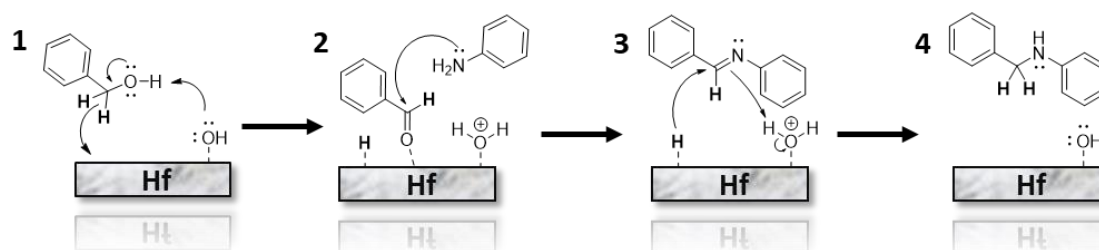


Figura 4.17 Posible mecanismo de reacción para la *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por Hf-MOF-808.

(1) La primera etapa consiste en la desprotonación del alcohol facilitada por el μ₃-OH del clúster metálico y consecuente deshidrogenación. En este primer paso el hidruro generado es captado por el Hf a la misma vez que se genera la molécula de benzaldehído. (2) Seguidamente el benzaldehído formado y adsorbido en el Hf, lo cual incrementa la electrofilia del mismo y, por

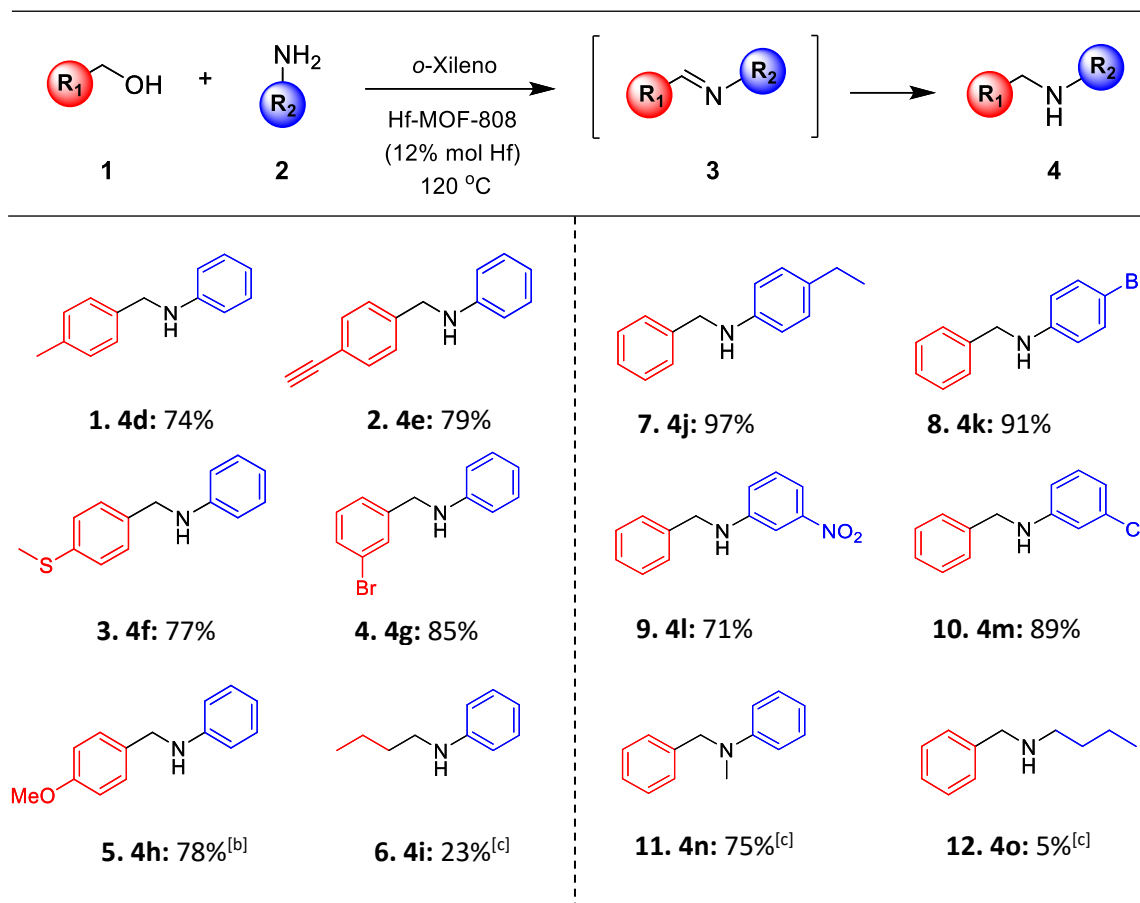
tanto, su reactividad, sufre de manera instantánea una adición nucleofílica por parte del grupo amino de la anilina lo que da lugar a la imina correspondiente. Este proceso involucra la pérdida de una molécula de agua. (3) Finalmente, el hidruro metálico generado en la primera etapa hidrogena la imina y el protón captado por el μ_3 -OH es tomado por el nitrógeno para dar lugar a la correspondiente *N*-bencilanilina y regenerar el centro activo (4) (**Figura 4.17**).

Con todo esto se pone de manifiesto el gran papel que puede jugar en el proceso catalítico de una reacción química, el entorno químico generado en una red metal-orgánica y la importancia de acercarse cada vez más a un diseño racional de este tipo de catalizadores, para alcanzar la especificidad de los catalizadores enzimáticos.

4.5 Alcance de la reacción de *N*-alquilación.

Para determinar la generalidad del método desarrollado para la reacción de *N*-alquilación con el Hf-MOF-808_H₂O como catalizador, se utilizaron diferentes alcoholes bencílicos y anilinas sustituidas como materiales de partida (**Tabla 4.7**).

Tabla 4.7 *N*-alquilación de alcoholes bencílicos y anilinas con Hf-MOF-808_H₂O.^[a]



[a] Condiciones de reacción: alcohol (0,60 mmol), anilina (0,60 mmol), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 3h. Rendimiento determinado por cromatografía de gases. [b] 1.5h [c] 23h.

