

# [01] INTRODUCCIÓN

En 1987 se completó el informe de la Comisión Mundial del Medio Ambiente y Desarrollo (World Commission on Environmental and Development, WCED), también denominado informe de Brundtland<sup>1</sup> donde se introdujo el concepto de *desarrollo sostenible* como “aquel que satisface las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para satisfacer las suyas propias”. El objetivo esencial de este modelo de desarrollo es elevar la calidad de vida mediante la maximización a largo plazo del potencial productivo de los ecosistemas, a través de tecnologías adecuadas a estos fines. El informe Brundtland puede ser considerado como el punto de partida de las discusiones sobre el desarrollo sostenible, constituyendo así, un cambio político importante.

## 1.1 QUÍMICA VERDE

La preocupación por las cuestiones ambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque dentro de la química, que tiene como objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación. Es lo que se denomina Química Verde. Esto supone un paso mucho más allá de lo que sería el mero hecho de un correcto tratamiento de residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse, sino algo mucho más importante: evitar la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y recursos.

La Química Verde o Química Sostenible<sup>2-7</sup> se ocupa, en definitiva, del diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas.

La Química Sostenible presenta una serie de ventajas entre las que cabe destacar que es:

- Lógica desde el punto de vista científico.
- Más segura que los procesos convencionales.
- De menor coste.
- Compatible con un desarrollo sostenible.

El diseño de productos y procesos medioambientalmente benignos debe guiarse con los 12 principios de la Química Verde que se resumen en el Esquema 1.1.

- 1. Prevención:** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez formado.
- 2. Economía atómica:** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
- 3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4. Generar productos eficaces pero no tóxicos:** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5. Reducir el uso de sustancias auxiliares:** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.
- 6. Disminuir el consumo energético:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiental.
- 7. Utilización de materias primas renovables:** La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8. Evitar la derivatización innecesaria:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
- 9. Potenciación de la catálisis:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.
- 10. Generar productos biodegradables:** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino, que se transformen en productos de degradación inocuos.
- 11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en el tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
- 12. Minimizar el potencial de accidentes químicos:** Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

**Esquema.1.1:** Los 12 principios de la Química Verde.

Desde su inicio conceptual en 1991, la Química Verde ha crecido a nivel internacional de un modo sostenido, con la creación a nivel nacional e internacional de organismos, redes, instituciones, revistas y programas educativos relacionados con la misma.

En 1993 en Estados Unidos se creó el "U.S. Green Chemistry Program" que ha sido la base del mayor número de actividades en Estados Unidos como la Conferencia anual "Green Chemistry and Engineering Conference" y la creación del "Green Chemistry Institute" con el objetivo de promover la investigación, educación y expansión de la Química Verde.

En Italia, Reino Unido, Japón, Australia, etc., también se han creado instituciones para el desarrollo de la Química Sostenible. Asimismo la "Royal Society of Chemistry" (RSC) lanzó en 1999 la revista de investigación "Green Chemistry" que recientemente ha alcanzado índices de impacto superiores a los de la mayor parte de las revistas de la RSC. En Italia se ha creado un consorcio interuniversitario (INCA) donde la Química Verde es uno de sus temas centrales.

En nuestro país el trabajo en el campo de la Química Sostenible ha sido disperso centrándose en diversas iniciativas de los planes nacionales de investigación donde la Química Sostenible se encontraba dentro de subprogramas como el de Biotecnología medio ambiental, desarrollo de polímeros biodegradables o de origen natural, dentro del programa de Nuevos Materiales, el desarrollo de nuevos catalizadores más selectivos dentro del programa de Química Industrial o del de Tecnología Química etc.

Por otro lado las leyes de la Unión Europea (UE) para la protección del medio ambiente están obligando a las empresas europeas en general, y a las españolas en particular, a desarrollar procesos más respetuosos con el medio ambiente. La potenciación de los objetivos de la Química Sostenible por parte de la UE viene marcada por la introducción continuada del concepto de desarrollo sostenible en todos los apartados considerados dentro del FP6 ("Sixth Framework Programme for Research and Technological Development") como un objetivo estratégico básico para Europa. Todos los subprogramas en los que está involucrada la Química en el FP6 consideran la necesidad de desarrollar tecnologías sostenibles. Un hito significativo a este respecto lo representa la creación de la Plataforma Tecnológica de Química Sostenible a nivel europeo, como una de las grandes Plataformas Tecnológicas e Industriales que se han posicionado de cara al FP7 y al desarrollo de los próximos años.

La industria Química española, una de las más importantes a nivel europeo en algunos campos como el de la fabricación de intermedios, se ha posicionado

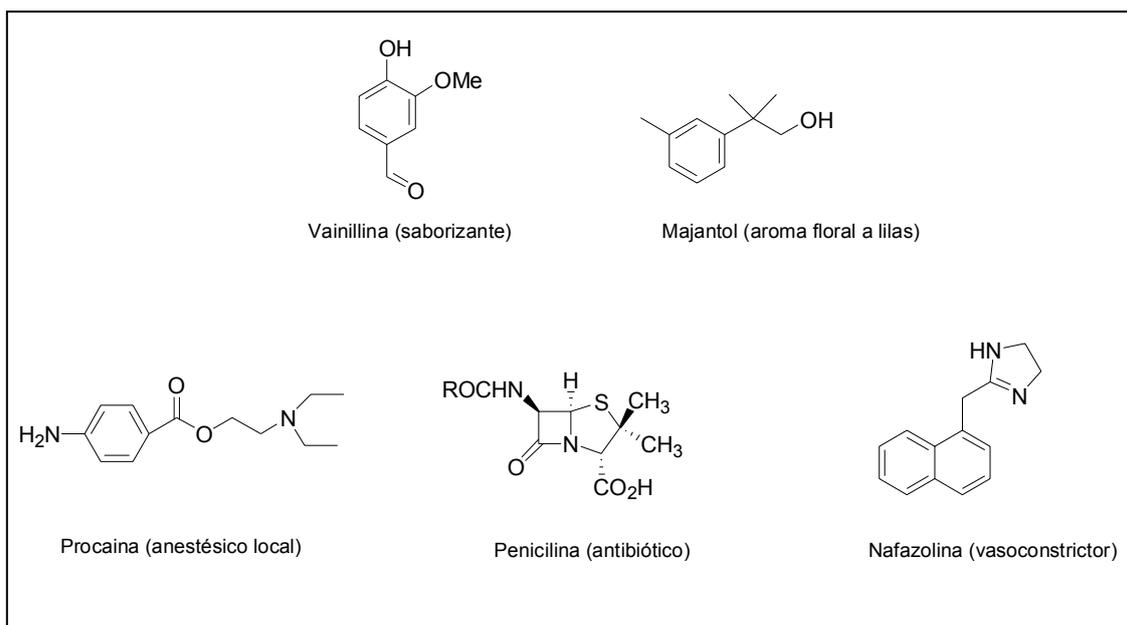
adecuadamente en este contexto, participando en la creación de la correspondiente Plataforma Española de Química Sostenible que en la actualidad se encuentra ya trabajando en dos subplataformas como son la de biotecnología y la de reacciones y procesos.

## 1.2 QUÍMICA FINA

Desde 1980, muchas industrias químicas del mundo han orientado su investigación hacia productos más especializados con alto valor añadido: los productos de Química Fina.<sup>8-10</sup> Es difícil definir de forma exacta lo que se entiende por Química Fina. Si lo definimos en base a las características comunes que presentan este tipo de compuestos, podemos decir que son compuestos orgánicos con estructuras complejas, polifuncionales, que pueden contener heteroátomos (O, S, N, P etc.) produciéndose en volúmenes limitados 20-400 Tm/año (Esquema 1.2).

Los productos de Química Fina pueden englobarse en diferentes sectores de la industria química, como por ejemplo:

- Pinturas
- Aromas, perfumes e ingredientes para cosméticos
- Antioxidantes e inhibidores de la corrosión
- Pesticidas
- Colorantes y pigmentos
- Tensoactivos
- Fármacos
- Intermedios y productos de reacción
- Aditivos alimentarios



**Esquema 1.2:** Ejemplos de compuestos de la industria de Química Fina.

Comparativamente, los productos de Química Fina difieren considerablemente de aquellos producidos a gran escala, no sólo en sus precios relativos en el mercado o en el nivel de producción. Así por ejemplo, los tiempos de vida media en el mercado suelen ser relativamente cortos para los primeros mientras que los productos a gran escala presentan una media entre 20 y 50 años.<sup>1,11</sup> Sin embargo, tanto los tiempos como el coste total de la investigación y desarrollo para los productos de Química Fina suelen ser bastante menores, lo cual les otorga una gran ventaja competitiva (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1:** Tabla comparativa de productos de Química Fina frente a productos a gran escala.

	Productos de Química Fina	Productos a gran escala
Producción anual (Tm)	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>
Precio (\$/Kg)	10-100	1-10
Tiempo de I+D (años)	0-6	5-10
Ganancias (Millón \$)	1-100	50-500

En realidad el alto valor añadido no es debido a la tecnología requerida, sino a una síntesis compleja de este tipo de productos por la coexistencia de varios grupos funcionales, y la necesidad de obtener productos con alta quimio-, regio-, e incluso estereoselectividades. Como consecuencia, la selectividad de cada etapa y la selectividad final de un producto son determinantes. Por lo general, y dados los altos puntos de ebullición y la limitada estabilidad térmica de este tipo de compuestos, se prefieren reacciones en fase líquida y a temperaturas moderadas. Por otro lado, y a diferencia de los productos a gran escala que utilizan procesos en continuo, los

procesos de Química Fina suelen ser discontinuos (reactores en “batch”) y con carácter multioperacional (Tabla 1.2).<sup>12</sup>

**Tabla 1.2:** Principales características de la industria de la Química Fina.

Moléculas	Procesos	Requerimientos catalíticos
Relativamente complejas	Varias etapas	Alta selectividad
Varios grupos funcionales	Reacciones orgánicas clásicas	Utilizables en diferentes reacciones
Estabilidad térmica limitada	Reactores en batch y en disolución	Actividad a bajas temperaturas
Corto tiempo de desarrollo	Equipos multipropósito	Tecnología sencilla

En la Tabla 1.3 se compara el volumen de residuos generados a partir de un Kg de producto formado (factor E)<sup>13</sup> para diversos tipos de industria, observándose que muy al contrario de la opinión generalizada, las industrias farmacéuticas y de Química Fina son las que relativamente más productos secundarios generan. Los valores tan significativos del factor E en este tipo de procesos son debidos a la necesidad de varios (no siempre con rendimientos cuantitativos) pasos de síntesis, y principalmente al uso de un exceso de reactivos, y a las etapas de neutralización necesarias para el aislamiento del producto final.

**Tabla 1.3:** El factor E en las diversas industrias químicas.

Industria	Volumen de Producción (Toneladas)	Factor E (Kg subproductos / Kg producto)
Refinería	$10^6$ - $10^8$	~ 0.1
Productos a gran escala	$10^4$ - $10^6$	1-5
Química Fina	$10^2$ - $10^4$	5-50
Farmacéutica	$10$ - $10^3$	25-100

En este sentido no sólo es importante considerar la cantidad de subproductos generados, sino también el tipo, naturaleza y grado de toxicidad de los reactivos que se utilizan y de los desechos finales, teniendo en cuenta que las legislaciones vigentes en países desarrollados son muy exigentes en lo relacionado al vertido de efluentes residuos sólidos, transporte, almacenamiento y uso de reactivos peligrosos y nocivos para el hombre y el medio ambiente. Con este fin, normalmente se utiliza un factor medioambiental EQ en muchos casos traducidos como ECU,<sup>14</sup> (Ecuación 1.1) que es el factor E multiplicado por un valor arbitrario Q que gradúa la agresividad hacia el medio ambiente del reactivo. Así por ejemplo, si se le asigna un valor de Q de 1 al NaCl, entonces las sales de cromo pueden tener un valor Q = 100.

$$EQ = (\text{Kg residuo/ Kg producto}) * Q \text{ (grado de agresividad medioambiental)}$$

**Ecuación 1.1:** Formula del factor medioambiental EQ

Otro concepto a tener en cuenta es el denominado ahorro atómico,<sup>13</sup> que ofrece una idea cuantitativa respecto a la cantidad de átomos introducidos como reactivos que realmente son utilizados en la reacción química (Ecuación 1.2).

$$\text{Ahorro atómico} = \frac{\text{PM del producto deseado}}{\sum \text{PM de todos los productos}}$$

**Ecuación 1.2:** Fórmula del ahorro atómico

### 1.3 CATÁLISIS HETEROGÉNEA EN LA INDUSTRIA DE LA QUÍMICA FINA

Aproximadamente el 95% de los catalizadores heterogéneos empleados en la industria son usados para procesos petroquímicos o de refinería y sólo un 3-5% en la industria de la Química Fina.<sup>15</sup> En los últimos 20 años han aumentado mucho las regulaciones medioambientales y con ello la necesidad de planteamientos alternativos en las distintas tecnologías industriales, como por ejemplo el desarrollo de nuevos catalizadores, más eficientes y más selectivos.<sup>16</sup>

En la producción de intermedios orgánicos y productos de Química Fina la mayoría de industrias utilizan catalizadores homogéneos en proporciones estequiométricas.

En el caso la catálisis homogénea, en particular en las reacciones de oxidación, se forman subproductos así como sales, generando gran cantidad de productos de desecho.

Con respecto a los catalizadores homogéneos presentan numerosas desventajas, como son:

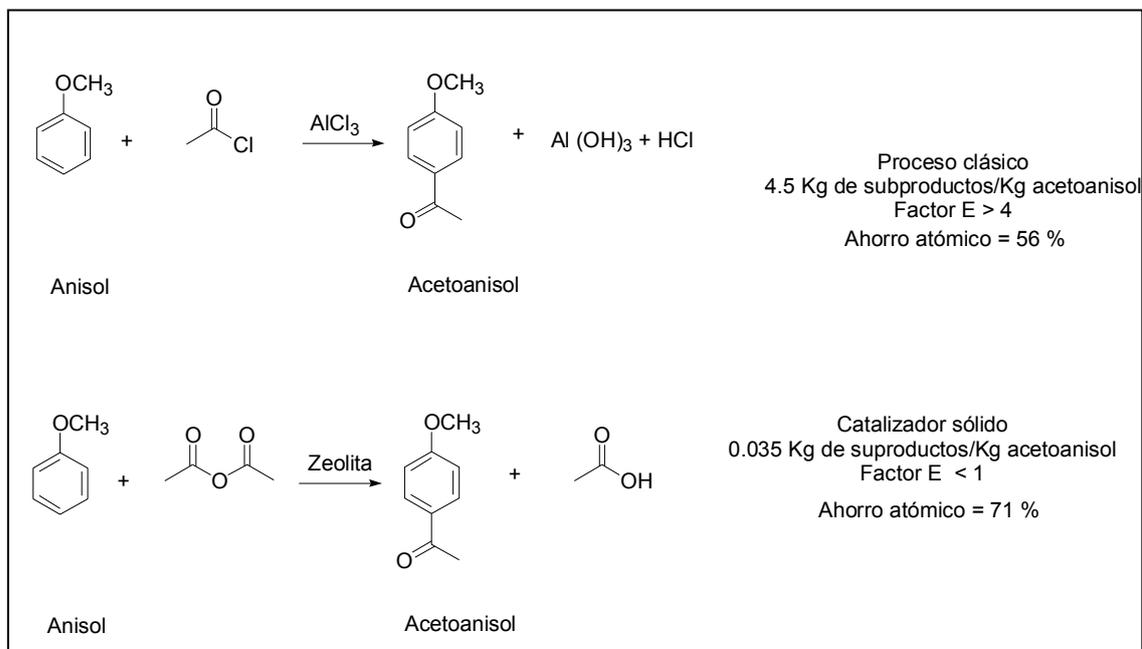
- Problemas indeseables con la corrosión de tubos, reactores, etc.
- Necesidad de neutralizar el catalizador en exceso con la consecuente formación de sales, y los problemas derivados de la generación de más productos de desecho.
- Dificultad para reciclar el catalizador.

En este contexto, las oportunidades que ofrecen los catalizadores heterogéneos<sup>12,17-19</sup> como sustitutos de ácidos o bases tipo Brönsted o Lewis (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, NaOH, etc.) son únicas, puesto que además de la posibilidad de diseñar un

catalizador ajustado a las demandas de una reacción concreta (control del número de centros activos, distribución de fuerza ácida o básica y selectividad de forma) presentan numerosas ventajas para la industria química entre las que cabe destacar:

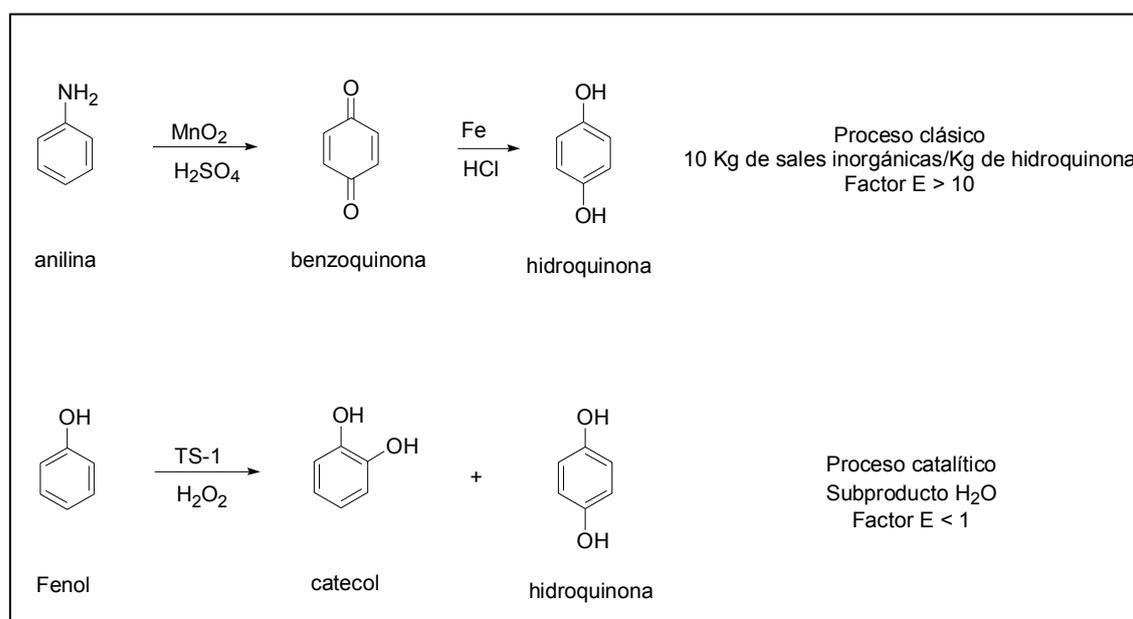
- un manejo cómodo y seguro, sin problemas de corrosión.
- una fácil separación, recuperación y posible reuso o regeneración (debido a la elevada estabilidad térmica de las zeolitas que permite regenerarlas por una sencilla calcinación a altas temperaturas en presencia de aire).
- ausencia de vertidos contaminantes con el consiguiente respeto al medio ambiente.

Por todo ello, en los últimos años se viene trabajando intensamente en el desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos que permitan su utilización en procesos de Química Fina. Así por ejemplo, la obtención de acetoanisol, importante intermedio para otros productos de Química Fina como PARSOL 1789<sup>®</sup> o 2-metoxi-acetil-naftaleno, se llevaba a cabo en fase líquida en diclorometano y usando  $\text{AlCl}_3$ , con la producción de 4500 kg de sales inorgánicas por tonelada de producto. Actualmente Rhodia produce con un mejor rendimiento atómico solo 35 Kg /Tm de subproducto (ácido acético) en un proceso catalítico con reactor de lecho fijo y sin disolvente, utilizando como ácido de Lewis un catalizador de tipo zeolítico<sup>20</sup> (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3:** Procesos para la obtención de acetoanisol.

Otro ejemplo, lo constituye la obtención de hidroquinona (Esquema 1.4), proceso que normalmente se lleva a cabo en las tres etapas finales mediante oxidación de anilina con  $\text{MnO}_2$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , y posterior reducción del producto intermedio con  $\text{Fe}/\text{HCl}$  para dar hidroquinona (proceso Eastman)<sup>21</sup> con un enorme gasto atómico y bajos rendimientos. La alternativa catalítica propuesta por los investigadores de Enichem ha consistido en oxidar el fenol en presencia del catalizador Ti-Silicalita (TS-1) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante para dar lugar a la correspondiente hidroquinona.<sup>22,23</sup> Mediante este proceso se aprecia un considerable ahorro atómico y prácticamente ningún subproducto, con rendimientos cercanos al 30% mejores que los obtenidos por los desarrollados por Rhône-Poulenc<sup>24</sup> y Brichima,<sup>25</sup> y con relaciones catecol/hidroquinona entre 0.5 y 1.3.<sup>17</sup>



**Esquema 1.4:** Procesos alternativos para la producción de hidroquinona.

En la presente tesis doctoral, se describirán las posibilidades ofrecidas por los distintos catalizadores heterogéneos para la obtención de productos de Química Fina en el campo de los aromas y fragancias, de la industria alimentaria y farmacéutica. En este trabajo se emplearán tanto catalizadores de oxidación como básicos que pasaremos a describir a continuación.

## 1.4 CATALIZADORES SÓLIDOS

### 1.4.1 CATALIZADORES ÁCIDOS HETEROGÉNEOS

#### 1.4.1.1 ZEOLITAS

Los catalizadores ácidos líquidos de distinta fuerza ácida pueden ser sustituidos por catalizadores ácidos sólidos en los que la densidad y fuerza de los centros activos puede ser, en determinados casos, controlada. De entre los distintos catalizadores sólidos se pueden citar las zeolitas. Éstas resultan ser especialmente interesantes, ya que ofrecen la posibilidad de controlar su composición química y, por lo tanto, su acidez y sus características de tamices moleculares.

Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos de composición variable. Su estructura primaria está compuesta por átomos de silicio y aluminio rodeados por cuatro átomos de oxígeno, formando tetraedros que comparten sus vértices.<sup>26-28</sup> Estas unidades tetraédricas constituyen las unidades estructurales primarias que, al unirse, adoptan la forma de distintos poliedros formando así las unidades estructurales secundarias o SBU's (Secondary Building Units),<sup>29</sup> cuya combinación puede dar lugar a una gran variedad de estructuras zeolíticas diferentes. La secuencia regular de estos tetraedros determina canales y cavidades denominados microporos, definiendo diferentes estructuras mono o multi-dimensionales de alta superficie. La existencia de estos vacíos interiores proporciona a estos sólidos una gran superficie total, generalmente, al menos un orden de magnitud mayor que la superficie externa de la partícula.

La sustitución isomórfica de un átomo de silicio por un átomo de aluminio crea un exceso de carga negativa en la red que está compensado por la presencia de cationes en el espacio intracrystalino.

La composición química de una zeolita se puede representar mediante la fórmula general  $M_{x/n}^{n+}(Al_xSiO_{2(x+y)})^x \cdot zH_2O$ , donde M representa cationes, en general metálicos del grupo de los alcalinos o alcalinos-térreos u orgánicos, tal como  $NH_4^+$ . La relación y/x puede estar comprendida entre 2 e infinito.<sup>30</sup>

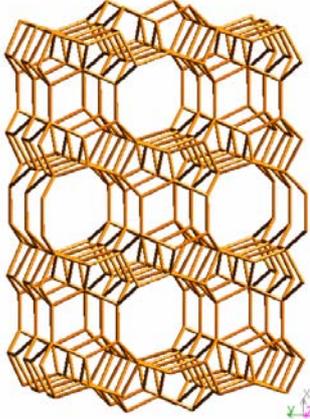
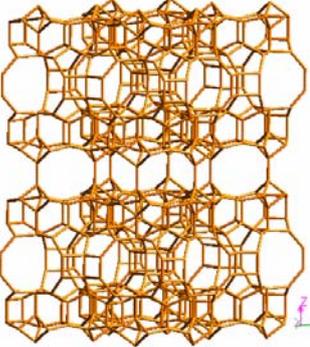
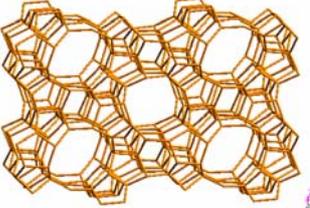
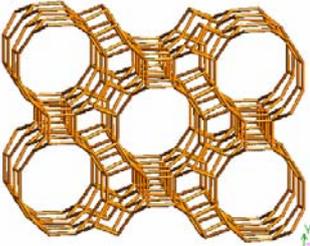
La microporosidad de estos sólidos es abierta y la estructura permite la transferencia de materia entre el espacio intracrystalino y el medio que lo rodea, dependiendo evidentemente del tamaño del reactivo y de las dimensiones de los microporos. Este hecho asociado a la posibilidad de generar centros activos en el interior de los canales y cavidades, ha originado el uso de términos como tamices moleculares y reactores microscópicos<sup>31,32</sup> que expresan la relación entre la red cristalina del silicato y la molécula huésped.

Aunque este tipo de silicato se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre y son conocidas más de 50 zeolitas naturales, la mayor parte de las estructuras conocidas han sido obtenidas mediante síntesis en el laboratorio. La clasificación más común de estos materiales se basa en criterios cristalográficos y fundamentalmente en la estructura de la celda unidad.<sup>33</sup> Otra clasificación, más apropiada en nuestro caso, tiene en cuenta el tamaño de los microporos y su topología. Así, podemos clasificar las zeolitas como mono, di o tridireccionales y de poro pequeño, medio, grande o extragrande. Únicamente, las zeolitas de poro medio o superior permiten la incorporación de moléculas orgánicas con interés en procesos de Química Fina.

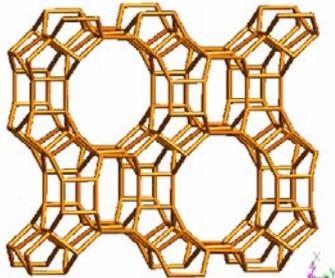
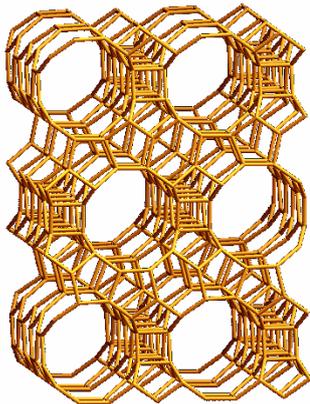
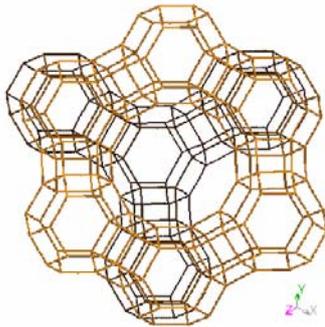
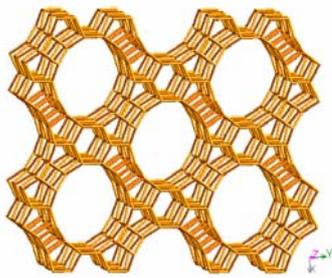
#### **1.4.1.1.1 Tipos de zeolitas**

Según la secuencia regular de los silicatos, las zeolitas ofrecen diferentes tamaños de poros y son uni o multidireccionales. En la Tabla 1.4 se presentan diferentes zeolitas de poro medio, grande y extragrande que pueden ser de interés en procesos de Química Fina.

**Tabla 1.4:** Clasificación de las zeolitas según el tamaño de poro y su topología.

Tipo de poro	Tamaño de poro Å	n° átomos de Oxígeno	Dirección canal	Ejemplos	Vista en 3D
Medio	4.8*3.5 [010]	8	2	Ferrierita	
	5.4*4.2 [001]	10			
Medio	4.1*5.5 [001]	10	3	MCM-22	
	7.1*18 [001]	12			
Medio	5.6*5.3 [010]	10	2	ZSM-5	
	5.1*5.5 [100]	10			
Medio	5.1*4.5 [010]	10	3	SSZ-33	
	6.4*7.0 [001]	12			
	7.0*5.9 [100]	12			

---

Grande	6.5*7.0 [001]	12	1	Mordenita	
	5.7*5.6 [001]	10			
Grande	7.6*6.4 [100]	12	3	Beta	
	5.6*5.6 [001]	12			
Grande	7.4*7.4 [111]	12	3	Y	
Grande	8.2*8.1 [010]	14	1	UTD-1	

---

#### 1.4.1.1.2 Composición

##### Relación Si/Al

La composición química de las zeolitas puede variarse modificando la composición de la red, introduciendo iones tales como Al, B, Ga, Fe, Sn, Ge etc. Desde el punto de vista de la acidez y de la estabilidad de la red, resultan especialmente interesantes las zeolitas de Si y Al. En algunas estructuras, el contenido de Al puede ser regulado en un amplio rango por síntesis directa, tal es el caso de las zeolitas Beta o ZSM-5. En otros casos, como por ejemplo en la faujasita y mordenita, la estructura cristalina cristaliza únicamente en un rango estrecho y bajo de relaciones Si/Al del gel de síntesis. En estos casos, hay que recurrir a tratamientos post-síntesis con el fin de obtener muestras con alta relación Si/Al. Para ello, se realiza una extracción de Al de la red<sup>34</sup> (tratamiento ácido, vapor, EDTA) o una extracción de Al con un aporte simultáneo de silicio ( $\text{SiCl}_4$  ó  $\text{SiF}_6[\text{NH}_4]_2$ ).

##### Naturaleza del catión

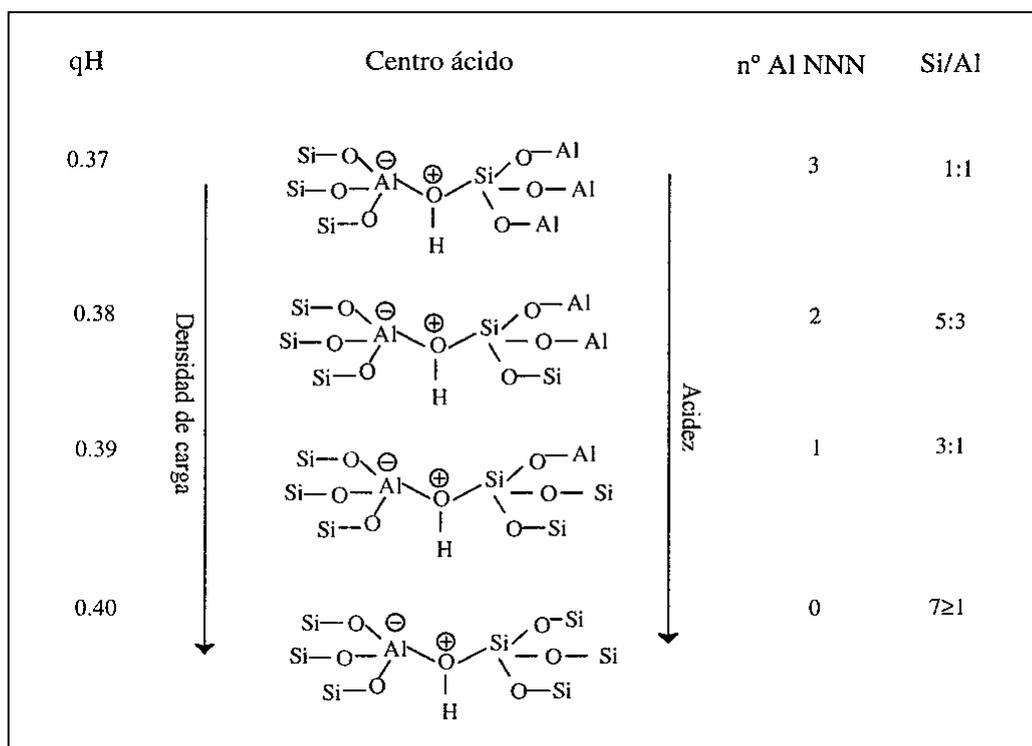
La naturaleza iónica del enlace formado entre el catión de compensación y la red, permite el intercambio de éste por otro catión orgánico o inorgánico sin que la estructura cristalina sea alterada. Un ejemplo relevante es el intercambio de iones alcalinos ( $\text{Na}^+$ ) por  $\text{NH}_4^+$ , que tras la calcinación de la zeolita da lugar a la eliminación de  $\text{NH}_3$  y la formación de  $\text{H}^+$  ligados a la estructura, obteniéndose, de esta forma, una zeolita que posee propiedades ácidas.

##### Influencia de la relación Si/Al

La relación Si/Al en una zeolita determina el contenido de cargas negativas en la red y, por lo tanto, de cationes. Además, la densidad de átomos de Al en el interior de los microporos define una mayor o menor polaridad de los espacios interiores permitiendo, de esta manera, controlar la hidrofobicidad-hidrofilicidad del material. En general, la hidrofobicidad aumenta a medida que disminuye el contenido de Al en la red. Al igual que se ha establecido la estabilidad térmica y química aumentan con la desaluminización.

La acidez de las zeolitas, tanto de tipo Lewis como Brønsted, ha sido ampliamente estudiada. Los métodos más usados para su caracterización se basan en el espectro infrarrojo de la adsorción de piridina<sup>35</sup> sobre cada tipo de centro. Estos métodos dan información acerca de la naturaleza, densidad, localización y entorno de estos centros ácidos.

La composición química alrededor de un centro ácido asociado a los Al de la red es uno de los factores que más afectan a la fortaleza de los mismos. Los centros ácidos Brönsted están asociados a los protones que pertenecen a estructuras puente Al(OH)Si, y la fuerza ácida de cada uno de ellos depende de la composición de las sucesivas esferas de coordinación.<sup>36</sup> Mediante cálculos teóricos se predice una variación en la densidad de carga del protón en función del número de Al en la segunda esfera<sup>37</sup> (Figura 1.1), lo cual indicaría que la fuerza ácida de un centro activo aumenta al disminuir el número de Al presentes en su segunda esfera de coordinación (NNN).<sup>38</sup>

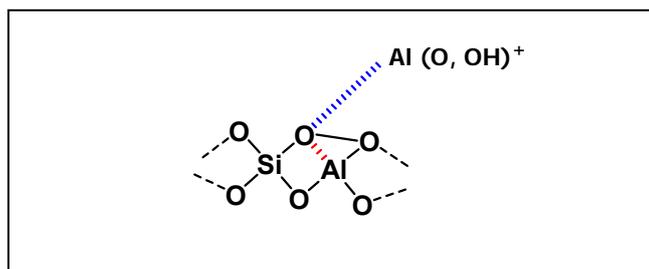


**Figura 1.1:** Variación de la densidad de carga del protón en función del número de Al NNN.

E

Estos cálculos explicarían la estrecha relación existente entre la relación Si/Al de la muestra y la distribución de fuerza ácida medida experimentalmente. Así, una disminución de Al de red produce materiales con un menor número de centros ácidos totales pero de mayor fuerza ácida.

Además de la acidez tipo Brönsted, las zeolitas poseen acidez tipo Lewis debida a la presencia de Al extrarred en forma de polialuminatos oligoméricos, los cuales se forman por desaluminización de la zeolita mediante un tratamiento térmico o químico. Estas especies de aluminio extrarred (EFAL) pueden influir en la fuerza ácida de los centros Brönsted.<sup>39-41</sup> El EFAL puede aumentar la fuerza ácida de los centros Brönsted asociados al aluminio de red por efectos de polarización (Figura 1.2).



**Figura 1.2** Efectos de polarización del EFAL sobre los centros tipo Brønsted.

Existen diferentes tipos de EFAL en función del tratamiento térmico al que haya sido sometida la zeolita. Así, tratamientos hidrotérmicos suaves,  $T < 600\text{ }^{\circ}\text{C}$ , producen especies EFAL catiónicas poco polimerizadas y, por lo tanto, con acidez Lewis responsable del aumento de la acidez Brønsted de algunos grupos hidroxilos puente. Estas especies ocupan las entradas de los canales y de los poros, pudiendo, en algunos casos, dificultar la accesibilidad de los reactivos a los centros activos y, por consiguiente, disminuir la velocidad de difusión y de aproximación de los mismos a los centros activos.

#### 1.4.1.1.3 Utilizaciones

Las zeolitas tienen un gran interés industrial y sus aplicaciones pueden agruparse, atendiendo a la función que desarrollan, en tres categorías: como adsorbentes, como intercambiadores iónicos o como catalizadores heterogéneos. Recientemente, se están encontrando nuevas aplicaciones en el campo de la fotónica y electrónica. La estabilidad térmica de las estructuras cristalinas permite la aplicación de zeolitas como catalizadores en procesos que se lleven a cabo a altas temperaturas, como es el caso del craqueo catalítico<sup>42</sup> permitiendo, además, su regeneración bajo severas condiciones hidrotérmicas.

#### Tamiz molecular

Debido a la variedad en el tamaño de sus canales y a sus propiedades hidrófobas/hidrófilas, las zeolitas se emplean como “tamices moleculares” para la adsorción física de compuestos en el secado de gases y disolventes, en la separación de los componentes del aire, en la extracción de compuestos sulfurados del gas natural o del petróleo, en la separación de hidrocarburos lineales y ramificados, así como en la separación de isómeros de la fracción  $C_8$  en alquil aromáticos.

### Intercambiadores iónicos

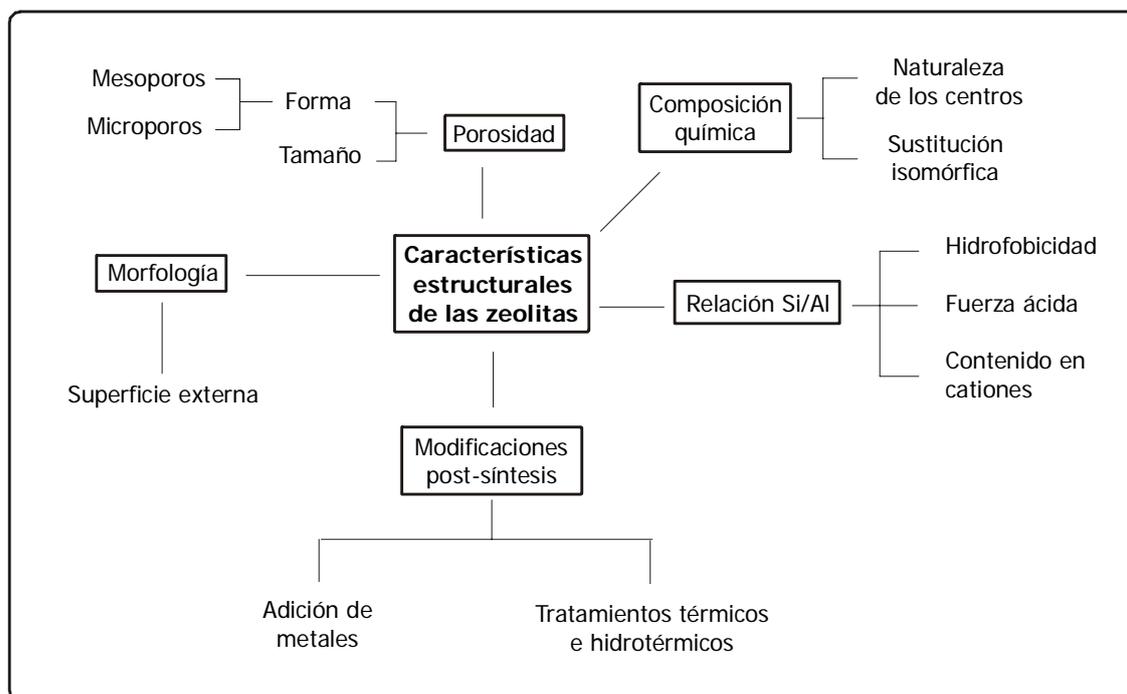
Las aplicaciones más importantes de las zeolitas como intercambiadores iónicos se dan como aditivos de detergentes en sustitución de los polifosfatos como intercambiadores de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , en la extracción de  $\text{NH}_4^+$  en aguas residuales por intercambio iónico y en la captura de iones radioactivos presentes en aguas de enfriamiento de centrales nucleares.

### Catalizadores heterogéneos

Actualmente, una de las aplicaciones más importantes de las zeolitas es su uso como catalizadores ácidos heterogéneos. La presencia de protones como cationes de intercambio puede llegar a convertir a las zeolitas en sólidos con elevada acidez a temperaturas elevadas.

Los dos factores más importantes que controlan la actividad catalítica de la zeolita como catalizadores ácidos son la relación Si/Al y la estructura cristalina (Figura 1.3) logrando a través de éstas controlar el número total de centros ácidos, su naturaleza y su fuerza ácida asociada. Por consiguiente, dependiendo de la fuerza ácida requerida en una reacción determinada, podrá diseñarse una estructura cristalina con unas composiciones de Al de red y extrared adecuadas que optimicen las propiedades de la zeolita en su función como catalizador.

La estructura cristalina, que también influye sobre la fuerza ácida de los distintos centros activos, tiene además un papel importante en el comportamiento catalítico de la zeolita como consecuencia de la denominada "selectividad de forma". Así, el diámetro de los poros, la forma y las dimensiones del espacio confinado alrededor de los centros activos pueden introducir selectividad respecto a la difusión, a la adsorción, a la formación del estado de transición y, por lo tanto, respecto al producto final de una reacción. Como ejemplo se puede citar la obtención selectiva de p-xileno por metilación de tolueno catalizada por la zeolita ZSM5.<sup>43-45</sup>



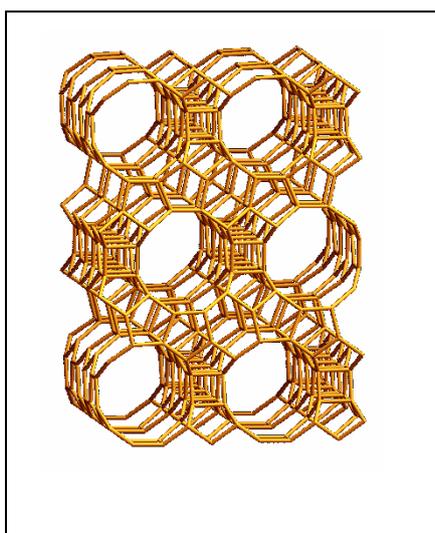
**Figura 1.3:** Características estructurales y propiedades asociadas de las zeolitas.