El método utilizado, a pesar de variar el tipo y la posición de los sustituyentes en los anillos de alcohol bencílico (**Tabla 4.7. Entradas 1, 2, 3, 4 y 5**) y anilina (**Tabla 4.7. Entradas 7, 8, 9, 10 y 11**), parece ser aplicable en términos de rendimiento y selectividad para una amplia variedad de sustratos. En los reactivos que presentan halógenos en su estructura (**Tabla 4.7. Entradas 4, 8 y 10**) no se observan procesos de deshalogenación. Del mismo modo, en los

reactivos que presentan grupos nitro o triples enlaces (**Tabla 4.7. Entradas 2 y 9**) no se ha observado la hidrogenación de ninguno de estos grupos.

Cabe destacar el uso del 4-metoxibencil alcohol (**Tabla 4.7. Entrada 5**), que al presentar un grupo fuertemente activante en la posición para se genera una mayor densidad electrónica en la molécula que favorece la deshidrogenación del alcohol y, por eso, se alcanza una conversión completa en tan solo 1,5 h. Respecto a los derivados de la anilina, se puede observar que el mejor resultado se ha obtenido cuando un grupo activante como el etilo se encuentra en la posición para del anillo aromático, obteniéndose un rendimiento del 97% (**Tabla 4.7. Entrada 7**). Por otro lado, cuando se introduce en la posición meta un grupo fuertemente desactivante (**Tabla 4.7. Entrada 9**) el rendimiento cae hasta el 71%. Esto es debido a que el grupo amino se vuelve menos nucleofílico cuando se encuentra presente un sustituyente con un grupo funcional que retira densidad electrónica. El uso de una amina secundaria, también menos activa que una primaria, requiere de tiempos de reacción más largos para que la reacción finalice (**Tabla 4.7. Entrada 11**). Finalmente, el método no pareció funcionar para los reactivos alifáticos, hecho que puede asignarse a varios motivos: la formación de un aldehído no conjugado y, por lo tanto, menos estable y/o la formación de la correspondiente imina con menor conjugación que la *N*-bencilanilina.

Con todo esto, podemos afirmar que el método desarrollado en el presente trabajo es eficaz para el uso de una gran variedad de alcoholes bencílicos y anilinas sustituidas.

4.6 Reutilización de Hf-MOF-808_H₂O en la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

Uno de los aspectos fundamentales de los catalizadores heterogéneos que los diferencia de sus homólogos homogéneos es su fácil extracción del medio de reacción y la posibilidad de ser reutilizados en sucesivos usos catalíticos. De este modo, se estudió la heterogeneidad y la estabilidad de Hf-MOF-808_H₂O en las condiciones de reacción para la *N*-alquilación de anilina **2a** con alcohol bencílico **1a**.

Para ello se realizó la técnica del filtrado en caliente a los 30 min de haber comenzado el proceso (**Figura 4.18-A**). Después de la filtración se siguió la evolución de la reacción por cromatografía de gases hasta las 2 horas, tiempo en el que no se observó ningún incremento en el rendimiento del producto **4a**. Estos datos reflejan la heterogeneidad del catalizador y por lo tanto la ausencia de procesos de lixiviado de especies activas desde el catalizador hacia el medio de reacción. Además, Hf-MOF-808_H₂O puede ser utilizado con éxito hasta en 4 ciclos catalíticos sin que se produzca ninguna disminución en el rendimiento de la *N*-bencilanilina (**Figura 4.18-B**).

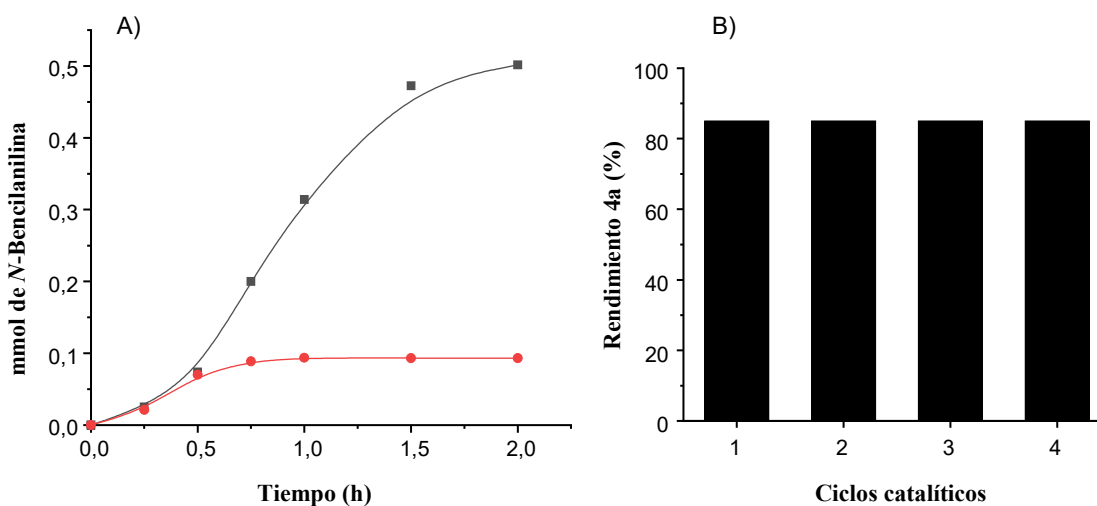


Figura 4.18 A) Filtrado en caliente y B) Reciclabilidad de Hf-MOF-808_H₂O en sucesivos usos para la *N*-alquilación con alcohol bencílico y anilina.

La caracterización del material tras los sucesivos ciclos muestra la integridad en la estructura cristalina y la morfología del material a través del difractograma de rayos X y las imágenes de FESEM respectivamente (**Figura 4.19**).

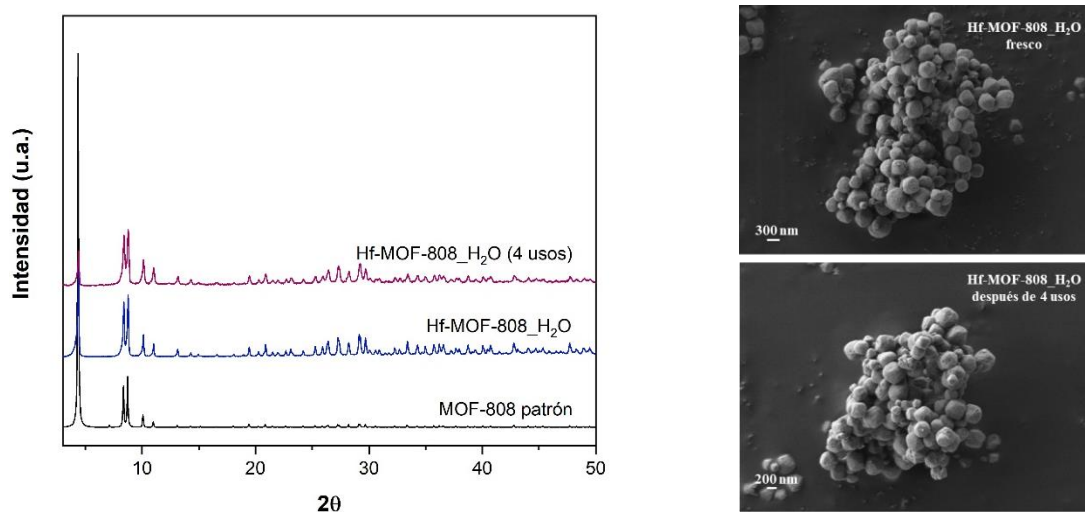


Figura 4.19 Caracterización del Hf-MOF-808_H₂O reutilizado en sucesivos usos para la *N*-alquilación con alcohol bencílico y anilina.

Mediante análisis STEM/EDX se midió la composición de la muestra antes y después del cuarto uso (**Figura 4.20**). En el catalizador fresco se obtuvo una composición de Hf del 25% muy similar a la obtenida tras cuatro usos catalíticos (23%), de modo que la proporción de Hf en el catalizador se ha mantenido y también lo hace de manera homogénea a lo largo de todo el cristal como se puede apreciar por las fotos de STEM.

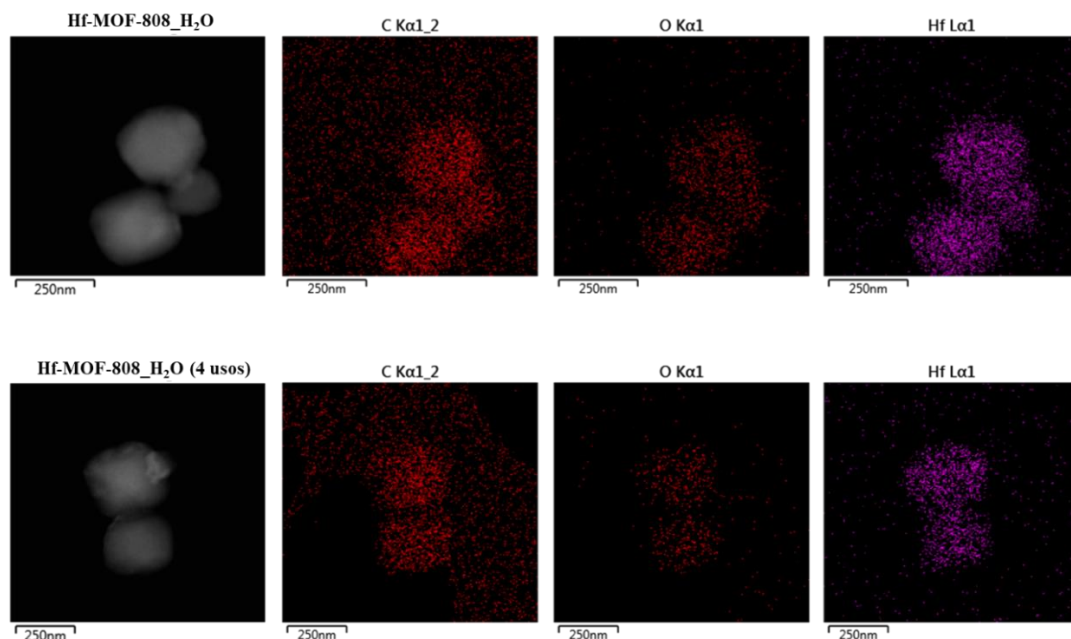


Figura 4.20 Análisis STEM/EDX del catalizador Hf-MOF-808_H₂O fresco y de Hf-MOF-808_H₂O tras 4 usos.

Una vez demostrada la estabilidad del catalizador en las condiciones de reacción para la *N*-alquilación, se estudió la posible adsorción de productos. Para ello se utilizaron diferentes métodos: el análisis termogravimétrico del catalizador reusado, donde se aprecia la adsorción de materia orgánica al ser más pronunciada la primera caída en la pérdida de masa en el reusado que en el fresco (**Figura SA.1**). Por otro lado, se llevó a cabo una digestión del Hf-MOF-808_H₂O reusado con una mezcla de D₂SO₄/DMSO-d₆ y la solución resultante se analizó mediante RMN ¹H y cromatografía de gases-masas (**Figura SA.2**, **Figura SA.3** y **Figura SA.4**, respectivamente). Se identificó la *N*-bencilanilina como producto adsorbido en el catalizador. También se analizó el catalizador reusado mediante RMN ¹³C de sólidos y espectroscopía de IR y se comparó con el catalizador fresco (**Figura 4.21**) observándose, de igual manera, la presencia de *N*-bencilanilina.

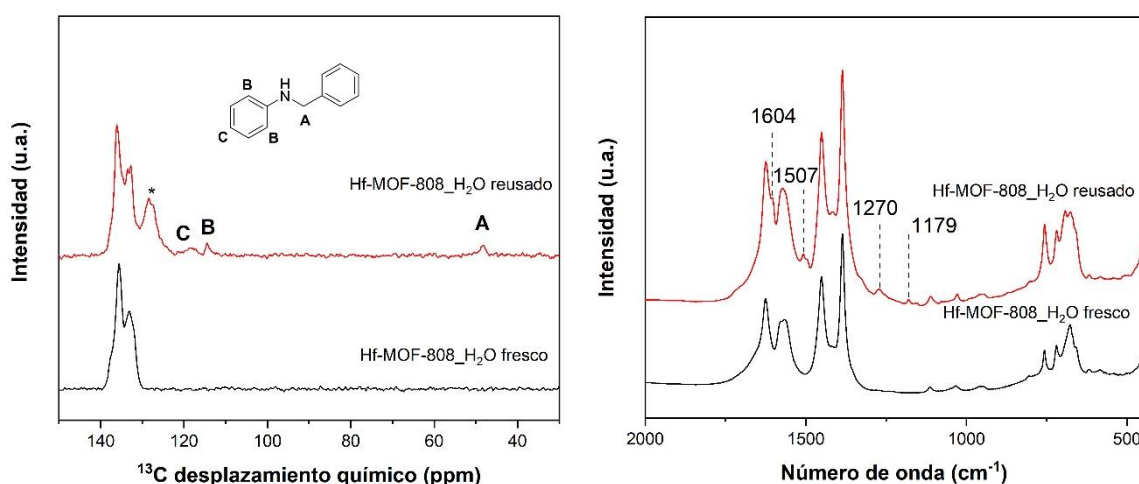


Figura 4.21 Análisis del Hf-MOF-808 reusado mediante RMN ¹³C de sólidos (**o*-xileno) y espectroscopía IR.