Desde el punto de vista de las propiedades texturales, el tamaño de cristal tiene un papel fundamental en la difusión de los productos. Así, la síntesis de la zeolita Y con tamaño de cristal pequeño permitió modificar la selectividad en procesos de craqueo catalítico en lecho fluidizado (FCC), ya que al disminuir las limitaciones difusionales de productos intermedios de craqueo, la producción de gasolina y olefinas aumenta.<sup>46</sup> La utilización de las zeolitas como catalizadores heterogéneos ácidos se ha desarrollado considerablemente en los últimos años y, de hecho, estos materiales han reemplazado completamente a otros catalizadores ácidos convencionales en procesos multi-toneladas de la industria petroquímica<sup>47</sup> como el FCC, isomerización de xilenos y alquilación de benceno y derivados. Comparativamente, la implantación de las zeolitas como catalizadores heterogéneos en procesos de química y Química Fina como ya hemos comentado anteriormente es escasa. Estos procesos se llevan a cabo, en muchos casos, en fase líquida y a temperaturas moderadas.<sup>48-52</sup> Sin embargo, desde el punto de vista de la generalización del uso de las zeolitas como catalizadores, existe siempre una limitación en cuanto a las dimensiones de los substratos orgánicos que pueden difundir por el interior de los microporos de las zeolitas convencionales.<sup>33,53</sup>

#### 1.4.1.1.4 Zeolita Beta

La zeolita Beta es un material microporoso de gran interés en catálisis puesto que presenta una alta relación Si/Al. Está constituida por un sistema tridireccional de canales de tamaño de poro grande, y es capaz de generar centros ácidos muy fuertes. La sustitución de Si o Al por otros átomos da lugar a materiales con propiedades de interés. Esta fue la primera zeolita de alta relación Si/Al que se obtuvo cuando se empezaron a utilizar cationes orgánicos en la síntesis de zeolitas.<sup>54</sup> El material descrito en la patente original se obtiene empleando tetraetilamonio, cationes alcalinos y la relación Si/Al en el sólido varía entre 5 y 100. En los últimos años se ha avanzado mucho en la síntesis de esta zeolita, se ha sobrepasado el límite superior de relación Si/Al y se han incorporado otros átomos distintos de Si/Al como veremos más adelante.

Los resultados de capacidad de adsorción, volumen de poro y comportamiento catalítico obtenidos inicialmente indicaban que se trataba de una zeolita con una estructura muy abierta. Sin embargo, el difractograma de rayos x mostraba la presencia de picos anchos y estrechos, lo que indicaba un alto grado de desorden. Debido a esto y a la falta de monocristales grandes no se pudo determinar la estructura de la zeolita hasta 20 años después de haberse sintetizado por primera vez. La determinación de la estructura se llevó a cabo utilizando microscopía electrónica de alta resolución, difracción de rayos x, difracción de electrones y programas de simulación por dos equipos distintos casi simultáneamente.<sup>55,56</sup>

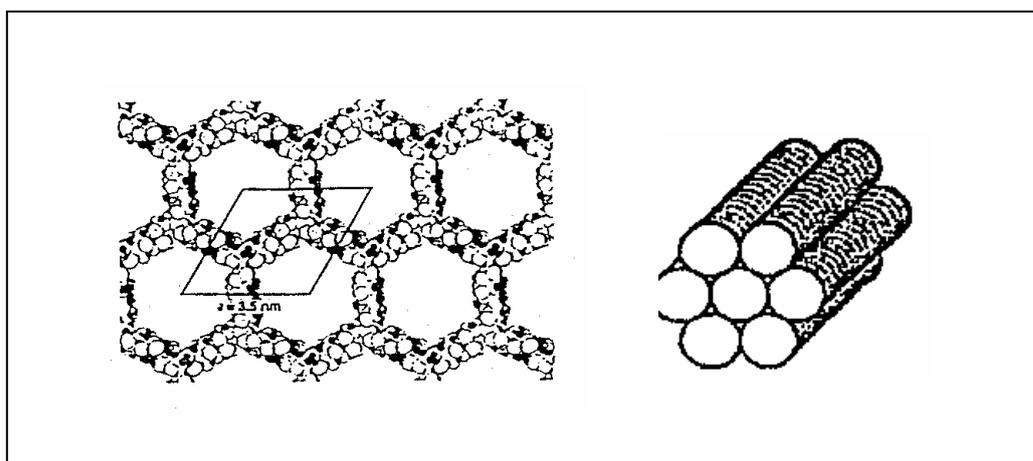


**Figura.1.4:** Estructura de la zeolita Beta

### 1.4.1.2 MATERIALES MESOPOROSOS

La necesidad de disponer de nuevos materiales de mayor tamaño de poro, ha promovido una intensa labor de investigación dirigida a la búsqueda de nuevos materiales con un diámetro mayor de poro y, por consiguiente, con mayor accesibilidad hacia los centros activos para los reactivos de interés en Química Fina. En los años ochenta, se sintetizaron materiales de poro grande pero térmicamente inestables, ya que a bajas temperaturas (<200 °C) provocaban el colapsamiento y transformación hacia zeotipos de menor tamaño de poro. Sin embargo, en la década de los noventa, una nueva serie de materiales mesoporosos ha despertado un enorme interés, destacando entre ellos la MCM-41<sup>57-59</sup> y la Sílice-Alúmina mesoporosa, SAM.<sup>60</sup> Estos materiales ofrecen una gran estabilidad térmica, una relación Si/Al que puede ser controlada por síntesis y, además, permiten la posibilidad de ajustar el diámetro de sus canales a un valor entre 20-100 Å.

Estos materiales mesoporosos ordenados han supuesto un avance significativo en distintas áreas de investigación tales como la síntesis de materiales, la agregación de cristales líquidos, el estudio de nuevos fenómenos de adsorción y la posibilidad de aplicar el campo de la catálisis heterogénea a reactivos más voluminosos. Pueden tener una estructura hexagonal tal como la MCM-41 (Figura 1.5) que es la más estudiada, cúbica como la MCM-48<sup>61</sup> o laminar como es el caso de la MCM-50.<sup>62</sup>



**Figura 1.5:** Estructura hexagonal de la MCM-41.

Tras su descubrimiento, la MCM-41 ha sido aplicada como catalizador ácido para la obtención de dimetilacetales,<sup>63</sup> en procesos de alquilación,<sup>64</sup> acilación,<sup>65</sup> oxidación-reducción debido a la presencia de metales como titanio o vanadio (epoxidación,<sup>66</sup> y oxidación de sulfuros<sup>67</sup>) además de como soporte de complejos organometálicos de metales de transición.<sup>68,69</sup>

Sin embargo, los materiales mesoporosos presentan la gran desventaja de que sus paredes no presentan orden a corta distancia, y sus propiedades se asemejan más a las de una sílice-alúmina amorfa que a las de un material zeolítico. Por lo tanto, estos materiales tienen una acidez muy débil respecto a la que exhiben las zeolitas.

#### **1.4.1.3 INCORPORACIÓN DE Sn EN LOS MATERIALES ZEOLITA BETA Y MCM-41: Sn-Beta y Sn-MCM-41**

La sustitución isomórfica en zeolitas se da cuando se produce un cambio total o parcial de los átomos tetraédricos de la red (Si o Al) por otros átomos sin que por ello se modifique la estructura. De este modo se producen modificaciones en las propiedades de la zeolita y, además, el átomo introducido puede poseer propiedades catalíticas de interés. Así se pueden modificar las propiedades ácidas y redox permitiendo usar estos materiales en una amplia gama de procesos de oxidación catalítica en fase líquida.<sup>17</sup>

Se ha tomado como criterio determinante de la sustitución la relación entre el radio del átomo en el correspondiente estado de oxidación y el anión  $O^{2-}$  ( $R_T/R_O$ ). Se considera que la sustitución es posible cuando esta relación está comprendida entre 0.225 y 0.414.<sup>70,71</sup> Esto es una aproximación que corresponde a la aproximación tetraédrica de un catión con  $O^{2-}$  para un modelo de esferas rígidas. Este criterio se conoce como criterio de Pauling. Sin embargo, este criterio no es muy apropiado para estos materiales y hay que considerar su gran flexibilidad. De hecho, se han descrito casos de sustitución isomórfica para átomos que no cumplen este requisito como es el caso del Ti para el cual esta relación es 0.47 y su incorporación en la red de zeolitas se considera aceptada.

Se ha descrito la sustitución isomórfica de una gran variedad de átomos como Ge, Ti, V, Al, Fe, Cr, Co, Zn, Be, Zr, P y Sn.

La síntesis de estos materiales puede llevarse a cabo directamente o mediante tratamientos secundarios. Estos últimos suelen efectuarse a partir de los haluros del elemento en cuestión, como por ejemplo  $BCl_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$ , etc.

La síntesis de zeolitas con heteroátomos sustituidos no se desvía demasiado de las del aluminosilicato correspondiente. En general es suficiente con introducir un

compuesto que sea fuente del elemento en cuestión y evitar su precipitación fuera de la zeolita.

En la presente tesis doctoral se empleará como catalizador heterogéneo para la reacción de oxidación el catalizador Sn-Beta, así como, el catalizador Sn-MCM-41.

Los catalizadores Sn-Beta y Sn-MCM-41 fueron sintetizados por primera vez en el Instituto de Tecnología Química,<sup>72</sup> consiguiendo catalizadores con centros Lewis de Sn aislados.

## **1.4.2 CATALIZADORES BÁSICOS HETEROGÉNEOS**

### **1.4.2.1 ZEOLITAS Y ALUMINOSILICATOS MESOPOROSOS**

Las zeolitas y los sólidos mesoporosos pueden presentar características básicas tras el intercambio iónico de los cationes de compensación por cationes metálicos alcalinos, o tras la incorporación de óxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos.<sup>73</sup>

Las zeolitas intercambiadas presentan centros básicos tipo Lewis que están asociados a los átomos de oxígeno de la red cristalina. El número de centros básicos es función del número de Al de red y su fuerza depende de la densidad de carga del átomo de Al.

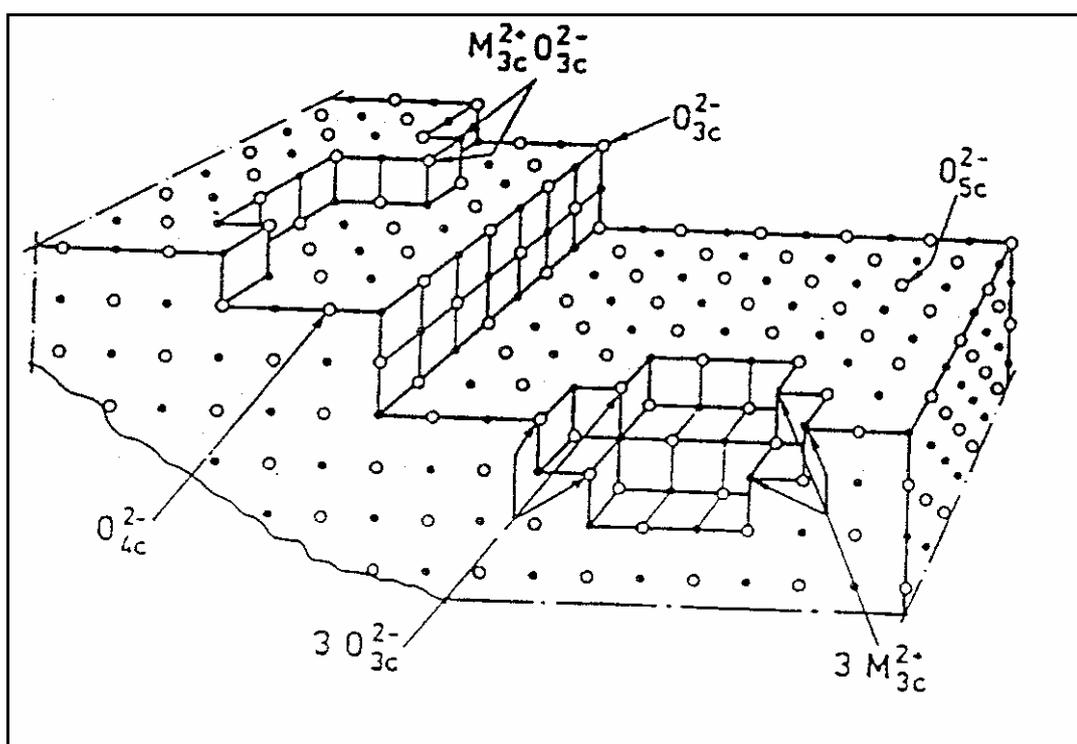
La electronegatividad promedia de los átomos que constituyen una molécula puede ser calculada a partir del principio de ecuilibración de Sanderson.<sup>74</sup> La densidad de carga puede ser evaluada considerando la composición química de la muestra, sin tener en cuenta la influencia de su estructura. Una escala de basicidad utilizando el pirrol como molécula sonda ácida mostró que la basicidad de las zeolitas catiónicas aumenta con el número de átomos de aluminio y disminuye con la electronegatividad del catión de compensación:  $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > H^+$ . En cualquier caso, las zeolitas intercambiadas presentan una basicidad débil.

La carga negativa del aluminio tetraédrico presente en materiales mesoporosos, como la MCM-41, puede ser compensada por cationes alcalinos, como ocurre en las zeolitas, y adquirir de esta manera propiedades básicas.

### **1.4.2.2 ÓXIDOS METÁLICOS**

Los óxidos de metales alcalinos, alcalino-térreos y de tierras raras, junto con los óxidos metálicos anfóteros, como los de circonio, son probablemente los catalizadores básicos heterogéneos más ampliamente estudiados y usados. Las propiedades de los óxidos se relacionan con la covalencia o carencia de interacciones catión-catión. Los materiales más iónicos son considerados básicos debido al hecho

de que los electrones del metal se transfieren al oxígeno generando centros  $O^{2-}$  capaces de ceder un par de electrones o de formar enlaces dativos con compuestos electrófilos, de tipo donador-aceptor. Sin embargo, la naturaleza del enlace metal-oxígeno es determinante respecto a la basicidad mostrada por el óxido. Así, a medida que disminuye el carácter iónico o que aumenta la covalencia del enlace, disminuye la basicidad. En catálisis, la actividad está directamente unida a la cantidad de centros básicos y/o a la fuerza básica de los mismos. Los mecanismos de reacción que tienen lugar sobre la superficie de los sólidos básicos, se supone que son los mismos que cuando se utilizan catalizadores básicos homogéneos. Con respecto a la naturaleza de los centros básicos en óxidos de metales alcalinos, Coluccia et al<sup>75</sup> propusieron un modelo de representación de la superficie de MgO (Figura 1.6) donde coexisten pares de iones de coordinación diferentes. El par de iones de tipo  $Mg^{2+}_{3c}O^{2-}_{3c}$  es el más reactivo, con respecto a la adsorción de  $CO_2$ , por consiguiente es el más básico. La formación de sitios  $Mg^{2+}_{3c}O^{2-}_{3c}$  necesita temperaturas de tratamiento más elevadas y es, en consecuencia, más inestable.



**Figura 1.6:** Modelo de Coluccia para la representación de los centros básicos de la superficie de MgO.

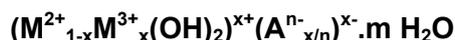
Existen en la bibliografía numerosos ejemplos de la utilización del MgO como catalizador básico. Así, ha sido ampliamente utilizado en reacciones de isomerización de un doble enlace, como en el caso del 1-buteno para la obtención del 2-buteno<sup>76</sup> o del 2-propenil éter para la obtención del 1-propenil éter,<sup>77</sup> en reacciones de

deshidratación/deshidrogenación de propanol,<sup>78</sup> en deshidrociclodimerización de dienos conjugados como en el caso del 1, 3 butadieno para dar los *o*- y *p*-xilenos<sup>79</sup> en condensaciones aldólicas, como por ejemplo la condensación de la acetona para la obtención de diacetona alcohol,<sup>80</sup> en condensaciones de Claisen-Schmidt, como por ejemplo la condensación de benzaldehídos sustituidos e hidroxifenonas para la obtención de chalconas<sup>81</sup> en condensaciones de Knoevenagel<sup>82</sup> en adiciones de Michael, en la hidrogenación de olefinas<sup>83</sup> y la reducción del Citral,<sup>84</sup> entre otros.

También, existen en la bibliografía numerosas aplicaciones del CeO<sub>2</sub> como catalizadores básicos para reacciones condensación aldólica<sup>85,86</sup> de transesterificación<sup>87</sup> como por ejemplo del estearato de metilo con la glicerina,<sup>88</sup> como catalizadores de oxidación<sup>89</sup> para la obtención de derivados del ácido metacrílico o de la acroleína,<sup>90</sup> para reacciones de hidrodesulfurización<sup>91,92</sup> en procesos de refinado de petróleo, etc.

#### 1.4.2.3 HIDROTALCITAS

Una hidrotalcita es un hidróxido doble laminar de fórmula general:



Desde su descubrimiento en 1842 en Suecia, las hidrotalcitas que han recibido también el nombre de arcilla aniónica o hidróxido doble laminar, fueron el objeto de numerosos estudios para elucidar su estructura y estudiar sus propiedades intrínsecas. En 1968 Allman<sup>93</sup> y en 1969 Taylor<sup>94</sup> establecieron que los cationes (M<sup>2+</sup> y M<sup>3+</sup>) se localizaban en una misma lámina y que los aniones (A<sup>n-</sup>) y el agua ocupaban el espacio interlaminar.

Cada lámina está formada por octaedros ocupados en su centro por un metal bivalente M<sup>2+</sup> (Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, etc.) y parcialmente por un metal trivalente M<sup>3+</sup> (Al<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, etc.) octaédricamente coordinados por grupos OH (Figura 1.7).

Cada unidad octaédrica comparte sus vértices con tres octaedros contiguos que forman a lo largo del espacio una lámina bidimensional infinita de tipo Brucita. La sustitución de un catión bivalente por un catión trivalente en la lámina crea un exceso de carga que ha de ser compensado por un anión intercambiable, en general CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, situado en el espacio interlaminar que contiene, además, moléculas de agua.

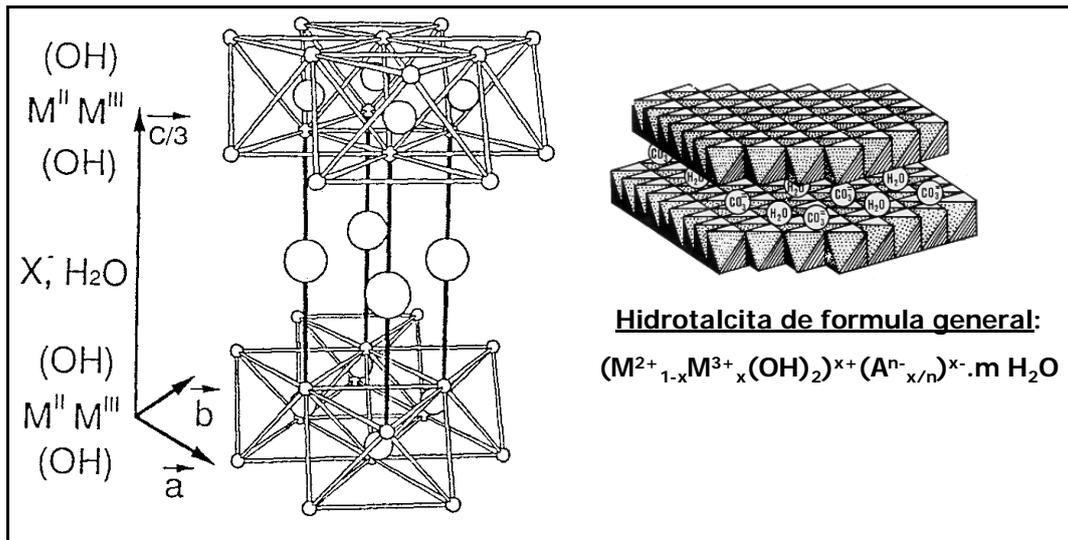


Figura 1.7: Estructura laminar de una hidrotalcita.

#### 1.4.2.3.1 Métodos de síntesis

Existen numerosos métodos de síntesis de arcillas aniónicas tipo hidrotalcita. Los métodos más empleados consisten en la precipitación de sales solubles de los cationes di y trivalentes por soluciones alcalinas con un control continuo del pH<sup>95-97</sup> o en la coprecipitación a un pH constante<sup>98,99</sup> (que no corresponde a un pH intermedio en el que cada óxido precipite).

La optimización del tiempo de envejecimiento, de la temperatura y del pH permite obtener materiales con diferentes cristalinidades.<sup>100,101</sup> El método de coprecipitación requiere condiciones de sobresaturación que son alcanzadas por métodos físicos (evaporación) o químicos, por ejemplo por variación del pH, estando este método ampliamente desarrollado en la síntesis de hidrotalcitas en el que se suele operar a un pH superior al de precipitación de los dos hidróxidos. Existen varios métodos de coprecipitación:

##### a) a baja sobresaturación

La solución de metales, por una parte, y la solución alcalina, por otra, se coadicionan a una velocidad constante e igual, con el fin de mantener un pH de precipitación del hidróxido doble laminar invariable, bajo agitación magnética vigorosa y a temperatura controlada. El gel obtenido es envejecido a una temperatura de 60 °C durante 10 horas, lo cual permite el crecimiento de los cristales. Este método de síntesis produce materiales homogéneos y cristalinos.

##### b) a alta sobresaturación

La solución de metales es añadida a la solución alcalina rápidamente, lo que provoca una variación constante del pH que sólo se controla al final de la síntesis. Los materiales obtenidos suelen ser menos cristalinos que los preparados por el método

anterior debido a que la velocidad de nucleación, en este caso, es comparable a la velocidad de crecimiento de los cristales.

### 1.4.2.3.2 Propiedades

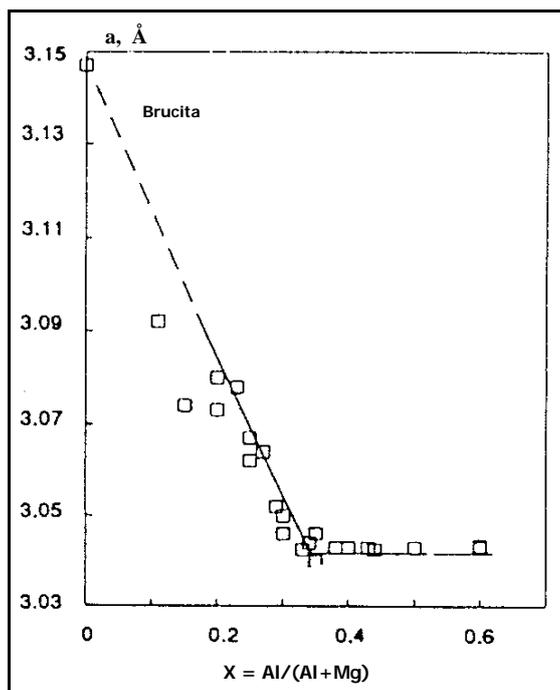
#### Naturaleza del catión $M^{2+}$ o $M^{3+}$

Los cationes  $M^{2+}$  o  $M^{3+}$ , que ocupan las posiciones octaédricas de las láminas de tipo Brucita, deben tener radios iónicos compatibles de manera que no deformen la red. Por lo tanto, los radios suelen estar en un rango comprendido entre 0.5 y 0.7 Å. Así, los cationes bivalentes suelen ser  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  y  $Ca^{2+}$ , y los cationes trivalentes suelen ser  $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Co^{3+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Mn^{3+}$  y  $La^{3+}$ .<sup>101</sup> No obstante,  $Ca^{2+}$  y  $La^{3+}$  tienen, respectivamente, un radio iónico de 0.99 y 1.04 Å que se alejan del rango previamente especificado, lo que genera un entorno octaédrico inestable.

#### Valor de $x$ , relación molar $Al/Al+Mg$ ( $M^{3+}/M^{2+}+M^{3+}$ )

Si la posibilidad de obtener sólidos de estructura hidrotalcita se define para un rango de  $x$  entre 0.1 y 0.5, la obtención de una fase hidrotalcita pura corresponde a un rango de  $x$  desde 0.2 a 0.33. Para los valores situados fuera de este rango, se ha observado la formación de diferentes fases.<sup>97,102-104</sup> Así, por ejemplo, se describió la obtención de hidrotalcita de relación 0.15<sup>105</sup> con la aparición de otras fases de tipo Brucita e Hidromagnesita, o bien, para la relación 0.44<sup>106,107</sup> donde se observó un valor constante de  $a$  (parámetro de celda unidad, Å), debido a la repulsión de los cationes  $M^{3+}$ . En este rango, se cumple la regla de Vegard, según la cual un grupo hidroxilo no puede ser compartido por dos cationes  $M^{3+}$  porque no soporta una carga superior a +1. Por lo tanto, esta regla se cumple sólo por valores de  $x$  inferiores a 0.33. Para relaciones inferiores a 0.20, la baja densidad en cationes  $M^{3+}$  favorece, en los primeros momentos de la síntesis, el crecimiento de cristales de  $M^{2+}(OH)_2$ .

Para el sistema  $Mg^{2+}/Al^{3+}$  se observa una correlación entre los valores de  $x$  y el parámetro  $a$  que cumple la regla de Vegard. El radio iónico del Al, 0.5 Å, inferior al de Mg, 0.65 Å, provoca una disminución regular de  $a$  mientras aumenta el valor de  $x$  (Figura 1.8).



**Figura 1.8:** Correlación entre los valores x y el parámetro a.

### Naturaleza del anión intercambiado

Aparentemente, no existen limitaciones en cuanto a la naturaleza del anión usado para compensar el exceso de carga positiva, siempre que permita la obtención de una sola fase en materiales bien cristalizados. El anión compensador con mayor afinidad hacia las láminas debido a su densidad de carga y a su tamaño es el ion carbonato,  $\text{CO}_3^{2-}$ . Sin embargo, una síntesis en atmósfera inerte permite la introducción en el espacio interlamilar de diferentes aniones orgánicos o inorgánicos.

Como ejemplos descritos en la literatura se pueden citar los siguientes:

- Aniones inorgánicos:  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,<sup>96,108-110</sup>  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{WO}_4^{2-}$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ,  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ ,  $\text{SiO}(\text{OH})_3^-$ .<sup>111,112</sup>
- Heteropolianiones:  $(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})^{3-}$ ,  $(\text{PW}_{12}\text{O}_{40})^{3-}$ ,  $(\text{V}_{10}\text{O}_{28})^{6-}$ .<sup>103,113</sup> Ácidos orgánicos: ácido adípico, oxálico, succínico, malónico, dodecano-dicarbóxico, arilsulfónicos, clorcinnámico y complejos organo-metálicos tales como  $\text{Ru}(4, 7\text{-difenil-1, 10-fenantrolino disulfonatos})_3^{4-}$ .
- Aniones tipo  $\text{Si}_3\text{Al}_{10}\text{O}^-$ : obtención de sólidos pilareados<sup>114</sup> de tipo clorita,  $(\text{Mg}_2\text{Al}(\text{OH})_6)^+(\text{Mg}_3(\text{OH})_2/\text{SiAlO}_{10})^-$ .

### 1.4.2.3.3 Tratamiento post-síntesis y aplicaciones

#### Hidrotalcita

Debido a sus propiedades de intercambiador de aniones las hidrotalcitas pueden ser empleadas en el tratamiento de aguas residuales con el fin de eliminar los aniones contaminantes.<sup>115</sup> Asimismo, numerosas hidrotalcitas fueron desarrolladas como nuevos catalizadores<sup>116</sup> debido a la gran capacidad que tiene el espacio interlaminar para acoger aniones de todo tipo y tamaño. Así, se obtuvieron hidrotalcitas que incorporan aniones vanadatos para la epoxidación de alcoholes alílicos en presencia de un perácido,<sup>117</sup> molibdatos para la oxigenación de alquenos en presencia de agua oxigenada,<sup>118</sup> poliácidos que confieren al material propiedades ácidas para llevar a cabo reacciones de esterificación,<sup>119</sup> heteropolianiones<sup>120-123</sup> aniones orgánicos y especies de tipo porfirinas.<sup>124,125</sup>

#### Óxidos mixtos

Desde los años ochenta, la hidrotalcita ha despertado mucho interés en la comunidad científica como precursor de catalizadores básicos<sup>126</sup> ya que al sufrir un tratamiento térmico la estructura laminar se colapsa para formar un óxido mixto amorfo con nuevas características fisicoquímicas de:

- alta superficie externa<sup>127</sup>
- propiedades básicas
- formación de óxidos mixtos homogéneos de tamaño de cristal pequeño, estables frente a los tratamientos térmicos
- “Efecto Memoria” que permite la regeneración de la estructura laminar a partir del óxido mixto, por contacto con una solución acuosa conteniendo iones o más sencillamente por humidificación.

Durante el proceso de calcinación de una hidrotalcita se produce un fenómeno de deshidroxilación que empieza a 125 °C. Entre 125 °C y 225 °C la lámina se mantiene y la deshidroxilación ocurre entre hidróxilos (OH) adyacentes de una misma lámina. A temperaturas superiores a 225 °C, la deshidroxilación ocurre entre hidroxilos de láminas contiguas, provocando el colapsamiento de la estructura laminar. Al mismo tiempo, se produce en la lámina modificaciones estructurales debido al cambio de coordinación del aluminio que pasa de un entorno octaédrico a un entorno tetraédrico. Por otra parte, a partir de 270 °C ocurre el proceso de descarbonatación que consiste en la descomposición de  $\text{CO}_3^{2-}$  en  $\text{CO}_2$ , lo cual favorece la formación de microporos o “cráteres” en el sólido final.

En el caso de una hidrotalcita de Al/Mg, la calcinación se acompaña de la formación de centros básicos muy fuertes debido a la aparición de átomos de oxígeno con baja coordinación unidos a átomos de magnesio que tienen completa su esfera de coordinación. Además, la sustitución isomórfica del magnesio por el aluminio asociada a un exceso de carga, provoca la aparición de defectos metálicos debido a que la sustitución de 3 Mg por 2 Al se traduce en la aparición de una vacante en la lámina. Esta vacante producirá, defectos en la coordinación de los oxígenos, generando nuevos centros básicos. Este material ofrecerá centros ácidos y básicos Lewis debidos a la formación de vacantes catiónicas que provocarán una coordinación incompleta de algunos oxígenos, proporcionando una alta basicidad a estos materiales. Además, a partir de cálculos teóricos<sup>128</sup> se ha demostrado que se puede generar una fuerte basicidad en los oxígenos puentes formados por la condensación de dos grupos OH entre dos átomos de magnesio, microcristales o entre láminas.

Debido a la basicidad de estos óxidos mixtos, se han descrito en la literatura numerosas aplicaciones de hidrotalcitas calcinadas como catalizadores básicos. Así se han realizado reacciones de condensación aldólicas de la acetona para la obtención de óxido de mesitilo e isoforona<sup>129,130</sup> que son intermedios para la producción de insecticidas y disolventes, del benzaldehído con la acetona,<sup>131-133</sup> de polimerización de la  $\beta$ -propiolactona,<sup>132</sup> de oxidación y reducción,<sup>131,134</sup> de alquilación de fenoles etc.<sup>135-137</sup>

Además, la reducción de compuestos nitroaromáticos<sup>138</sup> o la reducción selectiva de Meerwein-Ponndorf-Verley<sup>134</sup> ha sido descrita con óxidos mixtos incorporando metales diferentes al Mg y Al, como Cu<sup>II</sup> o Co<sup>II</sup> y Mn<sup>II</sup> y la impregnación de Pd<sup>139</sup> ha permitido llevar a cabo reacciones de hidrogenación.

### **Hidrotalcita regenerada**

La calcinación de hidrotalcitas de Al/Mg, en un rango de temperaturas de 350-800 ° C, conduce a la formación de óxidos mixtos o soluciones sólidas de Al/Mg capaces de recuperar, por tratamiento con agua o en solución acuosa, la estructura laminar original de la hidrotalcita<sup>104,105</sup>. Este fenómeno constituye un método muy importante para obtener hidrotalcitas intercaladas o intercambiadas con diferentes aniones orgánicos o inorgánicos, así como para obtener las hidrotalcitas pilareadas. En la literatura la conversión del óxido mixto en hidrotalcita ha sido denominada como “regeneración”, “reconstrucción”, “restauración” o “rehidratación” y el proceso completo fue designado como proceso de “calcinación-rehidratación” o “efecto memoria”,<sup>140</sup> aunque el mecanismo de regeneración de la estructura laminar no ha sido descrito. El proceso de calcinación-reconstrucción de las hidrotalcitas introduce la posibilidad de

generar hidrotalcitas con basicidad fuerte debido a la aparición de centros básicos Brönsted por formación de grupos hidroxilos.

La estructura Meixnerita de las hidrotalcitas de Al/Mg que corresponde a la estructura laminar totalmente intercambiada por aniones  $\text{OH}^-$ , posee centros básicos Brönsted muy fuertes<sup>103,141,142</sup> de gran interés para llevar a cabo numerosas reacciones de Química Fina<sup>133,143</sup>. Sin embargo, el intercambio directo de una hidrotalcita por hidroxilos no es posible debido a la gran afinidad de estos materiales por los aniones carbonato. Así, un método general para la obtención de Meixnerita<sup>120</sup> y aplicado a la intercalación de aniones grandes<sup>144,145</sup> consiste en el proceso de “calcinación-rehidratación”. Primero se calcina la hidrotalcita a temperaturas altas, obteniéndose un óxido mixto, que posteriormente se añade a una solución acuosa que contiene el anión a intercalar. Más especialmente, la Meixnerita se obtiene por descomposición térmica de una hidrotalcita de Al/Mg en un rango de temperatura de 400-600 °C reconstruyéndose la estructura laminar con hidroxilos como únicos aniones de compensación en fase acuosa<sup>146</sup> o a través de un flujo de nitrógeno saturado en agua.<sup>147</sup>

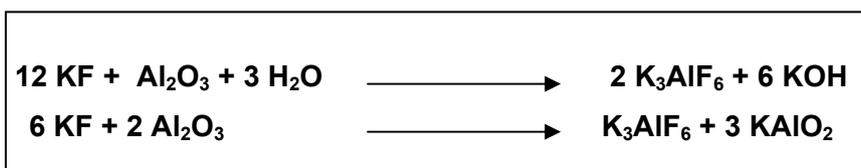
#### 1.4.2.4 KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Numerosos reactivos orgánicos o inorgánicos han sido soportados sobre materiales inorgánicos de alta superficie externa tales como alúmina, zeolitas, arcillas o sílice, y han sido empleados como catalizadores heterogéneos ácidos o básicos en reacciones de oxidación, reducción, sustitución electrófila, adición o transposición.

Las sales de fluoruro, que no reaccionan con el agua, son capaces de actuar como catalizadores básicos en diferentes reacciones de química orgánica. En 1977, Clark y Miller atribuyeron la alta actividad de estas sales, insolubles en agua, a la formación de puentes de hidrógeno entre el ion fluoruro y el compuesto prótico que genera una gran polarización de los enlaces, aumentando el carácter nucleófilo del reactivo. Sin embargo, la baja solubilidad de las sales en los disolventes orgánicos limitaba su uso. Una alternativa consiste en la impregnación de sales de fluoruro sobre soportes de alta superficie externa. Estudios comparativos de varios tipos de sales de fluoruro, de varios soportes sólidos y disolventes orgánicos, pusieron de manifiesto que el KF sobre alúmina (KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) era uno de los catalizadores básicos más activos para llevar a cabo un gran número de reacciones. Por lo tanto, KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ha sido ampliamente descrito como catalizador heterogéneo, que destaca por su alta basicidad y actividad catalítica en condiciones de reacción moderadas para diferentes tipos de reacciones tales como la adición de Michael<sup>148-150</sup> C-, N-, O- y S-alquilación<sup>151</sup> condensación de Knoevanagel,<sup>152</sup> reacción de Wittig-Horner,<sup>133</sup> e isomerización de

alquenos.<sup>153</sup> La actividad catalítica de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> depende mucho de las condiciones de activación del material que debe secarse a altas temperaturas ( $\geq 200$  °C), a presión reducida.<sup>154</sup>

Aunque en su inicio se pensaba que las especies básicas podían ser también aluminatos KAIO<sub>2</sub> y KOH (Esquema 1.4), diferentes estudios permitieron determinar que las especies activas del sólido no son únicamente los fluoruros.



**Esquema 1.4** Formación de aluminatos.

Ando *et al.*<sup>148,155</sup> describieron la existencia de tres especies básicas o la formación de tres tipos de centros en la superficie de la alúmina:

- los fluoruros dispersados en la superficie
- los iones Al-O<sub>2</sub><sup>-</sup> capaces de generar iones OH<sup>-</sup> en presencia de agua
- la asociación de especies Al-OH y F<sup>-</sup> capaces de comportarse como una base generada *in-situ* a lo largo de la reacción.



## [02] OBJETIVOS GENERALES

En la presente tesis doctoral el objetivo general consiste en plantear síntesis alternativas de productos interesantes para la industria de la Química Fina, mediante procesos medioambientalmente favorables, usando como herramienta principal catalizadores heterogéneos.

En primer lugar se utilizarán aluminosilicatos micro y mesoporosos con Sn incorporado en la red, como catalizadores heterogéneos para la reacción de **oxidación de Baeyer-Villiger** utilizando  $H_2O_2$  como oxidante. Se propone este sistema de oxidación alternativo al uso de perácidos para la obtención de una serie de productos de interés para la industria farmacéutica, alimentaria, agroquímica y cosmética.

En segundo lugar se utilizarán sólidos con carácter básico para llevar a cabo la reacción de **transesterificación** entre ésteres metílicos de ácidos grasos y polietilenglicoles. Estos ésteres son interesantes por sus propiedades surfactantes, pudiendo ser utilizados incluso, en la industria alimentaria por la ausencia de toxicidad. Se optimizará la reacción empleando distintos catalizadores heterogéneos básicos sustituyendo así la síntesis clásica con NaOH.

En tercer lugar se planteará una nueva ruta sintética para la síntesis de Nabumetona (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) combinando dos reacciones en un proceso en cascada: **condensación aldólica-hidrogenación**. Para ello se utilizarán catalizadores con centros básicos, ácidos y metálicos capaces de llevar a cabo el proceso de condensación-reducción.

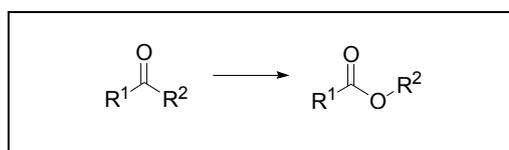
Por último se sintetizará el 4-(*p*-metoxifenil)butan-2-ona, un producto con aroma a frambuesa e importante en la industria de fragancias. Su obtención se realizará mediante una síntesis alternativa a la convencional (alquilación de Friedel-Crafts) que consiste en la **reacción de Heck**, seguida de **hidrogenación** empleando como catalizador Pd soportado sobre distintos óxidos metálicos.



## [03] OXIDACIÓN DE BAEYER-VILLIGER

### 3.1 INTRODUCCIÓN

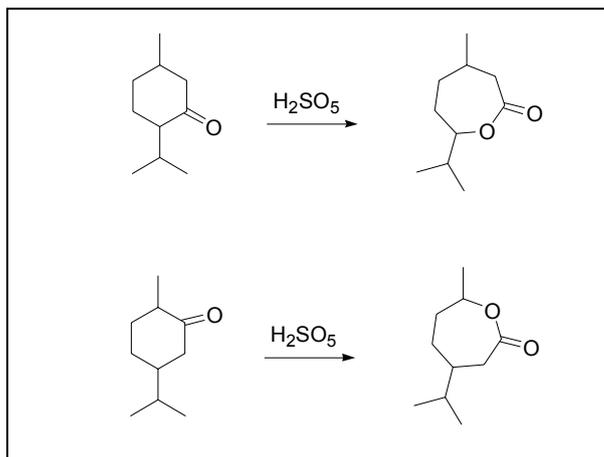
La oxidación Baeyer-Villiger implica la ruptura oxidativa de un enlace C-C adyacente a un grupo carbonilo dando lugar a la inserción de un oxígeno al lado del grupo carbonilo. Mediante esta oxidación las cetonas son convertidas en ésteres, las cetonas cíclicas en lactonas, y los aldehídos en ésteres fórmicos (Esquema 3.1).



**Esquema 3.1:** Reacción general de la oxidación de Baeyer-Villiger.

La oxidación de Baeyer-Villiger (BV) es una reacción muy importante desde el punto de vista sintético.<sup>156</sup> Se ha empleado para la producción de distintos productos de Química Fina tales como antibióticos, esteroides, feromonas y monómeros para posterior polimerización. La versatilidad de esta reacción y su importancia se refleja en varias revisiones bibliográficas publicadas en los últimos años, como son por ejemplo la publicada por Krow que incluye más de 1000 referencias,<sup>157</sup> Strukul sobre el empleo de distintos metales de transición en esta reacción,<sup>158</sup> Bolm sobre la reacción Baeyer-Villiger asimétrica,<sup>159</sup> ó los trabajos de Walsh y Taschner sobre la posibilidad de emplear enzimas como catalizadores para esta oxidación.<sup>160-163</sup> Además, una amplia revisión sobre la evolución de la reacción de BV hacia nuevos procesos químicamente sostenibles ha sido recientemente publicada por Sheldon y colaboradores.<sup>164</sup>

La reacción de BV fue descubierta en 1899 cuando Adolf von Baeyer y Victor Villiger llevaron a cabo la oxidación de la mentona y la tetrahidrocarbona a sus correspondientes lactonas,<sup>165</sup> a temperatura ambiente durante 24h, en presencia del oxidante más potente conocido hasta el momento ( $\text{H}_2\text{SO}_5$ ), que había sido descubierto el año anterior por Caro<sup>166</sup> (Esquema 3.2).

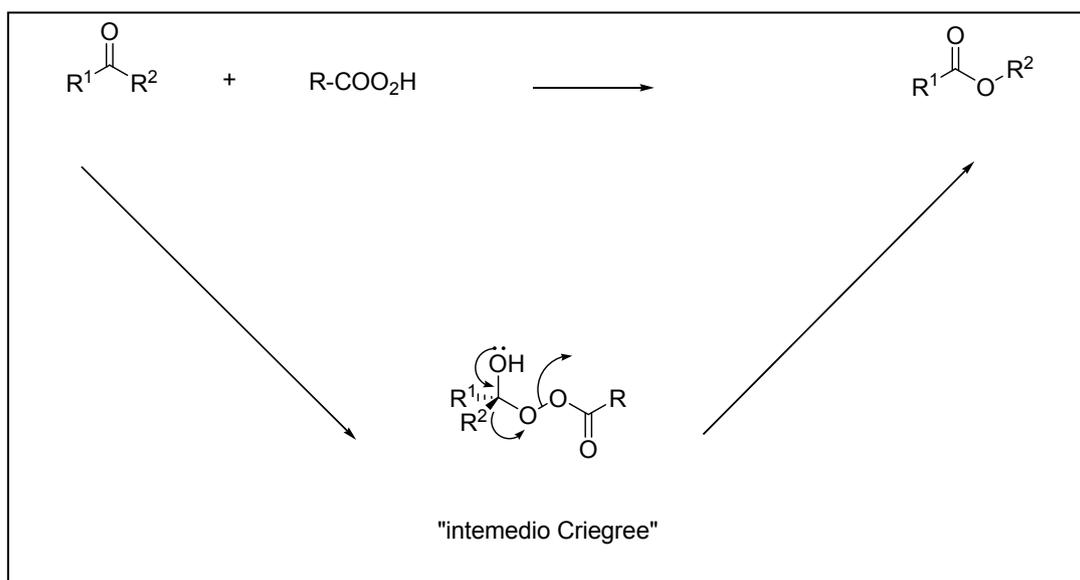


**Esquema 3.2:** Oxidaciones de la mentona y tetrahydrocarbona a sus correspondientes lactonas, usando como oxidante  $\text{H}_2\text{SO}_5$ .

En la actualidad los oxidantes más comunes que se emplean para esta reacción son los perácidos orgánicos, como el ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), etc.