Por último, mediante análisis elemental del sólido rehusado se observa un incremento en el contenido de C y la aparición de un 1,16% de N adicional que corresponde con el producto (**Tabla 4.8**).

Tabla 4.8 Análisis elemental del catalizador tras los diferentes reusos.

Entrada	M-MOF	C (%)	H (%)	N (%)
1	Hf-MOF-808_H ₂ O reusado	23,9	2,9	1,16
2	Hf-MOF-808_H ₂ O fresco	15,4	3,9	0,0

4. Proceso Catalítico de *N*-alquilación de Anilina con Alcohol Bencílico

Con el fin de cuantificar la cantidad de producto retenida, se realizó una extracción Soxhlet del catalizador tras 4 usos (**Tabla 4.9**). Por cromatografía de GC-MS se detectó la presencia de *N*-bencilanilina en el extracto del Soxhlet, corroborando así los datos obtenidos de las técnicas anteriormente descritas. Teniendo en cuenta la cantidad de *N*-bencilanilina retenida en el catalizador el rendimiento de este producto asciende hasta el 92,3%.

Tabla 4.9 *N*-alquilación entre alcohol bencílico **1a** y anilina **2a** en los ciclos catalíticos.^[a]

Entrada	Usos	3a (%) ^[b]	4a (%) ^[b]
1	1	0,5	86,8
2	2	0,6	86,1
3	3	0,7	85,8
4	4	0,4	87,6
5	Extracción Soxhlet ^[c]	2,1	92,3

[a] Condiciones de reacción: alcohol bencílico **1a** (0,60 mmol), anilina **2a** (0,60 mmol), catalizador (12% mol de Hf), *o*-xileno (11,16 mmol, 1,35 mL), dodecano como patrón externo, T = 120 °C, 2h.

[b] Rendimientos determinados por cromatografía de gases. [c] Extracción a 80 °C durante 24 horas con metanol.

5. CONCLUSIONES

1. En este trabajo de Fin de Máster se ha llevado a cabo la síntesis hidrotermal y caracterización de diferentes materiales de tipo metal-orgánico basados en Hf y Zr para catalizar la reacción de *N*-alquilación de anilina con alcohol bencílico.
2. Se ha realizado un proceso de optimización de las condiciones de reacción en el que se ha estudiado el efecto de distintos factores como la temperatura, el disolvente y la naturaleza de los catalizadores. Los mejores resultados se han obtenido con los materiales tipo MOF-808_H₂O de Hf y Zr, utilizando *o*-xileno como disolvente y 120 °C como temperatura óptima. En estas condiciones se obtuvo un 86% de rendimiento para la *N*-bencilanilina con una elevada selectividad.
3. A través de estudios cinéticos y análisis con RMN ¹H se ha determinado que el mecanismo de la reacción en cascada se basa en la auto-transferencia de hidrógeno siendo la deshidrogenación del alcohol bencílico la etapa determinante de la velocidad de reacción.
4. Se ha demostrado que el catalizador Hf-MOF-808_H₂O puede usarse hasta en cuatro ciclos catalíticos sin observarse variaciones significativas de sus propiedades.

6. PUBLICACIONES

1. Rojas-Buzo, S., Bohigues, B., Lopes, C. W., Meira, D. M., Boronat, M., Moliner, M & Corma, A. Tailoring Lewis/Brønsted acid properties of MOF nodes via hydro-thermal and solvothermal synthesis: simple approach with exceptional catalytic implications. *Chemical Science* **In Press**, (2021)
2. Bohigues, B., Rojas-Buzo, S., Moliner, M & Corma, A. Coordinatively unsaturated Hf-MOF-808 prepared via hydrothermal synthesis as functional catalyst for the tandem N-alkylation of amines with benzyl alcohol. **In Preparation** (2021)

7. ANEXO

7.1 Caracterización de Hf-MOF-808_H₂O reusado.

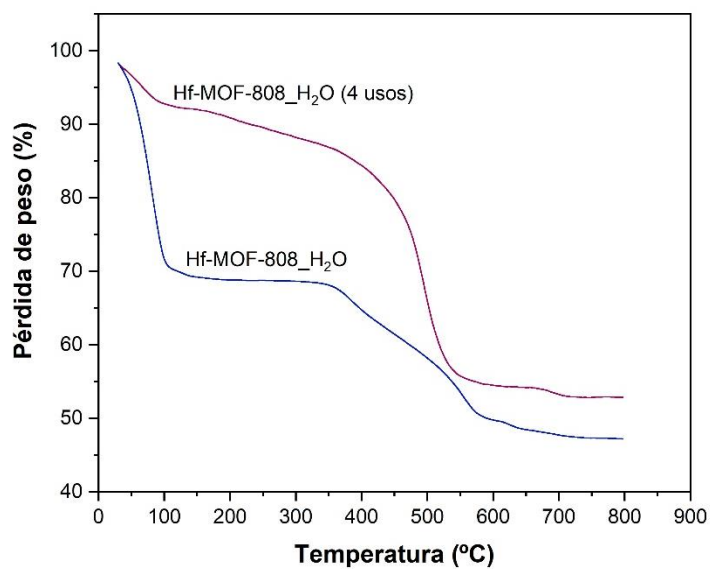


Figura A.1 Análisis termogravimétrico del Hf-MOF-808_H₂O tras 4 usos.