### 3.1.1 Mecanismo de la reacción

En 1953 Doering y Dorfman clarificaron el mecanismo de reacción mediante experimentos de marcaje del oxígeno del grupo carbonilo de la molécula de benzofenona. Este mecanismo, propuesto previamente por Criegee, implica un ataque nucleofílico del perácido sobre el carbono carbonílico dando lugar al "intermedio de Criegee". El intermedio evoluciona liberando el grupo carboxílico del perácido mientras que el grupo carbonilo es de nuevo formado y un sustituyente migra desde el grupo carbonilo al átomo de oxígeno adyacente parcialmente cargado positivamente<sup>156</sup> (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3:** Mecanismo de reacción de la oxidación Baeyer-Villiger.

La velocidad de la reacción está condicionada por:

-La reactividad del oxidante empleado, la velocidad de la reacción aumenta cuando el perácido tiene algún sustituyente electrón-atrayente. Observándose experimentalmente el siguiente orden de reactividad:

$\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$  > ácido monopermaleico > ácido monoperftalico > ácido 3,5-dinitroperbenzoico > *m*-CPBA~ $\text{HCO}_3\text{H}$  >  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$  >  $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$  >  $\text{H}_2\text{O}_2$  > *t*-BuOOH.

-La aptitud migratoria del grupo alquilo, que además de condicionar la velocidad de la reacción condiciona la regioselectividad. Los sustituyentes que son capaces de estabilizar una carga positiva migran con mayor facilidad, siendo el orden:

Alquil 3° > ciclohexil > alquil 2° > benzil > fenil > alquil 1° > metil.

El uso de perácidos orgánicos supone numerosas desventajas entre las que cabe destacar que conlleva la formación de un equivalente del correspondiente ácido carboxílico en forma de sal como producto de desecho, el cual ha de ser reciclado o eliminado. Además, los perácidos son caros y explosivos, lo que limita su aplicación industrial. Por ejemplo, el transporte y almacenamiento del ácido peracético ha sido severamente restringido. Para evitar el almacenamiento de estos peligrosos perácidos, se puede usar el método Mukaiyama que consiste en generar perácidos *in situ* a partir de los correspondientes aldehídos,<sup>158,159,167-170</sup> pero este proceso necesita utilizar reactivos orgánicos. Los problemas causados por los perácidos hacen necesario el desarrollo de catalizadores que permitan el remplazamiento de estos por otros oxidantes menos nocivos como el  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

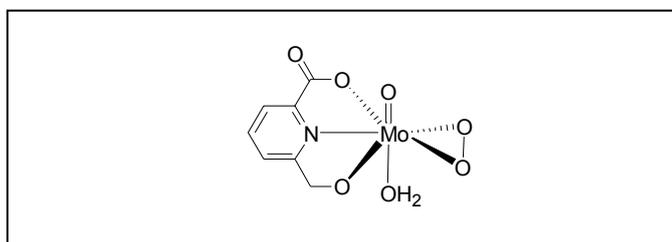
#### INCONVENIENTES DE LOS PERÁCIDOS:

- Bajo contenido en oxígeno activo.<sup>171</sup>
- Son potencialmente explosivos.<sup>172</sup>
- Muchos requieren ácidos fuertes por su baja reactividad.<sup>156</sup>
- Baja selectividad hacia la reacción de oxidación cuando están presentes en la molécula otros grupos funcionales como dobles enlaces.<sup>157</sup>

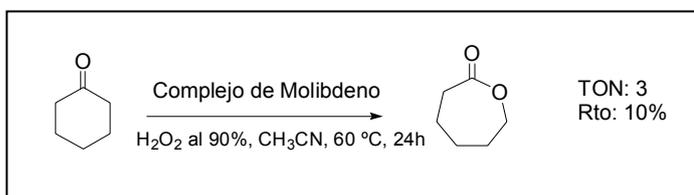
**Esquema 3.4:** Principales inconvenientes en el empleo de perácidos como oxidantes para la reacción de Baeyer-Villiger.

Con el fin de evitar el uso de perácidos se han desarrollado metodologías que implican el uso de  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante, y catalizadores que sean capaces de aumentar su nucleofilia.<sup>158</sup>

En catálisis homogénea, los catalizadores de  $\text{Mo}^{173}$  y  $\text{Re}^{174}$  han sido generalmente los más empleados, y aunque se ha demostrado que son capaces de aumentar la nucleofilia del agua oxigenada, sus turnover number (TONs, moles convertidos por mol de centro activo) y sus selectividades son relativamente bajas. Los complejos de  $\text{Pt}^{175}$  descritos en bibliografía como catalizadores para esta reacción son más activos en cuanto a que presentan TONs más elevados, sin embargo, su quimioselectividad es muy baja.

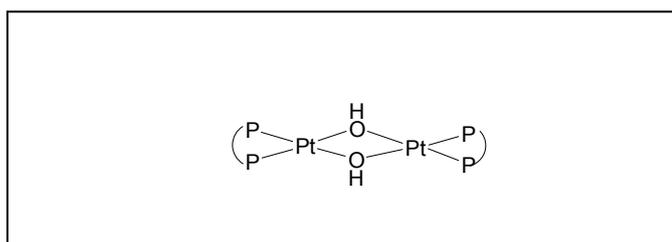


**Esquema 3.5:** Ejemplo de catalizador homogéneo para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.

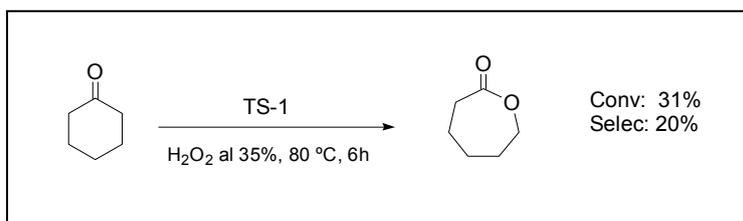


**Esquema 3.6:** Ejemplo reacción de BV de la ciclohexanona con catalizador homogéneo de molibdeno.

Con respecto a los catalizadores heterogéneos, que se han utilizado hasta el momento para esta reacción, los cuales incluyen complejos de  $\text{Pt}$  soportados,<sup>176</sup> titanio silicalita (TS-1)<sup>177</sup> y zeolitas ácidas como H-Beta y USY,<sup>178</sup> presentan en general una limitada actividad y bajas selectividades. La razón principal de la falta de selectividad de los complejos de  $\text{Pt}$  y la TS-1 es que son muy buenos agentes epoxidantes cuando se usa como agente oxidante  $\text{H}_2\text{O}_2$ , por lo tanto la epoxidación está favorecida sobre la oxidación cuando se usan como reactivos cetonas insaturadas.



**Esquema 3.7:** Ejemplo de catalizador heterogéneo para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.



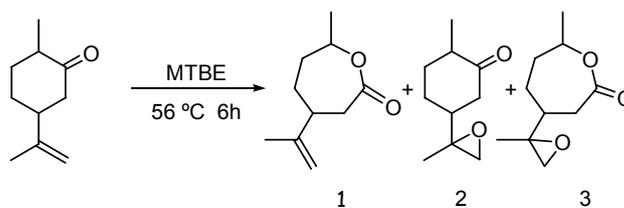
**Esquema 3.8:** Ejemplo de reacción de BV de la ciclohexanona con un catalizador heterogéneo (TS-1).

### 3.1.2 Sistema Sn-Beta/ $H_2O_2$ para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger

Recientemente, en nuestro grupo, se ha desarrollado una estrategia catalítica, para llevar a cabo la oxidación de Baeyer-Villiger que implica la activación del compuesto carbonílico, en lugar de aumentar la nucleofilia del  $H_2O_2$ .<sup>179,180</sup>

Es conocido que los ácidos de Lewis son agentes activantes de grupos carbonilo, con lo cual, la estrategia consistió en diseñar un catalizador sólido con centros Lewis aislados y uniformemente distribuidos. Como soporte sólido, se escogió la zeolita Beta porque permitía la incorporación de metales de transición en la red.<sup>179,181,182</sup> Entre los potenciales metales que podían ser elegidos como ácidos de Lewis (Sn, Ti, V, Cr y el Fe), se escogió el Sn, ya que es conocido que el Ti, V, y Cr son metales capaces de activar el  $H_2O_2$ , siendo empleados sobre todo en oxidación de olefinas, mientras que la posibilidad de emplear el Fe fue descartada por su capacidad de descomponer el  $H_2O_2$  en  $H_2O$  y oxígeno.<sup>183</sup>

El sistema de oxidación Sn-Beta/ $H_2O_2$  para la reacción de oxidación Baeyer-Villiger, se utilizó en principio empleando como reactivos ciclohexanona y adamantanona.<sup>179</sup> Las conversiones y los TON<sub>s</sub> obtenidos no solo fueron elevados comparado con otros sistemas de oxidación, sino que también fue posible, el reciclaje del catalizador, no observándose pérdida de actividad tras cuatro usos consecutivos del mismo. Sin embargo, una de las mayores ventajas de este sistema es la quimioselectividad que presenta cuando se trata de oxidar cetonas con insaturaciones en la molécula. Este hecho, se pone de manifiesto en la oxidación de la dihidrocarbona. Como se observa en la Tabla 3.1 únicamente con el sistema Sn-Beta/ $H_2O_2$  es posible obtener un 100% de selectividad a la correspondiente lactona, mientras que con Ti-Beta se obtiene como único producto el epóxido de la dihidrocarbona. Otros sistemas como *m*-CPBA (ácido *meta*-cloroperbenzoico) ó MTO (metiltioxorenio) dan lugar a mezclas de los tres posibles productos de oxidación. Esta quimioselectividad obtenida con Sn-Beta solo había sido observada previamente utilizando enzimas.<sup>184</sup>



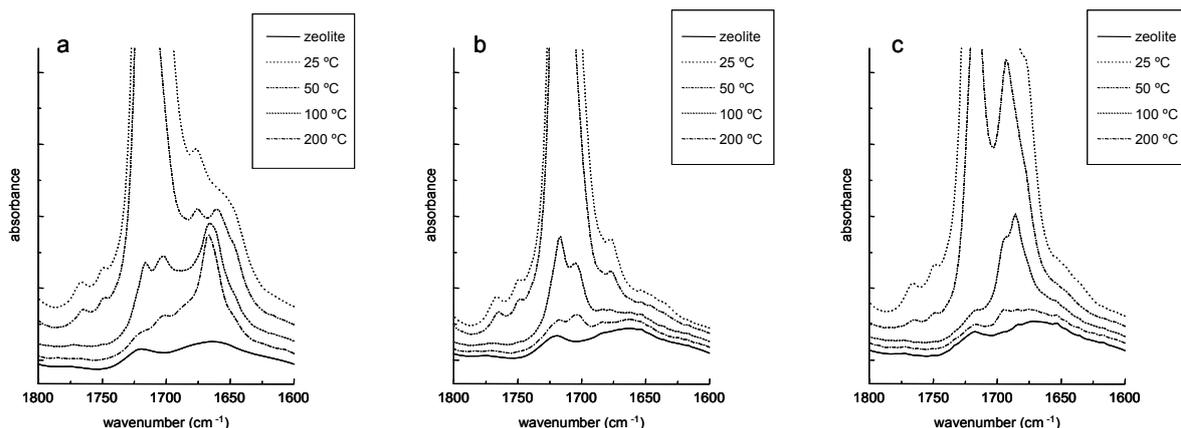
Sistema Oxidación	Conversión	Selectividad		
		1	2	3
Sn-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68	100	0	0
<i>m</i> -CPBA	85	11	71	18
Ti-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	46	0	79	0
MTO/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9	30	33	20

**Tabla 3.1:** Oxidación de la dihidrocarvona utilizando distintos sistemas de oxidación.

Con el fin de demostrar que la función catalítica del catalizador Sn-Beta consiste en aumentar la reactividad del grupo carbonilo y no la nucleofilia del agua oxigenada se hicieron varias pruebas espectroscópicas.

La técnica más apropiada para estudiar la interacción de la cetona (ciclohexanona) con el centro Sn de Lewis, fue la espectroscopia IR.<sup>185</sup> Los experimentos consistieron en adsorber la cetona a 25 °C sobre las zeolitas Sn-Beta, Beta pura sílice, y Ti-Beta para posteriormente desorberla progresivamente a distintas temperaturas: 50, 100 y 200 °C. En el caso de la zeolita Sn-Beta se observaron dos bandas claramente diferenciadas: a 1713 cm<sup>-1</sup>, correspondiente a la cetona fisisorbida y una banda a 1665 cm<sup>-1</sup>, correspondiente a la cetona coordinada a los centros Lewis (Figura 3.1.a).

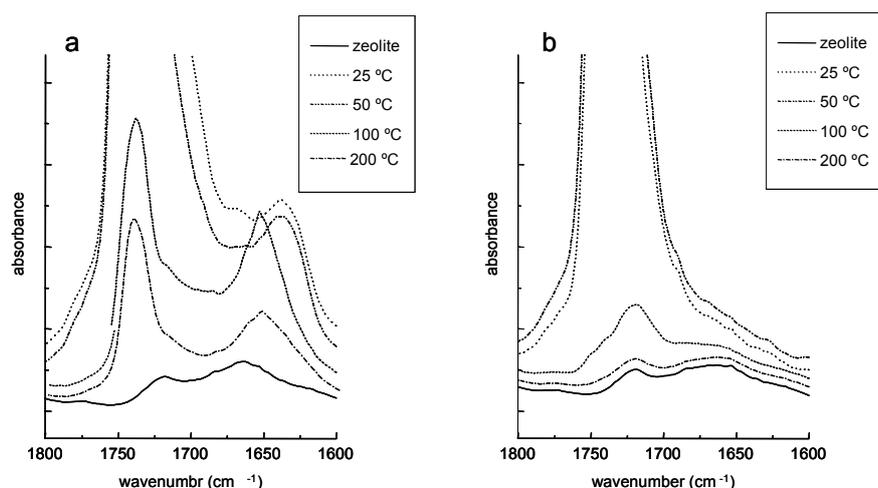
Al aumentar la temperatura, la banda correspondiente a la cetona fisisorbida desapareció, sin embargo la banda que corresponde a la cetona coordinada con los centros Lewis todavía fue detectada cuando se incrementó la temperatura hasta 200 °C. En contraposición, en el caso de adsorción de ciclohexanona sobre Beta pura sílice, solo se observó una banda a 1713 cm<sup>-1</sup>, que desapareció al aumentar la temperatura (Figura 3.1.b). Por otra parte, el estudio de adsorción de ciclohexanona en zeolita Ti-Beta, mostró la presencia de una banda correspondiente a la coordinación con los centros Lewis, aunque a 200 °C desaparece completamente, y además, se observó que el desplazamiento con respecto a la banda de la cetona fisisorbida es menor (Figura 3.1). Esto es indicativo de que en el caso de la zeolita Ti-Beta existe una menor coordinación del grupo carbonilo con el centro Lewis que con la zeolita Sn-Beta.



**Figura 3.1:** Espectros de IR de las distintas muestras de zeolita Beta antes y después de la adsorción de ciclohexanona, (25 °C) y después de desorción a distintas temperaturas (50, 100 y 200 °C). a) Sn-Beta, b) Si-Beta, c) Ti-Beta.

Al igual que la ciclohexanona se coordina a través del grupo carbonilo, el producto resultante de la reacción, la lactona (en este caso caprolactama), también interacciona a través del grupo carbonilo con el metal. Esto fue demostrado mediante experimentos utilizando  $\epsilon$ -caprolactona adsorbida sobre la zeolita Sn-Beta y Si-Beta (Figura. 3.2). Con la zeolita Sn-Beta también se observó, igual que con la ciclohexanona, el desplazamiento correspondiente a la interacción del grupo carbonilo con el metal, la cual, estaba presente incluso después de someter el material a la temperatura de 200 °C. Esta banda no fue observada en el caso de la zeolita Si-Beta.

La coordinación del producto de reacción, la lactona, indica que a altas conversiones, el reactivo compite con el producto por la coordinación con el centro activo.

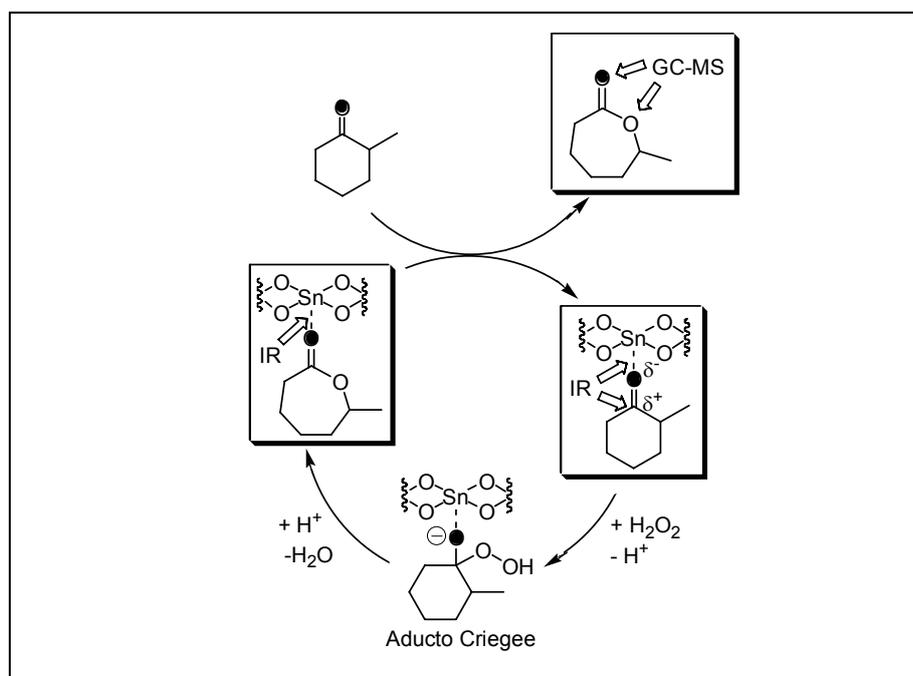


**Figura 3.2:** Espectros de IR de distintas muestras de Beta antes y después de la adsorción de  $\epsilon$ -caprolactona (25 °C) y después de desorción a distintas temperaturas (50, 100 y 200 °C). a) Sn-Beta, b) Si-Beta.

Estos experimentos confirmaron la hipótesis inicial de que la ciclohexanona se coordina con los centros de Sn, polarizando el grupo carbonilo y aumentando así, la densidad de carga positiva en el átomo de carbono del grupo carbonilo, haciéndolo más propenso al ataque nucleofílico del agua oxigenada.

Por otra parte, mediante estudios con marcaje  $^{18}\text{O}$  de la 2-metilciclohexanona se comprobó que el mecanismo de reacción de la oxidación de Baeyer-Villiger utilizando el sistema Sn-Beta/ $\text{H}_2\text{O}_2$  es análogo al de los perácidos y transcurre a través del intermedio de Criegee.<sup>179</sup>

En el Esquema 3.9 se presenta el ciclo catalítico propuesto para este sistema: Primero la cetona se coordina con el centro ácido de Lewis de la zeolita Sn-Beta activando así el grupo carbonilo. Posteriormente el  $\text{H}_2\text{O}_2$  ataca al carbono carbonílico y tras la reacción la lactona es desplazada por una nueva molécula de reactivo.

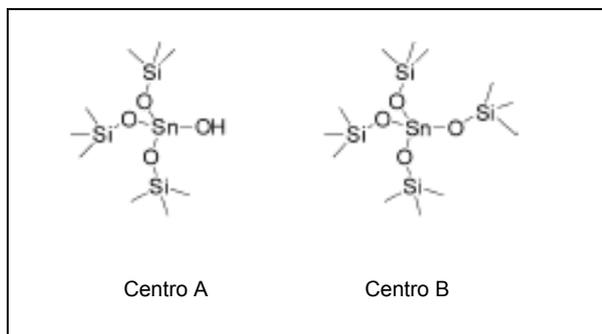


**Esquema 3.9:** Ciclo catalítico para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger con  $\text{H}_2\text{O}_2$  catalizada por la zeolita Sn-Beta.

Sin embargo, después de la realización de los experimentos presentes en esta tesis doctoral se llevaron a cabo en el centro, estudios teóricos sobre el mecanismo molecular de la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger con el sistema Sn-Beta/ $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>186,187</sup>

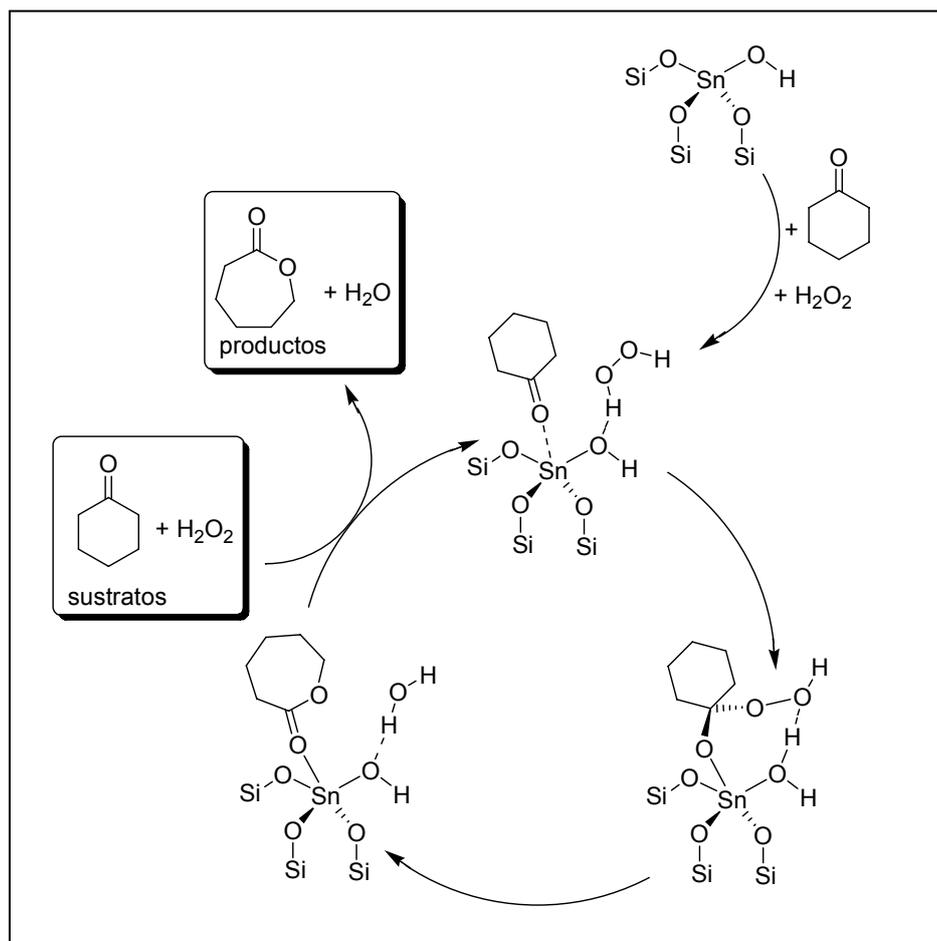
Un riguroso estudio que combina los cálculos teóricos, espectroscopía IR *in situ* y experimentos de actividad catalítica, puso de manifiesto que la actividad del catalizador Sn-Beta, era debida a la combinación de dos tipos de centros: centro A que

corresponde a centros de Sn parcialmente hidrolizados y el centro B que corresponde al Sn de la red tetraédricamente coordinado, (Esquema 3.10).



**Esquema 3.10:** Representación de los distintos centros presentes en el catalizador Sn-Beta.

Así, se propone un mecanismo en el que actúan ambos tipos de centros. Por una parte en el centro B el átomo de Sn actúa como ácido de Lewis coordinándose con el grupo carbonílico de la cetona haciéndola más reactiva al ataque del  $\text{H}_2\text{O}_2$ , mientras que en el centro A, además de la coordinación del Sn con el grupo carbonilo, el átomo de oxígeno del grupo Sn-OH interactúa con el  $\text{H}_2\text{O}_2$  formando un enlace por puente de hidrógeno. En esta situación parece que exista un arreglo espacial que favorece el ataque nucleofílico del oxígeno al grupo carbonílico activado. Los pasos siguientes del mecanismo serían la transferencia del oxígeno, la migración de un sustituyente desde el grupo carbonilo al átomo de oxígeno y finalmente la desorción de la lactona (Esquema 3.11).



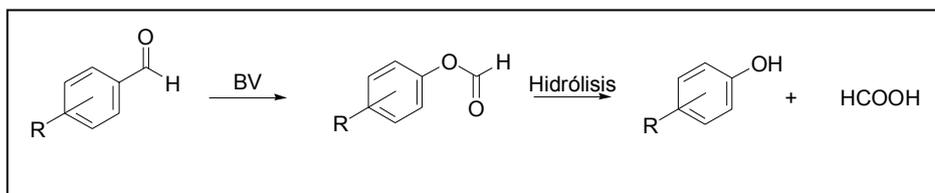
**Esquema 3.11:** Mecanismo de reacción de la oxidación de BV con el sistema Sn-Beta/ $H_2O_2$ .

A continuación, y de acuerdo con los objetivos expuestos, se presentan los resultados obtenidos utilizando el sistema Sn-Beta/ $H_2O_2$  para la oxidación de Baeyer-Villiger de una serie de reactivos cuyos productos de oxidación presentan un gran interés industrial.

## 3.2 OBTENCIÓN DE FENOLES

Los fenoles sustituidos, especialmente los 4-alcoxi derivados, son sustancias importantes en química orgánica ya que son empleados como intermedios para la síntesis de fármacos, sustancias agroquímicas, tintes, etc.<sup>188</sup> Son útiles como inhibidores de la polimerización de los monómeros vinílicos, estabilizantes de poliésteres,<sup>188</sup> así como antioxidantes para alimentación y cosmética.<sup>189</sup> Han sido evaluados como inhibidores de la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos de ratas.<sup>190</sup> También se ha observado cierta actividad fisiológica de los p-alcoxifenoles ya que pueden ser empleados en el tratamiento de melanomas,<sup>191,192</sup> desactivan la ribonucleótido reductasa de las células tumorales inhibiendo así el crecimiento celular.<sup>193</sup> Esta inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa puede ser también aplicada en la terapia contra el SIDA.<sup>194</sup>

Los 4-alcoxifenoles, pueden ser preparados por monoalquilación de la hidroquinona.<sup>190,192,195</sup> Sin embargo, la dialquilación también puede ocurrir disminuyendo así el rendimiento del producto deseado. Una síntesis alternativa de los mono-alcoxifenoles sería la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos,<sup>157</sup> estos aldehídos pueden ser preparados por el método Vilsmeier-Haack a partir del alcoxi-benceno.<sup>196</sup> La oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos da lugar a formiatos de arilo que son hidrolizados en el propio medio de reacción o en un paso posterior a los correspondientes fenoles (Esquema 3.12).



**Esquema 3.12:** Formación de fenoles a partir de aldehídos por la reacción Baeyer-Villiger y posterior hidrólisis.

La oxidación de Baeyer-Villiger a partir de alcoxibenzaldehídos ha sido extensamente estudiada para el *orto*-, *meta*-, y *para*-anisaldehído (metoxibenzaldehído) como reactivo modelo. Muchos oxidantes como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA),<sup>196</sup> ácido monopersuccínico,<sup>197</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ácido selénico,<sup>198</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/metanol/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>199</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ácido fórmico,<sup>200</sup> han sido utilizados en esta reacción. Los ácidos percarboxílicos y perselénico han dado buenos resultados en la obtención de fenoles sustituidos en posición *orto* y *para*,<sup>196-198</sup> mientras que el *meta*-anisaldehído es transformado principalmente en ácido *meta*-anísico, ya que el grupo metoxi en posición *meta* no favorece la migración del grupo aromático.

El gran inconveniente de estos métodos de oxidación es la gran cantidad de subproductos formados, así por ejemplo, en el caso de los ácidos percarboxílicos se forma al menos un mol de ácido por mol de ácido percarboxílico reaccionado, mientras que en el caso del ácido perselénico son necesarias considerables cantidades de catalizador y al menos 30 horas de reacción para obtener TON<sub>s</sub> (moles convertidos por mol de centro activo) menores de 12.<sup>198</sup>

Por otra parte, la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos utilizando peróxido de hidrógeno y ácido sulfúrico como catalizador da lugar a excelentes rendimientos, sin embargo se requieren condiciones anhidras y agua oxigenada muy concentrada.<sup>199</sup> Mientras que la oxidación con peróxido de hidrógeno y ácido fórmico es más adecuada para la formación de ácidos que para la obtención de fenoles (Tabla 3.2).

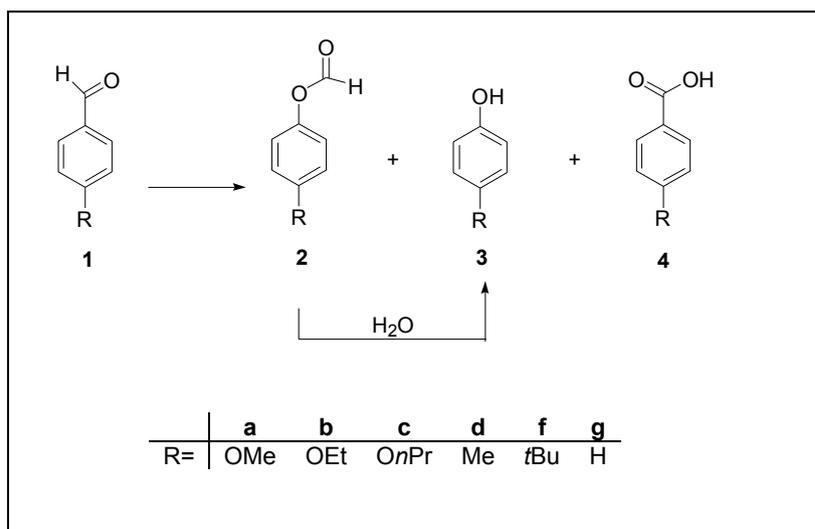
**Tabla 3.2:** Antecedentes bibliográficos de la obtención de fenoles por la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.

Sistema de reacción empleado	Referencias bibliográficas	Conclusiones
Perácidos orgánicos	Godfrey et al. 1974 <sup>196</sup>	Problemas generales de los perácidos
Perácidos orgánicos (ácido monopersuccínico)	Anoune et al. 1998 <sup>197</sup>	Problemas generales de los perácidos
Catalizador de Selenio/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Syper et al. 1989 <sup>198</sup>	Necesita grandes cantidades de catalizador
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Matsumoto et al. 1984 <sup>199</sup>	Necesita condiciones anhidras. Posible explosión del H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /ácido fórmico	Dood et al. <sup>200</sup>	Más adecuado para la síntesis de ácidos carboxílicos

De acuerdo con lo expuesto anteriormente es evidente que existe un gran interés por encontrar tanto nuevos catalizadores compatibles con el medio ambiente, como procesos alternativos que permitan la conversión de aldehídos aromáticos a sus correspondientes fenoles.

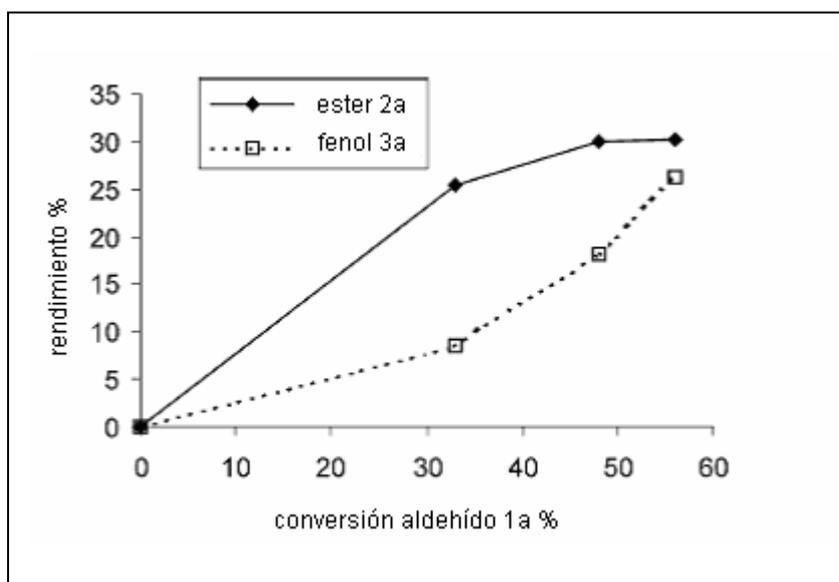
En este apartado se presentan los resultados obtenidos en la síntesis alternativa de fenoles mediante la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos utilizando el sistema Sn-Beta/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>179,180</sup>

En primer lugar, con objeto de optimizar las condiciones de reacción se escogió el *p*-anisaldehído como reactivo modelo. Se empleó la zeolita Sn-Beta (Beta-1) con un 2% en peso de SnO<sub>2</sub>, como catalizador, agua oxigenada como oxidante, y acetonitrilo como disolvente. La reacción se llevó a cabo a 80 °C y después de 7h de reacción, la conversión de *p*-anisaldehído fue del 56 % siendo los únicos productos observados el *p*-metoxifenilformiato (**2a**) y el *p*-metoxifenol (**3a**) (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13:** Oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos para sustituidos.

En la Figura 3.3 dónde se representa el rendimiento frente a la conversión total se observa que el éster fórmico **2a** es un producto primario e inestable, mientras que el fenol **3a** presenta un carácter secundario. De hecho, el producto **3a** se debe formar por la hidrólisis del éster **2a** con el agua presente en el medio de reacción.



**Figura 3.3:** Rendimiento del éster **2a** y fenol **3a** frente a la conversión total del aldehído **1a**.

Se debe tener en cuenta que en la mayoría de las oxidaciones de BV el producto deseado es el fenol más que el éster. Sin embargo, el fenol se forma en un paso consecutivo a la síntesis del éster. Parece claro, que el catalizador ideal sería aquel que fuera capaz de producir en presencia de agua no solo un rendimiento alto

del producto de oxidación de BV, sino que, además fuera capaz de catalizar rápidamente la hidrólisis del éster formado en el primer paso de la oxidación.

Con el fin de estudiar estas dos reacciones, la oxidación y la hidrólisis, se diseñaron varios experimentos en los que se introducen distintas cantidades de agua en el medio de reacción. Los resultados se presentan en la Tabla 3.3.

**Tabla 3.3:** Influencia de la cantidad de agua en la hidrólisis del éster **2a** a alcohol.

Entrada	Agua (mg)	TON <sup>a</sup>	Conversión <b>1a</b> (%)	Selectividad		
				Ester <b>2a</b>	Fenol <b>3a</b>	Otros
1	0	317	56	54	46	0
2	20	314	57	52	48	0
3	50	295	53	39	61	0
4	100	310	56	32	68	0
5	200	350	62	18	82	0
6	300	307	54	15	85	0
7	500	327	59	4	96	0

Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído **1a**, 0.30 g de agua oxigenada al 50% (1.2 eq.), 3.0 g de acetonitrilo, agua (cantidades indicadas en la tabla), 50 mg de catalizador Beta-1 (Sn-Beta), agitación durante 7h a 80 °C. <sup>a</sup>TON: moles convertidos por mol de Sn.

Como se muestra en la Tabla 3.3 la actividad del catalizador en la reacción de oxidación prácticamente no se vio afectada por la presencia de agua, sin embargo, la velocidad de la hidrólisis del éster **2a** se incrementa a medida que aumenta el contenido en agua, llegando a alcanzar selectividades mayores del 95% hacia la formación del metoxifenol **3a**.

Por otra parte, si lo que se quiere es evitar la hidrólisis del éster, la reacción puede llevarse a cabo con déficit de peróxido de hidrógeno. Así, empleando 0.35 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, es posible obtener el éster **2a** con una selectividad de 90% (Tabla 3.4 entrada 1). Además bajo estas condiciones el peróxido de hidrógeno es prácticamente consumido por completo, indicando que no ocurre una descomposición competitiva del peróxido de hidrógeno, y que la selectividad con respecto al oxidante es excelente.

**Tabla 3.4:** Oxidación de BV del aldehído **1a** con diferentes cantidades de agua oxigenada (50%) en acetonitrilo.

Entrada	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (eq.)	TON <sup>a</sup>	Conversión <b>1a</b> (%)	Conversión H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%)	Selectividad		
					Ester <b>2a</b>	Fenol <b>3a</b>	Otros
1	0.35	169	31	88	90	10	0
2	0.45	199	36	80	89	11	0
3	0.80	242	44	57	83	17	0
4	1.0	285	51	51	72	28	0
5	1.2	317	56	46	54	46	0

Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído **1a**, 3.0 g de acetonitrilo, peróxido de hidrógeno 50% (cantidades indicadas en la tabla), 50 mg de catalizador Beta-1 (Sn-Beta), agitación durante 7h a 80 °C. <sup>a</sup>TON: moles convertidos por mol de Sn.

### 3.2.1 Influencia del disolvente

Si se tiene en cuenta que en esta reacción dos moléculas con diferentes polaridades ( $H_2O_2$  y *p*-anisaldehído) tienen que difundir a través de los poros de la zeolita y adsorberse sobre la superficie del catalizador, es evidente que la polaridad del disolvente utilizado debe jugar un papel crucial sobre la actividad catalítica final.

Con objeto de estudiar el efecto del disolvente se llevó a cabo la reacción de oxidación de BV del *p*-anisaldehído con diferentes disolventes: acetonitrilo, dioxano, etanol, y dimetilsulfóxido. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 3.5, y de ellos se deduce que cuando se incrementa la polaridad desde dioxano a disolventes más polares como el acetonitrilo y el etanol, la actividad del catalizador aumenta. Además, la selectividad hacia los productos **2a** y **3a** se ve también fuertemente afectada por la naturaleza del disolvente, de manera que la selectividad hacia el fenol aumenta en el mismo orden que la polaridad de disolvente: etanol > acetonitrilo > dioxano.

De hecho, cuando utilizamos etanol como disolvente, es posible obtener el fenol **3a** con un 99% de selectividad (Tabla 3.5 entrada 5). Estos resultados indican que el estado de transición que conduce a la formación del éster, así como, el que conduce a la hidrólisis del mismo, aumentan su estabilidad al aumentar la polaridad del disolvente, disminuyendo la entalpía libre del estado de transición y por lo tanto, aumentando así, la velocidad de la reacción de ambos procesos.

Por otra parte, cuando se desee obtener el éster **2a**, el dioxano debe de ser el disolvente elegido. De hecho, el éster **2a** puede ser obtenido con un 77% de selectividad y una conversión del 46% (Tabla 3.5 entrada 3).

Cuando se utiliza DMSO como disolvente, la actividad del catalizador disminuye sustancialmente. Después de 7 h de reacción se obtiene una conversión de tan solo un 1%. Este resultado debe ser atribuido a la fuerte absorción del DMSO en los centros activos de Sn a través del oxígeno del grupo sulfóxido.

**Tabla 3.5:** Influencia del disolvente sobre la actividad y selectividad del catalizador.

Entrada	Agua (mg)	Disolvente	TON	Conversión <b>1a</b>	Selectividad		
					Ester <b>2a</b>	Fenol <b>3a</b>	otros
1	----	Acetonitrilo	317	56	54	46	0
2	500	Acetonitrilo	327	59	4	96	0
3	----	Dioxano	259	46	77	23	0
4	500	Dioxano	106	19	54	46	0
5	----	Etanol	317	57	1	99	0
6	500	Etanol	244	44	5	95	0
7	----	DMSO	5	1	46	54	0
8	500	DMSO	5	1	55	45	0

Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído **1a**, 3.0 g de disolvente, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50%(1.2 eq), 50 mg de catalizador Beta-1 (Sn-Beta), agitación durante 7h a 80 °C.

El efecto de la concentración del agua se estudio también con distintos disolventes y se vio que en el caso de los disolventes próticos como el etanol, la adición de agua disminuye la conversión significativamente, y tiene un menor efecto en la velocidad de la hidrólisis (Tabla 3.5, entradas 5 y 6), ya que cuando se usa etanol como disolvente la hidrólisis completa es posible sin la necesidad de adición de agua.

A la vista de estos resultados podemos concluir que la selectividad hacia el éster **2a** o hacia el fenol **3a** puede ser controlada utilizando el disolvente más adecuado. En dioxano, el éster **2a** será el producto predominante, mientras que en etanol o acetonitrilo acuoso se obtiene casi exclusivamente el fenol **3a**.

### 3.2.2 Naturaleza y optimización de los centros catalíticos

Como acabamos de mostrar, tanto el disolvente como el contenido en agua influyen en la selectividad hacia el éster o hacia el fenol. Sin embargo, otra forma de modificar la velocidad relativa de las reacciones de oxidación e hidrólisis podría ser mediante la introducción de centros Brönsted en las zeolitas tipo Sn-Beta. De hecho, la presencia de centros Brönsted en el catalizador debería aumentar la velocidad de hidrólisis y como consecuencia debería aumentar el rendimiento del fenol. Para estudiar esta hipótesis, se sintetizaron una serie de zeolitas con cantidades similares de Sn pero con distinto contenido en aluminio. Teniendo en cuenta que en una zeolita los centros ácidos Brönsted están asociados a los protones que pertenecen a estructuras puente Al (OH) Si, variando la cantidad de Al se obtienen catalizadores con diferentes relaciones entre los centros oxidantes (Sn) y centros que catalizan la hidrólisis (H<sup>+</sup>) (Tabla 3.6).

Cuando estos catalizadores se utilizaron en la oxidación de BV del *p*-anisaldehído, se observó que el rendimiento hacia el fenol **3a** aumentaba al incrementar la cantidad de aluminio en la zeolita Sn-Beta. Observandose además, que la conversión también aumentaba al incrementar la cantidad de centros Brönsted en la zeolita, lo que indica que los hidroxilos puente pueden ser también activos para la oxidación de BV de aldehídos.

Tras estos resultados, con el fin de seguir estudiando la influencia de los centros Brönsted sobre la actividad, se prepararon una serie de zeolitas Beta con distintas cantidades de aluminio y libres de Sn que fueron utilizadas en la oxidación del *p*-anisaldehído. Los resultados mostraron que el catalizador Al-Beta era globalmente menos selectivo que la zeolita Sn-Beta, ya que dan lugar a la producción de cantidades significativas de subproductos, sobre todo de ácido anísico (**4a**), indicando que los centros Brönsted catalizan la migración del H del aldehído además de la del grupo aromático. Esta baja selectividad observada no es consecuencia de la

conversión, ya que si se comparan reacciones con niveles similares de conversión, se observa que las cantidades de subproducto producidas con la zeolita Sn-Beta son claramente menores (Tabla 3.6 entradas 1, 6, y 7).

**Tabla 3.6:** Diferentes contenidos de Al y Sn en el catalizador Beta, para la oxidación de BV del *p*-anisaldehído(1a).

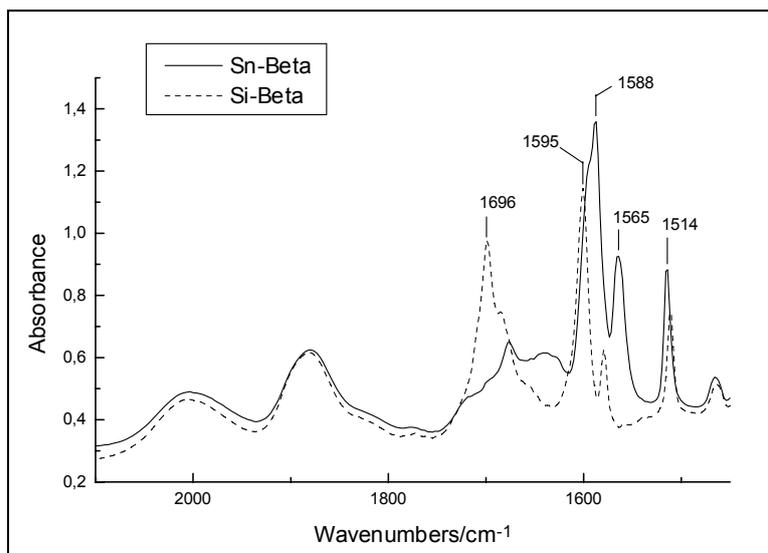
Entrada	Catalizador		Conversión 1a	Selectividad			
	SnO <sub>2</sub> (% en peso)	Relación Si/Al (mol/mol)		2a	3a	Otros	
1	Beta-1	2.0	>10.000	56	54	46	0
2	Beta-2	2.6	100	74	11	87	2 <sup>a</sup>
3	Beta-3	2.4	28	78	5	89	6 <sup>a</sup>
4	Beta-4	0.0	>10.000	3	84	16	0
5	Beta-5	0.0	250	84	17	83	0
6	Beta-6	0.0	100	79 (61)	8 (51)	79 (39)	12 (10) <sup>a</sup>
7	Beta-7	0.0	30	87 (70)	1 (47)	95 (50)	4 (3) <sup>a</sup>
8	Beta-8	0.0	15	83	11	86	3

Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído 1a, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg, agitación durante 7h a 80 °C. Los valores entre paréntesis fueron obtenidos después de 1h de reacción. <sup>a</sup> Principalmente ácido anísico 4a.

### 3.2.3 Mecanismo de reacción y efecto de la naturaleza y posición del sustituyente en el anillo aromático

Como se comentó en la introducción, se ha demostrado que el mecanismo de reacción de la oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas cíclicas a lactonas usando el sistema H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Sn-Beta tiene lugar a través del intermedio de Criegee y que el catalizador Sn-Beta no actúa activando el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sino que actúa activando el grupo carbonilo haciéndolo más reactivo al ataque del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>179,180,186</sup>

Para ver si el mismo modelo de reacción se puede aplicar a la oxidación de aldehídos aromáticos, se realizó un estudio mediante espectroscopia IR similar al realizado con la 2-metil-ciclohexanona. Para ello, se adsorbieron cantidades comparables de *p*-anisaldehído sobre una zeolita Beta pura sílice (Si-Beta) y sobre la zeolita Sn-Beta (Beta-1) que fueron posteriormente desorbidas a diferentes temperaturas. En la Figura 3.4 se muestra que cuando la zeolita Si-Beta es calentada a 50 °C se observa la banda correspondiente al grupo carbonilo a 1696 cm<sup>-1</sup>, la cual se asocia al *p*-anisaldehído físicamente absorbido, sin embargo al calentar a 100 °C el producto se desorbe y la banda a 1696 cm<sup>-1</sup> desaparece. En el caso del catalizador Sn-Beta, la banda de 1696 cm<sup>-1</sup> sufre un desplazamiento hacia longitudes de onda menores (1588 cm<sup>-1</sup>), indicando que existe una interacción entre el grupo carbonilo y el centro Lewis de Sn. Además, al incrementar la temperatura a 100 °C la banda a 1588 cm<sup>-1</sup> permanece inalterada. Estos resultados, indican que también en el caso de los aldehídos aromáticos existe una activación por parte del Sn que facilita el ataque nucleofílico del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al correspondiente átomo de carbono.



**Figura 3.4:** Adsorción y desorción de *p*-metoxibenzaldehído medido por espectroscopía de IR *in situ*. En el caso de Sn-Beta el espectro se obtuvo después de la desorción a 100 °C, en el caso de Si-Beta se obtuvo tras desorción a 50 °C.

Si esto es así, las propiedades electrodonantes de los distintos sustituyentes deberían tener gran influencia en la conversión y selectividad. Efectivamente, esto se observa en la Tabla 3.7 donde se presentan resultados de la oxidación de BV de aldehídos con diferentes sustituyentes en posición *para*. Así, la conversión disminuye cuando la capacidad electrodonante del sustituyente disminuye.

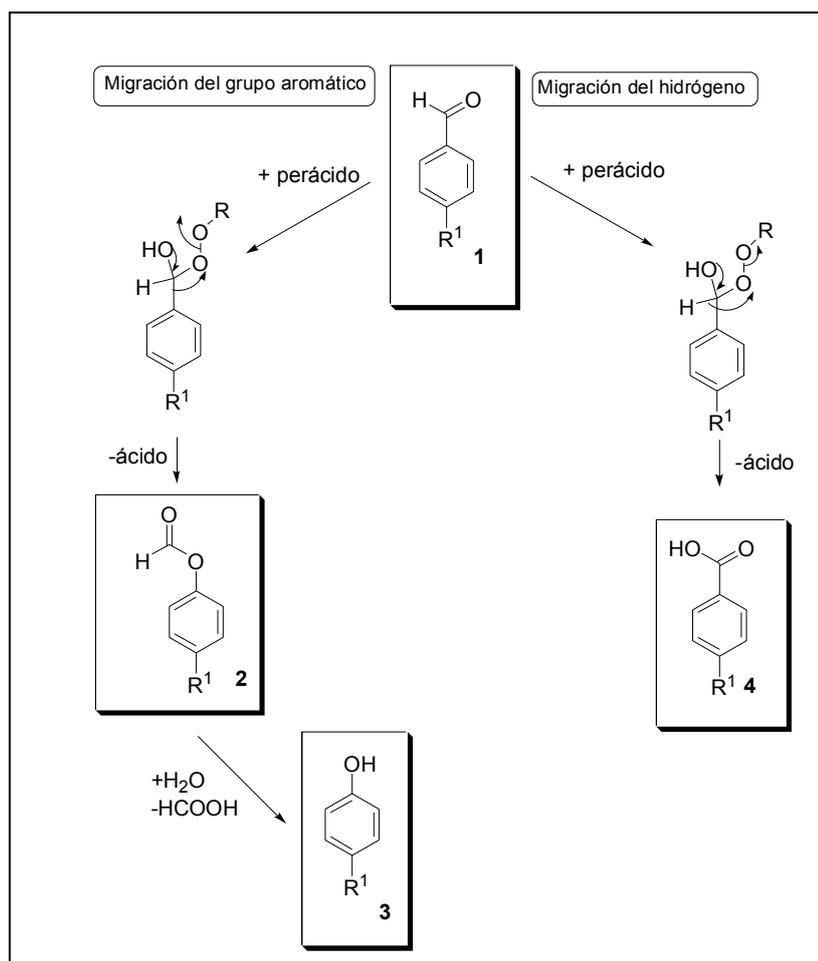
**Tabla 3.7:** Oxidación de BV de diferentes benzaldehídos *p*-sustituidos con peróxido de hidrógeno catalizados por Sn-Beta.

Entrada	Reactivo R	Conversión (%)	Selectividad		
			2+3	4	otros
1	1a OMe	56	>99	0	0
2	1b OEt	69	>99	0	0
3	1c OPr	82	>99	0	0
4	1d OPh	70	>99	0	0
5	1e Me	32	72	28	0
6	1f <i>t</i> -Bu	13	52	43	5
7	1g H	19	0	>99	0

Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído 1, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg de catalizador Beta-1 (Sn-Beta), agitación durante 7h a 80 °C.

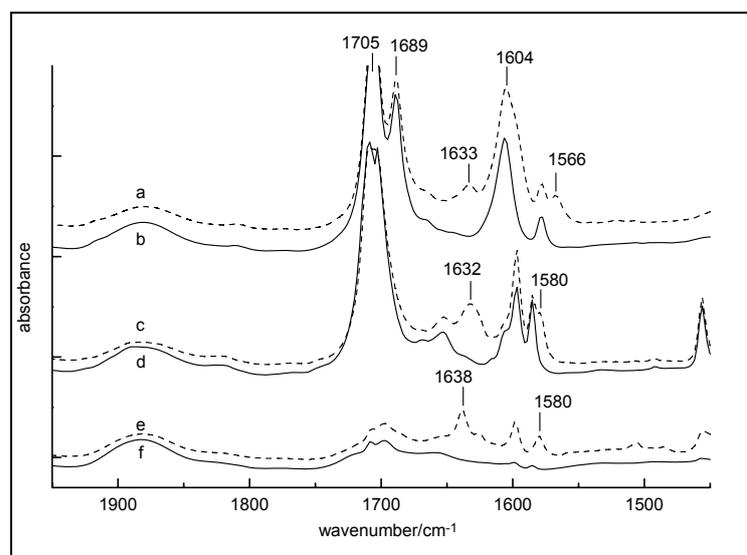
Un efecto similar es observado con respecto a la selectividad de los productos 2+3. Así, en el caso de los sustituyentes alcóxido se observa que en todos los casos ocurre la migración del grupo aromático (Esquema 3.14, izquierda), dando lugar a una alta selectividad hacia el éster y el alcohol. Sin embargo, con los sustituyentes alquilo se observa que ocurre también la migración del hidrógeno dando lugar a la formación

del ácido correspondiente (Esquema 3.14, derecha). Parece pues, que la capacidad de migración de la unidad aromática aumenta al aumentar la capacidad electrodonante del sustituyente en *para*, incrementando así, la velocidad de reacción. Un efecto similar se ha observado en el caso de la reacción de Baeyer-Villiger para benzofenonas mono-sustituidas utilizando perácidos como agentes oxidantes.<sup>156</sup>



**Esquema 3.14:** Reacción de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos 1. El aldehído 1 reacciona con el perácido, a través del intermedio Criegee dando lugar al éster 2, el cual puede ser hidrolizado para dar el fenol 3 (parte izquierda). Si migra el H en el intermedio Criegee lo que se forma es el correspondiente ácido carboxílico.

Sin embargo, cabe señalar que no solo la capacidad migratoria se ve influenciada por los sustituyentes del grupo aromático, sino también la densidad electrónica del grupo carbonilo y en consecuencia el ataque nucleofílico del agua oxigenada al grupo carbonílico.<sup>156</sup> Este efecto, pudo ser confirmado mediante espectroscopia de IR. Para ello se realizaron experimentos de adsorción-desorción de *p*-metilbenzaldehído y benzaldehído adsorbidos sobre la zeolita Sn-Beta (Beta-1) y zeolita Beta pura sílice Si-Beta, registrándose los espectros de IR *in situ*.



**Figura 3.5:** Espectro de IR para Beta-1 (espectro a, c, y e) y Si-Beta (espectro b, d y f) muestras de adsorción y desorción de *p*-metilbenzaldehído (**1e**, espectro a y b) y benzaldehído (**1g** espectros c hasta f). La temperatura de desorción fue de 100 °C para los espectros a, b, e, f y de 80 °C para los espectros c y d.

En la Figura 3.5 se puede observar que en el caso del *p*-metilbenzaldehído y del benzaldehído la banda correspondiente al grupo carbonilo fisisorbido se encuentra a  $1705\text{ cm}^{-1}$  (frente a  $1696\text{ cm}^{-1}$  observado en el caso de *p*-metoxibenzaldehído fisisorbido). La diferencia es mucho más pronunciada cuando el producto se encuentra quimisorbido. En este caso la banda correspondiente al grupo carbonilo del *p*-metoxibenzaldehído se desplazaba hasta longitudes de onda de  $1588\text{ cm}^{-1}$  (Figura 3.4), sin embargo para el benzaldehído y el *p*-metilbenzaldehído estas bandas solo se desplazan hasta longitudes de onda de  $1635\text{ cm}^{-1}$  (Figura 3.5) indicando una menor interacción de los centros Lewis con el grupo carbonilo. Estos resultados nos permiten concluir que al aumentar la capacidad electrodonante de los sustituyentes en posición *para* del benzaldehído aumenta la interacción con el centro Lewis favoreciendo el ataque nucleofílico del agua oxigenada al grupo carbonilo, aumentando así la velocidad de reacción. Además la energía de activación para la migración del grupo aromático se ve disminuida. Ambos efectos son beneficiosos para la selectividad tanto del éster y como del alcohol (Esquema 3.14 parte izquierda), como consecuencia, en el caso de los alcoxibenzaldehídos con un pronunciado efecto mesomero positivo, el éster es el único producto primario formado.

Finalmente, se estudió la influencia de la posición del grupo metoxi en el anillo aromático. La mayor actividad catalítica se encontró para el aldehído **1a** donde el sustituyente se encuentra en posición *para* (Tabla 3.8 entrada 1), seguido por el isómero *orto* (Tabla 3.8 entrada 3), sin embargo cuando el grupo metoxi se encuentra

en posición *meta*, se observan menores conversiones, siendo además el producto mayoritario el ácido *m*-metoxibenzaldehído.

**Tabla 3.8:** Oxidación de Baeyer-Villiger de *para*, *meta*, y *orto*-metoxibenzaldehído con peróxido de hidrógeno catalizado por Sn-Beta.

Entrada	Aldehído		TON	Conversión (%)	Distribución de productos		
	Posición				Ester - fenol <b>2+3</b>	Ácido <b>4</b>	Otros
1	<i>Para</i>	<b>1a</b>	291	56	> 99	0	0
2	<i>Meta</i>	<b>1h</b>	70	12	0	81	19
3	<i>Orto</i>	<b>1i</b>	134	46	> 99	0	0

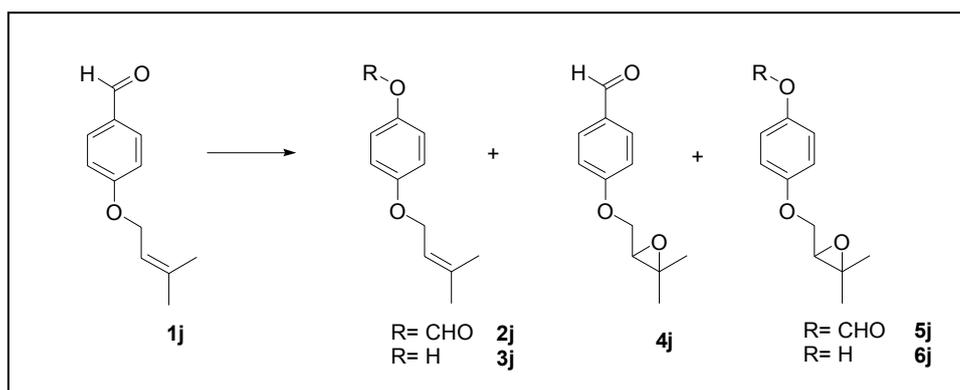
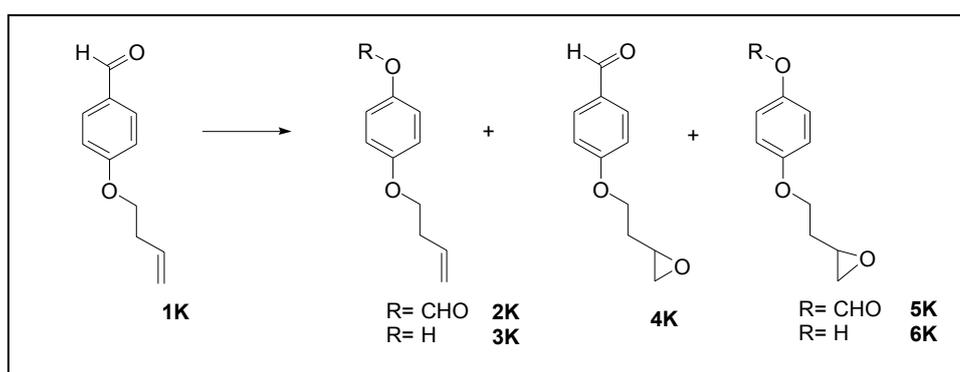
Condiciones de reacción: 0.5 g aldehído, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq) 50 mg de catalizador Beta-1 (Sn-Beta), agitación durante 7h a 80 °C.

Estos resultados no resultan sorprendentes teniendo en cuenta que el efecto mesómero dador del sustituyente en posición *meta* no puede influir en la densidad electrónica del enlace carbonílico o en el grupo migratorio. La menor conversión de la posición *orto* frente a la posición *para*, es debido probablemente a un impedimento estérico ocasionado por los dos sustituyentes vecinos, que deben dificultar la formación del estado de transición.

Una tendencia similar ha sido observada para la oxidación de Baeyer-Villiger con perácidos.<sup>156</sup>

### 3.2.4 Síntesis de fenoles con interés industrial

Los fenoles 4-(3-metil-2-butenoxi)-fenol (**3j**) (Esquema 3.15) y 4-(3-butenoxi)-fenol (**3k**) (Esquema 3.16) se emplean como intermedios para la producción de un tipo de polímeros utilizados en formulaciones cosméticas para la piel y/o labios,<sup>201</sup> y para la síntesis de insecticidas,<sup>202</sup> respectivamente. Ambos se sintetizan a través de la oxidación de Baeyer-Villiger de 4-(3-metil-2-butenoxi)-benzaldehído (**1j**) y 4-(3-butenoxi)-benzaldehído (**1k**). Ambos reactivos de partida tienen en común que el sustituyente en posición *para* posee un doble enlace. Así pues, la oxidación de BV de estas moléculas requiere no solo oxidantes activos sino que sean además quimioselectivos, evitando que ocurra también la epoxidación del doble enlace.

Esquema 3.15: Oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído **1j**Esquema 3.16: Oxidación de BV del aldehído **1k**

En la Tabla 3.9 se presentan los resultados obtenidos en la oxidación del aldehído **1j** usando los sistemas Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Al-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comparándolos con aquellos obtenidos cuando se usa como oxidante metiltrioxorenio/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>203</sup> y ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). En el caso de la oxidación empleando *m*-CPBA se observa una mezcla de todos los posibles productos provenientes de la oxidación de BV y de la epoxidación (Tabla 3.9 entrada 5, Esquema 3.15). El sistema MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> muestra mayor actividad frente a la epoxidación y menor frente a la reacción de BV, no siendo observados los productos **2j** y **3j**, que en caso de formarse, se transformarían en los productos **5j** y **6j** correspondientes a los productos de BV epoxidados. Cuando se utiliza la zeolita Sn-Beta como catalizador (Beta-1) se ve que esta es activa y selectiva hacia la oxidación de BV dando lugar mayoritariamente a los productos **2j** y **3j** (Tabla 3.9 entrada 1). Sin embargo, sorprendentemente, la zeolita Al-Beta (Beta-7) no muestra ninguna actividad (Tabla 3.9 entrada 2).

Por otra parte la oxidación del aldehído **1k** utilizando los sistemas anteriormente presentados, (Tabla 3.10, Esquema 3.16) dió lugar a resultados similares, es decir que, mientras Sn-Beta dió como producto principal el éster **2k** y el

fenol **3k** (Tabla 3.10 entrada 1). La zeolita Al-Beta fue inactiva como catalizador (Tabla 3.9 entrada 2).

En el caso del perácido solo se observaron los productos **2k** y **3k**, no observándose la formación de los distintos epóxidos. Este hecho puede ser debido probablemente a la menor activación del doble enlace monosustituido con poca aptitud para epoxidarse.

**Tabla 3.9:** Quimioselectividades de la oxidación del aldehído 4-(3-metil-2-butenoxi)-benzaldehído (**1j**)

Entrada	Sistema de oxidación	Conversión (%)	Distribución de productos			
			<b>2j+3j</b>	<b>4j</b>	<b>5j+6j</b>	Otros
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Beta-1 <sup>a</sup>	61	85 <sup>b</sup>	0	0	15 <sup>c</sup>
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Beta-7 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , MTO <sup>d</sup>	15	0	75	4	21
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , MTO <sup>e</sup>	66	0	62	6	32
5	m-CPBA <sup>f</sup>	20	28	12	29	31

Condiciones de reacción: <sup>a</sup> 0.5 g aldehído, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg de catalizador, agitación durante 7h a 80 °C, <sup>b</sup>1:4 relación del ester **2j** con el alcohol, **3j**. <sup>c</sup>productos de oxidación no identificados, <sup>d</sup>en acetonitrilo, <sup>e</sup>condiciones de reacción similares a las que se encuentran en literatura, una disolución de peróxido de hidrógeno en éter, <sup>f</sup> solo se emplearon 0.3 eq de oxidante.

**Tabla 3.10:** Quimioselectividades de la oxidación del aldehído 4-(3-metil-2-butenoxi)-benzaldehído (**1k**)

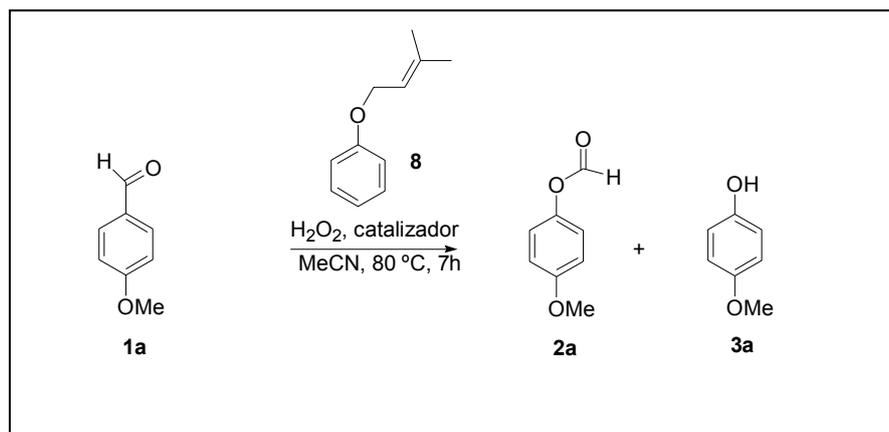
Entrada	Sistema de oxidación	Conversión (%)	Distribución de productos			
			<b>2k+3k</b>	<b>4k</b>	<b>5k+6k</b>	Otros
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Beta-1 <sup>a</sup>	41	>99 <sup>b</sup>	0	0	0
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Beta-7 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
3	m-CPBA <sup>c</sup>	22	>99	0	0	0

Condiciones de reacción: <sup>a</sup> 0.5 g aldehído, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg de catalizador agitación durante 7h a 80 °C <sup>b</sup>2:3 relación del ester **2k** y el alcohol **3k**, <sup>c</sup>solo se emplearon 0.4 eq de oxidante.

Por otra parte, la falta de actividad de la zeolita Al-Beta puede ser atribuida a la interacción preferencial del reactivo con los centros Brønsted a través del doble enlace, en lugar de a través del grupo carbonilo. Así pues, la desactivación puede ser debida a dos efectos diferentes:

A) remplazamiento de los protones catalíticamente activos por carbocationes inestables y no reactivos, neutralizando así, los centros activos para la reacción de BV.

B) bloqueo de poros causados por intermedios de reacción voluminosos y fuertemente adsorbidos.<sup>204,205</sup>



**Esquema 3.17:** Oxidación de BV en presencia de un potencial veneno, el alqueno (**8**)

Con el fin de verificar estas hipótesis, se realizó un experimento adicional donde se llevó a cabo la oxidación de BV del *p*-anisaldehído en presencia de 3-metil-2-butenoxibenceno (**8**) utilizando como catalizador las zeolitas Beta-1 (Sn-Beta) y Beta-7 (Al-Beta) (Esquema 3.17).

En los resultados de la Tabla 3.11 se muestra que en el caso de la zeolita Sn-Beta la conversión disminuye en presencia de esta potencial “molécula veneno” (Tabla 3.11 entradas 1 y 2), probablemente debido a la adsorción y difusión competitiva a través de los canales del catalizador. Sin embargo, el catalizador Al-Beta sufre una mayor desactivación alcanzándose solo un 2% de conversión del aldehído **1a** después de 7h de reacción (Tabla 3.11 entradas 3 y 4). Estos resultados nos permiten concluir que la desactivación observada en el caso de la zeolita Al-Beta es debido a la interacción de los centros Brönsted con el doble enlace del reactivo. Al contrario de lo que ocurre en los centros Lewis de Sn, los cuales, en presencia de un doble enlace, no sufren desactivación.

**Tabla 3.11:** Oxidación del *p*-anisaldehído en presencia y ausencia de un potencial veneno, el alqueno **8**.

Entrada	Catalizador	Alqueno <b>8</b> (eq) <sup>a</sup>	Conversión (%)	Conversión	
				<b>2a</b>	<b>3a</b>
1	Beta-1	0	56	54	46
2	Beta-1	1.0	19	13	87
3	Beta-7	0	87	1	95
4	Beta-7	1.0	2	79	21

Condiciones de reacción: 0.5 g *p*-anisaldehído, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg de catalizador, alqueno **8** (según cantidades indicadas en tabla).<sup>a</sup> Con respecto a *p*-anisaldehído.

### 3.2.5 Desactivación y regeneración de la zeolita Sn-Beta

Con el fin de estudiar la desactivación del catalizador durante el proceso de oxidación de BV, se realizaron cuatro ciclos de reacción utilizando la zeolita Beta-1 como catalizador, *p*-anisaldehído como reactivo y acetonitrilo como disolvente. Al final de cada reacción el catalizador fue recuperado por filtración y empleado para la siguiente reacción después de una activación a 200 °C a vacío. En la Tabla 3.12 se muestran los resultados obtenidos para la zeolita Sn-Beta (Beta1) obtenidos para los cuatro ciclos de reacción. Como se puede observar, existe un descenso de la conversión del primer al segundo ciclo (Tabla 3.12 entrada 2) manteniéndose la actividad en los ciclos posteriores. La pérdida inicial de actividad debe de ser principalmente debida al bloqueo de los centros activos y/o de los canales por materia orgánica. De hecho, cuando al catalizador utilizado se le realizó una extracción con soxhlet utilizando etanol o acetona como disolvente se detectó el aldehído **1a** y el éster **2a** en el extracto. Sin embargo, cuando después del soxhlet se reusó el catalizador la actividad del mismo se recuperó (Tabla 3.12 entradas 6). Mientras que el análisis termogravimétrico de esta muestra reveló que todavía permanecía un 4% de materia orgánica retenida en el catalizador.

**Tabla 3.12:** Reciclaje del catalizador Sn-Beta sin tratamiento para la oxidación de Baeyer-Villiger del *p*-anisaldehído (**1a**) con peróxido de hidrógeno al 50%.

Entrada	Tratamiento especial	Ciclo	TON <sup>c</sup>	Conversión (%)
1 <sup>a</sup>		1	282	51
2 <sup>b</sup>		2	199	36
3 <sup>b</sup>		3	237	43
4 <sup>b</sup>		4	222	38
5 <sup>b</sup>	Recalcinación	4/1	282	51
6 <sup>b</sup>	Extracción	1/1	207	57

Condiciones de reacción: <sup>a</sup>0.5 g *p*-anisaldehído, 3.0 g de acetonitrilo, 0.3 g de peróxido de hidrógeno 50% (1.2 eq), 50 mg de catalizador, <sup>b</sup>cantidades ajustadas según cantidad de catalizador disponible. La selectividad del éster **2a** frente a la del fenol **3a** fue siempre > 98%, <sup>c</sup>moles convertidos/mol de centro activo.

De hecho, los espectros de IR del catalizador después de la reacción y sin haberle sido realizado ningún tratamiento confirman la presencia de aldehído **1a** fisisorbido. Después de tratar la muestra a 200 °C y a vacío se observó mediante

espectroscopia IR que el aldehído **1a** había sido eliminado completamente, mientras que el espectro reflejaba la presencia de un solo compuesto, el éster fórmico.

Todos estos datos indican que después de la activación a 200 °C todavía existe una cierta cantidad de éster adsorbido en el catalizador usado que debe ser el responsable del envenenamiento de los centros activos. Sin embargo, cuando después de cuatro usos, el catalizador fue regenerado mediante calcinación a 500 °C durante 3h en aire, la actividad inicial fue completamente recuperada. (Tabla 3.12 entradas 1 y 5).

Cuando el mismo protocolo de reacción fue llevado a cabo bajo las condiciones de reacción que favorecen la hidrólisis del éster para la mayor producción de fenol el comportamiento catalítico del catalizador fue muy parecido.

### 3.2.6 Conclusiones

Después del estudio presentado en este apartado sobre oxidación de fenoles usando el sistema Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se puede concluir que:

Los sistemas heterogéneos de oxidación Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Al-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> son ambos activos para la oxidación Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos.

El mecanismo de reacción de la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos parece similar al de las cetonas cíclicas. Este comienza con la activación del grupo carbonilo por coordinación con el centro Lewis del catalizador, seguido del ataque nucleofílico del peróxido de hidrógeno al grupo carbonilo.

Los benzaldehídos con grupos alcóxico en las posiciones *orto* y sobre todo *para* dan lugar como producto primario al correspondiente éster fórmico con excelentes selectividades.

La selectividad más alta hacia la formación de éster es obtenida empleando Sn-Beta como catalizador y dioxano como disolvente. Sin embargo, si se pretende obtener el alcohol es mejor utilizar el acetonitrilo acuoso o un disolvente prótico como el etanol.

La zeolita Al-Beta es un catalizador más eficiente tanto para la oxidación de Baeyer-Villiger como para la hidrólisis dando lugar a elevados rendimientos del correspondiente alcohol. Sin embargo es menos selectivo que la zeolita Sn-Beta.

Cuando la molécula presenta un grupo olefínico, la zeolita Sn-Beta es el catalizador de elección por ser quimioselectivo. Sin embargo, con este tipo de reactivos la zeolita Al-Beta no da actividad, mientras que, oxidantes clásicos como los perácidos no son quimioselectivos dando lugar también a la formación de epóxidos.

Por lo tanto, podemos concluir que el catalizador Sn-Beta es una buena alternativa para la síntesis de fenoles aromáticos con sustituyentes alquilo insaturados los cuales son interesantes intermediarios para la industria química.

### 3.3 OBTENCIÓN DE LA $\delta$ -DECALACTONA

Siguiendo con los objetivos propuestos, en el presente apartado se presentan los resultados obtenidos en la oxidación de la delfona (2-pentilciclopentanona, **1**), a su correspondiente lactona:  $\delta$ -decalactona (tetrahidro-6-pentil-2H-piran-2-ona, **2**), utilizando el sistema de oxidación Sn-Beta/ $H_2O_2$ . La  $\delta$ -decalactona posee un aroma a coco y melocotón. Está presente en numerosos tipos de fruta, en quesos, y otros productos de consumo habitual y es muy empleada como aromatizante en algunos productos alimentarios como mantequilla y cremas. También se utiliza como parte de la formulación de numerosos perfumes.<sup>206</sup> La importancia de la  $\delta$ -decalactona, se refleja en las numerosas síntesis bioorgánicas,<sup>207-210</sup> o químicas<sup>211,212</sup> que se encuentran en la literatura.

De los dos enantiómeros de la  $\delta$ -decalactona, el isómero R es el que se encuentra mayoritariamente en la naturaleza.<sup>213,214</sup> Como ocurre con otras muchas sustancias, en la  $\delta$ -decalactona, los dos isómeros tienen aromas diferentes, siendo el isómero R el más utilizado.

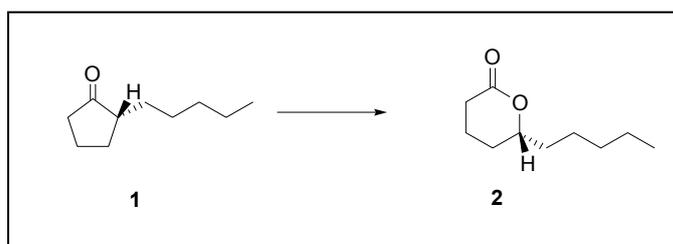
Industrialmente la  $\delta$ -decalactona se sintetiza a través de la reacción de Baeyer-Villiger de la delfona enriquecida con el isómero R, utilizando perácidos como agentes oxidantes. Durante el proceso se produce la migración del centro asimétrico con retención de la configuración.

### 3.3.1 Obtención de $\delta$ -decalactona por oxidación de delfona utilizando el sistema Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Teniendo en cuenta las exigencias medioambientales actuales, la sustitución en este proceso de perácidos por sistemas de oxidación heterogéneos sería de gran interés. Un sistema catalítico como Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sería en principio válido para producir  $\delta$ -decalactona a través de la oxidación de Baeyer-Villiger de 2-pentilciclopentanona (**1**) enriquecida con el isómero R. En este capítulo se presenta el estudio dirigido a determinar si la zeolita Sn-Beta puede ser un catalizador sustituto de los perácidos para este proceso, y si además es capaz de permitir la migración del centro asimétrico reteniendo la configuración. De hecho, y a pesar de la gran cantidad de trabajo teórico y experimental dedicado a determinar el mecanismo de reacción de BV, hasta el momento no se ha determinado si el sistema Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede ser utilizado en síntesis enantioselectivas.

Clarificando el punto de la estereoselectividad, y optimizando las condiciones de reacción, en el sentido de evitar la utilización de disolventes orgánicos, estaríamos ante un nuevo proceso para la síntesis asimétrica de lactonas y más específicamente para la preparación industrial de  $\delta$ -decalactona.

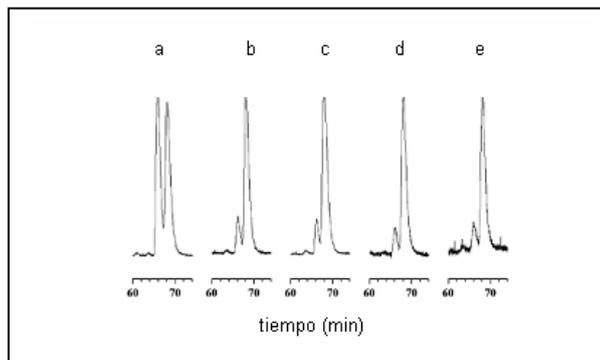
Para estudiar el comportamiento estereoquímico se escogió la delfona enriquecida en el enantiomero R (87:13), se le añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% en peso, 1.5 eq), dioxano como disolvente y 50 mg de zeolita Sn-Beta. La mezcla se mantuvo a 60 °C durante 24 horas.



**Esquema 3.18:** Obtención de la  $\delta$ -decalactona (**2**) por oxidación de BV de la delfona (**1**)

Bajo estas condiciones experimentales, se alcanzó un 18% de conversión con una selectividad mayor del 98%. Aunque el rendimiento era bajo, se pudo observar que la migración del centro asimétrico ocurría con retención de la configuración. Los dos enantiómeros se separaron por GC con una columna quiral, siendo la relación obtenida de 87:13, es decir, la correspondiente al producto de partida (Figura 3.6). Estos resultados demuestran que la zeolita Sn-Beta es capaz de catalizar la reacción de BV de cetonas con un carbono asimétrico como grupo migratorio con retención de

la configuración, utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxigenada como agente oxidante. El mismo exceso enantiomérico fue observado al utilizar como catalizador el material mesoporoso Sn-MCM-41.



**Figura 3.6:** a) Cromatograma de decalactona obtenido a partir de una mezcla racémica de delfona por oxidación BV con el sistema Sn-Beta/ $\text{H}_2\text{O}_2$ . b) oxidación con perácido a partir de delfona enantioméricamente enriquecida. c) con Sn-Beta/ $\text{H}_2\text{O}_2$  en dioxano, d) Sn-Beta/ $\text{H}_2\text{O}_2$ , e) Sn-MCM-41/ $\text{H}_2\text{O}_2$

### 3.3.2 Optimización de las condiciones de reacción

Siguiendo nuestro segundo objetivo, es decir, evitar el uso de disolventes orgánicos la oxidación de BV de la delfona se realizó en un sistema trifásico, con una fase sólida (el catalizador Sn-Beta) y dos fases líquidas, una fase acuosa correspondiente al agua oxigenada y otra orgánica correspondiente a . La reacción se estudió en un rango de temperaturas entre 60 y 110 °C (Tabla. 3.13).

Como se observa en la Tabla 3.13 un aumento de la temperatura provoca una disminución de la selectividad a  $\delta$ -decalactona debido a la formación del ácido 5-oxodecanoico (**3**) entre otros productos de oxidación. Un experimento realizado en ausencia del catalizador (Tabla 3.13 entrada 1) muestra que a temperaturas de reacción elevadas, se forma ácido 5-oxodecanoico así como otros productos de oxidación en cantidades apreciables. Esto nos indica que **3** no proviene de una oxidación catalítica, sino de una oxidación directa del reactivo con el  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Esquema 3.19).

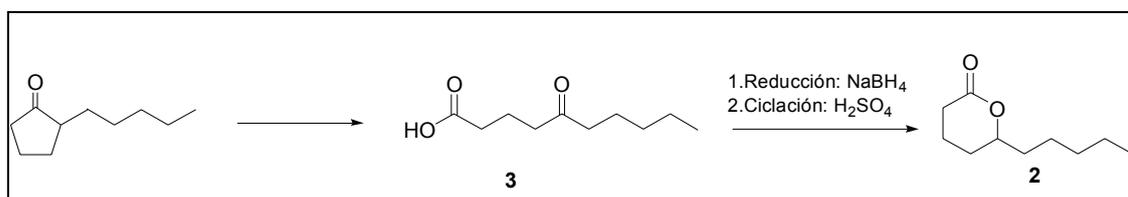
Por otra parte, cuando se trabaja a temperaturas bajas (60 °C) se obtiene una selectividad hacia el producto deseado del 86% (con 87:13 de exceso enantiomérico, (Figura 3.6), con tan solo un 3% del ácido 5-oxodecanoico (**3**). Sin embargo, a esta temperatura solo se obtuvo un 15% de conversión tras 7h de reacción (Tabla 3.13 entrada 10).

**Tabla 3.13:** Conversiones y selectividades para la oxidación de Baeyer-Villiger de la delfona con peróxido de hidrógeno, en presencia de Sn-Beta en un sistema trifásico después de 7h a diferentes temperaturas.

Entrada	Catalizador (mg)	Temperatura (°C)	Conversión (%)	Selectividad (%)			Rendimiento (%)	
				2	3	Otros	2	3
1	---	110	36	27	36	37	10	13
2	50	110	57	52	30	18	30	17
3	---	90	21	32	43	25	7	9
4	50	90	43	61	22	17	26	9
5	---	80	10	24	42	34	2	4
6	50	80	37	69	14	17	25	5
7	---	70	3	24	28	48	1	1
8	50	70	21	73	7	20	15	2
9	---	60	1	41	11	48	0.4	0.1
10	50	60	15	86	3	11	13	0.5

Condiciones de reacción: 3.0 g (19 mmoles) de delfona, 3.0 g (30 mmoles) de agua oxigenada 35% (1.6 eq.), y 50 mg de Sn-Beta, 7h

Es interesante señalar que aunque el ácido 5-oxodecanoico es un subproducto no deseado, este puede ser transformado en la lactona **2** a través de una reducción con  $\text{NaBH}_4$  y una posterior ciclación con  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>215</sup> o por reducción asimétrica mediante un proceso de fermentación con la levadura de Baker.<sup>216</sup>



**Esquema 3.19:** Transformación del producto no deseado, ácido 5-oxodecanoico **3** en lactona **2**.

Una manera de disminuir la formación de oxoácido (**3**) sería disminuir la cantidad de agente oxidante. Con este objetivo se realizaron varias experiencias cuyos resultados se resumen en la Tabla 3.14. Como se puede observar, al disminuir la cantidad de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 50% la selectividad y el rendimiento a la lactona **2** aumentan pasando del 61 al 80% y del 26 al 30% respectivamente. Al disminuir todavía más la cantidad de peróxido de hidrógeno añadiendo tan solo 0.3 equivalentes, se observa un aumento considerable de la selectividad pero la conversión, y como consecuencia el rendimiento fueron muy bajos (Tabla 3.14 entrada 1).

**Tabla 3.14:** Conversiones y selectividades para la oxidación de Baeyer-Villiger de la delfona con distintas cantidades de peróxido de hidrógeno (35%) y Sn-Beta en un sistema trifásico.

Entrada	1/Cat <sup>a</sup> [m/m]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (equiv)	Conv (%)	Selectividad (%)			Rendimiento (%)	
				2	3	Otros	2	3
1	60	0.3	17	92	0	8	16	0
2	60	0.8	38	80	11	9	30	4
3	60	1.6	43	61	22	17	26	9

Condiciones de reacción: 3.0 g (19 mmoles) de delfona, correspondiente agua oxigenada al 35%, y 50 mg de Sn-Beta a 90°C, 7h reacción. <sup>a</sup>Relación reactivo/catalizador en peso

Un segundo intento de reducir la cantidad de ácido 5-oxodecanoico (**3**) consistió en la introducción de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> con el fin de disminuir la acidez del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los resultados de la Tabla 3.15 muestran un aumento de la selectividad hacia la lactona, sin embargo, la conversión se vio fuertemente afectada.

**Tabla 3.15:** Conversiones y selectividades para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger en un sistema trifásico en presencia de distintas cantidades de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

Entrada	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (mg)	Conv (%)	Selectividad (%)			Rendimiento (%)	
			2	3	Otros	2	3
1	0	37	69	14	17	25	5
2	152	23	75	14	11	17	3
3	303	10	80	5	15	5	0.5
4	600	10	77	3	20	3	0.3

Condiciones de reacción: 3.0 g (19 mmoles) de delfona, 3.0 g (30 mmoles) de agua oxigenada al 35%, 50 mg de Sn-Beta, y la correspondiente cantidad de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> fueron mezcladas y calentadas a 80 °C, durante 7h.

Con el fin de conseguir aumentar la conversión y selectividad, siempre trabajando en un sistema trifásico, se decidió disminuir la relación reactivo/catalizador. En los resultados mostrados en la Tabla 3.16, se puede observar que es posible alcanzar una conversión cercana al 100% con una selectividad de 84 % hacia la lactona a 60 °C, y con una relación reactivo/catalizador de 10, que corresponde a una relación substrato/centros activos de catalizador de 488.

**Tabla 3.16:** Conversiones y selectividades para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger de la delfona con agua oxigenada y Sn-Beta en un sistema trifásico con distintas cantidades de catalizador.

entrada	1/Cat <sup>a</sup> [m/m]	Tiempo (h)	Conv (%)	Selectividad (%)			Rendimiento (%)	
				2	3	Otros	2	3
1	<sup>b</sup>	7	1	41	11	48	0.4	0.1
2	60	7	15	86	3	11	13	0.5
3	30	7	26	76	10	14	20	2
4	15	7	29	78	8	16	22	2
5	10 <sup>c</sup>	7	58	84	4	12	49	2
6	10 <sup>c,d</sup>	7	32	86	0	4	31	0
7	10 <sup>c</sup>	24	95	84	8	8	80	7

Condiciones de reacción: 3.0 g (19 mmoles) de delfona, 3.0 g (30 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 35 % (1.6 eq.), distintas cantidades de catalizador Sn-Beta, 60 °C. Para las entradas 5 a 7, 1.0 g (6.5 mmoles) de delfona, 1.0 g (15 mmoles) de agua oxigenada al 50 %, 100 mg de catalizador, Temperatura de 60 °C.

<sup>a</sup> relación substrato/catalizador, en peso.

<sup>b</sup> sin catalizador.