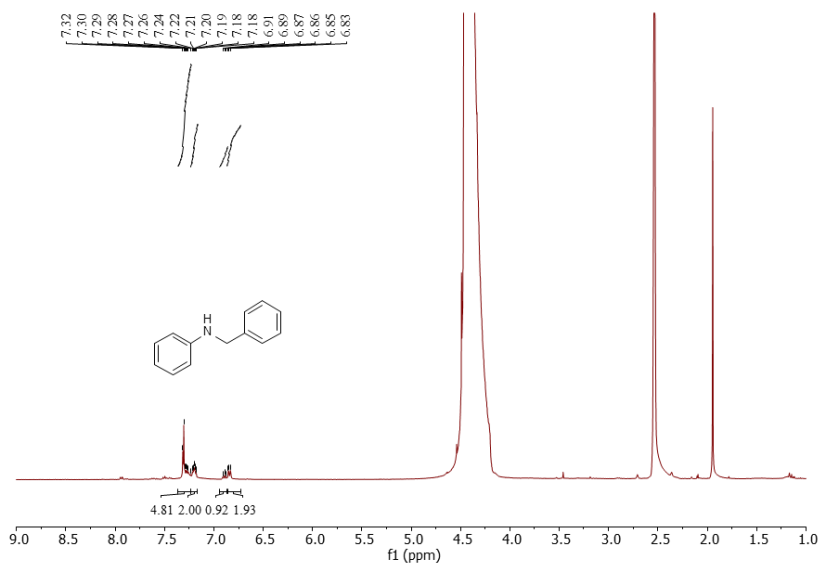


Figura A.2 RMN ¹H del Hf-MOF-808 reusado digerido con una disolución de D₂SO₄/DMSO-d₆.

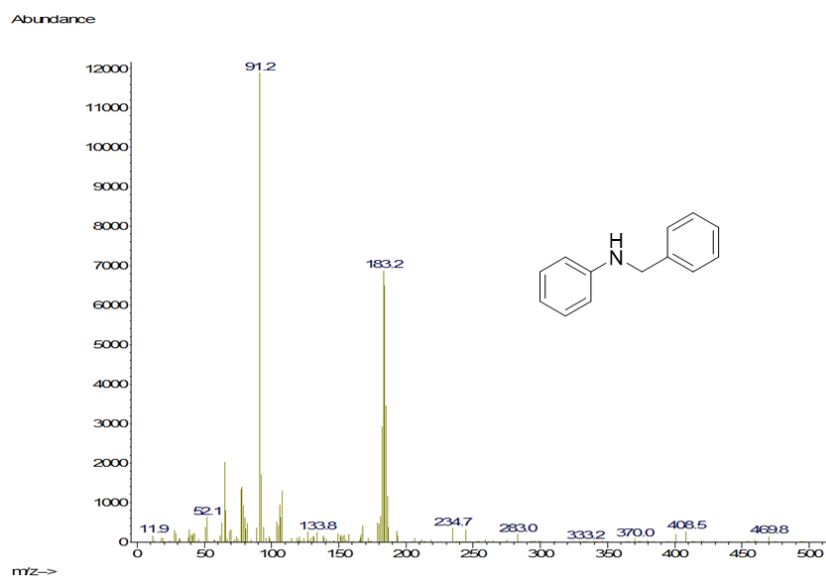


Figura A.3 Fragmentación de la *N*-bencilanilina obtenida tras la disgregación del Hf-MOF-808_H₂O reusado.

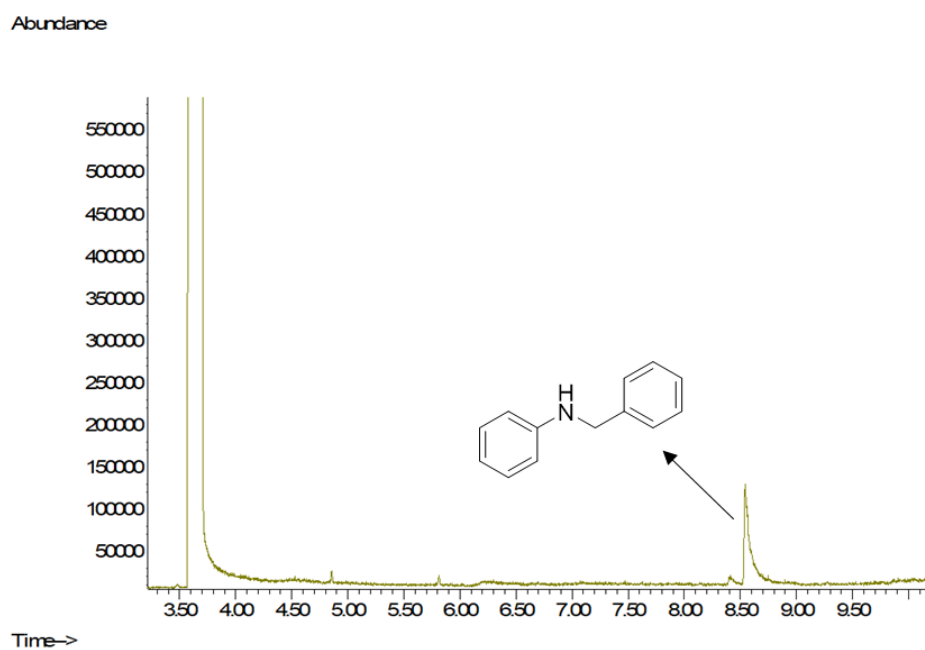


Figura A.4 Cromatograma de GC-MS obtenido de la disolución tras disgregar el Hf-MOF-808_H₂O reusado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zou, C., Zhao, Q., Zhang, G. & Xiong, B. Energy revolution: From a fossil energy era to a new energy era. *Natural Gas Industry B* **3**, 1–11 (2016).
2. Anastas, P. T. & Warner, J. Charles. *Green chemistry: theory and practice*. (Oxford University Press, 1998).
3. Horváth, I. T. & Anastas, P. T. Innovations and green chemistry. *Chemical Reviews* **107**, 2169–2173 (2007).
4. Anastas, P. T., Bartlett, L. B., Kirchoff, M. M. & Williamson, T. C. The role of catalysis in the design, development, and implementation of green chemistry. *Catalysis Today* **55**, 11–22 (2000).
5. Kharissova, O. v., Kharisov, B. I., González, C. M. O., Méndez, Y. P. & López, I. *Greener synthesis of chemical compounds and materials*. *Royal Society Open Science* vol. 6 (2019).
6. Li, C. J. & Trost, B. M. Green chemistry for chemical synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**, 13197–13202 (2008).
7. Nicolaou, K. C. & Chen, J. S. The art of total synthesis through cascade reactions. *Chemical Society Reviews* **38**, 2993–3009 (2009).
8. Dhakshinamoorthy, A., Asiri, A. M. & Garcia, H. Catalysis in Confined Spaces of Metal Organic Frameworks. *ChemCatChem* **12**, 4732–4753 (2020).
9. Moliner, M., Martínez, C. & Corma, A. Multipore Zeolites: Synthesis and Catalytic Applications. *Angewandte Chemie-International Edition* **54**, 3560–3579 (2015).
10. Lyu, J., Zhang, X., Otake, K., Wang, X., Li, P., Li, Z., Chen, Z., Zhang, Y., Wasson, C. M., Yang, Y., Bai, P., Guo, X., Islamoglu, T. & Farha, O. K. Topology and porosity control of metal-organic frameworks through linker functionalization. *Chemical Science* **10**, 1186–1192 (2019).
11. Yaghi, O. M. & Li, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. *Journal of the American Chemical Society* **117**, 10401–10402 (1995).
12. Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U. & Jiang, H. L. Metal-organic frameworks: Structures and functional applications. *Materials Today* **27**, 43–68 (2019).
13. Howarth, A. J., Liu, Y., Li, P., Li, Z., Wang, T. C., Hupp, T. J. & Farha, O. K. Chemical, thermal and mechanical stabilities of metal-organic frameworks. *Nature Reviews Materials* **1**, 1–15 (2016).