<sup>c</sup> 2.3 equivalentes de agua oxigenada al 50%.

<sup>d</sup> Con dioxano como disolvente.

Con vistas a una aplicación industrial del sistema, se hizo una reacción a mayor escala, empleándose 107 g de delfona, 2.1 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 50% y 500 mg de Sn-Beta a 60 °C. Con esta relación reactivo/catalizador de 200 (m/m) se consiguió una conversión completa al cabo de 54h con un 86% de selectividad a decalactona **2**.

### 3.3.3 Conclusiones

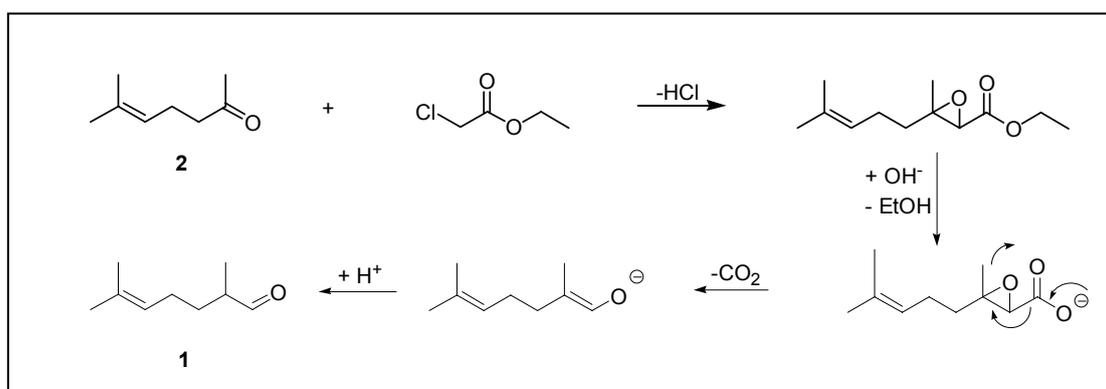
Como conclusión, podemos decir que durante la oxidación de Baeyer-Villiger de delfona enriquecida enantioméricamente con el isomero R, en presencia de Sn-Beta como catalizador y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se observa que la migración del carbono asimétrico ocurre con retención de la configuración.

También se ha observado que en la oxidación de Baeyer-Villiger de la 2-pentilciclopentanona (**1**) a  $\delta$ -decalactona (**2**) puede ser llevada a cabo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Sn-Beta en ausencia de disolventes orgánicos.

La optimización de las condiciones de reacción nos ha permitido alcanzar altas conversiones de delfona con selectividades a  $\delta$ -decalactona del orden del 86%. Este hecho unido a que la reacción se realiza en ausencia de disolventes, convierte a este sistema de oxidación en un proceso alternativo respetuoso con el medio ambiente y por tanto, con un alto potencial para ser utilizado en la obtención industrial de la  $\delta$ -decalactona.

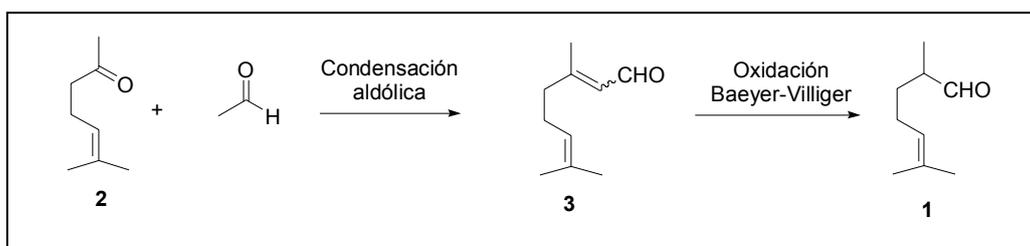
### 3.4 OBTENCIÓN DEL MELONAL

El Melonal (2,6-dimetil-5-hepten-1-al, **1**) es utilizado comercialmente como fragancia con olor a melón o coco. Industrialmente el Melonal es sintetizado por la condensación de Darzens, entre el 6-metil-5-hepten-2-ona y el cloroacetato de etilo, dando lugar al  $\alpha,\beta$ -epoxiester (Esquema 3.20). Este éster es posteriormente saponificado y descarboxilado para dar el producto deseado **1**. En general, la síntesis de aldehídos con un átomo de carbono más, a partir de cetonas o aldehídos no puede producirse en un solo paso, por eso para este tipo de síntesis<sup>217</sup> se suele usar la reacción de Darzens seguida de saponificación y descarboxilación.



**Esquema 3.20:** Síntesis del Melonal (**1**) a partir de 6-metil-5-hepten-2-ona (**2**) por la reacción de Darzens con la consecuente descarboxilación.

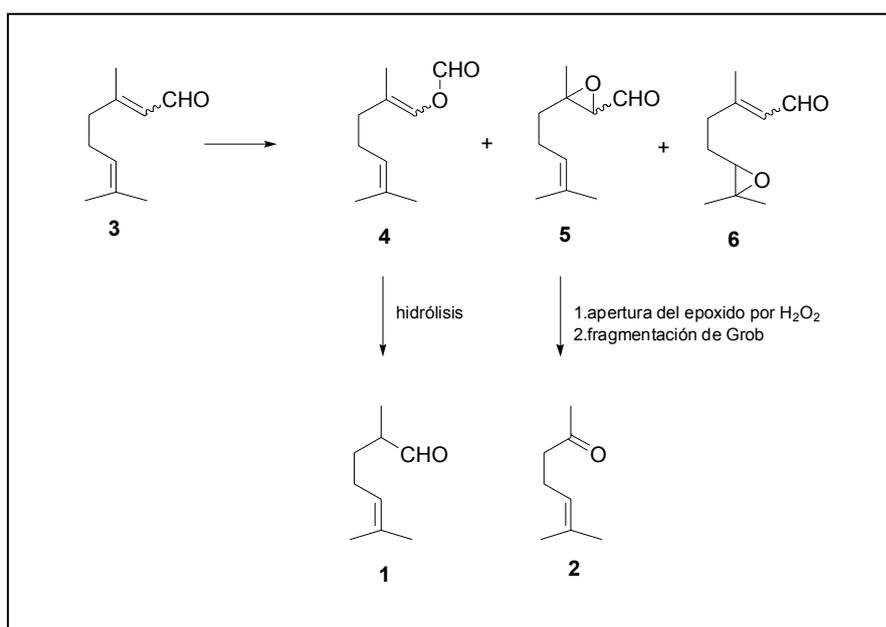
Se pensó en una estrategia alternativa, libre de reactivos halogenados (Esquema 3.21), donde a partir de la 6-metil-5-hepten-2-ona (**2**) por condensación aldólica de esta cetona con acetaldehído, se podría obtener el 3,7-dimetil-6-octen-1-al (**3**, Citral), a continuación la oxidación de Baeyer-Villiger del producto resultante (**3**) y la posterior hidrólisis del mismo permitirían obtener el Melonal (Esquema 3.21). Esta nueva ruta es bastante atractiva tanto desde el punto de vista sintético como industrial, no solo por que no implica el uso de ningún compuesto halogenado, sino porque el Citral es muy económico y se puede obtener fácilmente por síntesis,<sup>218</sup> y por destilación de aceites esenciales (aceite *Lemongrass* o aceite *Listea cubeba*).<sup>206</sup>



**Esquema 3.21:** Síntesis del Melonal (1) a partir de 6-metil-5-hepten-2-ona (2) a través de una condensación aldólica y posterior oxidación BV.

Sin embargo, hay que tener en cuenta, que esta ruta presenta una complicación derivada de la existencia de los dos dobles enlaces presentes en la molécula de Citral, donde la oxidación de Baeyer-Villiger utilizando perácidos daría lugar a la formación de epóxidos, disminuyendo la selectividad a Melonal.<sup>156,157</sup> De hecho, cuando se hace reaccionar Citral utilizando como oxidante ácido cloroperbenzoico (*m*-CPBA) la selectividad a Melonal o a su precursor (4) es de tan sólo un 33% (Esquema 3.22)

Como se ha expuesto con anterioridad, recientemente se han presentado dos materiales para la oxidación quimioselectiva de Baeyer-Villiger de cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos utilizando peróxido de hidrógeno como oxidante: la zeolita Sn-Beta,<sup>179,180</sup> y el material mesoporoso Sn-MCM-41<sup>219</sup> (Esquema 3.22). La viabilidad del uso a nivel industrial del material Sn-Beta ha sido demostrado en la síntesis de fenoles y de la  $\delta$ -decalactona.<sup>220</sup> En este apartado se mostrará la posibilidad de sintetizar Melonal con altas selectividades a través de una nueva ruta que implica la oxidación de BV del Citral, utilizando el sistema Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Además se demostrará que para esta reacción los centros ácidos Lewis de Sn poseen mayor actividad catalítica que otro tipo de centros Lewis o Brönsted.



**Esquema 3.22:** Productos obtenidos en la oxidación Baeyer-Villiger del aldehído 3

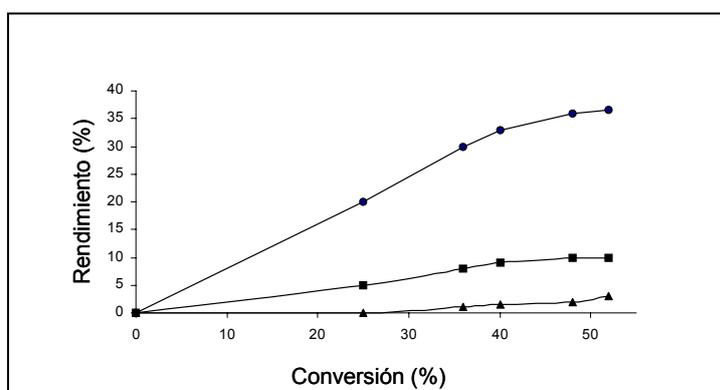
La oxidación del Citral **3** con peróxido de hidrógeno se llevó a cabo en presencia de distintos disolventes como acetonitrilo, iso-propanol, tert-butanol, tert-amil alcohol, y ciclohexanol. En todas las experiencias los principales productos obtenidos fueron el éster fórmico (**4**), que es el producto de oxidación de Baeyer-Villiger del Citral (Esquema 3.22), y el Melonal (**1**), con selectividades  $\geq$  a 95% en presencia de alcoholes como disolvente (Tabla 3.17). Como el producto **4** puede ser fácil y cuantitativamente transformado en el Melonal con cantidades catalíticas de NaOH, se puede decir, que con esta ruta, libre de productos halogenados, es posible la obtención de Melonal con altas selectividades ( $\geq$  95%).

**Tabla 3.17:** Oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído **3** en distintos disolventes.

Entrada	Disolvente	Conversión (%)	Distribución de productos			
			<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	otros
1	Acetonitrilo	40	13	78	0	9
2	Iso-propanol	33	17	79	0	4
3	tert-butanol	40	10	85	2	3
4	tert-amilalcohol	29	1	95	0	4
5	Ciclohexanol	49	20	75	5	0

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehído **3** (mezcla de isómeros, 3.7 mmoles), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g de disolvente, 80 °C, 1h de reacción.

Al representar el rendimiento de los distintos productos frente a la conversión (Figura 3.7), se puede observar que el éster (**4**) es un producto primario de reacción, mientras que el Melonal (**1**) es un producto secundario. Este comportamiento es debido a que la formación del éster es consecuencia de la oxidación de Baeyer-Villiger del Citral, mientras que el Melonal es el producto secundario formado tras la hidrólisis del éster.



**Figura 3.7:** Rendimiento del Melonal **1** (■), éster **4** (•), y cetona **2** (▲) de la oxidación de Baeyer-Villiger frente a la conversión del Citral **3** en ciclohexanol.

El principal subproducto, que corresponde a la cetona **2**, se obtiene solo en pequeñas cantidades y aparece como producto secundario de la reacción. La cetona **2** puede ser formada (Esquema 3.22) a partir del 2,3-epóxido **5** tras la apertura con peróxido de hidrógeno y la posterior fragmentación de Grob.

Se ha descrito que el sólido Sn-Beta no es capaz de catalizar la epoxidación de olefinas con peróxido de hidrógeno.<sup>179,180</sup> y de hecho no se ha detectado la epoxidación del doble enlace en la posición 6,7 del Citral, sin embargo, la formación de la cetona **2** requiere la obtención previa del epóxido **5**. Esto puede explicarse en base a que cuando el doble enlace está en posición  $\alpha,\beta$  con respecto al grupo carbonilo, como ocurre en el caso del Citral, el epóxido se puede formar en pequeñas cantidades por una epoxidación tipo Weitz-Scheffer que es catalizada por la zeolita Sn-Beta. Como se ha podido comprobar, por espectroscopia de IR "in situ", la coordinación del oxígeno del grupo carbonilo con el centro ácido de Lewis de estaño genera una cierta carga positiva en el carbono del grupo carbonilo. En el caso de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados esta carga parcial puede ser deslocalizada hacia el doble enlace (posición beta), facilitando así el primer paso de la epoxidación de Weitz-Scheffer, que es un ataque nucleofílico al doble enlace. Sin embargo, la velocidad de esta reacción es mucho menor que la correspondiente al ataque nucleofílico del peróxido de hidrógeno al átomo de carbono del grupo carbonilo, siendo la selectividad hacia el epóxido bastante baja ( $\leq 5\%$ ).

#### **3.4.1 Estudio de la reacción de Baeyer-Villiger del Citral a distintas temperaturas**

Como se ha comentado anteriormente (Tabla 3.17) cuando la reacción del Citral se llevó a cabo con distintos alcoholes como disolventes a 80 °C, las conversiones observadas fueron del 30 al 50%. Cuando la temperatura de la reacción se incrementó a 100 °C, independientemente del alcohol utilizado, la conversión aumentó ligeramente mientras que la selectividad se mantuvo alrededor del 95 % (Tabla 3.18).

Así al incrementar la temperatura a 120 °C, se observó un 52% de conversión al cabo de tan solo 5 minutos (Tabla 3.18, entrada 7) que corresponde a un "turnover number" (TON) de 257 y un "turnover frequency" (TOF) moles convertidos por moles de Sn por hora de 3060. Sin embargo, cuando se prolongó el tiempo de reacción a 1h a esta temperatura, no se detectó un aumento en la conversión aunque si una pequeña disminución de la selectividad.

**Tabla 3.18:** Oxidación de Baeyer-Villiger de Citral a distintas temperaturas.

Entrada	temperatura	Disolvente	Conversión (%)	Selectividad			
				1	4	2	otros
1	80	<i>tert</i> -amilalcohol	29	1	95	0	4
2	90	<i>tert</i> -amilalcohol	36	11	85	0	4
3	100	<i>tert</i> -amilalcohol	53	10	85	0	5
4	80	Ciclohexanol	49	20	75	5	0
5	100	Ciclohexanol	52	18	72	5	5
6	100	1-metilciclohexanol	52	8	83	2	7
7	120 <sup>a</sup>	1-metilciclohexanol	52	5	89	0	6
8	120	1-metilciclohexanol	53	12	71	3	14

Condiciones de reacción: 0.5 g de Citral (mezcla de isómeros, 3.7 mmoles), 1.5 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g de disolvente, a 1h de reacción. <sup>a</sup> 5 min de reacción.

### 3.4.2 Desactivación del catalizador Sn-Beta

El hecho de no conseguir una conversión completa del Citral, podría ser atribuido a la desactivación del catalizador o a la inhibición del catalizador debido a la adsorción competitiva de los productos en los centros catalíticos. Este fenómeno de inhibición por el producto ha sido observado en otras reacciones catalizadas por ácidos tipo Lewis tanto en fase homogénea<sup>221</sup> como con catalizadores heterogéneos.<sup>180</sup>

Se ha descrito en bibliografía que en la reacción de oxidación de ciclohexanona con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de Sn-Beta, existe un efecto negativo del agua en la velocidad de reacción por la adsorción competitiva de ésta en los centros de Sn, siendo sin embargo mucho más importante la adsorción competitiva del producto de reacción en este caso la lactona.<sup>186</sup> Cuando esta adsorción competitiva es la que ocurre, el catalizador no suele sufrir una desactivación permanente y su actividad puede ser recuperada fácilmente con una desorción del producto. De hecho, en el caso del Melonal, el catalizador puede ser usado después de cada reacción con una simple activación que consiste en calentar el sólido a 200 °C y una presión de 2 torr durante 2h (Tabla 3.19). Cuando finalmente se somete el catalizador a una re-calcinación se observa que la conversión aumenta ligeramente. Desde el punto de vista industrial, el hecho de que en cada ciclo se produzca solo un 50% de conversión, hace que se requiera una etapa de separación y de reciclaje.

**Tabla 3.19:** Reuso del catalizador para la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído **3**.

Entrada	Ciclo	Conversión (%)	Selectividad			
			<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	otros
1	1	53	10	85	0	5
2	2	58	9	87	0	4
3	3	56	11	85	0	4
4	4	56	11	84	0	5
5	5	48	9	85	0	6
6	6 <sup>a</sup>	62	12	77	0	11

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehído (mezcla de isómeros, 3.7 mmoles), 1.5 equiv de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g de *t*-amil alcohol, 100 °C de temperatura, 1h de reacción en el primer ciclo. Para los ciclos posteriores la cantidad de reactivos y el disolvente fue escalado a la cantidad de catalizador disponible.<sup>a</sup>Calcinación a 580 °C en aire.

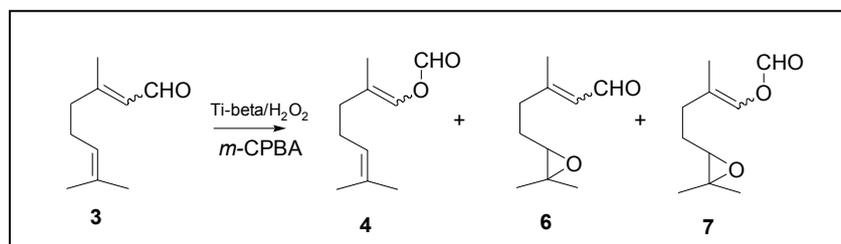
### 3.4.3 Estudio de la reacción de Baeyer-Villiger del Citral con diferentes catalizadores

Con objeto de comparación, la oxidación de Baeyer-Villiger del Citral se llevó a cabo en presencia de otros catalizadores.<sup>222,223</sup> Así, cuando se utilizó Al-Beta como catalizador, a 100 °C se obtuvo tras 1h de reacción sólo una conversión del 17% además de cantidades apreciables del subproducto **2** (Tabla 3.20) mientras que con el catalizador Sn-Beta se obtuvo un 53% (Tabla 3.20 entradas 1 y 2).

En el estudio previo de la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos, se ha mostrado que el catalizador Al-Beta presenta un comportamiento similar al de la zeolita Sn-Beta, excepto para los reactivos que presentan dobles enlaces aislados en su estructura.<sup>222</sup> De hecho se ha mostrado, que cuando en la molécula hay un grupo olefínico, el catalizador Al-Beta se desactiva por la interacción de los centros Brønsted con el doble enlace. Esto puede conducir tanto a la formación de carbocationes estables y no reactivos, como al bloqueo de los poros debido a la formación de oligómeros voluminosos en el interior de los canales. Esto también puede ocurrir con los sustratos Citral y Melonal.

Se ha descrito que en la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley <sup>223,224</sup> la actividad del catalizador Zr-Beta es igual o incluso mayor que el de la zeolita Sn-Beta. Sin embargo, para la oxidación Baeyer-Villiger del Citral, el catalizador Zr-Beta es menos activo y selectivo que el catalizador Sn-Beta. Así se obtiene una conversión de tan solo un 28% con una selectividad a la formación de los productos **1+4** del 59% (Tabla 3.20 entrada 3).

En el caso de zeolita Ti-Beta se observa una baja conversión y selectividad (Tabla 3.20, entrada 4). Además de la oxidación de Baeyer-Villiger se produce una epoxidación del doble enlace, obteniéndose así los productos **6** y **7** (Esquema 3.23).



**Esquema 3.23:** Productos obtenidos en la oxidación del Citral con Ti-Beta/peróxido de hidrógeno y *m*-CPBA.

También se observa que la zeolita Beta pura sílice (Si-Beta), sin incorporación de metales, no muestra actividad catalítica (Tabla 3.20 entrada 5), mientras que el catalizador SnCl<sub>4</sub> presenta una conversión muy baja (Tabla 3.20 entrada 6).

**Tabla 3.20:** Oxidación de Baeyer-Villiger del Citral con distintos sistemas oxidantes.

Entrada	Oxidante	Conversión (%)	Distribución de productos				
			1+4	2	6	7	otros
1	Sn-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	53	95	0	0	0	5
2	Al-Beta <sup>a</sup> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	17	66	34	0	0	0
3	Zr-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	28	59	28	0	0	13
4	Ti-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	16	48	0	39	13	0
5	Si-Beta/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0					
6	SnCl <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	4	100	0	0	0	0
7	Sn-MCM-41 <sup>b</sup> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	46	90	7	0	0	3
8	Sn-MCM-41 <sup>c</sup> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	40	96	4	0	0	0
9	<i>m</i> -CPBA (0.3 equiv)	19	48	0	39	13	0
10	<i>m</i> -CPBA(1.0 equiv)	49	33	0	33	34	0

Condiciones de reacción: 0.5 g del aldehído **3** (mezcla de isómeros, 3.7 mmoles), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Beta o Sn-MCM-41, 3.0 g de *t*-amil alcohol, 100 °C de temperatura, 1h de reacción. Las reacciones con *m*-CPBA se llevaron a cabo a 100 °C, la conversión y la selectividad están dadas a 30 min de reacción.

<sup>a</sup> Si/Al = 15.

<sup>b</sup> 9% en peso de SnO<sub>2</sub>.

<sup>c</sup> 2% en peso de SnO<sub>2</sub>.

Es de destacar las elevadas conversiones y selectividades a los productos **1+4** que se obtuvieron en presencia del catalizador Sn-MCM-41 (Tabla 3.20 entradas 7 y 8). Así, se alcanzaron conversiones del 46 y 40% para muestras con un contenido del 9 y 2% en peso de Sn respectivamente.

Con respecto a los resultados de la Tabla 3.20 se puede concluir que la zeolita Sn-Beta es intrínsecamente más activa que el material Sn-MCM-41 como ya se había observado en la oxidación de cetonas cíclicas.<sup>220</sup> Así pues, parece que cuando el reactivo puede difundir a través de los canales de la zeolita Beta sin impedimentos estéricos, este catalizador es más activo que el material mesoporoso.

#### **3.4.4 Conclusiones**

En el presente apartado se ha llevado a cabo una nueva estrategia para la síntesis de la fragancia comercial Melonal. Con esta ruta alternativa a partir del Citral se evita el uso de reactivos halogenados y se utiliza un oxidante “verde” en combinación con un catalizador heterogéneo.

De los datos obtenidos se puede concluir que los centros de Lewis más apropiados para esta reacción son los de Sn incorporados en el material siliceo, éstos funcionan mejor que los Brønsted o que otros centros ácidos de Lewis como el Zirconio o el Titanio.

Desde un punto de vista industrial, esta nueva ruta sintética es interesante ya que el catalizador es fácilmente separable y reciclable durante varios ciclos.

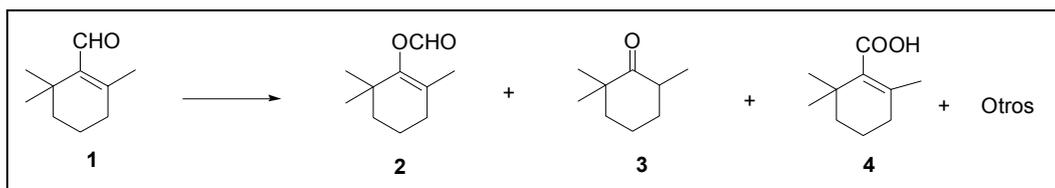
### 3.5 OXIDACIÓN DE ALDEHÍDOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS VOLUMINOSOS

Como se ha ido demostrando a lo largo de este trabajo, el catalizador Sn-Beta es eficiente para la oxidación de Baeyer-Villiger con peróxido de hidrógeno en disolución acuosa<sup>179,180</sup> y es un buen candidato para sustituir los perácidos por  $H_2O_2$  que da como subproducto agua. Además, otra propiedad beneficiosa de este sistema es que la oxidación es quimioselectiva ya que cuando se encuentran dobles enlaces aislados en el reactivo éstos no son epoxidados.

Sin embargo, cuando se requiere la oxidación con este sistema de reactivos voluminosos, como suele ocurrir con productos de Química Fina aparece un problema difusional por la limitación del tamaño de los poros de la zeolita Sn-Beta. Para superar esta limitación, se ha introducido centros  $Sn^{IV}$  en las paredes del material mesoporoso MCM-41 ya que tiene un diámetro de poro de aproximadamente 3.5 nm. Este material mesoporoso Sn-MCM-41 ha resultado ser un catalizador activo y quimioselectivo para la oxidación de Baeyer-Villiger.<sup>219,225</sup> Mientras el Citral y el Melonal eran aldehídos lineales que podían difundir bien por los poros de la zeolita Beta, en este capítulo se estudia el comportamiento de otros aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados más voluminosos de interés en Química Fina, en presencia de un material mesoporoso que contenga Sn.

#### 3.5.1 Oxidación del Ciclocitral

El Ciclocitral (2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-carboxaldehído, **1**), es un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado que al ser oxidado con peróxido de hidrógeno en presencia de Sn-MCM-41 da lugar únicamente al correspondiente éster fórmico **2** con una conversión del 90 % (Esquema 3.24). Las limitaciones de tamaño de poro resultan evidentes cuando se utiliza Sn-Beta como catalizador, de hecho la conversión obtenida es tan solo la mitad que con Sn-MCM-41 (Tabla 3.21), además la selectividad hacia la formación de productos de oxidación de Baeyer-Villiger es bastante diferente, siendo el principal producto que se obtiene el ácido carboxílico (**4**), que es el resultante de la migración de un átomo de hidrógeno.



**Esquema 3.24:** Oxidación de BV del ciclocitral con el sistema Sn-Beta/ $H_2O_2$ .

Es de destacar, que el catalizador Sn-MCM-41 puede ser recuperado después de la reacción por un simple filtrado, y reutilizado con una simple activación que consiste en calentarlo a 200 °C durante 2h y a vacío (2 mmHg). De esta forma se puede utilizar tres veces consecutivas, y aunque se pierde entre un 10-15% de la actividad en cada uso, la actividad puede ser recuperada totalmente por una calcinación a 500 °C.

Con objeto de comparación, la oxidación del Ciclocitral también se llevó a cabo utilizando *m*-CPBA como oxidante (Tabla 3.21). Como puede observarse en la tabla, tanto la conversión como la selectividad a los productos (**2+3**) fue de 52 y 55% respectivamente, muy inferiores a los obtenidos al utilizar el catalizador Sn-MCM-41.

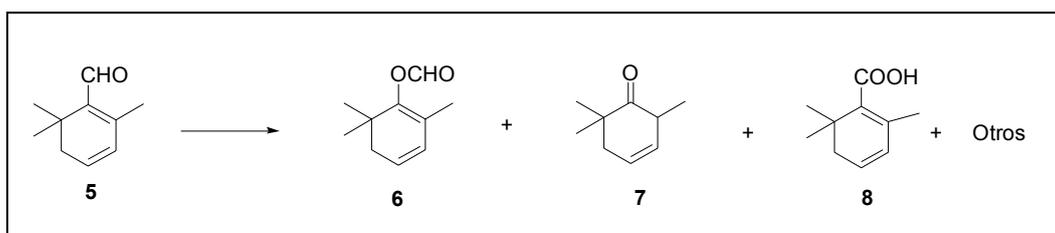
**Tabla 3.21:** Formación de productos obtenidos en la oxidación de BV del aldehído **6**.

Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%)			
		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	Otros
Sn-Beta	43	33	3	64	0
Sn-MCM-41	90	100	0	0	0
<i>m</i> -CPBA	52	52	3	0	45

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehído (3.7 mmoles), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g *t*-amilalcohol, 100 °C, 1h de reacción. Para la oxidación con *m*-CPBA, 0.5 g de aldehído, 1.0 eq de *m*-CPBA en 3.0 g de *t*-amilalcohol a 100 °C durante 1h

### 3.5.2 Oxidación del Safranal

El Safranal (**5**) presenta una estructura química similar al Ciclocitral, pero tiene un doble enlace adicional en posición  $\gamma$  y al grupo carbonilo. El producto de oxidación de Baeyer-Villiger la 2,6,6-trimetil-3-ciclohexen-1-ona **7** (Esquema 3.25), es un intermedio importante en la síntesis de  $\beta$ -damascenona. Al igual que en el caso anterior también se obtuvo menor conversión al utilizar el catalizador Sn-Beta que con Sn-MCM-41, probablemente debido a una menor difusión del Safranal y del éster del Safranal por los poros de la zeolita. Esta conclusión es soportada por el hecho de que en el catalizador Sn-MCM-41 que presenta un diámetro de poro de 3.5 nm, la reacción es más rápida que cuando se utiliza el Citral (aldehído lineal) y obteniéndose un 68% de conversión con prácticamente un 100% de selectividad al éster **6** tras 15 min de reacción (Tabla 3.22).



**Esquema 3.25:** Oxidación de BV del Safranal.

Con objeto de comparación, la reacción de oxidación se llevó a cabo en presencia de *m*-CPBA (Tabla 3.22). Como puede observarse los perácidos son totalmente inapropiados en la oxidación del safranal, ya que el producto resultante de la oxidación de Baeyer-Villiger es el minoritario. En este caso, otras oxidaciones y reacciones paralelas consumen los productos primarios permitiendo la formación de otros productos de mayor peso molecular después de 1h de reacción.

**Tabla 3.22:** Formación de productos obtenidos en la oxidación del aldehido **5**.

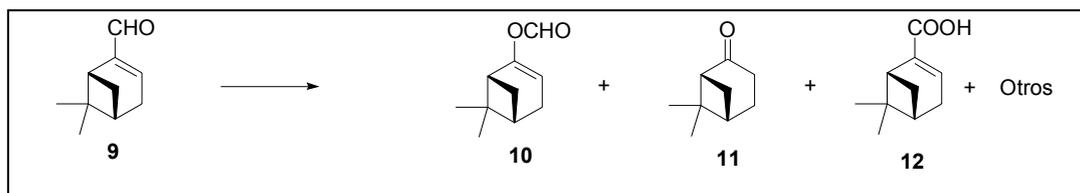
Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%)			
		6	7	8	Otros
Sn-Beta	36	100	0	0	0
Sn-MCM-41	68	100	0	0	0
<i>m</i> -CPBA	39	7	0	0	93

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehido **10** (3.7 mmoles), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g *t*-amilalcohol, 100 °C, durante 1h Cuando se utiliza Sn-MCM-41 el tiempo es de 15 min. Para la oxidación con *m*-CPBA, 0.5 g de aldehido, 1.0 eq de *m*-CPBA en 3.0 g de *t*-amilalcohol a 100 °C durante 30 min.

### 3.5.3 Oxidación del Mirtenal

Cuando el impedimento estérico es todavía mayor como ocurre con el reactivo Mirtenal (**9**) que es un aldehído bicíclico (Esquema 3.26), la zeolita Beta es un catalizador totalmente inactivo. Después de 1h de reacción solo se obtiene una conversión del Mirtenal del 10% (Tabla 3.23), no observándose un aumento de la conversión cuando se prolonga el tiempo de reacción. Sin embargo, se observa una disminución de la selectividad debido a la formación de cantidades importantes del ácido **12** y de otros productos de oxidación. De nuevo los mejores resultados se observan en presencia del catalizador Sn-MCM-41 obteniéndose una conversión del

40% después de 1h de reacción y una selectividad a los productos **10** y **11** del 93% (Tabla 3.23).



**Esquema 3.26:** Productos de oxidación del Mirtenal.

Además resulta interesante que con este catalizador, un gran porcentaje del éster fórmico es hidrolizado a la cetona correspondiente llamada Nopinona **11**, la cual esta presente en varios aceites esenciales. El aumento del grado de hidrólisis puede ser debido a la liberación de la tensión cuando desaparece el doble enlace en el anillo. De hecho, cuando se compara con otros terpenos como el  $\alpha$ -pineno (que presenta el doble enlace en el anillo bicíclico) y el  $\beta$ -pineno (que presenta el doble enlace exocíclico), el  $\alpha$ -pineno puede isomerizarse al  $\beta$ -pineno con alta selectividad lo que indica que el doble enlace exocíclico es termodinámicamente más estable.<sup>206</sup>

Cuando se utilizan perácidos (Tabla 3.23) la conversión observada es del 16 % con muy baja selectividad al éster fórmico **10** y a su producto de hidrólisis **11**, debido a la formación del ácido **12** como consecuencia de la migración de hidrógeno.

**Tabla 3.23:** Resultados de la oxidación de BV del aldehído **14**.

Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%)			
		<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>Otros</b>
Sn-Beta	10	67	16	7	10
Sn-MCM-41	40	19	74	6	1
<i>m</i> -CPBA	16	48	11	31	10

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehido **9** (3.7 mmoles), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g *t*-amilalcohol, 100 °C, 1h de reacción. Para la oxidación con *m*-CPBA, 0.5 g de aldehido, 1.0 eq de *m*-CPBA en 3.0 g de *t*-amilalcohol a 25 °C durante 30 min.



**Tabla 3.24:** Resultados obtenidos de la oxidación Baeyer-Villiger del aldehído **13**.

X	Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%)		
			<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
OMe	Sn-Beta	38	84	6	10
OMe	Sn-MCM-41	48	69	18	13
OMe	<i>m</i> -CPBA	22	16	34	3
H	Sn-Beta	17	76	0	24
H	Sn-MCM-41	9	57	24	19

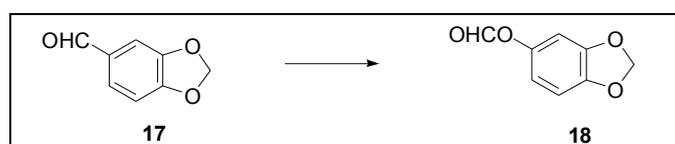
Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehído **13** (3.7 mmoles X= H, 3.4 mmol X= OMe), 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g *t*-amilalcohol, 100 °C, 1h de reacción. Para la oxidación con *m*-CPBA, 0.5 g de aldehído, 1.0 eq de *m*-CPBA en 3.0 g de *t*-amilalcohol a 25 °C durante 30 min.

Otra observación importante, es que ambos catalizadores, Sn-Beta y Sn-MCM-41, presentan mayor actividad cuando el anillo aromático contiene el grupo *p*-metoxi (Tabla 3.24). Estos resultados están de acuerdo con los presentados en el capítulo anterior, donde la oxidación del *p*-metoxibenzaldehído presenta mayores conversiones que el benzaldehído.<sup>222</sup> Sin embargo, los sustituyentes no solo influyen en la velocidad de la reacción, sino también en la selectividad. En la oxidación del benzaldehído, no ocurría la migración del grupo aromático y como consecuencia el ácido benzoico era el único producto observado. En este caso, no ocurre lo mismo ya que no se da la migración del átomo de hidrógeno para obtener el ácido carboxílico. Claramente, el doble enlace condiciona las propiedades migratorias relativas al anillo aromático, pero la activación de la molécula está influenciada por los sustituyentes del anillo.

Con respecto a la actividad catalítica, la conversión del *p*-metoxicinnamalaldehído **13** es de 48 % en presencia de Sn-MCM-41, mientras que utilizando el catalizador Sn-Beta es de 38 % (Tabla 3.24). En este caso la velocidad de reacción podría estar limitada por problemas difusionales ya que se ha observado que cuando el Cinnamalaldehído que no está activado por el grupo metoxilo, es oxidado en presencia de Sn-MCM-41 la conversión disminuye drásticamente. Sin embargo, en presencia de Sn-Beta el descenso es menor, ya que en este caso el control por difusión es reemplazado por el control de la reactividad intrínseca. Consecuentemente, como se había comentado con anterioridad, en este aspecto el catalizador Sn-Beta es más activo que el catalizador Sn-MCM-41.

### 3.5.5 Oxidación del Piperonal

Se sabe que el piperonal **17** se oxida a sesamol o al éster del ácido fórmico **18**. El sesamol o sus derivados se presentan con frecuencia, en formulaciones por sus propiedades anti-oxidantes<sup>226</sup> y es conocido como intermediario para la síntesis de paroxetina, un principio activo con propiedades antidepresivas.<sup>227</sup> Los resultados de la oxidación del piperonal utilizando los catalizadores Sn-Beta y Sn-MCM-41 se muestran en la Tabla 3.25. Como se puede observar, el catalizador Sn-MCM-41 es más activo que la zeolita Sn-Beta, lo cual puede ser atribuido de nuevo a los impedimentos causados por los canales de la zeolita Beta. Aunque la conversión es bastante baja (25%), la selectividad hacia el producto deseado es excelente, y no se observa otros productos de oxidación, por lo que, el reactivo que no ha reaccionado puede ser recuperado y reutilizado. Para alcanzar grandes conversiones mayores, en este caso se puede utilizar la zeolita Al-Beta como catalizador ya que como se observa en la Tabla 3.25 es posible alcanzar conversiones del 60% con un 95% de selectividad, lo cual es posible debido a que este reactivo no es susceptible de sufrir reacciones colaterales.



**Esquema 3.28:** Productos formados por la oxidación de Baeyer-Villiger del Piperonal **17**.

**Tabla 3.25:** Formación de productos para la oxidación del aldehído **17**.

Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%)
-----	0	0
Sn-Beta	19	100
Sn-MCM-41	25	100
Al-Beta	62	95

Condiciones de reacción: 0.5 g de aldehído **17** 1.5 eq de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%), 50 mg de Sn-Beta, 3.0 g acetonitrilo, 80 °C, 7h de reacción.

### 3.5.6 Conclusiones

Se ha demostrado a través de algunos ejemplos seleccionados de interés industrial, que el catalizador Sn-MCM-41 puede ser un catalizador interesante para la oxidación de Baeyer-Villiger usando peróxido de hidrógeno como oxidante. Así cuando las moléculas orgánicas son de gran tamaño y no pueden difundir bien a través de los microporos del catalizador Sn-Beta, el material mesoporoso Sn-MCM-41 con un diámetro de poro de 3.5 nm puede ser una buena alternativa. Sin embargo, cuando los reactivos y los productos pueden difundir, se prefiere la utilización de Sn-Beta como catalizador.



**[04]****REACCIÓN DE TRANSESTERIFICACIÓN:  
OBTENCIÓN DE ÉSTERES DE  
POLIETILENGLICOL****4.1 INTRODUCCIÓN**

Los emulgentes (tensoactivos ó surfactantes) tienen un papel muy importante en nuestra vida cotidiana ya que presentan una gran diversidad de aplicaciones en distintos campos, formando parte de la composición de numerosos productos de limpieza, alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos, agrícolas, etc. Los detergentes de uso industrial y doméstico representan el 54% del total de las aplicaciones de los tensoactivos (Figura 4.1).

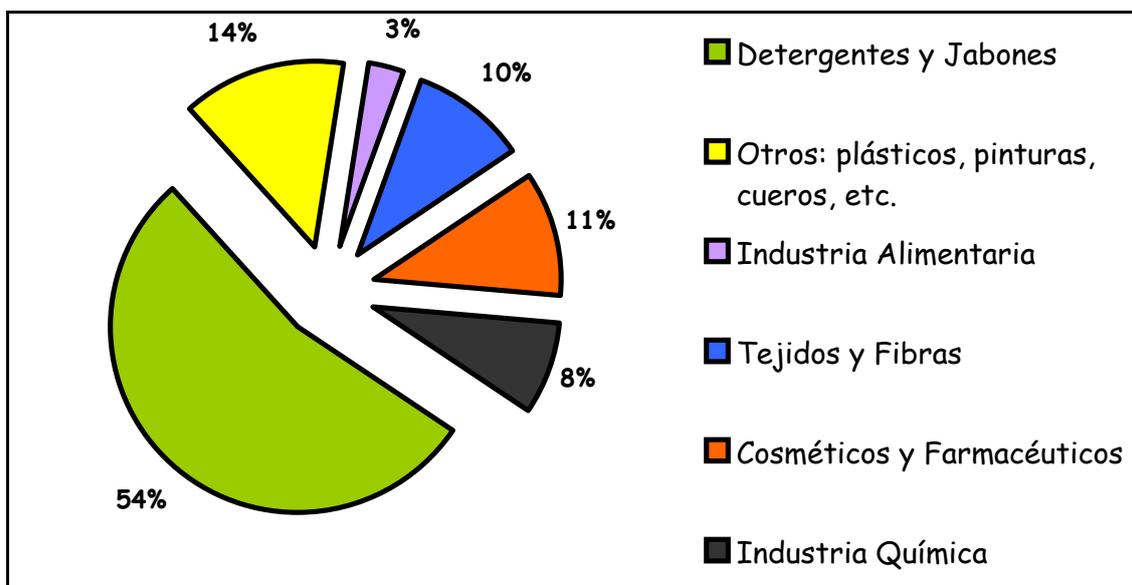
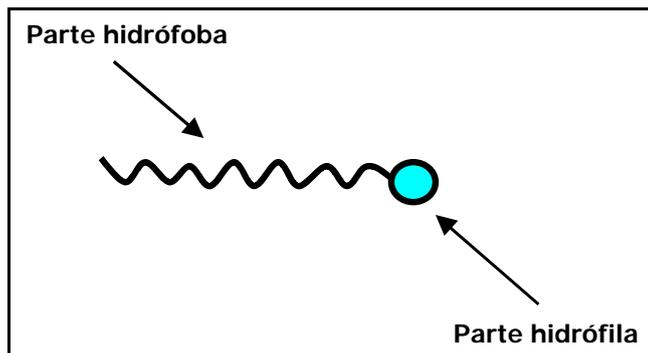


Figura 4.1: Uso de los surfactantes.

Se denomina sustancia tensoactiva aquella que tiene la propiedad de disminuir la tensión superficial en una interfase aire-agua o grasa-agua. La estructura química de un emulgente se compone de una parte polar capaz de interaccionar y disolverse en agua, por lo tanto hidrófila, y de otra parte apolar, que puede ser, por ejemplo, la cadena hidrocarbonada de un ácido graso que es hidrófoba o lipófila, es decir, con tendencia a interaccionar y disolverse en los aceites (Figura 4.2).



**Figura 4.2:** Representación de una molécula de una sustancia tensoactiva.

La concentración del tensoactivo juega un papel muy importante sobre la actividad superficial. Así, en una disolución acuosa diluida de tensoactivo, este forma una capa monomolecular sobre la superficie del líquido. Al aumentar la concentración sus moléculas se orientan en el seno del agua formando micelas constituidas por un número de moléculas que pueden oscilar entre 25 y 200 (Figura 4.3). Sin embargo, por encima de un cierto valor de concentración denominada concentración micelar crítica (cmc), el efecto de la concentración de tensoactivo sobre la tensión superficial está estabilizada. Esto significa que para una misma cantidad en peso de distintos surfactantes, el que posee la cmc más baja da lugar a una mayor concentración de micelas, lo cual genera en la mayoría de los casos una detergencia más eficaz.