14. Howarth, A. J., Peters, A. W., Vermeulen, N. A., Wang, T. C., Hupp, J. T. & Farha, O. K. Best practices for the synthesis, activation, and characterization of metal–organic frameworks. *Chemistry of Materials* **29**, 26–39 (2017).
15. Hönicke, I. M., Senkovska, I., Bon, V., Baburin, A. I., Bonisch, N., Raschke, S., Evans, J. D. & Kaskel, S. Balancing Mechanical Stability and Ultrahigh Porosity in Crystalline Framework Materials. *Angewandte Chemie - International Edition* **57**, 13780–13783 (2018).
16. Rosi, N. L., Eckert, J., Eddaoudi, M., Vodak, D. T., Kim, J., O’Keeffe, M. & Yaghi, O. M. Hydrogen Storage in Microporous Metal–Organic Frameworks. *Science* **300**, 1127 LP – 1129 (2003).
17. Rowsell, J. L. C. & Yaghi, O. M. Strategies for hydrogen storage in metal–organic frameworks. *Angewandte Chemie – International Edition* **44**, 4670–4679 (2005).
18. Llabrés i Xamena, F. X., Corma, A. & Garcia, H. Applications for Metal–Organic Frameworks (MOFs) as Quantum Dot Semiconductors. *The Journal of Physical Chemistry C* **111**, 80–85 (2007).
19. Deng, Y., Wu, Y., Chen, G., Zheng, X., Dai, M. & Peng, C. Metal-organic framework membranes: Recent development in the synthesis strategies and their application in oil-water separation. *Chemical Engineering Journal* **405**, 127004 (2021).
20. Cao, J., Li, X. & Tian, H. Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug Delivery. *Current medicinal chemistry* **27**, 5949–5969 (2020).
21. Shaikh, S. M., Chakraborty, A., Alatis, J., Cai, M., Danilov, E. & Morris, J. A. Light harvesting and energy transfer in a porphyrin-based metal organic framework. *Faraday Discussions* **216**, 174–190 (2019).
22. Bavykina, A., Kolobov, N., Khan, D. I., Bau, J. A., Ramirez, A. & Gascon, J. Metal–Organic Frameworks in Heterogeneous Catalysis: Recent Progress, New Trends, and Future Perspectives. *Chemical Reviews* **120**, 8468–8535 (2020).
23. Moosavi, S. M., Nandy, A., Jablonka, K. M., Ongari, D., Janet, J. P., Boyd, P. G., Lee, Y., Smit, B. & Kulik, H. J. Understanding the diversity of the metal-organic framework ecosystem. *Nature Communications* **11**, 1–10 (2020).
24. Zhu, N., Lennox, M. J., Düren, T. & Schmitt, W. Polymorphism of metal–organic frameworks: direct comparison of structures and theoretical N₂-uptake of topological pto- and tbo-isomers. *Chemical Communications*. **50**, 4207–4210 (2014).
25. Mouarrawis, V., Plessius, R., van der Vlugt, J. I. & Reek, J. N. H. Confinement effects in catalysis using well-defined materials and cages. *Frontiers in Chemistry* vol. 6 (2018).
26. Corma, A. Attempts to Fill the Gap Between Enzymatic, Homogeneous, and Heterogeneous Catalysis. *Catalysis Reviews* **46**, 369–417 (2004).
27. Zhang, Y., Wang, Y., Liu, L., Wei, N., Gao, M., Zhao, D. & Han, Z. Robust Bifunctional Lanthanide Cluster Based Metal–Organic Frameworks (MOFs) for Tandem

- Deacetalization–Knoevenagel Reaction. *Inorganic Chemistry* **57**, 2193–2198 (2018).
28. Ma, D., Li, B. & Shi, Z. Multi-functional sites catalysts based on post-synthetic modification of metal-organic frameworks. *Chinese Chemical Letters* **29**, 827–830 (2018).
29. Yuan, S., Qin, J. S., Lollar, C. T. & Zhou, H. C. Stable Metal-Organic Frameworks with Group 4 Metals: Current Status and Trends. *ACS Central Science* **4**, 440–450 (2018).
30. Kaye, S. S., Dailly, A., Yaghi, O. M. & Long, J. R. Impact of preparation and handling on the hydrogen storage properties of $\text{Zn}_4\text{O}(\text{1,4-benzenedicarboxylate})_3$ (MOF-5). *Journal of the American Chemical Society* **129**, 14176–14177 (2007).
31. DeCoste, J. B., Peterson, G. W., Schindler, B. J., Killops, K. L., Browe, M. A. & Mahle, J. J. The effect of water adsorption on the structure of the carboxylate containing metal–organic frameworks Cu-BTC, Mg-MOF-74, and UiO-66. *Journal of Materials Chemistry A* **1**, 11922–11932 (2013).
32. 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 Technology* **255**, 52–59 (2014).
33. Cavka, J. H., Jakobsen, S., Olsbye, U., Guillou, N., Lamberti, C., Bordiga, S. & Lillerud, P. A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability. *Journal of the American Chemical Society* **130**, 13850–13851 (2008).
34. Bai, Y., Dou, Y., Xie, L., Rutledge, W., Li, J. & Zhou, H. Zr-based metal–organic frameworks: design, synthesis, structure, and applications. *Chemical Society Reviews* **45**, 2327–2367 (2016).
35. Liang, J., Chen, R., Wang, X., Liu, T., Wang, X., Huang, Y. & Cao, R. Postsynthetic ionization of an imidazole-containing metal–organic framework for the cycloaddition of carbon dioxide and epoxides. *Chemical Science* **8**, 1570–1575 (2017).
36. Ren, J., Musyoka, N. M., Langmi, H. W., North, B. C., Mathe, M., Kang, X. & Liao, S. Hydrogen storage in Zr-fumarate MOF. *International Journal of Hydrogen Energy* **40**, 10542–10546 (2015).
37. García-García, P. & Corma, A. Hf-based Metal-Organic Frameworks in Heterogeneous Catalysis. *Israel Journal of Chemistry* **58**, 1062–1074 (2018).
38. Nguyen, H. L. The chemistry of titanium-based metal–organic frameworks. *New Journal of Chemistry* **41**, 14030–14043 (2017).
39. Devic, T. & Serre, C. High valence 3p and transition metal based MOFs. *Chemical Society Reviews* **43**, 6097–6115 (2014).
40. Rubio-Martinez, M., Avci-Camur, C., Thornton, A. W., Imaz, I., MasPOCH, D. & Hill, M. R. New synthetic routes towards MOF production at scale. *Chemical Society Reviews* **46**, 3453–3480 (2017).

41. Venturi, D. M., Campana, F., Marmottini, F., Costantino, F. & Vaccaro, L. Extensive screening of green solvents for safe and sustainable UiO-66 synthesis. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **8**, 17154–17164 (2020).
42. Sánchez-Sánchez, M., Getachew, N., Díaz, K., Díaz-García, M., Chebude, Y. & Díaz, I. Synthesis of metal–organic frameworks in water at room temperature: salts as linker sources. *Green Chemistry* **17**, 1500–1509 (2015).
43. Julien, P. A., Mottillo, C. & Friščić, T. Metal–organic frameworks meet scalable and sustainable synthesis. *Green Chemistry* **19**, 2729–2747 (2017).
44. Głowniak, S., Szczyński, B., Choma, J. & Jaroniec, M. Mechanochemistry: Toward green synthesis of metal–organic frameworks. *Materials Today* **46**, 109–124 (2021).
45. Klinowski, J., Almeida Paz, F. A., Silva, P. & Rocha, J. Microwave-Assisted Synthesis of Metal–Organic Frameworks. *Dalton Transactions*. **40**, 321–330 (2011).
46. Hu, Z., Peng, Y., Kang, Z., Qian, Y. & Zhao, D. A Modulated Hydrothermal (MHT) Approach for the Facile Synthesis of UiO-66-Type MOFs. *Inorganic Chemistry* **54**, 4862–4868 (2015).
47. Hu, Z., Nalaparaju, A., Peng, Y., Jiang, J. & Zhao, D. Modulated Hydrothermal Synthesis of UiO-66(Hf)-Type Metal–Organic Frameworks for Optimal Carbon Dioxide Separation. *Inorganic Chemistry* **55**, 1134–1141 (2016).
48. Furukawa, H., Gándara, F., Zhang, Y., Jiang, J., Queen, W. L., Hudson, M. R. & Yaghi, O. M. Water Adsorption in Porous Metal–Organic Frameworks and Related Materials. *Journal of the American Chemical Society* **136**, 4369–4381 (2014).
49. Hu, Z., Kundu, T., Wang, Y., Sun, Y., Zeng, K. & Dan, Z. Modulated hydrothermal synthesis of highly stable MOF-808(Hf) for methane storage. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **8**, 17042–17053 (2020).
50. Fogg, D. E. & dos Santos, E. N. Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review. *Coordination Chemistry Reviews* **248**, 2365–2379 (2004).
51. Mochalov, S. S., Fedotov, A. N., Trofimova, E. v & Zefirov, N. S. Direct synthesis of ethers from aldehydes and ketones. One-pot reductive etherification of benzaldehydes, alkyl aryl ketones, and benzophenones. *Russian Journal of Organic Chemistry* **52**, 503–512 (2016).
52. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science* **7**, 866–880 (2016).
53. Nikolla, E., Román-Leshkov, Y., Moliner, M. & Davis, M. E. “One-Pot” Synthesis of 5-(Hydroxymethyl)furfural from Carbohydrates using Tin-Beta Zeolite. *ACS Catalysis* **1**, 408–410 (2011).
54. Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S. & Sabater, M. J. Heterogeneous Catalysis for Tandem Reactions. *ACS Catalysis* **4**, 870–891 (2014).
55. Corma, A., Navas, J. & Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chemical Reviews* **118**, 1410–1459 (2018).

56. Shimura, K., Kon, K., Hakim Siddiki, S. M. A. & Shimizu, K. Self-coupling of secondary alcohols by Ni/CeO₂ catalyst. *Applied Catalysis A: General* **462–463**, 137–142 (2013).
57. Shimizu, K., Imaiida, N., Kon, K., Hakim Siddiki, S. M. A. & Satsuma, A. Heterogeneous Ni Catalysts for N-Alkylation of Amines with Alcohols. *ACS Catalysis* **3**, 998–1005 (2013).
58. Xu, Q., Xie, Huamei, X., Zhang, E., Ma, X., Chen, J., Yu, X. & Li, H. Selective catalytic Hofmann N-alkylation of poor nucleophilic amines and amides with catalytic amounts of alkyl halides. *Green Chemistry*. **18**, 3940–3944 (2016).
59. Yang, F.-L., Wang, Y., Ni, Y., Gao, X., Song, B., Zhu, X. & Hao, X. An Efficient Homogenized Ruthenium(II) Pincer Complex for N-Monoalkylation of Amines with Alcohols. *European Journal of Organic Chemistry* **24**, 3481–3486 (2017).
60. Luo, N., Zhong, Y., Wen, H. & Luo, R. Cyclometalated Iridium Complex-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols via Borrowing Hydrogen in Aqueous Media. *ACS Omega* **5**, 27723–27732 (2020).
61. Gonzalez-Arellano, C., Yoshida, K., Luque, R. & Gai, P. L. Highly active and selective supported iron oxide nanoparticles in microwave-assisted N-alkylations of amines with alcohols. *Green Chemistry*. **12**, 1281–1287 (2010).
62. Wang, D., Guo, X., Wang, C., Wang, Y., Zhong, R., Zhu, X., Cai, L., Gao, Z. & Hou, X. An efficient and recyclable catalyst for N-Alkylation of amines and β -alkylation of secondary alcohols with primary alcohols: Sba-15 supported N-Heterocyclic carbene iridium complex. *Advanced Synthesis and Catalysis* **355**, 1117–1125 (2013).
63. Rasero-Almansa, A. M., Corma, A., Iglesias, M. & Sánchez, F. Design of a Bifunctional Ir–Zr Based Metal–Organic Framework Heterogeneous Catalyst for the N-Alkylation of Amines with Alcohols. *ChemCatChem* **6**, 1794–1800 (2014).
64. Patel, N. B., Vala, N., Shukla, A., Neogi, S. & Mishra, M. K. Borrowing hydrogen activity of NH₂-MIL-125 for N-alkylation of amines with alcohols under solvent and base free condition. *Catalysis Communications* **144**, 106085 (2020).
65. Rojas-Buzo, S., Concepción, P., Corma, A., Moliner, M. & Boronat, M. In-Situ -Generated Active Hf-hydride in Zeolites for the Tandem N-Alkylation of Amines with Benzyl Alcohol. *ACS Catalysis* **11**, 8049–8061 (2021).
66. Yang, G., Zhou, L. & Han, X. Lewis and Brønsted acidic sites in M⁴⁺-doped zeolites (M=Ti, Zr, Ge, Sn, Pb) as well as interactions with probe molecules: A DFT study. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **363–364**, 371–379 (2012).
67. Rojas-Buzo, S., Bohigues, B., Lopes, C. W., Meira, D. M., Boronat, M., Moliner, M. & Corma, A. Tailoring Lewis/Brønsted acid properties of MOF nodes via hydrothermal and solvothermal synthesis: simple approach with exceptional catalytic implications. *Chemical Science In Press*, (2021).
68. Van Velthoven, N., Henrion, M., Dallenés, J., Krajnc, A., Bugaev, A. L., Liu, P., Bals, S., Soldatov, A. V., Mali, G. & De Vos, D. E. S,O-Functionalized Metal-Organic