**Tabla 4.1:** Tensoactivos clasificados por el valor de HLB.<sup>1</sup>PEG polietilenglicol, <sup>2</sup>POE polioxoetileno.

HLB	Tensoactivos
1	Poliglicerol poliricinoleato
2	Sorbitán tri-estearato
3	Mono-diglicéridos de ácidos grasos
4	Poliglicerol estearato
5	Sorbitán mono-estearato
6	Sorbitán mono-palmitato
7	
8	Sorbitán mono-laurato
9	PEG <sup>1</sup> 300 mono-palmitato estearato
10	POE <sup>2</sup> 20 sorbitán tri-estearato
11	PEG <sup>1</sup> 400 mono-palmitato estearato
12	
13	PEG <sup>1</sup> 600 mono-palmitato estearato
14	
15	POE <sup>2</sup> 20 sorbitán mono-oleato, POE 20 mono estearato
16	POE <sup>2</sup> 20 sorbitán mono-estearato

Los emulgentes se dividen en diferentes grupos:

#### Iónicos

Catiónicos: sales de amonio cuaternario ( $R(R')_3N^+Cl^-$ ).

Aniónicos: jabones o sales de ácidos grasos ( $RCOO^-Na^+$ ), sales de alquil sulfatos ( $R-OSO_3^-Na^+$ ) y sales de alquil sulfonatos ( $R-SO_3^-Na^+$ ).

No iónicos: son en general productos polimerizados cuya parte polar está formada por un poliol que puede ser por ejemplo un derivado de un azúcar (alquil glucósido) o polietilenglicol (polietoxilatos).

Los aceites y grasas de origen animal y vegetal son una de las materias primas renovables más importantes <sup>228</sup> usadas en la industria química para la obtención de surfactantes. Los beneficios del uso de estos surfactantes residen principalmente en su carácter biodegradable y no tóxico, convirtiéndose en los tan deseados surfactantes “verdes”, pudiendo así, ser empleados como aditivos en la industria farmacéutica y alimentaria.

Más concretamente, los monoésteres de ácidos grasos con polietilenglicol (PEG) son particularmente interesantes debido a su falta de toxicidad, ausencia de antigenicidad e inmunogenicidad, además de sus propiedades físicas como ser solubles en agua y en disolventes orgánicos.<sup>229,230</sup> Estos polioxoetoxilatos tienen aplicaciones como solubilizantes, emulsificantes, lubricantes, agentes humidificantes con aplicación en la industria farmacéutica y cosmética.

Se puede obtener una amplia variedad de surfactantes no iónicos con diferentes propiedades variando la longitud de la parte hidrofóbica correspondiente al ácido graso o modificando la parte hidrofílica, es decir variando el grado de polimerización del polietilenglicol.

Normalmente los monoésteres de ácidos grasos con polietilenglicol son preparados por:<sup>231,232</sup>

- Etoxilación, al reaccionar un ácido graso con oxido de etileno.
- Esterificación, de un ácido graso con polietilenglicol.
- Transesterificación, de PEG con un éster de ácido graso simple, como el éster metílico de un ácido graso (FAME).

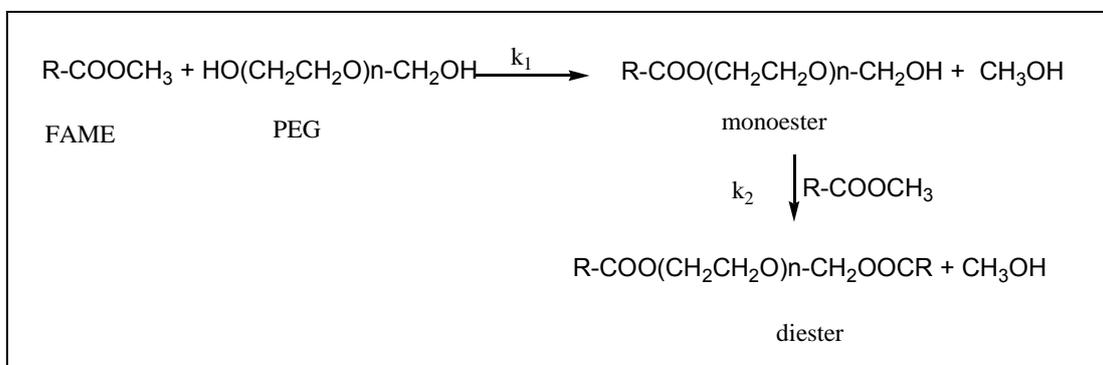
Cuando se lleva a cabo el proceso de etoxilación, se obtienen mezclas de compuestos con distintos grados de etoxilación que siguen una típica distribución gaussiana. Son preferidos los procesos de esterificación y transesterificación porque son más seguros y el grado de etoxilación puede ser fácilmente controlado. Sin embargo, en estos casos los productos de esterificación y transesterificación son normalmente una mezcla de monoéster y diéster. Generalmente con el fin de minimizar la formación del diéster se utiliza un gran exceso de PEG que suele ser entre 6-12 veces superior a la cantidad de ácido graso o del éster metílico del ácido graso.<sup>233</sup>

Clásicamente, la síntesis de estos esteres de ácidos grasos con polietilenglicol por esterificación o por transesterificación se lleva a cabo en presencia de catalizadores homogéneos. Así, catalizadores ácidos como el ácido sulfúrico, ácido p-toluen sulfónico, o ácido fosfórico son normalmente empleados para las reacciones de esterificación,<sup>233</sup> mientras que para las reacciones de transesterificación<sup>234</sup> se utilizan catalizadores básicos como hidróxidos alcalinos, metóxidos o metales alcalinos como el Na. El principal problema asociado con el uso de estos catalizadores homogéneos es la necesidad de una posterior etapa de neutralización, generando una gran cantidad de sales.

Es ampliamente aceptado que existe la necesidad de desarrollar un proceso “verde” y económico en el que no se empleen sustancias nocivas ni se genere gran cantidad de productos de desecho. En este sentido la sustitución de catalizadores líquidos por catalizadores sólidos permitiría la separación de los productos sin la necesidad de las etapas de neutralización y extracción de productos, reduciendo así, la cantidad de productos de desecho formados.

Recientemente, la esterificación de ácidos grasos con PEG ha sido estudiada en presencia de catalizadores ácidos sólidos (zeolitas, náfion y HPA) obteniéndose buenas selectividades en la formación de monoésteres.<sup>235</sup> También ha sido descrito el empleo de catalizadores sólidos básicos para la transesterificación del glicerol con triglicéridos<sup>236</sup> o con ésteres metílicos de ácidos grasos.<sup>88,235,237,238</sup>

Sin embargo, no hay constancia en la literatura del empleo de catalizadores básicos sólidos para la reacción de transesterificación del PEG con ésteres metílicos de ácidos grasos (Esquema 4.1). En este apartado se ha estudiado la naturaleza de los centros básicos (Lewis o Brönsted), así como, la fuerza básica necesaria para llevar a cabo la reacción de transesterificación entre el oleato de metilo (OM) y varios PEG de distintos pesos moleculares con el fin de obtener monoésteres de ácidos grasos con polietilenglicol utilizados como surfactantes.



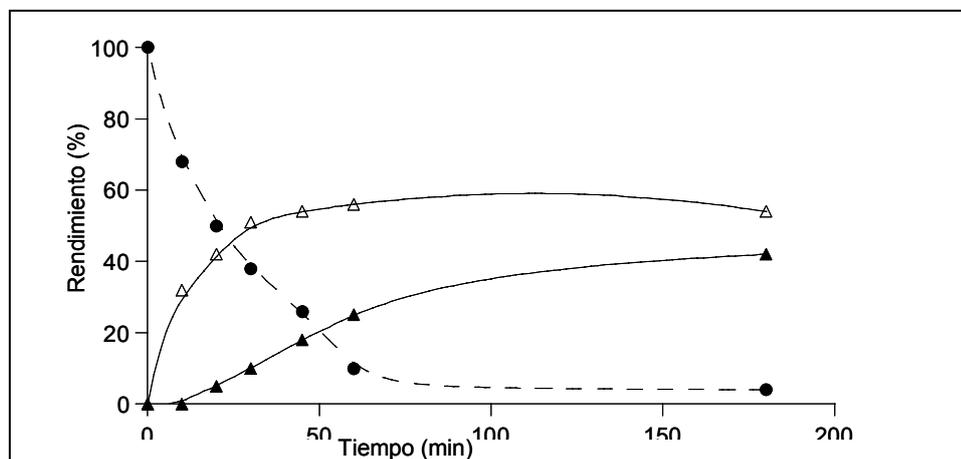
**Esquema 4.1:** Obtención de monoéster y diéster a partir de un éster metílico de un ácido graso y polietilenglicol

## 4.2 OBTENCIÓN DE ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS CON PEG

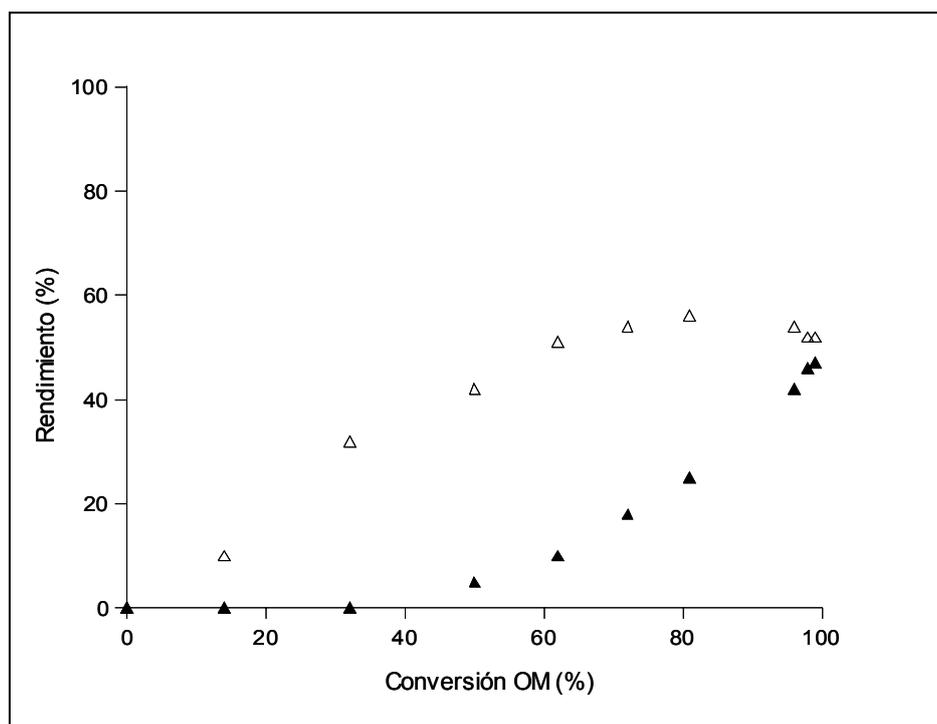
### 4.2.1 Reacción de transesterificación en presencia catalizadores sólidos básicos de Lewis

La transesterificación del oleato de metilo (OM) con polietilenglicoles de distintos pesos moleculares (PEG-200, PEG-400, PEG-600) se llevó a cabo en presencia de MgO como catalizador básico, en ausencia de disolvente con una relación molar PEG/OM de 1, a la temperatura de reacción de 220 °C, y una relación en peso de los reactivos respecto al catalizador de 25 g g<sup>-1</sup>.

En la Figura 4.4 se representa el rendimiento del monoéster y diéster obtenidos cuando la reacción de transesterificación se llevó a cabo utilizando PEG-600. Como puede observarse en la Figura 4.5 (rendimiento frente a la conversión de monoéster y diéster) es posible deducir que el monoéster de ácido oleico con polietilenglicol es un producto primario, mientras que el diéster corresponde a un producto secundario que se puede formar por la transesterificación consecutiva del grupo hidroxilo libre del monoéster con oleato de metilo o por interesterificación entre dos moléculas de monoéster (Esquema 4.1). No se considera la conversión debida a la reacción térmica, ya que en ausencia de catalizador solo se observa un 7% de conversión al cabo de 7h.



**Figura 4.4:** Reacción de transesterificación entre el oleato de metilo y PEG-600 usando MgO como catalizador básico; conversión del oleato de metilo (●), rendimiento de monoéster (Δ), y de diéster (▲)



**Figura 4.5:** Rendimientos de monoéster ( $\Delta$ ), y diéster ( $\blacktriangle$ ) frente a la conversión de OM.

En la Tabla 4.2 se muestran los resultados obtenidos en la transesterificación cuando se utiliza PEG de distinto tamaño molecular. Como se puede observar el tamaño molecular de los PEG influye en la conversión, siendo el orden de reactividad PEG-200>PEG-400>PEG-600. Teniendo en cuenta que la única diferencia entre los tres polietilenglicoles (PEG<sub>s</sub>) es el tamaño de la cadena hidrofílica, el orden de reactividad podría ser atribuido a la miscibilidad del oleato de metilo con los diferentes PEGs. Por lo tanto, cabe esperar que disminuyendo el carácter hidrofílico del reactivo, es decir, acortando la cadena como ocurre en el PEG-200, debe aumentar la solubilidad con el éster metílico del ácido graso, lo que incrementa la velocidad de la transesterificación.

**Tabla 4.2:** Reacción de transesterificación del oleato de metilo con PEG<sub>s</sub> de distintos pesos moleculares

PEG	Conversión OM (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
		Monoéster	Diéster	
600	81	56	24	69
400	87	51	35	59
200	94	50	43	54

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación molar PEG/MeO de 1, relación molar reactivos/catalizador de 25 g<sup>-1</sup>, 220 °C.

Para eliminar el control de difusión externo se llevo a cabo la reacción con distintas velocidades de agitación (500, 700, y 900 rpm). Encontrándose que la velocidad inicial se incrementa cuando se pasa de 500 a 700 rpm pero esta se mantiene constante al aumentar la velocidad de agitación a 900 rpm. Por lo que en todos los experimentos la velocidad se mantuvo a 700 rpm (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3:** Reacción de transesterificación del OM con PEG-600 a distintas velocidades de agitación.

Velocidad de agitación (rpm)	$r_0 \cdot 10^4$ (mol $\cdot$ min $^{-1}$ g $^{-1}$ )
500	2.2
700	2.8
900	2.7

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación molar PEG/MeO de 1, relación molar reactivos/catalizador de 25 g g $^{-1}$ , 220 °C.

Para controlar la difusión interna se diseñaron varios experimentos con MgO de distinto tamaño de partícula: 0.6-0.8, 0.4-0.6, y 0.2-0.4 mm de diámetro. Observándose que al disminuir el tamaño de partícula por debajo de 0.4-0.6 mm no se incrementa la velocidad inicial. Por lo tanto, el catalizador empleado en todos los experimentos fue pastilleado y tamizado con un tamaño de luz de malla de 0.2-0.4 mm (Tabla 4.4)

**Tabla 4.4:** Reacción de transesterificación del OM con PEG-600 con distinto tamaño de partícula

Tamaño de partícula	$r_0 \cdot 10^4$ (mol $\cdot$ min $^{-1}$ g $^{-1}$ )
0.6-0.8	2.1
0.4-0.6	2.7
0.2-0.4	2.8

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación molar PEG/MeO de 1, relación molar reactivos/catalizador de 25 g g $^{-1}$ , 220 °C.

Con el fin de estudiar la actividad de distintas bases de Lewis, se seleccionaron varios catalizadores: Óxido de Al-Mg derivado de hidrotalcita, (HTc-Al/Mg (0.25)), zeolita faujasita intercambiada con Cs (CsX), un óxido de Cerio (CeO $_2$ ), y KF/alúmina. Estos sólidos fueron utilizados en la reacción de transesterificación entre el OM y PEG-600 usando las condiciones descritas en la parte experimental. Los rendimientos y selectividades obtenidos con los diferentes catalizadores se presentan en la Tabla 4.5. El orden de actividad observado es: KF/alumina > MgO > HTc-Al/Mg (0.25) > CeO $_2$  >

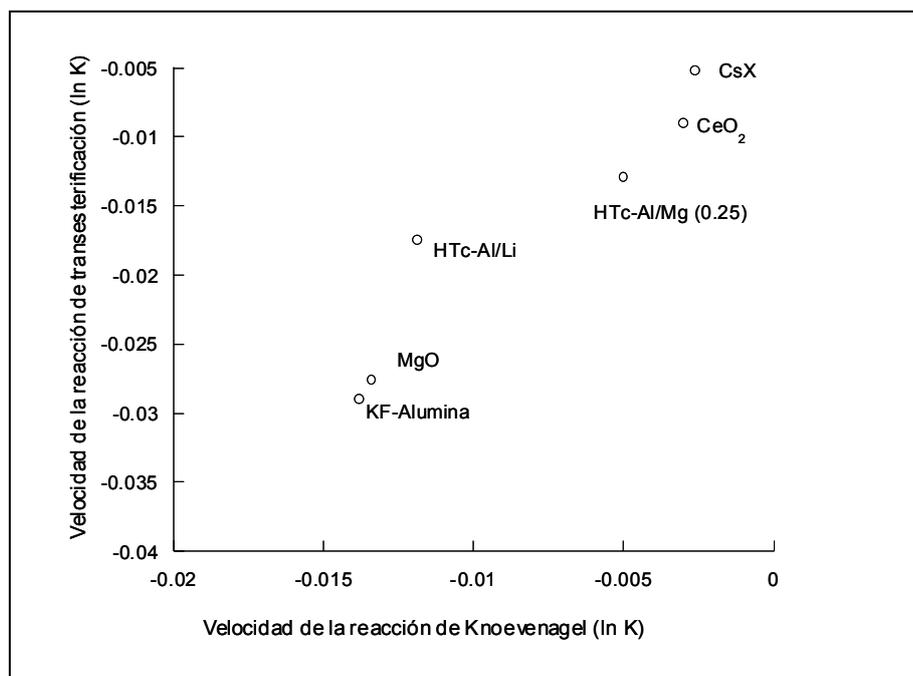
CsX, lo cual está de acuerdo con el orden de basicidad de estos materiales. Así el catalizador KF/alúmina tiene la mayor basicidad, mientras que el MgO, el cual posee una mayor concentración de centros básicos, aunque más débiles, es más activo que el óxido mixto de Al-Mg. Finalmente el CeO<sub>2</sub> catalizador básico de Lewis débil, muestra una baja actividad. La menor conversión observada con la zeolita CsX, no es sorprendente ya que la reacción solo puede ocurrir en la superficie externa del catalizador debido a las limitaciones difusionales de los reactivos dentro de los poros.

**Tabla 4.5:** Reacción de transesterificación del OM con PEG-600 usando distintos catalizadores básicos.

Entrada	Catalizador	Conversión OM (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
			Monoéster	Diéster	
1	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	83	54	28	65
2	MgO	81	56	24	69
3	HT <sub>C</sub> -Al/Mg (0.25)	54	48	5	88
4	CeO <sub>2</sub>	43	42	1	98
5	CsX	27	27	0	100

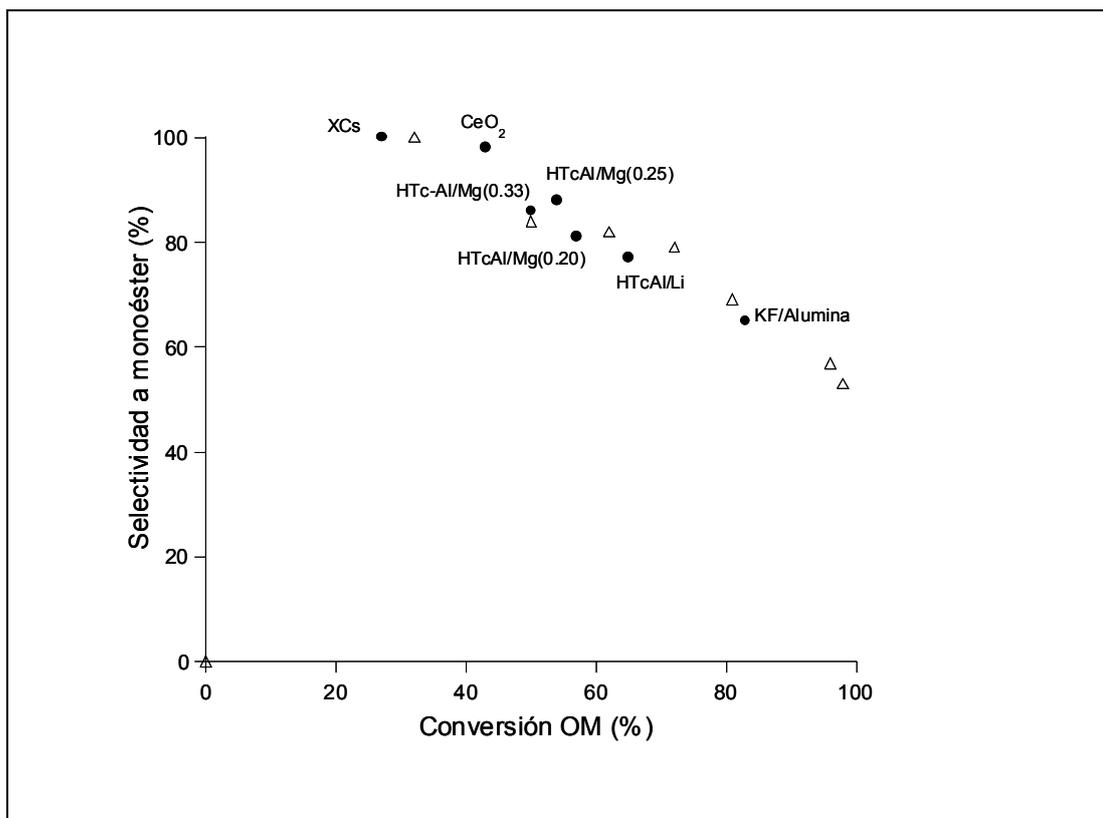
Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación molar PEG/MeO de 1, relación molar reactivos/catalizador de 25 g g<sup>-1</sup>, 220 °C.

Las medidas de basicidad de los sólidos fueron llevadas a cabo con una reacción test modelo habitual para catalizadores básicos, la condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo.<sup>236</sup> Los resultados presentados en la Figura 4.6 muestran una excelente correlación entre los valores resultantes de la reacción test y de la reacción de transesterificación.



**Figura 4.6:** Velocidad para la condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo frente a la velocidad de transesterificación usando distintos catalizadores básicos. Condiciones reacción de Knoevenagel: benzaldehído (10 mmoles), cianoacetato de etilo (10 mmoles), 5% en peso de catalizador a 60 °C.

Es interesante destacar que la naturaleza de los distintos catalizadores estudiados no tienen influencia en la selectividad a monoéster, sino que ésta depende solo del nivel de conversión (Figura 4.7). En otras palabras, la relación entre  $k_2$  y  $k_1$  (Esquema 4.1) es la misma para todos los catalizadores, por lo tanto, los mismos centros activos están implicados en las dos reacciones consecutivas. Un comportamiento similar ha sido observado en la glicerólisis de grasas y ésteres metílicos de ácidos grasos.<sup>238,239</sup>



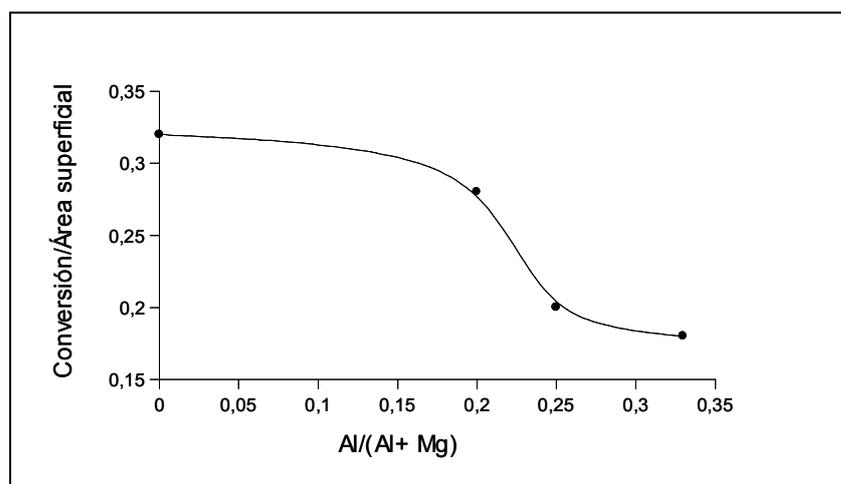
**Figura 4.7:** Resultados de selectividad a monoéster frente a la conversión de OM obtenido en la reacción de transesterificación entre el oleato de metilo con PEG-600 usando distintos sólidos (●) o MgO (Δ) como catalizador.

Los resultados obtenidos muestran que usando catalizadores básicos sólidos es posible obtener selectividades a monoéster cerca del 70% para conversiones ligeramente por encima del 80%. Sin embargo, usando NaOH como catalizador homogéneo, se obtiene un 90% de conversión con un 52% de selectividad a monoéster, por lo que usando catalizadores sólidos se observa una mejora del comportamiento catalítico.

#### 4.2.2 Influencia de la composición química de las hidrotalcitas calcinadas

Como se ha mostrado el KF/alumina y el MgO seguido de los óxidos mixtos de Al/Mg son catalizadores apropiados para la reacción de transesterificación entre el PEG y el oleato de metilo. Sin embargo, como se verá más adelante, el KF/alumina experimenta una fuerte desactivación durante la reacción, debido al sangrado del fluoruro en el medio de reacción. Por otra parte, aunque el óxido mixto de Al y Mg presente una menor actividad catalítica que el MgO, es un catalizador muy estable y mecánicamente más fuerte. Por lo tanto, se pensó que sería interesante intentar aumentar la actividad de las hidrotalcitas para la reacción de transesterificación.

Se sabe que una manera de aumentar la fuerza básica de los óxidos mixtos es cambiando su composición química. Por ejemplo, aumentando la cantidad de aluminio, disminuye la cantidad de centros básicos pero aumenta la fuerza básica de los mismos.<sup>80,132,240,241</sup> y se debería encontrar un máximo en la actividad modificando la relación molar Al/(Al+Mg). Para ello se prepararon varios catalizadores con distintas relaciones Al/(Al+Mg): 0.20, 0.25, y 0.33, y los resultados de la conversión obtenida para las tres muestras fue similar (Tabla 4.6). Sin embargo, si consideramos la superficie específica del catalizador (Figura 4.8) se puede observar que aumentando la cantidad de aluminio de la muestra, disminuye la actividad específica. A partir de estos resultados podemos concluir, que los centros básicos presentes en el MgO son suficientemente activos para llevar a cabo la reacción. La presencia de centros básicos más fuertes en los óxidos mixtos derivados de hidrotalcita no compensa la disminución del número total de centros básicos del MgO tras la adición de aluminio.



**Figura 4.8:** Influencia de la relación Al/(Al+Mg) de la hidrotalcita para la reacción de transesterificación entre el oleato de metilo y el PEG-600.

**Tabla 4.6:** Resultados de la transesterificación entre el OM y el PEG-600 en presencia de HTc-Al/M con distinta composición de Al/(Al+M).

Catalizador	Al/(Al+Mg)	Conversión	Conversión/superficie	Rendimiento <sup>a</sup>		Selectividad
		OM (%)	área/m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> (%)	Monoéster (%)	Diéster (%)	monoéster (%)
HTcAl/Mg(0.20)	0.20	57	0.28	46	11	80
HTcAl/Mg(0.25)	0.25	54	0.20	48	5	88
HTcAl/Mg(0.33)	0.33	50	0.18	43	7	86
HTc-Al/Li(0.33)	0.33	65	0.27	50	15	76

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación molar PEG/OM de 1, relación reactivos/catalizador 25 g g<sup>-1</sup>, a 220 °C.

Con objeto de aumentar la basicidad de estos materiales. Se preparó un óxido mixto de Al/Li (HT<sub>C</sub>-Al/Li) con una relación Al/(Al+Li) de 0.33. Es de esperar que remplazando el Mg<sup>2+</sup> por el Li<sup>1+</sup> la densidad de carga negativa en el oxígeno aumente, incrementando así la fuerza básica y consecuentemente la actividad catalítica.<sup>241</sup> En la Tabla 4.6 se muestran los resultados de la reacción de transesterificación con este catalizador.

Como se predecía, el catalizador HT<sub>C</sub>-Al/Li es más eficiente que los óxidos mixtos de Al/Mg pero sigue presentando todavía menores conversiones que el MgO o el hidróxido sódico.

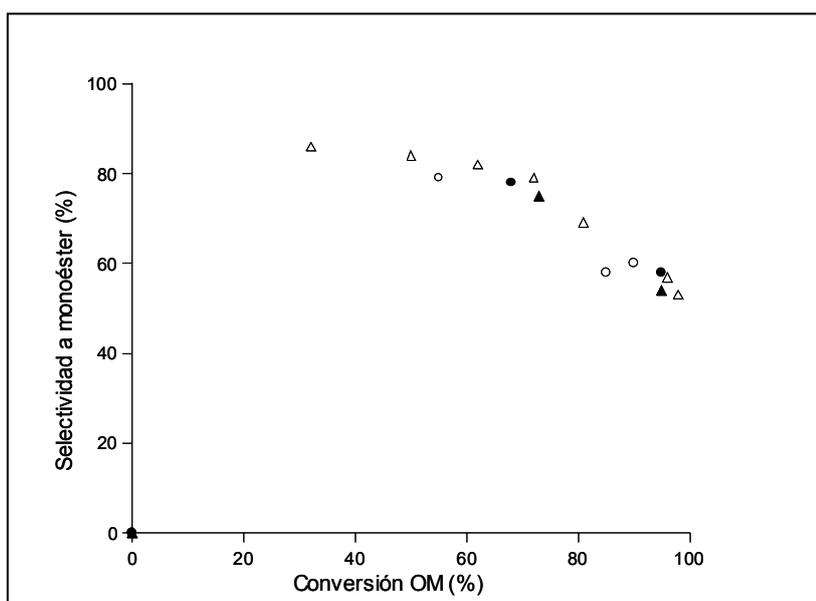
Otro tipo de materiales básicos (a veces en el rango de superbases) han sido preparados soportando metales básicos en alúmina o en MgO,<sup>241,242</sup> amida potásica sobre alumina,<sup>243</sup> o sales alcalinas en  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.<sup>244,245</sup> Las sales neutras soportadas no muestran ninguna basicidad fuerte, pero cuando son activadas a altas temperaturas (450 °C) se descomponen, formando centros básicos con alta eficacia en los procesos catalíticos.<sup>245</sup> Siguiendo en esta línea se prepararon materiales altamente básicos basados en LiNO<sub>3</sub> soportados en  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> seguido de calcinación a 500 °C en presencia de una atmósfera exenta de CO<sub>2</sub> durante aproximadamente 6h, las muestras preparadas de Li- $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> con un contenido de Li en peso de 3%, 6%, y 9% fueron pre-activadas antes de la reacción a 450 °C durante 6h bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y testadas para la reacción de transesterificación del oleato de metilo con PEG en ausencia de aire a 220 °C usando una relación molar PEG/OM de 1.

**Tabla 4.7:** Resultados de transesterificación entre el OM y el PEG-600 en presencia de  $\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ .

Catalizador	Tiempo (min)	Conversión OM (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
			Monoéster	Diéster	
$\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3(3\%)$	15	55	44	11	79
	30	85	55	29	64
	60	90	53	36	59
$\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3(6\%)$	15	68	53	15	77
	60	95	55	39	58
$\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3(9\%)$	15	73	55	17	75
	60	95	54	40	56

Condiciones de reacción, relación molar PEG/OM de 1, relación reactivos/catalizador  $25 \text{ g}^{-1}$ , a  $220 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Los resultados de la Tabla 4.7 muestran que este tipo de catalizadores son los más activos obtenido hasta el momento. Así es posible con el catalizador  $\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (6%) alcanzar un 95% de conversión en 1h de reacción, confirmando así la presencia de centros básicos muy fuertes. Con respecto a la selectividad a monoéster, los resultados de la Figura 4.9 muestran que, como en casos anteriores, es función de la conversión y no de la fuerza básica del catalizador.



**Figura 4.9:** Resultados de selectividad de monoéster frente a conversión del oleato de metilo obtenido en la reacción de transesterificación del oleato de metilo con PEG-600 utilizando como catalizador  $\text{MgO}(\Delta)$ ,  $\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (3%)(○),  $\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (6%)(●),  $\text{Li-}\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (9%) (▲).

Por lo tanto, se puede concluir que el número y la fuerza de los centros básicos de Lewis juegan un papel importante en la conversión pero sin embargo no tienen influencia sobre la selectividad a monoéster.

### 4.2.3 Desactivación del catalizador

Con el fin de estudiar la desactivación de los catalizadores MgO, KF/alumina, HT<sub>C</sub>-Al/Mg (0.25), HT<sub>C</sub>-Al/Li, y Li-γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (6%), estos materiales fueron usados varias veces bajo las mismas condiciones de reacción. Después de la reacción, el catalizador fue lavado con diclorometano, secado y usado otra vez. Como se observa en la Tabla 4.8, los materiales MgO, HT<sub>C</sub>-Al/Mg, y HT<sub>C</sub>-Al/Li mantienen sus actividades al menos durante los tres ciclos consecutivos estudiados. Por otra parte, con KF/alumina y Li-γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (6%) se observa una disminución de la actividad catalítica, la cual puede ser atribuida al sangrado de F<sup>-</sup> y Li<sup>+</sup> del catalizador. Esta hipótesis fue confirmada por los análisis químicos de estos catalizadores que muestran una disminución del 32 y 37% en el contenido de F y Li en el catalizador respectivamente. Por lo tanto, el MgO, HT<sub>C</sub>-Al/Mg (0.25), y HT<sub>C</sub>-Al/Li son los únicos catalizadores básicos de Lewis con interés práctico en la reacción de transesterificación.

**Tabla 4.8:** Resultados del reuso de diferentes catalizadores en la transesterificación del OM con PEG-600.

Catalizador (ciclos)	Conversión OM (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
		Monoéster	Diéster	
KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>				
1	83	54	28	65
2	68	53	15	77
3	58	48	10	82
MgO				
1	81	56	24	69
2	80	59	20	73
3	82	56	25	68
HT <sub>C</sub> -Al/Mg(0.25)				
1	54	48	5	88
2	53	49	4	93
3	56	50	6	90
HT <sub>C</sub> -Al/Li				
1	65	50	15	76
2	60	46	14	76
3	64	49	15	76
Li-γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>a</sup>				
1	68	53	15	77
2	54	46	8	85
3	47	42	5	89

Condiciones de reacción: relación molar: PEG/MeO de 1, relación reactivos/catalizador 25 g g<sup>-1</sup>, a 220 °C, 1h reacción. <sup>a</sup>15 min de reacción.

#### 4.2.4 Transesterificación en presencia de sólidos con centros básicos Brønsted

Está descrito en bibliografía<sup>142,246</sup> que la actividad catalítica de las hidrotalcitas calcinadas puede ser aumentada por rehidratación a temperatura ambiente en ausencia de CO<sub>2</sub>. Este tratamiento permite la restauración de la estructura laminar donde los aniones de compensación que están presentes en posición interlaminar son grupos OH<sup>-</sup>. Este material es muy activo para catalizar distintas condensaciones aldólicas,<sup>142,247-251</sup> condensaciones de Knoevenagel<sup>252</sup> y adiciones de Michael.<sup>147</sup> Este aumento en la actividad es debido a la presencia de aniones OH<sup>-</sup> que le confiere basicidad Brønsted.

Se ha observado que la cantidad de agua añadida al catalizador calcinado tiene una fuerte influencia en la conversión, con lo cual, este parámetro ha de ser controlado para optimizar la actividad catalítica. De hecho, se ha observado que en el caso de la reacción de transesterificación del OM con el glicerol<sup>147,241</sup> un exceso de agua en la superficie del catalizador envenena los centros básicos fuertes, disminuyendo la velocidad de transesterificación. Por lo tanto, con el fin de optimizar el grado de hidratación, se prepararon una serie de hidrotalcitas de relación Al/Al+Mg de 0.25, con distinto contenido en agua. Así, la muestra HTr<sub>15</sub> presenta un 15% de agua en peso, el catalizador HTr<sub>20</sub> un 20%, HTr<sub>36</sub> un 36%, HTr<sub>46</sub> un 46% y HTr<sub>60</sub> un 60%. Las hidrotalcitas se hidrataron mediante una corriente de nitrógeno exento de CO<sub>2</sub> (40 mL/ min) saturado de vapor de agua a distintos tiempos.

En la Figura 7.3 (parte experimental) se muestra la difracción de rayos X (DRX) de las hidrotalcitas después de la síntesis, calcinación y rehidratación. Se puede observar que la estructura cristalina laminar de la hidrotalcita se destruye durante la calcinación a 450 °C, y se restaura después de la hidratación dando una estructura tipo meixnerita, donde los centros básicos Brønsted fuertes (OH<sup>-</sup>) han desplazado a los más débiles correspondientes a los aniones carbonato.

Los resultados obtenidos con estas muestras para la reacción de transesterificación se encuentran en la Tabla 4.9. Es de destacar, un aumento considerable de la actividad cuando se hidrata el catalizador alcanzándose un máximo de actividad cuando el contenido de agua en peso oscila entre el 36-46%. La existencia de un máximo de actividad también ha sido encontrada en otras reacciones.<sup>138,241,246-249</sup>

**Tabla 4.9:** Resultados de transesterificación entre OM y PEG-600 empleando HTc-Al/Mg(0.25) con distintas cantidades de agua.

Cantidad de agua (%)	conversión (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
		Monoéster	Diéster	
0	54	48	5	88
15	66	54	12	82
20	69	56	11	81
36	77	56	20	71
38 <sup>a</sup>	76	58	17	75
46	80	58	22	71
60	74	57	16	77

Condiciones de reacción: 1h de reacción. Relación PEG/MeO de 1, relación reactivo/catalizador = 25 g g<sup>-1</sup> a 220 °C. <sup>a</sup>muestra hidratada por inmersión en agua descarbonatada durante 1h.

Es de destacar que aunque la actividad de la hidrotalcita regenerada (HT<sub>46</sub>) es mucho mayor que la correspondiente al óxido mixto, la conversión alcanzada es del mismo orden que el MgO. Sin embargo, si se considera la actividad en relación con la superficie del catalizador (la superficie BET de la hidrotalcita hidratada es de 48 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>), el óxido mixto regenerado presenta mayor actividad específica que el MgO.

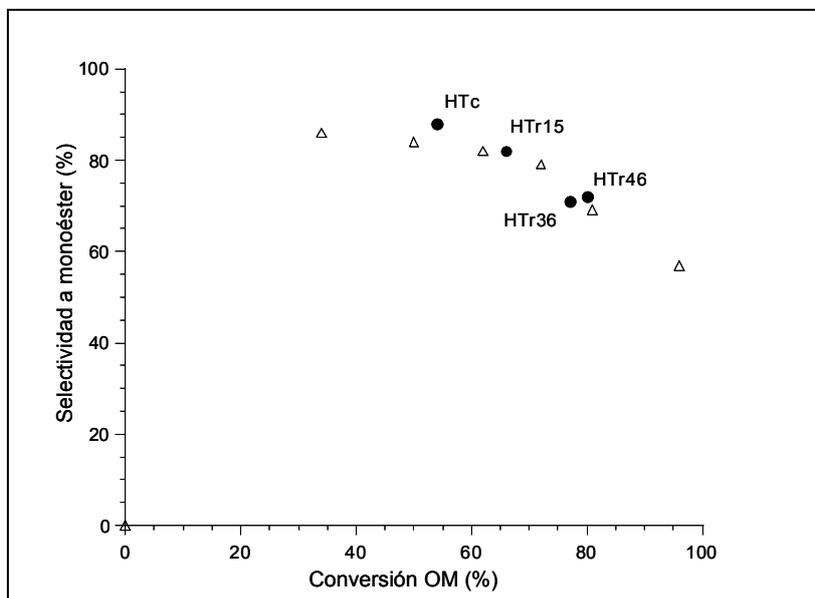
Teniendo en cuenta que las medidas por adsorción de CO<sub>2</sub> en las muestras reflejan que el número y la fuerza de los centros básicos es menor en el caso de la hidrotalcita regenerada que en los óxidos mixtos,<sup>142</sup> la mayor actividad observada para los catalizadores Brønsted, no puede ser atribuida a su basicidad, sino, que probablemente podría relacionarse con la absorción del PEG en el catalizador, ya que el carácter hidrofílico de la hidrotalcita regenerada es mucho mayor.

A pesar del contenido en agua de la muestra, la cantidad de ácido oleico detectado en la mezcla de reacción fue mínimo (menor de un 2%), esto indica que bajo las condiciones de reacción utilizadas la hidrólisis del éster no es un proceso competitivo.

Con objeto de comparación se preparó una muestra con otra metodología diferente de hidratación, que consistía en la inmersión de HT<sub>c</sub>-Al/Mg (0.25) en agua descarbonatada (100 mL g<sup>-1</sup>) manteniéndola bajo agitación en atmósfera de argón durante 1h a temperatura ambiente. Después de filtrar en atmósfera inerte, el sólido fue lavado con etanol y secado bajo un flujo de argón a temperatura ambiente. El contenido final de agua en el sólido fue de 38% en peso. En la Tabla.4.9 se compara la actividad de esta muestra con la preparada anteriormente con un 36% de agua en peso, observándose prácticamente la misma conversión en ambos catalizadores.

Por otra parte, si se compara la selectividad a monoéster (Figura 4.10) cuando se utiliza MgO con las muestras rehidratadas, se observa que ambos materiales presentan selectividades similares, por lo que se puede reafirmar que la selectividad

es un parámetro que depende en exclusiva de la conversión en esta reacción y que es independiente de la naturaleza de los centros básicos (Brönsted o Lewis).



**Figura 4.10:** Resultados de la selectividad a monoéster frente a la conversión de oleato de metilo obtenido en la transesterificación del oleato de metilo con PEG-600 usando como catalizador MgO ( $\Delta$ ) e hidrotalcitas calcinadas-rehidratadas.

Finalmente, con el propósito de estudiar la desactivación del catalizador, la muestra HTr<sub>46</sub> fue reusada tres veces bajo las mismas condiciones de reacción. Como se puede ver en la Tabla 4.10, los centros Brönsted básicos mantienen su actividad durante tres reusos consecutivos. Estos resultados indican que desde el punto de vista de la actividad y reusabilidad del catalizador los óxidos mixtos de Al/Mg rehidratados son candidatos excelentes para llevar a cabo este tipo de reacción.

**Tabla 4.10:** Reusos de HTr<sub>46</sub> en la reacción de transesterificación entre el OM y PEG-600.

Ciclo catalítico	conversión (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
		Monoéster	Diéster	
1	80	57	22	71
2	78	58	20	74
3	79	57	22	72

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación PEG/OM de 1, relación reactivos/catalizador = 25 g g<sup>-1</sup>, 220 °C

#### 4.2.5 Influencia de la longitud de la cadena hidrocarbonada del éster metílico en la transesterificación

Para estudiar la influencia de la cadena hidrocarbonada en la reacción de transesterificación se escogió, además del oleato de metilo, otros dos ésteres metílicos saturados, el laurato de metilo (MeL) y el palmitato de metilo (MeP) con 12 y 16 átomos de carbono respectivamente. Los resultados de transesterificación con PEG-600 presentados en la Tabla 4.11 muestran que la naturaleza del éster metílico influye en la velocidad de reacción siendo el orden de reactividad  $C_{12} > C_{16} > C_{18}$ .

Este comportamiento puede ser atribuido a la diferente miscibilidad de los distintos ésteres con el PEG. Sería de esperar que cuando disminuye el número de carbonos del éster metílico, el carácter hidrofóbico disminuye, confiriéndole una mejor miscibilidad de ambas fases, con el consecuente aumento de la conversión.

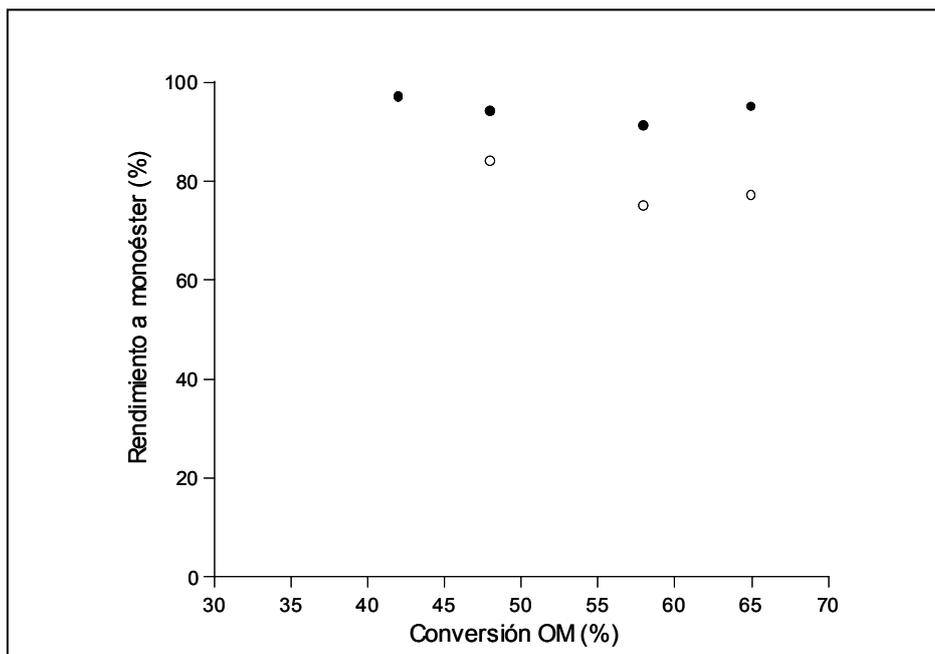
**Tabla 4.11:** Resultados de transesterificación de PEG-600 con distintos ésteres metílicos de ácidos grasos en presencia de HTC-Al/Li.

Ester metílico	Conversión (%)	Rendimiento (%)		Selectividad monoéster (%)
		Monoéster	Diéster	
MeL	81	55	25	68
MeP	72	53	18	73
MeO	65	50	15	76

Condiciones de reacción 1h de reacción, relación PEG/OM de 1, relación reactivos/catalizador = 25 g g<sup>-1</sup>, 220 °C.

#### 4.2.6 Influencia de la temperatura y de la relación molar PEG/OM

La influencia de la temperatura de reacción fue estudiada empleando como catalizador  $\text{HT}_c\text{-Al/Li}$  a 180 °C con relación molar PEG/OM 1:1. Los resultados de la Figura 4.11 muestran que trabajando a temperaturas inferiores a 220 °C es posible aumentar la selectividad. Así a 180 °C se puede alcanzar una conversión del 65% después de 3h de reacción con una selectividad a monoéster del 95%.



**Figura 4.11:** Influencia de la temperatura de reacción en la selectividad a monoéster en la transesterificación del OM con PEG-600 usando  $\text{HT}_c\text{-Al/Li}$  como catalizador: 220 °C (○), 180 °C (●)

Este resultado puede ser atribuido a la baja solubilidad del monoéster en OM cuando desciende la temperatura. Si la solubilidad del monoéster es menor, la posibilidad de una transesterificación posterior del monoéster con OM para dar el diéster es menor, aumentando así la selectividad al monoéster.

Desde un punto de vista económico es importante optimizar la relación de oleato de metilo con el PEG manteniendo la conversión y la selectividad a niveles razonables. Para estudiar este parámetro se diseñaron varios experimentos con distintas relaciones molares de PEG/OM a 220 °C. Los resultados expuestos en la Tabla 4.12 claramente muestran que un exceso de PEG no solo permite obtener una buena conversión sino también una buena selectividad a monoéster, siendo posible obtener una selectividad a monoéster de 98% para una conversión de 90%.

**Tabla 4.12:** Resultados de transesterificación de PEG-600 con oleato de metilo usando distintas relaciones molares PEG/OM en presencia de HTc-Al/Li.

PEG/OM	Conversión (%)	Selectividad monoéster (%)	Rendimiento monoéster (%)
1:1	65	76	50
2:1	77	89	69
3:1	90	98	88

Condiciones de reacción: 1h de reacción, relación reactivos/catalizador = 25 g g<sup>-1</sup>, 220 °C

#### 4.2.7 Conclusiones

Los sólidos básicos son catalizadores efectivos para la producción de monoésteres de PEG por transesterificación de ésteres ácidos grasos con polietilenglicol.

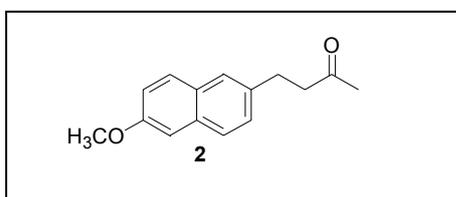
Tanto los sólidos básicos de Lewis como los de Brønsted son catalizadores activos y selectivos, destacando entre ellos el MgO de alta superficie y la hidrotalcita regenerada.

La selectividad a monoéster no es función de la naturaleza del catalizador empleado, pero si de la temperatura y de la relación molar de los reactivos.

La diferencia de polaridad de los PEG y de los esteres metílicos de ácidos grasos juega un papel importante en la miscibilidad mutua de ambos reactivos y por lo tanto en la conversión. Así, cuando mayor es el peso molecular del PEG y del éster metílico del ácido graso, menor es la conversión.

**[05]****SÍNTESIS DE NABUMETONA: REACCIÓN EN CASCADA CONDENSACIÓN-REDUCCIÓN****5.1 INTRODUCCIÓN**

La Nabumetona (**2**) (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), al igual que los ácidos arilpropionicos (Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, etc.), es un antiinflamatorio no esteroideo) ampliamente utilizado en el tratamiento de varias enfermedades artríticas o reumatoides, y se caracteriza por inducir pocos efectos secundarios, en particular, menor toxicidad gastro-intestinal que otros antiinflamatorios.<sup>253-255</sup>



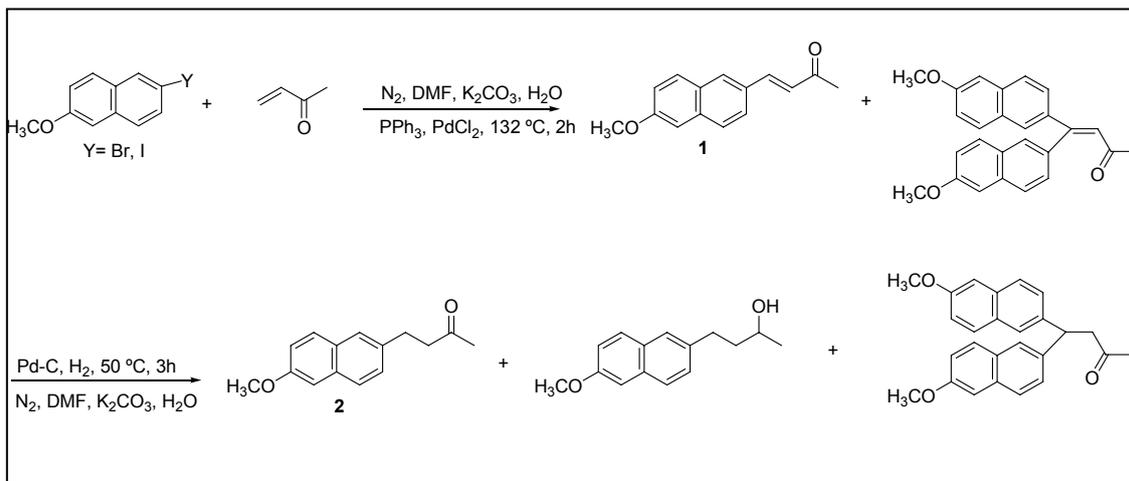
**Esquema 5.1:** Estructura de la Nabumetona.

Con respecto a su síntesis han sido propuestos varios procesos que implican la preparación de un compuesto intermedio con un doble enlace en su estructura: 4-(6-metoxi-2-naftil)-3-buten-2-ona (**1**) seguido de la hidrogenación del doble enlace. Es interesante resaltar que el intermedio insaturado presenta la misma actividad analgésica y/o antiinflamatoria que el compuesto final hidrogenado, pero se recomienda el empleo de la Nabumetona (**2**) porque el producto insaturado tiene cierto grado de toxicidad.

Para la preparación del intermedio (**1**) han sido empleados principalmente dos reacciones de formación de enlaces carbono-carbono:

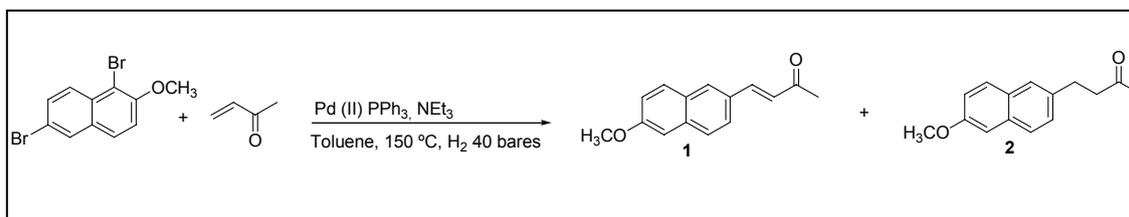
1. Reacción de Heck.
2. Condensación aldólica.

La compañía Hoechst Celanese sintetiza la Nabumetona mediante la reacción de Heck, entre el 6-Bromo-2-metoxinaftaleno, y la metil vinil cetona (MVK), utilizando dimetilformamida como disolvente, y como catalizador, una sal de Pd (II) con una fosfina como ligando generalmente trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), a una temperatura de 132 °C dando lugar al producto **1**. La hidrogenación de este producto insaturado se efectúa utilizando como catalizador paladio sobre carbono activo,<sup>256,257</sup> obteniéndose así un rendimiento de Nabumetona del 87%. (Esquema 5.2).



**Esquema 5.2:** Síntesis de la Nabumetona **2** empleada por la compañía Hoechst Celanese: Reacción de Heck y posterior hidrogenación.

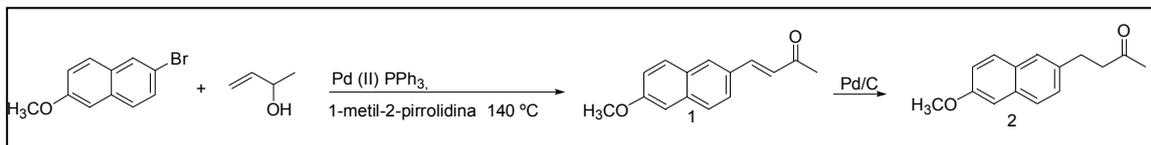
La compañía Rhodia Chimie,<sup>258</sup> sintetiza la Nabumetona haciendo reaccionar en un autoclave 1,6-dibromo-2-metoxinaftaleno con metil vinil cetona (MVK) utilizando como disolvente tolueno anhidro en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , Pd(II) y  $\text{PPh}_3$ , con  $\text{H}_2$  a 40 bares y a una temperatura de 150 °C. Bajo estas condiciones se obtienen rendimientos del 58% del producto **1** y solo se detecta un 3% del producto **2** (Esquema 5.3).



**Esquema 5.3:** Síntesis de la Nabumetona **2** empleada por la compañía Rhodia: Reacción de Heck.

Un inconveniente de estas dos rutas sintéticas es el empleo de la MVK, por su elevada toxicidad y baja estabilidad, ya que experimenta con frecuencia reacciones secundarias competitivas como la oligomerización.

Existe en la literatura, alternativas sintéticas para la producción de la Nabumetona sin el empleo de MVK como reactivo. Aslam y colaboradores<sup>259</sup> propusieron el empleo de 2-Bromo-6-metoxinaftaleno, 3-Buten-2-ol, acetato de paladio, PPh<sub>3</sub>, 1-metil-2-pirrolidina como disolvente a 150 °C durante 5h. Con estas condiciones consiguieron un rendimiento a Nabumetona del 60% (Esquema 5.4).

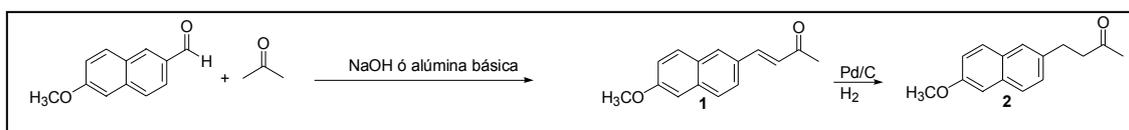


**Esquema 5.4:** Síntesis Nabumetona **2** propuesta por Aslam y colaboradores: Reacción de Heck.

Los principales inconvenientes de estas rutas sintéticas son varios: por ejemplo la generación de grandes cantidades de sales (Bromuros), los inconvenientes asociados a la catálisis homogénea: dificultad de recuperación y reutilización del catalizador, el uso de disolventes de elevado punto de ebullición, y por último la necesidad de llevar a cabo el proceso de producción de Nabumetona en dos etapas separadas: la condensación seguida de reducción.

Por otra parte, una ruta alternativa a la reacción de Heck para la obtención de Nabumetona es a través de la condensación aldólica<sup>260</sup> entre 6-metoxi-2-naftaldehído y acetona dando lugar al compuesto **1** (rendimiento 95%). En este caso se utiliza una disolución acuosa alcalina (de NaOH y/o KOH) como catalizador. Finalmente, se reduce el producto **1** con un catalizador de Pd soportado sobre carbono activo (Pd/C) que permite la obtención de la correspondiente cetona saturada **2**. Tras estos dos pasos el rendimiento final obtenido de producto **2** es del 90%, (Esquema 5.5). El inconveniente de este método es la necesidad de la etapa de neutralización del catalizador básico, la cual genera una gran cantidad de sales como subproducto.

Con el fin de evitar la formación de residuos, Ramachandran<sup>261</sup> y colaboradores han patentado un método consistente en la condensación de 6-metoxi-2-naftaldehído y acetona utilizando como catalizador heterogéneo alúmina básica, seguida de la hidrogenación del intermedio **1** en presencia de Pd soportado sobre carbono. Sin embargo el rendimiento de **2** solo fue del 78% tras 22h de reacción.



**Esquema 5.5:** Síntesis de Nabumetona **2** propuesta a través de la reacción de condensación aldólica y posterior hidrogenación.

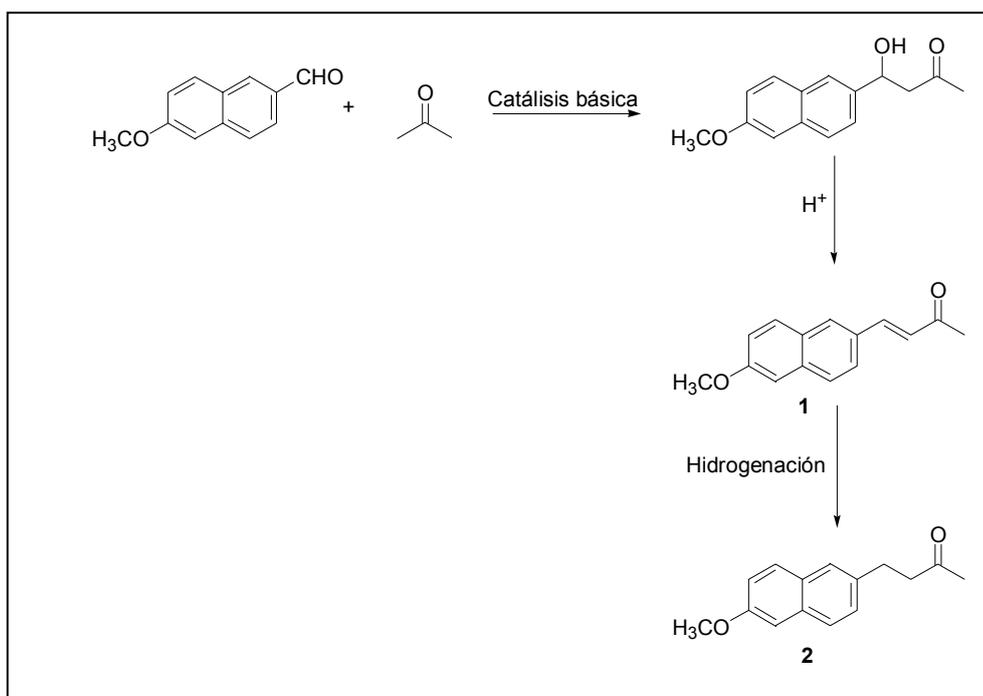
## 5.2 SÍNTESIS DE NABUMETONA

Teniendo en cuenta los inconvenientes de los métodos descritos para la obtención del antiinflamatorio Nabumetona, se planteó como objetivo el diseño de un catalizador heterogéneo, multifuncional, regenerable y reciclable que permitiera obtener Nabumetona de forma directa a partir de 6-metoxi-2-naftaldehído y acetona, mediante un proceso de cascada de las dos etapas sintéticas involucradas: condensación-hidrogenación.

Para ello se prepararon dos tipos de catalizadores basados en óxidos metálicos con carácter básico (hidrotalcitas calcinadas y MgO, capaces de catalizar la reacción de condensación) con Pd soportado (como catalizador de hidrogenación).

Las hidrotalcitas son catalizadores básicos muy empleados en reacciones de condensación para la síntesis de una gran variedad de compuestos químicos<sup>116</sup> y farmacéuticos.<sup>80,249,262</sup> Además, recientemente se ha descrito que el Pd soportado sobre hidrotalcitas puede catalizar en un solo paso reacciones de condensación-hidrogenación. Así, este tipo de catalizadores se ha utilizado para sintetizar metil isobutil cetona,<sup>263,264</sup> 2-metil-3-fenil propanal,<sup>265</sup> y nitrilos  $\alpha$ -alquilados.<sup>266</sup>

Como se muestra en el Esquema 5.6, la síntesis de Nabumetona requiere tres pasos que implican catálisis básica, ácida y de reducción. El mecanismo general aceptado para la reacción de condensación implica la abstracción de un protón en posición  $\alpha$  al grupo carbonílico de la acetona mediante un catalizador básico, seguido por un ataque al grupo carbonílico del 6-metoxi-2-naftaldehído el cual produce un compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico que se deshidrata bajo catálisis ácida dando lugar a la formación del compuesto insaturado **1**. La hidrogenación de **1** da lugar a la Nabumetona (**2**).



**Esquema 5.6:** Pasos implicados en la síntesis de Nabumetona.

De acuerdo con nuestros objetivos, la obtención de Nabumetona se llevó a cabo en primer lugar utilizando como catalizador Pd soportado (1% en peso) sobre una hidrotalcita calcinada de Al-Mg ( $Al/Al+Mg = 0.25$ ) ( $Pd-HT_C(1)$ ). Este catalizador combina la multifuncionalidad requerida para el proceso, centros básicos (principalmente Lewis), centros ácidos de Lewis ( $Al^{+3}$ ,  $Mg^{+2}$ ) y finalmente centros reductores (Pd).

La reacción se realizó utilizando una relación molar acetona/aldehído= 10, una cantidad de catalizador del 10% en peso respecto al aldehído, a una temperatura de 60 °C y bajo una presión constante de  $H_2$  de 5 bares. Tal como se muestra en la Tabla 5.1, aunque la selectividad a Nabumetona es del 100%, la conversión del 6-metoxi-2-naftaldehído es muy baja (15%).

Con el fin de aumentar la actividad catalítica se llevó a cabo la hidratación del catalizador  $Pd-HT_C(1)$ , obteniéndose  $Pd-HT_r(1)$ . Es conocido que la hidratación de las hidrotalcitas calcinadas da lugar a la recuperación de la estructura laminar de la HT precursora (efecto memoria), pasando a ser además remplazados los aniones de compensación  $CO_3^{2-}$  por  $OH^-$ . Esto convierte al catalizador en un material con centros fuertemente básicos tipo Brønsted capaces de catalizar un gran número de reacciones. <sup>142,147,247,248,250,251,267</sup>

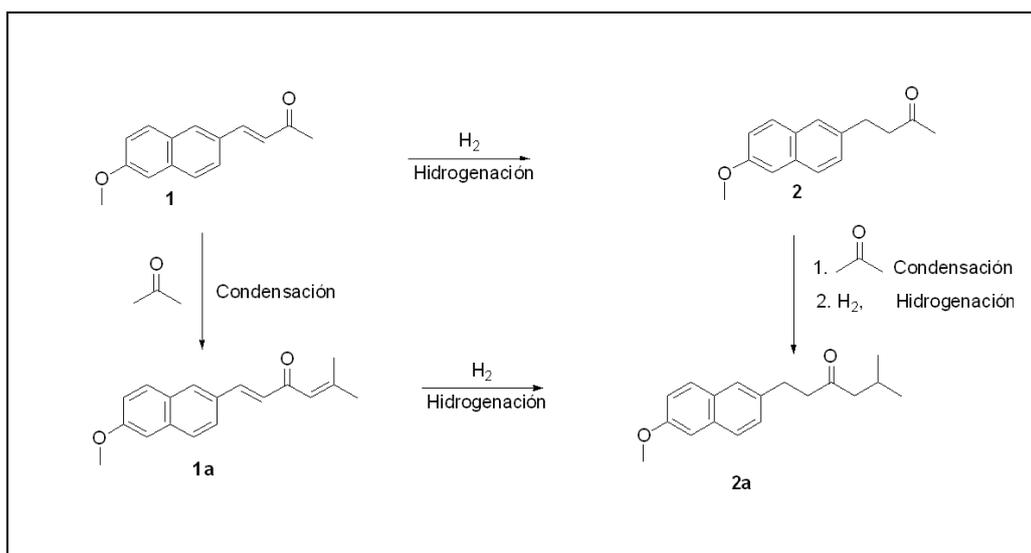
**Tabla 5.1:** Resultados de reacción en cascada para la síntesis de Nabumetona empleando hidrotalcitas a distintas temperaturas

Catalizador	Temperatura (°C)	$r_0 \mathbf{1}^a$ ( $\text{molmin}^{-1}\text{g}^{-1}$ ) $10^4$	$r_0 \mathbf{2}^b$ ( $\text{molmin}^{-1}\text{g}^{-1}$ ) $10^4$	Conversión (%)	Rendimiento $\mathbf{2}$ (%)
Pd-HTc (1)	60	4.5	2.4	15 <sup>c</sup>	15 <sup>c</sup>
Pd-HTr (1)	60	5.2	2.8	32 <sup>c</sup>	29 <sup>c, e</sup>
Pd-HTc (1)	75	5.8	3.2	85 <sup>d</sup>	85 <sup>d</sup>
Pd-HTc (1)	100	7.8	4.8	98 <sup>d</sup>	98 <sup>d</sup>

Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 1h, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>. Entre paréntesis, se encuentra el contenido de Pd en peso. <sup>a</sup> Velocidad inicial del producto de condensación. <sup>b</sup> Velocidad inicial de formación de Nabumetona. <sup>c</sup> A 1h de reacción. <sup>d</sup> A 2h de reacción. <sup>e</sup> Se detectó un 3% del compuesto 2a

Los resultados de la Tabla 5.1 muestran que tras la hidratación la actividad catalítica se incrementa notablemente mientras la selectividad hacia la Nabumetona se mantiene alta (94%). Sin embargo, se observa la formación de un subproducto **2a** que puede provenir tanto de la condensación del producto **1** como de la de **2** con una segunda molécula de acetona seguida de hidrogenación (Esquema 5.7).

Con el fin de aumentar el rendimiento a Nabumetona se incrementó la temperatura de reacción, como se observa en la tabla 5.1 se alcanzó un 98% después de 2h de reacción usando HT<sub>c</sub> y trabajando a 100 °C. Este rendimiento es mucho mayor que los valores presentados en la patente de Ramachandran y colaboradores<sup>261</sup> en la que usa alúmina básica como catalizador para el paso de condensación, seguido por una etapa de hidrogenación.

**Esquema 5.7:** Formación del producto **2a**

Con objeto de estudiar el reciclaje del catalizador, cuando se completó la reacción la Pd-HT<sub>C</sub> (1) este fue filtrada, lavada con acetona y reusado, no se observó actividad, probablemente debido a la presencia de materia orgánica adsorbida. Con objeto de eliminar el material orgánico adsorbido, la regeneración del catalizador se realizó mediante calcinación a 450 °C en presencia de aire, seguido de un tratamiento con corriente de N<sub>2</sub> a la misma temperatura durante 5h más. Después de esto, el catalizador fue reutilizado en un segundo y tercer ciclo, los resultados de la Tabla 5.2, indican que existe una desactivación irreversible del catalizador.

**Tabla 5.2:** Resultados del uso y del reuso en la síntesis de Nabumetona usando Pd-HT<sub>C</sub>

Catalizador	Ciclo	Conversión (%)	Rendimiento <b>2</b> (%)
Pd-HT <sub>C</sub> (1)	1	81	81
Pd-HT <sub>C</sub> (1) reuso	2 <sup>a</sup>	66	66
Pd-HT <sub>C</sub> (1) reuso	3 <sup>a</sup>	62	62

Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 1h, 100 °C, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>. Entre paréntesis, se encuentra el contenido de Pd en peso. <sup>a</sup> Reuso después de calcinación del catalizador

Por otra parte también en el caso de la hidrotalcita rehidratada se logró aumentar el rendimiento a Nabumetona aumentando la temperatura y la cantidad de catalizador (Tabla 5.3). Sin embargo, la selectividad a Nabumetona fue mucho menor que en el caso de Pd HT<sub>C</sub>(1), debido a la formación del producto **2a** en cantidades apreciables. Además el estudio de la regeneración del catalizador mostró que en este caso la desactivación irreversible es incluso más acusada que en el caso de la hidrotalcita calcinada.

**Tabla 5.3:** Resultados del uso y del reuso en la síntesis de Nabumetona.

Catalizador	Ciclo	Conversión (%)	Rendimiento <b>2</b> (%)	Rendimiento <b>2a</b> (%)
Pd-HTr(1)	1	100	89	11
Pd-HTr(1) reuso	2 <sup>a</sup>	44	35	9

Condiciones de reacción: Relación molar aldehído/acetona =10, 40% en peso de catalizador, 75 min, 75 °C, 5 bares de presión de hidrógeno. <sup>a</sup>Reuso después de calcinación y rehidratación del catalizador. Entre paréntesis cantidad de paladio en peso.

De todos estos resultados podemos concluir que aunque los catalizadores de Pd soportado sobre hidrotalcitas tanto calcinadas como rehidratadas pueden ser catalizadores efectivos para la obtención directa de Nabumetona, presentan el

inconveniente de su rápida desactivación, con la imposibilidad de regenerar su actividad inicial por tratamiento a temperaturas elevadas.

Por ello se pensó en otro tipo de material, también con carácter básico que además podía actuar como soporte de Pd, el MgO.

Los óxidos alcalinotérreos, y más específicamente el MgO han sido ampliamente empleados como catalizadores en diferentes tipos de condensación.<sup>268</sup> En este caso el anión  $O^{2-}$  actúa como centro básico de Lewis capaz de abstraer protones de la molécula de reactivo y el catión de metal adyacente actúa como centro ácido de Lewis conjugado.

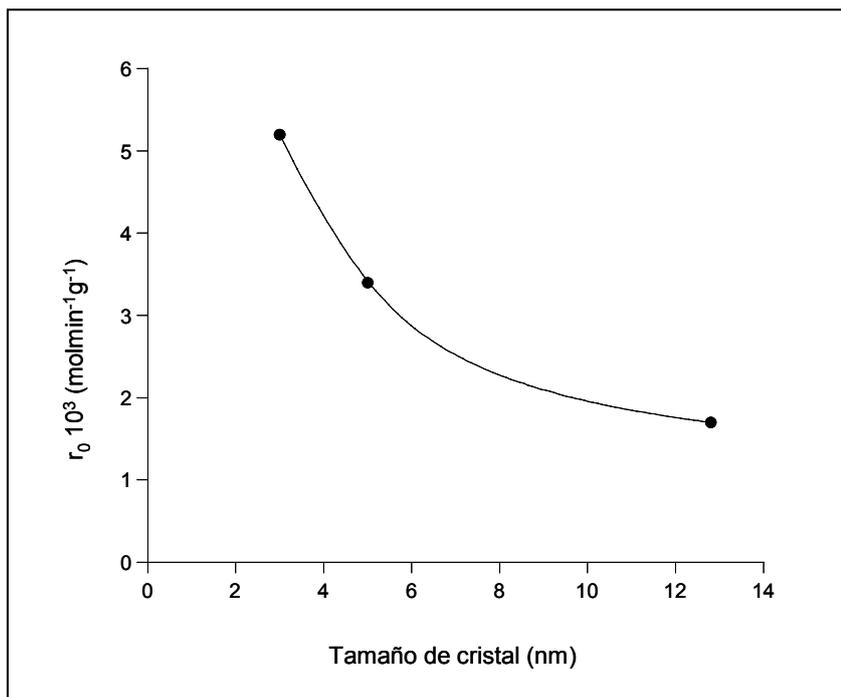
Con el objetivo de estudiar las posibilidades de este material en la síntesis de Nabumetona, la reacción se llevó a cabo en primer lugar utilizando un MgO comercial (MgO-130) de  $130 \text{ m}^2/\text{g}$  y tamaño de cristal de  $13 \text{ nm}$  con un contenido en Pd de 1% en peso. La reacción se realizó a  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ , una relación acetona/aldehído de 10 y una presión constante de  $H_2$  de 5 bares. Bajo estas condiciones y después de 1h de reacción se obtuvo un rendimiento de Nabumetona del 51% con un 100% de selectividad. Este rendimiento es del orden del doble al que se obtiene con la hidrotalcita rehidratada (Pd-HT<sub>r</sub>) (tabla 5.1), por lo que estos resultados indicaban que este material podía ser prometedor como catalizador en la obtención de Nabumetona

Sin embargo, parece evidente que se necesitaba una optimización de las características físico-químicas del catalizador para aumentar el número de centros básicos accesibles y consecuentemente aumentar su actividad catalítica. Para ello, se consideró el modelo estructural del MgO propuesto por Coluccia y colaboradores,<sup>75</sup> que consiste en una estructura con una superficie altamente defectuosa, la cual, contiene numerosos centros  $O^{2-}$  de baja coordinación (Figura 1.6). Estos centros  $O^{2-}$  de baja coordinación ( $O^{2-}_{5c}$  en las caras,  $O^{2-}_{4c}$  en los bordes,  $O^{2-}_{3c}$  en las esquinas) son los responsables de la presencia de centros básicos de fuerzas diferentes. La fuerza básica del material aumenta al incrementar el número de centros  $O^{2-}$  y al disminuir la coordinación de estos, siendo los centros  $Mg^{2+}_{3c}O^{2-}_{3c}$  los más reactivos para nuestro propósito.

Según lo expuesto anteriormente, es evidente que el número de centros básicos situados en las esquinas sería mayor cuanto menor fuera el tamaño de cristal del MgO, y como consecuencia la actividad del catalizador debería aumentar al disminuir el tamaño de cristal.

Para corroborar esta hipótesis se seleccionaron dos muestras más de MgO: MgO-318 y MgO 670 con áreas superficiales de 318 y 670  $\text{m}^2/\text{g}$  y tamaño de cristal de 5 nm y 3 nm respectivamente. Se llevó a cabo la primera etapa de la reacción, la

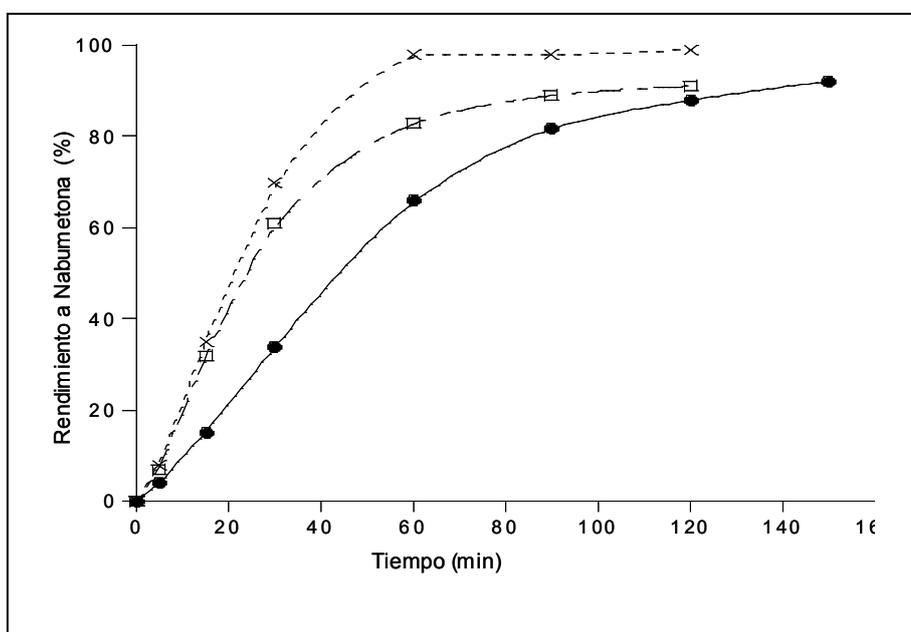
condensación entre el 6-metoxi-2-naftaldehído y acetona utilizando como catalizadores las muestras de MgO: MgO-130, MgO-318, MgO-670. Al representar la velocidad inicial de la reacción frente al tamaño de cristal (Fig 5.1), se observa que al disminuir el tamaño de cristal, la velocidad inicial no aumenta linealmente sino de una manera exponencial. Estos resultados por lo tanto, indican que los centros básicos asociados a los bordes y vértices del cristal, que son los más básicos, son además los más activos para la reacción de condensación.



**Figura 5.1:** Velocidades iniciales en el primer paso de condensación frente al tamaño de cristal. Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador respecto al aldehído, 60 °C.

En vista de los resultados favorables obtenidos en la reacción de condensación, se decidió comparar las distintas muestras de Pd-MgO para la obtención de la Nabumetona. Para ello, las muestras de MgO se impregnaron con un 1% de Pd en peso (Pd-MgO-130 (1), Pd-MgO-318 (1), y Pd-MgO-670 (1)) y se llevó a cabo la reacción en cascada para la obtención de la Nabumetona.

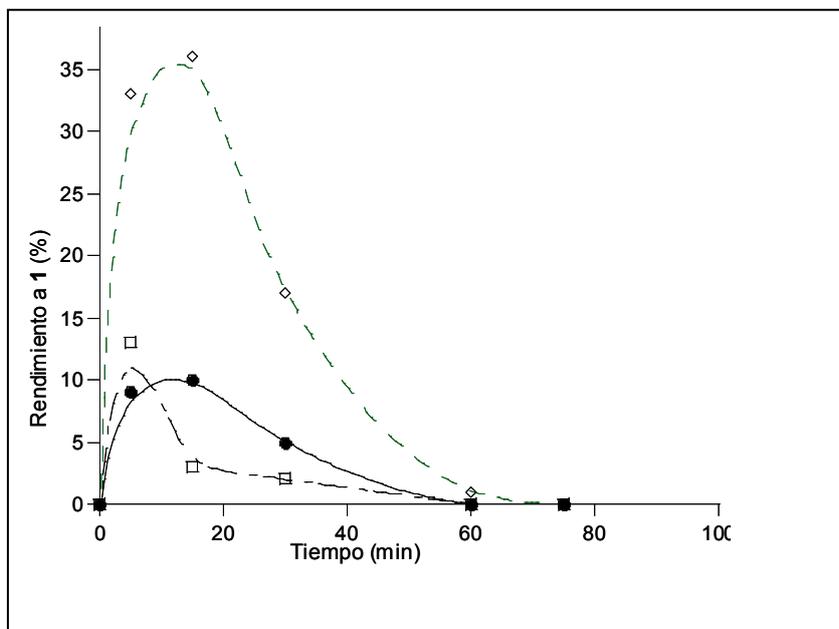
Como se muestra en la Figura 5.2, es posible obtener Nabumetona (2) después de 60 minutos empleando Pd-MgO-670 (1) con muy buen rendimiento (98%) y excelente selectividad (100%). No se detectaron productos provenientes de la hidrogenación del grupo carbonilo a alcohol.



**Figura 5.2:** Rendimiento a Nabumetona frente al tiempo en la reacción en cascada condensación- reducción, usando como catalizador Pd-MgO-318 (1) (□), Pd-MgO-670 (1) (x) y Pd-MgO-130 (1) (●). Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>.

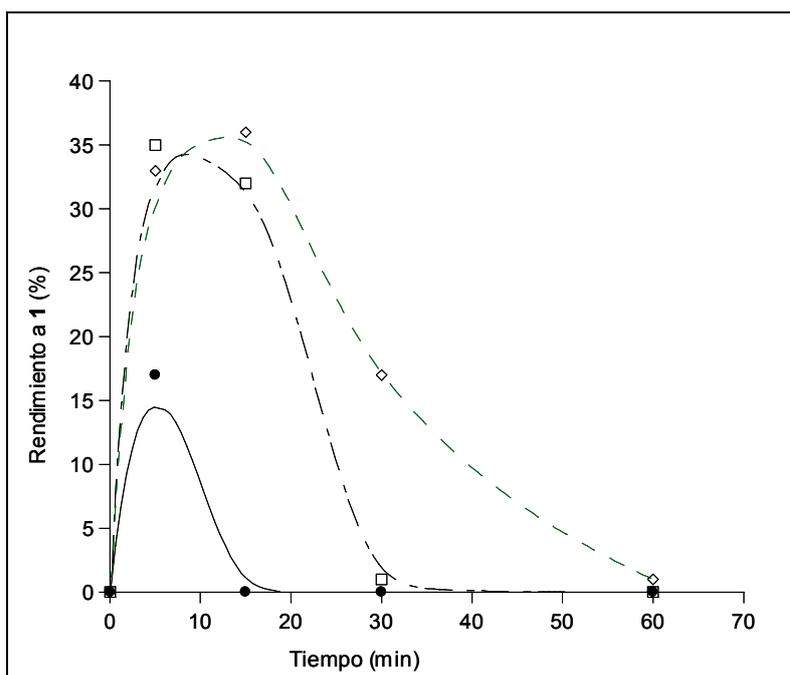
Sin embargo, como se puede observar en la Figura 5.2, la velocidad inicial del proceso es bastante similar para las muestras Pd-MgO-318 (1) y Pd-MgO-670 (1), sobre todo si se compara con la reacción de condensación donde la diferencia es mucho más marcada (Figura 5.1). Con el fin de estudiar este efecto, el rendimiento del producto de condensación **1** fue analizado frente al tiempo, empleando estas tres muestras de Pd-MgO (Figura 5.3). Como se puede observar, en todos los casos el producto **1** aumenta con el tiempo, hasta alcanzar un máximo de concentración durante los primeros minutos de reacción, posteriormente disminuye con el tiempo ya que se transforma en el producto deseado, Nabumetona (**2**). Sin embargo, la

concentración de **1** en el medio de reacción es mayor cuando se usa Pd-MgO-670 (**1**) que con el resto de muestras de Pd-MgO. La acumulación de **1** en el medio de reacción, indica que la hidrogenación es el paso que controla la velocidad total del proceso, siendo este efecto mucho más acusado en el caso del catalizador MgO-670.



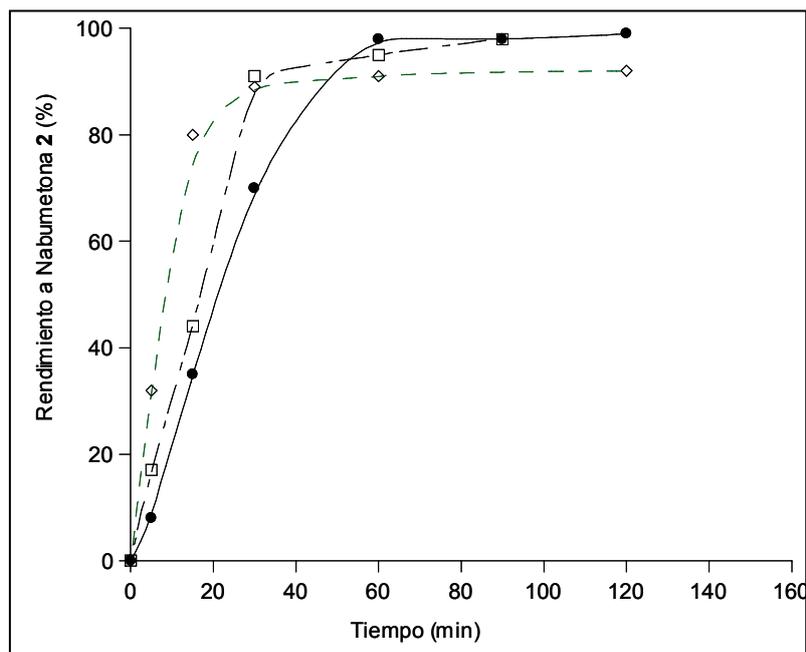
**Figura 5.3:** Rendimiento del producto de condensación **1** en la reacción en cascada para la obtención de Nabumetona, con MgO de distintas áreas. Pd-MgO-318 (**1**) (□), Pd-MgO-670 (**1**) (◇) y Pd-MgO-130 (**1**) (●). Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>.

Con el fin de optimizar el proceso de hidrogenación se aumentó la cantidad de Pd presente en el catalizador. Se prepararon dos nuevos catalizadores con un 1.5% y 2% de Pd en peso soportados sobre MgO-672 y se compararon con la muestra del 1%. Como era de esperar, el producto **1** desaparece más rápidamente cuando se incrementa la cantidad de Pd (Figura 5.4). En la Figura 5.5 se puede ver como aumenta la velocidad de formación de Nabumetona cuando se incrementa la cantidad de Pd.



**Figura 5.4:** Rendimiento del producto de condensación **1** en la reacción en cascada de obtención de Nabumetona, con Pd-MgO-670 con distintas cantidades de Pd. Pd-MgO-670 (1) ( $\nabla$ ), Pd-MgO-670 (1.5) ( $\square$ ) y Pd-MgO-670 (2) ( $\bullet$ ). Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>.

Por otra parte es interesante resaltar que aunque un aumento en la cantidad de Pd del catalizador no afecta a la selectividad hacia la Nabumetona, que en todos los casos fue del 100%, el rendimiento de la Nabumetona después de 1h de reacción queda reducido a un 92% al utilizar la muestra con un contenido en Pd del 2%. Este hecho parece indicar que la cantidad de Pd tiene un efecto sobre la velocidad de la etapa de condensación (Figura 5.5).