- Frameworks as Heterogeneous Single-Site Catalysts for the Oxidative Alkenylation of Arenes via C-H activation. *ACS Catalysis* **10**, 5077–5085 (2020).
69. 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).
70. 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 Chemistry* **20**, 3081–3091 (2018).
71. Villoria-del-Álamo, B., Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Zr-MOF-808 as Catalyst for Amide Esterification. *Chemistry - A European Journal* **27**, 4588–4598 (2021).
72. Rojas-Buzo, S., Corma, A., Boronat, M. & Moliner, M. Unraveling the reaction mechanism and active sites of metal-organic frameworks for glucose transformations in water: Experimental and theoretical studies. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **8**, 16143–16155 (2020).
73. Rojas-Buzo, S., García-García, P. & Corma, A. Zr-MOF-808@MCM-41 catalyzed phosgene-free synthesis of polyurethane precursors. *Catalysis Science and Technology* **9**, 146–156 (2019).
74. Tan, K., Jensen, S., Feng, L., Wang, H., Yuan, S., Ferreri, M., Kleslo, J. P., Rahman, R., Cure, J., Li, Jing., Zhou, H., Thonhauser, T. & Chabal, Y. J. Reactivity of Atomic Layer Deposition Precursors with OH/H₂O-Containing Metal Organic Framework Materials. *Chemistry of Materials* **31**, 2286–2295 (2019).
75. Forgan, R. S. Modulated self-assembly of metal-organic frameworks. *Chemical Science* **11**, 4546–4562 (2020).
76. Lázaro, I. A. A Comprehensive Thermogravimetric Analysis Multifaceted Method for the Exact Determination of the Composition of Multifunctional Metal-Organic Framework Materials. *European Journal of Inorganic Chemistry* **45**, 4284–4294 (2020).
77. Wen, Y., Zhang, J., Xu, Q., Wu, X. T. & Zhu, Q. L. Pore surface engineering of metal–organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Coordination Chemistry Reviews* **376**, 248–276 (2018).
78. Johnson, B. A. & Ott, S. Diagnosing surface: Versus bulk reactivity for molecular catalysis within metal-organic frameworks using a quantitative kinetic model. *Chemical Science* **11**, 7468–7478 (2020).
79. Bernard, P., Stelmachowski, P., Broś, P., Makowski, W. & Kotarba, A. Demonstration of the Influence of Specific Surface Area on Reaction Rate in Heterogeneous Catalysis. *Journal of Chemical Education* **98**, 935–940 (2021).
80. Alhamami, M., Doan, H. & Cheng, C. H. A review on breathing behaviors of metal-organic-frameworks (MOFs) for gas adsorption. *Materials* **7**, 3198–3250 (2014).

81. Feng, L., Wang, K. Y., Lv, X. L., Yan, T. H. & Zhou, H. C. Hierarchically porous metal-organic frameworks: Synthetic strategies and applications. *National Science Review* **7**, 1743–1758 (2020).
82. Hu, Z., Mahdi, E. M., Peng, Y., Qian, Y., Zhang, B., Yan, N., Yuan, D., Tan, J. & Zhao, D. Kinetically controlled synthesis of two-dimensional Zr/Hf metal-organic framework nanosheets via a modulated hydrothermal approach. *Journal of Materials Chemistry A* **5**, 8954–8963 (2017).
83. Hu, Z., Khurana, M., Seah, Y. H., Zhang, M., Guo, Z. & Zhao, D. Ionized Zr-MOFs for highly efficient post-combustion CO₂ capture. *Chemical Engineering Science* **124**, 61–69 (2015).
84. Mouarrawis, V., Plessius, R., Van der Vlugt, J. I. & Reek, J. N. H. Confinement effects in catalysis using well-defined materials and cages. *Frontiers in Chemistry* **6**, 1–20 (2018).
85. di Iorio, J. R., Johnson, B. A. & Román-Leshkov, Y. Ordered hydrogen-bonded alcohol networks confined in lewis acid zeolites accelerate transfer hydrogenation turnover rates. *Journal of the American Chemical Society* **142**, 19379–19392 (2020).
86. Yi, C. S., Zeczycki, T. N. & Guzei, I. A. Highly cooperative tetrametallic ruthenium- μ -Oxo- μ -hydroxo catalyst for the alcohol oxidation reaction. *Organometallics* **25**, 1047–1051 (2006).
87. Lan, X. B., Ye, Z., Yang, C., Li, W., Liu, J., Huang, M., Liu, Y. & Ke, Z. Tungsten-Catalyzed Direct N-Alkylation of Anilines with Alcohols. *ChemSusChem* **14**, 860–865 (2021).
88. Ma, X., Su, C. & Xu, Q. N-Alkylation by Hydrogen Autotransfer Reactions. *Topics in Current Chemistry* **374**, 1–74 (2016).