**Figura 5.5:** Rendimiento de Nabumetona en la reacción en cascada con Pd-MgO-600 con distintas cantidades de Pd. Pd-MgO-672-1 (●), Pd-MgO-672-1.5 (□) y Pd-MgO-670-2 (▽). Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C, 5 bares de presión de H<sub>2</sub>.

Con el fin de corroborar esta hipótesis, la reacción de condensación se llevó a cabo en presencia de MgO-670 sin Pd y con muestras que contenían un 1% y un 2% de Pd. Como se muestra en la Tabla 5.3, cuando la cantidad de Pd aumenta, la velocidad inicial de la reacción de condensación disminuye. Estos resultados parecen indicar que la presencia de Pd sobre el MgO disminuye el número de centros básicos accesibles, como consecuencia del recubrimiento de los centros básicos por partículas de Pd. Estos resultados están de acuerdo con los observados por Prinetto y colaboradores.<sup>269</sup>

**Tabla 5.3:** Obtención del producto de condensación 1.

Catalizador	$r_0$ (molmin <sup>-1</sup> g <sup>-1</sup> )10 <sup>4</sup>
MgO-670	5.2
Pd-MgO-670 (1)	3.9
Pd-MgO-670 (2)	3.0

Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C

### 5.2.1 Desactivación del catalizador.

Como se ha comentado anteriormente, una propiedad importante que debe poseer el catalizador es su reusabilidad. Con objetivo de estudiar este parámetro, la muestra Pd-MgO-670 (1) utilizada en la reacción se filtró, y tras un lavado con acetona, se calcinó a 450 °C durante 5h en presencia de aire y después de nitrógeno, finalmente el catalizador se activó con un flujo  $H_2/N_2 = 90/10$  a 400 °C durante 2h y se volvió a emplear en un segundo ciclo. Este proceso se repitió en un tercer ciclo y como se observa en la Tabla 5.4 la actividad del catalizador se mantuvo durante los tres ciclos dando lugar a un rendimiento del 98% de Nabumetona tras 1h de reacción. Estos resultados deben de ser atribuidos tanto a una recuperación completa del número de centros básicos tras la regeneración del catalizador por calcinación, como a la ausencia de sangrado del Pd desde el catalizador al medio de reacción.

**Tabla 5.4:** Desactivación del catalizador MgO-670

Catalizador	Ciclo	Rendimiento 2 (%)
Pd-MgO-670 (1)	1	98
Pd-MgO-670 (1) <sup>a</sup>	2	97
Pd-MgO-670 (1) <sup>a</sup>	3	98

Condiciones de reacción: Relación molar acetona/aldehído =10, 10% en peso de catalizador, 60 °C, 1h

### 5.2.2 Conclusiones

Los catalizadores basados en Pd soportado sobre hidrotalcitas calcinadas han resultado ser activos y selectivos para la obtención de Nabumetona a través de una reacción en cascada de condensación-reducción. Sin embargo, la rehidratación de la HT calcinada para generar centros básicos tipo Brønsted, aunque aumenta la actividad del catalizador, disminuye la selectividad a Nabumetona debido a que los centros Brønsted favorecen la subsiguiente condensación del compuesto **1** o **2** con otra molécula de acetona. Además ambos catalizadores presentan el inconveniente de que se desactivan irreversiblemente tras repetidos usos.

Por otra parte el estudio de, los catalizadores basados en Pd soportado sobre MgO, así como la cantidad de Pd soportado sobre MgO, nos ha permitido diseñar un catalizador capaz de producir Nabumetona con un rendimiento del 98% y un 100% de selectividad en tan solo 1h de reacción mediante un proceso en cascada que combina las etapas de condensación-reducción. Además el catalizador resultó ser reciclable, no observándose pérdida de actividad tras varios usos consecutivos

## [06]

# NUEVA RUTA QUÍMICA PARA LA SÍNTESIS DEL AROMA DE FRAMBUESA: HECK-REDUCCIÓN

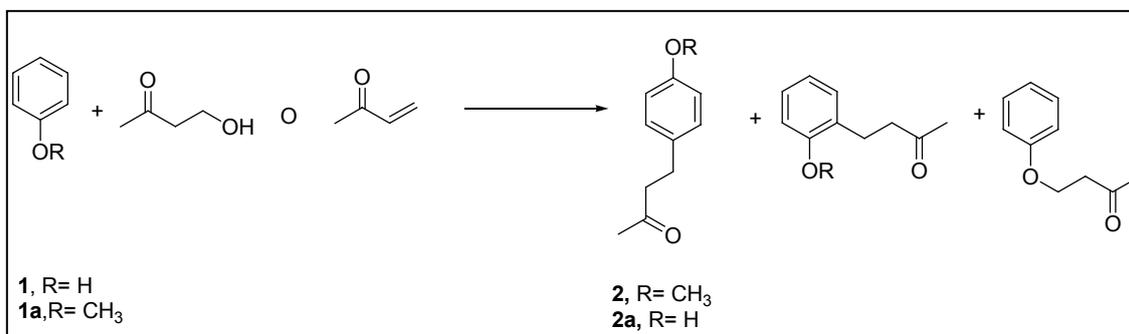
## 6.1 INTRODUCCIÓN

4-(*p*-metoxifenil)butan-2-ona (**2**) y 4-(*p*-hidroxifenil)butan-2-ona (**2a**) son dos productos con aroma a frambuesa obtenidos por extracción de la parte leñosa del aloe.<sup>270</sup> El empleo de estos productos fue aprobado por la FDA (“Food and Drug Administration”) para su uso alimentario siempre que no se excediera su concentración de 25 ppm.<sup>270</sup>

La 4-(*p*-metoxifenil)butan-2-ona (**2**), es ampliamente empleada en la industria formando parte de la formulación de numerosos champús<sup>271</sup> y perfumes.<sup>272,273</sup> Se ha demostrado que inhibe la formación de melanina,<sup>274</sup> que es antioxidante,<sup>275</sup> y un buen agente cardioprotector.<sup>276</sup>

Desde el punto de vista agroquímico se usa como atrayente de insectos,<sup>277</sup> se testó como cebo para la mosca del melón (*Dacus curcubita*), y para el escarabajo (*Scarabaied*)<sup>278,279</sup> demostrando gran efectividad.

Clásicamente (**2** y **2a**) han sido preparados por alquilación de Friedel-Crafts del anisol (**1**) o del fenol (**1a**) con 4-hidroxibutan-2-ona o metil vinil cetona (MVK) empleando catalizadores ácidos como sulfúrico concentrado, fosfórico, o clorhídrico.<sup>280</sup> Sin embargo, la alquilación de Friedel-Crafts del fenol o el anisol con 4-hidroxibutan-2-ona o con metil vinil cetona en presencia de catalizadores homogéneos de Lewis o Brönsted provoca numerosas reacciones secundarias como transalquilaciones, isomerizaciones, polialquilaciones, o polimerizaciones.

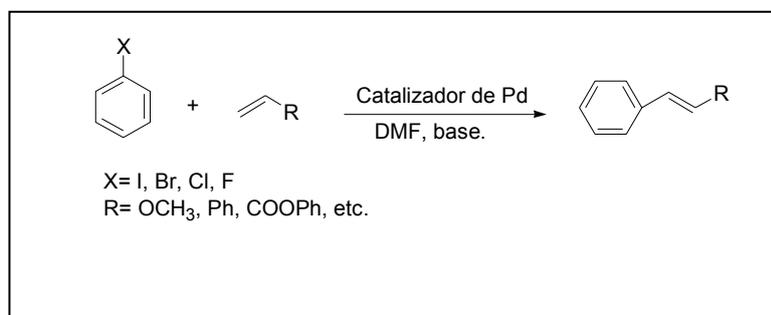


Esquema 6.1: Síntesis del aroma de frambuesa por reacción de alquilación Friedel-Crafts.

Con el fin de evitar las reacciones secundarias y la gran cantidad de residuos provocados con la síntesis empleando catalizadores homogéneos, la compañía japonesa Chisso Corporation propuso el uso de resinas de intercambio iónico como la Dowex-50<sup>281</sup> para la alquilación del fenol con 4-hidroxibutan-2-ona, obteniendo una selectividad hacia el producto **2a** del 60-70%, aunque no indican cual fue la conversión alcanzada.

En un trabajo más reciente,<sup>282</sup> se describe la obtención del producto **2** mediante la alquilación de Friedel-Crafts del anisol con 4-hidroxibutan-2-ona o metil vinil cetona en presencia de montmorillonita intercambiada con protones, sin embargo solo alcanzan rendimientos del 25% del producto **2** a 100 °C después de 48h de reacción.

Una nueva estrategia sintética para obtener el aroma de frambuesa sería a través de la reacción de Heck. La reacción de Heck es un método selectivo para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica. Consiste en la reacción entre una olefina, la cual puede contener diversos grupos funcionales y un haluro de arilo en presencia de un complejo de paladio Pd (II) o Pd (0) como catalizador, una base (suele emplearse trietilamina, carbonatos o acetatos) y un disolvente polar aprótico que suele ser la dimetilformamida (Esquema 6.2)

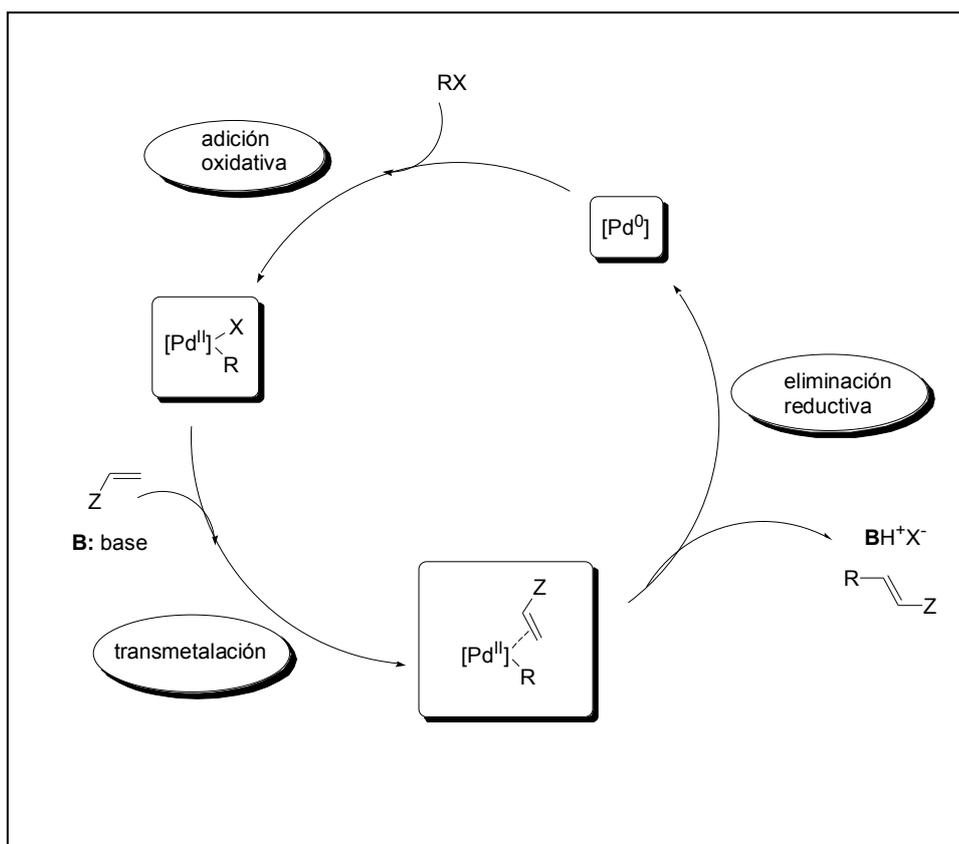


**Esquema 6.2:** Esquema de la reacción de Heck.

Por lo que respecta a los reactivos el orden de reactividad de los haluros de arilo está relacionado con la energía del enlace carbono-halógeno: energías de enlace altas corresponde a sustratos poco reactivos, ya que la fuerza de enlace desfavorece la formación de producto, con lo cual la reactividad de los haluros de arilo ordenada de mayor a menor sería: I>Br>Cl>F. En relación a la reactividad de los alquenos, esta aumenta para alquenos deficientes en electrones, que se encuentran sustituidos por grupos tales como carbonilos o grupos ciano.<sup>283</sup>

No existe un consenso completo sobre cual es el mecanismo de la reacción de Heck. Sin embargo se admite generalmente que en primer lugar existe una adición oxidativa del Pd (0) al enlace carbono-halógeno del haluro de alquilo, dando lugar a

intermedios organometálicos de Pd. Los pasos siguientes a partir de este compuesto consisten en la interacción del intermedio de Pd con la olefina, la formación del enlace C-C y como etapa final la eliminación reductiva del producto formado. El problema surge de la consideración de que en muchos casos descritos el catalizador inicial consiste en complejos de Pd (II) mientras que el mecanismo requiere especies de Pd (0). En estos casos se admite, que el complejo de Pd inicial, es en realidad un precatalizador, que durante las etapas iniciales de calentamiento generan las especies de Pd (0) que serían los auténticos centros catalíticos<sup>284</sup> (Esquema 6.3).



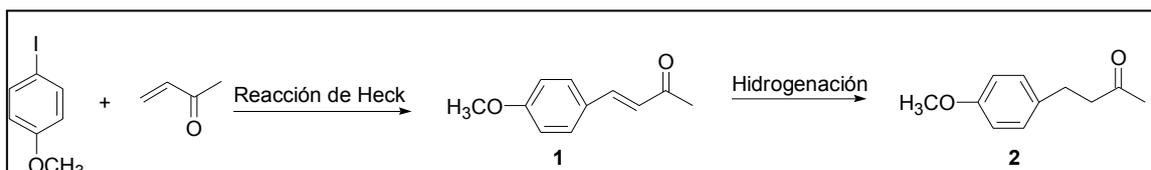
**Esquema 6.3:** Mecanismo de reacción de la reacción de Heck.

Como hemos expuesto en la introducción, los catalizadores homogéneos presentan una serie de problemas de separación, regeneración y desactivación. En el caso concreto de los catalizadores de Pd la desactivación viene provocada por la agregación de las nanopartículas de Pd formadas “in situ” durante la reacción. Estas dificultades son preocupantes a nivel ambiental e industrial y en este caso la catálisis heterogénea puede ofrecer soluciones a estos problemas.

Por ello, el empleo de catalizadores heterogéneos ha suscitado gran interés en los últimos tiempos. El paladio soportado sobre carbono,<sup>285</sup> material mesoporoso MCM-41,<sup>286</sup> tamiz molecular,<sup>287</sup> óxidos ( $MgO$ ,  $TiO_2$ ,  $ZnO$ ,  $Al_2O_3$ ),<sup>285,288,289</sup>

hidrotalcitas,<sup>290</sup> zeolitas y sepiolitas básicas,<sup>291-293</sup> sílica,<sup>294</sup> y alúmina<sup>295</sup> han sido ampliamente empleados como catalizadores heterogéneos para la reacción de Heck.

Los objetivos principales que nos propusimos en esta parte del trabajo fue en primer lugar el de evaluar la idoneidad de diferentes materiales basados en Pd soportado sobre distintos óxidos como catalizadores heterogéneos para la reacción de Heck entre el yodo anisol y la metil vinil cetona para obtener el intermedio del aroma de frambuesa **1**. En segundo lugar se estudian las posibilidades que ofrecen este tipo de materiales como catalizadores de doble función: acoplamiento de Heck y de hidrogenación para la obtención directa de aroma de frambuesa (**2**) (Esquema 6.4).



**Esquema 6.4:** Estrategia sintética propuesta para la obtención de aroma de frambuesa **2**.

## 6.2 OBTENCIÓN DEL AROMA DE FRAMBUESA

En primer lugar se optimizó el primer paso, la reacción de Heck, entre el *p*-yodo anisol y la metil vinil cetona (MVK), para dar 4-(*p*-metoxifenil)-3-buten-2-ona (**1**).

Con el fin de determinar las mejores condiciones se llevo a cabo esta reacción en presencia de distintas bases, usando como catalizador Pd soportado sobre hidrotalcita (HT) y sobre TiO<sub>2</sub> (Tabla 6.1, Tabla 6.2). En todos los casos el principal producto encontrado fue el isómero esperado trans 4-(*p*-metoxifenil)-3-buten-2-ona (**1**). En algunos casos se detectaron trazas del producto resultante de la reacción de Heck entre el producto **1** y yodo anisol.

### 6.2.1 Influencia de la base empleada

Estudios previos muestran la importancia que tienen las condiciones de reacción, ya que afectan de gran manera la heterogeneidad de la reacción de Heck.<sup>296</sup> Se sabe que la reacción de Heck requiere la presencia de una base. Las bases que han sido más frecuentemente empleadas son los carbonatos y acetatos de metales alcalinos como sodio o potasio, así como aminas orgánicas.

En la Tabla 6.1, se muestran los resultados obtenidos con el catalizador Pd-HT utilizando distintas bases. Los mejores resultados se obtuvieron con la trietilamina, en este caso se observaron cantidades apreciables del dihidroderivado (**2**). Se sabe que la trietilamina en presencia de paladio puede actuar como fuente de hidruro,<sup>296-298</sup> el cual es el responsable de la reducción del doble enlace presente en la molécula **1**

**Tabla 6.1:** Reacción de Heck entre *p*-metoxi yodobenceno y metil vinil cetona con distintas bases, usando como catalizador Pd-HT 0.2%

Base	Conversión (%)	Rendimiento <b>1</b> (%)	Rendimiento <b>2</b> (%)	Selectividad <b>1</b> (%)
Carbonato sódico	63	63	---	100
Trietilamina	99 <sup>a</sup>	88	9	89
Acetato sódico	81	81	---	100

Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), Base (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg Pd-HT con 0.2% de Pd en peso 140 °C, 6h reacción.<sup>a</sup> 1-2% de producto derivado de la reacción de Heck entre **1** y *p*-yodo anisol

Distintos resultados se obtuvieron cuando la reacción se efectuó utilizando como catalizador Pd soportado sobre TiO<sub>2</sub> (Tabla 6.2), encontrándose que el carbonato sódico era la mejor base para llevar a cabo la reacción.

También se estudió el efecto del disolvente en presencia de Pd-TiO<sub>2</sub> utilizando trietilamina como base y *p*-xileno como disolvente a 120 °C. Los resultados (Tabla 6.2) muestran que los rendimientos obtenidos son mejores con DMF, lo cual coincide con resultados previos descritos en bibliografía, donde se manifiesta que los mejores disolventes para la reacción de Heck son los disolventes polares apróticos.<sup>296</sup>

**Tabla 6.2:** Reacción de Heck entre *p*-metoxi yodobenceno y metil vinil cetona con distintas bases, usando como catalizador Pd-TiO<sub>2</sub> 0.2%.

Base	Conversión (%)	Rendimiento 1 (%)	Rendimiento 2 (%)	Selectividad 1 (%)
Carbonato sódico	99	99	----	100
Trietilamina	98 <sup>a</sup>	72	25	73
Trietilamina <sup>b</sup>	38	23	15	60
Acetato sódico	84 <sup>a</sup>	79	4	87

Condiciones de reacción: yodo anisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), Base (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg Pd-TiO<sub>2</sub> con 0.2% de Pd en peso; 120 °C, 6h reacción.<sup>a</sup> 1-2% de producto derivado de la reacción de Heck entre **1** y *p*-yodo anisol, <sup>b</sup> uso de *p*-xileno como disolvente.

### 6.2.2 Influencia de la temperatura

Se estudió la influencia de la temperatura sobre la selectividad y velocidad de reacción entre el yodo anisol y la MVK utilizando Pd soportado sobre TiO<sub>2</sub> (Pd-TiO<sub>2</sub>) como catalizador. Como era de esperar al aumentar la temperatura existe un aumento sustancial de la actividad pudiéndose alcanzar conversiones del 100 % con una selectividad de 99% del producto **1** después de 1h de reacción (Tabla 6.3).

**Tabla 6.3:** Reacción de Heck entre *p*-metoxi yodobenceno y metil vinil cetona a distintas temperaturas.

Temperatura (°C)	Conversión (%)	Selectividad 1 (%)
80	50 <sup>a</sup>	98
100	86 <sup>a</sup>	100
120	98 <sup>a</sup>	99
140	100 <sup>b</sup>	99

Condiciones de reacción: yodo anisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), Carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg Pd-TiO<sub>2</sub> con 0.2% de Pd en peso <sup>a</sup> a 5h de reacción, <sup>b</sup> a 1h de reacción.

### 6.2.3 Influencia del soporte empleado

La influencia del soporte del catalizador de paladio en la actividad catalítica, se estudió con distintos óxidos: Hidroxiapatito (HAP), alúmina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), óxido de magnesio (MgO), hidrotalcita (HT) y óxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) a los que se les impregnaron 0.2% de Pd en peso. Los resultados de estos catalizadores para la reacción de Heck se resumen en la Tabla 6.4.

**Tabla 6.4:** Reacción de Heck entre *p*-metoxi yodo benceno y metil vinil cetona con distintos catalizadores.

Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento 1 (%)	Selectividad 1 (%)
Pd-HAP-0.2	44	43	97
Pd- $\text{Al}_2\text{O}_3$ -0.2	53	52	98
Pd-MgO-0.2	60	60	100
Pd-HT-0.2	56	56	100
Pd- $\text{TiO}_2$ -0.2	99	98	99

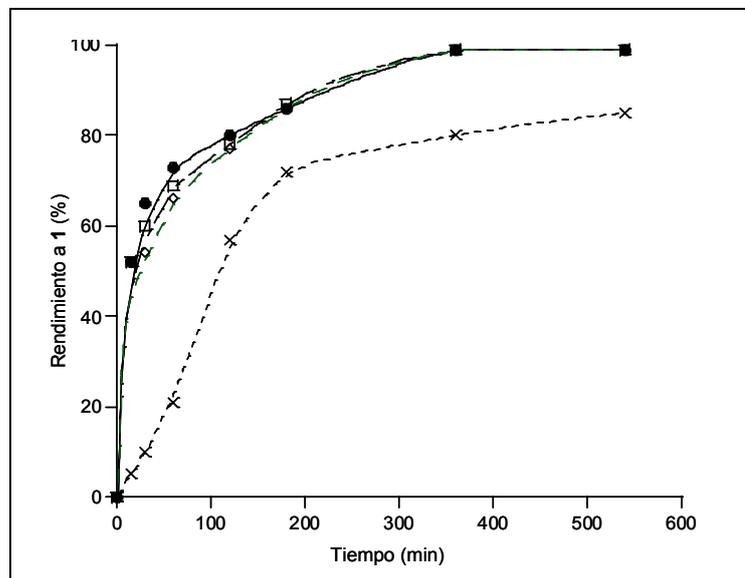
Condiciones de reacción: yodo anisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg catalizador, 120 °C, 5h de reacción.

El orden de reacción de estos sólidos para la reacción de Heck entre el *p*-yodo anisol y la MVK fue: Pd- $\text{TiO}_2$ >Pd-MgO=Pd-HT>Pd- $\text{Al}_2\text{O}_3$ >Pd-HAP. En numerosos artículos se hace referencia a la influencia del soporte,<sup>299,300</sup> sobre la actividad del catalizador puesto que la naturaleza del soporte produce modificaciones tanto sobre la densidad electrónica del metal como sobre su grado de dispersión.<sup>288</sup> Así por ejemplo se ha observado que los soportes con carácter básico son mucho más adecuados para la activación del haluro de arilo.<sup>289</sup> En la reacción estudiada la muestra más activa ha sido la de Pd- $\text{TiO}_2$  seguida por Pd-MgO. Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura para la reacción del bromobenceno con el estireno donde se atribuye la mayor actividad del Pd- $\text{TiO}_2$  sobre el MgO al mayor grado de dispersión del Pd sobre el  $\text{TiO}_2$  que sobre el MgO.

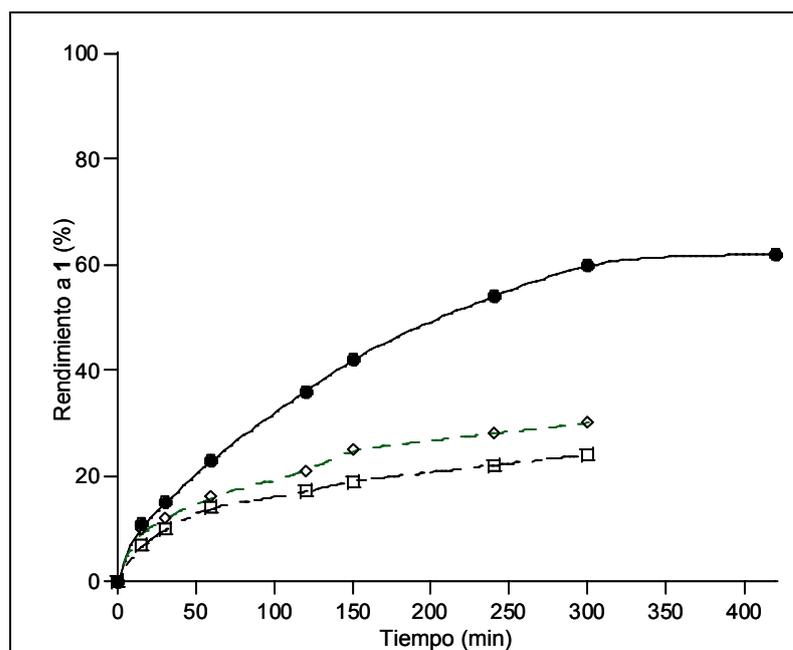
### 6.2.4 Estudio del reciclaje de los catalizadores

Desde un punto de vista industrial, es importante estudiar la posibilidad de reciclaje del catalizador. Por ello, después de ser utilizado en la reacción, el sólido se filtró, se lavó con agua para eliminar la base y posteriormente con diclorometano (Ver sección experimental). Los resultados obtenidos para las reacciones consecutivas se muestran en la Figura 6.1 en el caso de emplear como catalizador Pd- $\text{TiO}_2$ -0.2 y en las Figuras 6.2-6.5 para el resto de catalizadores.

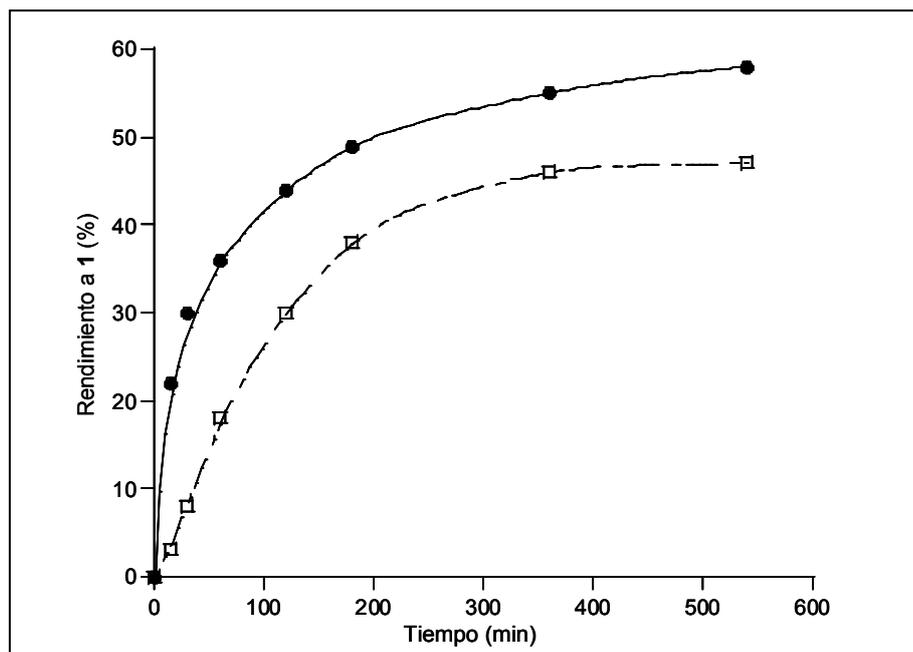
Los resultados obtenidos muestran que el catalizador Pd-TiO<sub>2</sub> conserva la actividad inicial, tras tres reusos consecutivos, mientras que el resto de catalizadores se desactivan rápidamente tras el primer ciclo de reacción.



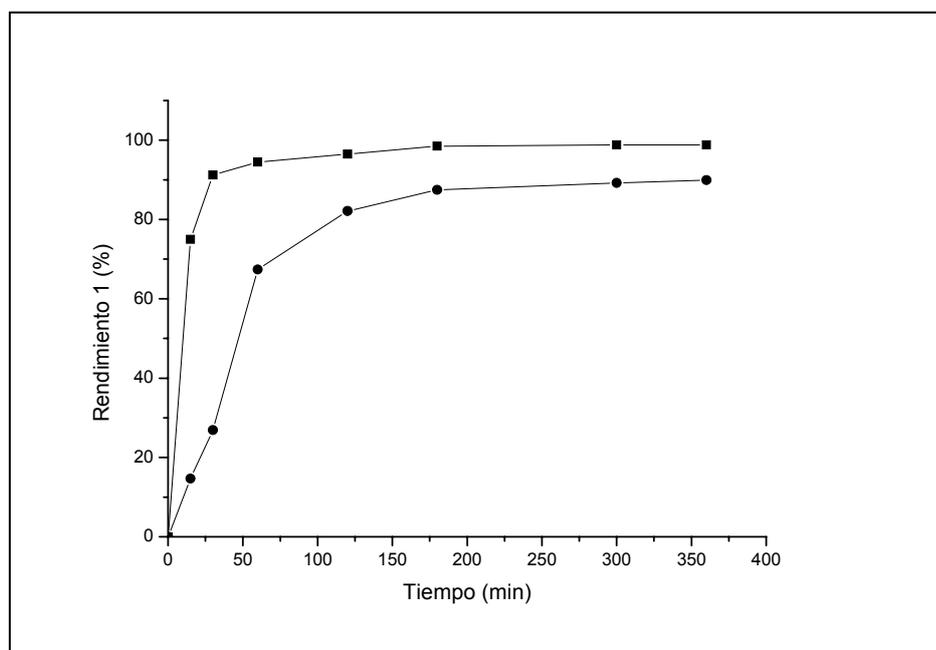
**Figura 6.1:** Re-usos del catalizador Pd-TiO<sub>2</sub>-0.2 para la reacción de Heck del *p*-yodo anisol con MVK. Catalizador fresco, Pd-TiO<sub>2</sub>-0.2 (■), reuso-1 (●), reuso-2(△) y reuso-3 (×). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador, 120 °C.



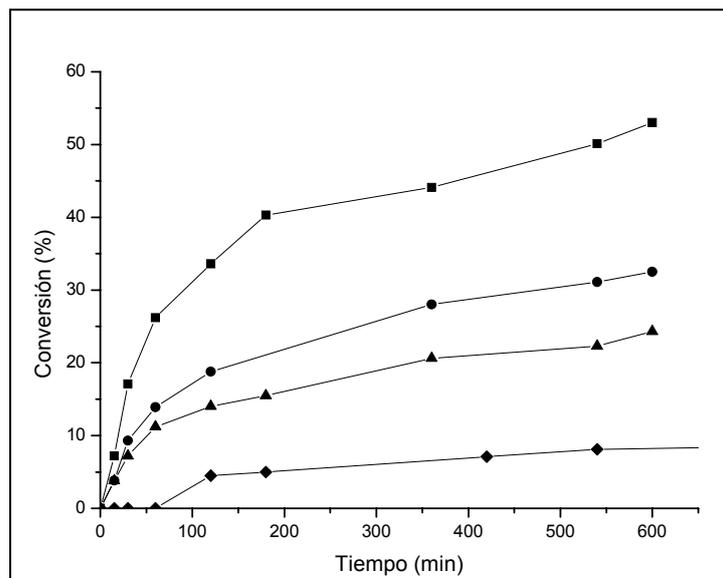
**Figura 6.2:** Re-usos del catalizador Pd-MgO-0.2 para la reacción de Heck del *p*-yodo anisol con MVK. Catalizador fresco, Pd-MgO-0.2 (■), reuso-1 (●), reuso-2(△). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador, 120 °C



**Figura 6.3:** Re-usos del catalizador Pd-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-0.2 para la reacción de Heck del *p*-yodo anisol con MVK. Catalizador fresco, Pd-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-0.2 (■), reuso-1 (□). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador, 120 °C.



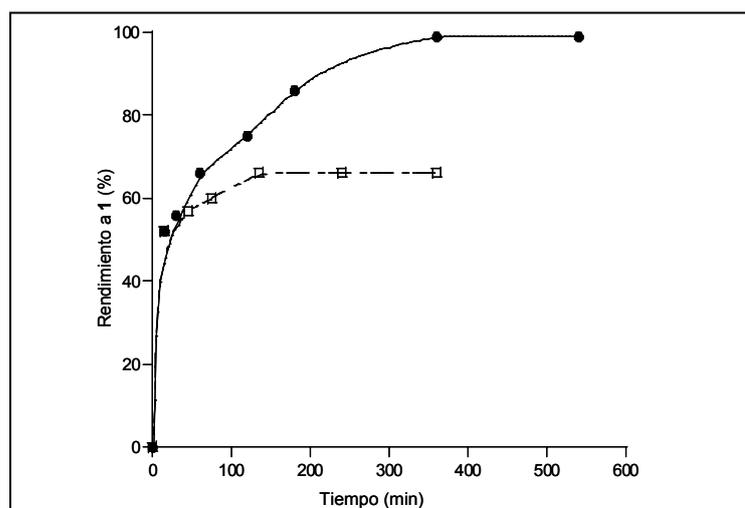
**Figura 6.4:** Re-usos del catalizador Pd-HT-0.2 para la reacción de Heck del *p*-yodo anisol con MVK. Catalizador fresco, Pd-HT-0.2 (■), reuso-1 (●). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador, 120 °C.



**Figura 6.5:** Re-usos del catalizador Pd-HAP -0.2 para la reacción de Heck del *p*-yodo anisol con MVK. Catalizador fresco, Pd-HAP-0.2 (■), reuso-1 (●), reuso-2 (▲), reuso-3 (◆). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador, 120 °C.

### 6.2.6 Estudio del sangrado “Leaching” del Pd-TiO<sub>2</sub>-1

Se ha descrito en literatura, que el uso de disolventes polares causan leaching parcial del paladio desde el sólido hasta la disolución.<sup>293</sup> Con el fin de estimar si el Pd que está catalizando la reacción está en la disolución (catálisis homogénea) o en el sólido (catálisis heterogénea), se llevó a cabo la reacción y tras 15 minutos de reacción (52% de conversión), el catalizador se filtró en caliente. La fase orgánica se transfirió a otro matraz, y tras añadir carbonato sódico, se continuó la reacción durante 6h a 120 °C.



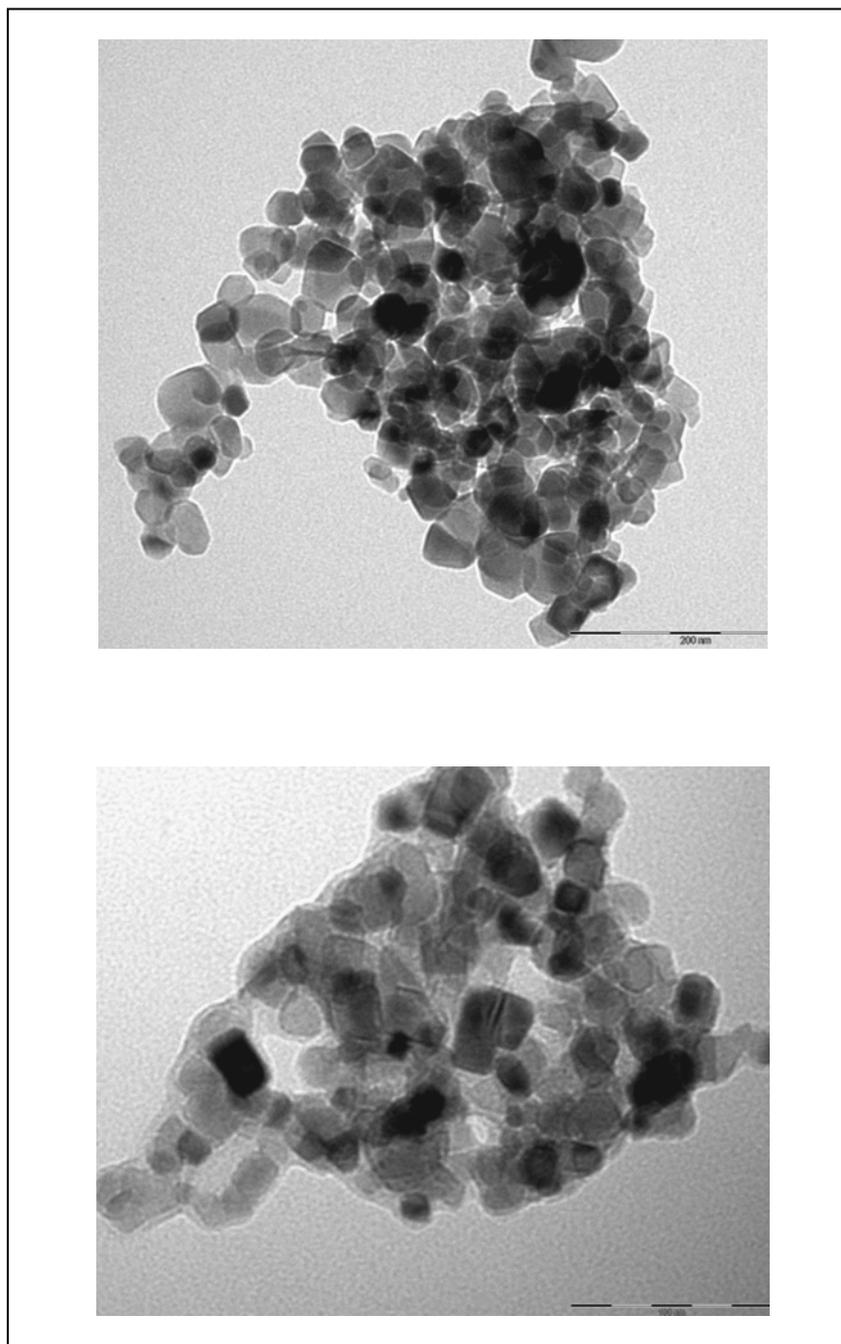
**Figura 6.6:** Estudio del sangrado del Pd. reacción con catalizador, Pd-TiO<sub>2</sub>-1(●), reacción después de filtrar el catalizador (□). Condiciones de reacción: iodoanisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg de catalizador 120 °C. En el re-uso se escalaron los reactivos respecto al catalizador que teníamos

Como se muestra en la Figura 6.6 tras el filtrado del catalizador se observa un pequeño aumento de la conversión pero muchísimo menor que cuando se realiza la reacción con catalizador. Resultados similares han sido descritos por Papp, para la reacción de Heck entre el yodo benceno y el estireno usando 0.3% Pd-SiO<sub>2</sub>Ph como catalizador.<sup>293</sup>

Además para corroborar la ausencia de sangrado del catalizador, después de la reacción el sólido se filtró, y se analizó el contenido de Pd de la fase orgánica, detectándose tan solo 0.4 ppm de Paladio.

Por otra parte cabe destacar que los análisis por microscopía electrónica de transmisión (TEM) muestran que tras la reacción no existe aglomeración del Pd en el catalizador, siendo el tamaño de partícula tanto antes como después de la reacción de 14 nm aproximadamente (Figura 6.7).

El hecho de que el Pd soportado sobre TiO<sub>2</sub> mantenga su dispersión inicial durante la reacción, así como la práctica ausencia de leaching, serían la causa de la lenta desactivación de este catalizador.



**Figura 6.7:** TEM de Pd-TiO<sub>2</sub>(-1), catalizador fresco (arriba), catalizador después de ser usado en la reacción (abajo).

### 6.2.6 Estudio de la hidrogenación de **1**.

Una vez evaluados los diferentes materiales de Pd en la reacción de Heck, y siguiendo con los objetivos propuestos se prosiguió a estudiar la posibilidad de obtener el aroma de frambuesa de manera directa mediante el acoplamiento de las dos reacciones consecutivas implicadas en el proceso (Heck-hidrogenación) catalizadas por el mismo material.

Para ello se seleccionó en primer lugar el catalizador Pd-TiO<sub>2</sub> con un contenido en Pd de 0.2% y se llevó a cabo la reacción entre el yodo anisol y la metil vinil cetona a la temperatura de 120 °C hasta que la conversión del yodo anisol fue completa (aproximadamente 6h). A continuación, se presurizó el reactor con una corriente continua de H<sub>2</sub>, manteniendo el sistema a una presión continua de 5 bares. En estas condiciones, y tras 15h de reacción tan solo se consiguió una conversión del compuesto **1** del 20%, siendo la selectividad a **2** del 100%. Con objeto de aumentar la velocidad de hidrogenación se prepararon dos catalizadores con mayor contenido en Pd (1 y 2%). En la tabla 6.6, se muestran los resultados obtenidos, y como se puede observar el catalizador con un 2% de Pd muestra una excelente actividad y selectividad al compuesto **2**, alcanzándose un rendimiento del 92% tras 15 h de reacción.

**Tabla 6.5:** Reacción de hidrogenación del producto **1** empleando TiO<sub>2</sub> con distinto contenido de Pd en peso.

Catalizador	Conversión <b>1</b>	Rendimiento <b>2</b>
Pd-TiO <sub>2</sub> -0.2	15	15
Pd-TiO <sub>2</sub> -1	75	75
Pd-TiO <sub>2</sub> -2	92	92

Condiciones de reacción: *p*-yodo anisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg catalizador, 120 °C, 15h de reacción. Presión de hidrógeno 5 mL/min.

Finalmente, un aumento de la temperatura de reacción permitió alcanzar una conversión prácticamente completa con una selectividad del 100% al producto **2**.

**Tabla 6.6:** Reacción de hidrogenación del producto **1** empleando TiO<sub>2</sub> con distinto contenido de Pd en peso.

Catalizador	Conversión <b>1</b>	Rendimiento <b>2</b>
Pd-TiO <sub>2</sub> -0.2	20	20
Pd-TiO <sub>2</sub> -1	97	97
Pd-TiO <sub>2</sub> -2	99 (97)	99 (97)

Condiciones de reacción: *p*-yodo anisol (2.2 mmol), MVK (4.4 mmol), carbonato sódico (2.7 mmoles), 2.2 mL DMF, 150 mg catalizador, 140 °C, 15h de reacción, en paréntesis 10h de reacción. Presión de hidrógeno de 5 bares.

### 6.2.7 Conclusiones

El estudio de una serie de materiales basados en Pd soportado sobre diferentes óxidos como catalizadores en la reacción de Heck entre el *p*-yodo anisol y la metil vinil cetona ha permitido concluir que el mejor catalizador en cuanto a actividad y selectividad es el Pd soportado sobre TiO<sub>2</sub>.

Este catalizador sufre un proceso de desactivación mucho menor que el resto de materiales, lo cual puede ser atribuido al escaso sangrado de Pd desde el catalizador al medio de reacción, así como a la ausencia de aglomeración de Pd sobre la superficie del catalizador tras su uso en reacción.

Finalmente, el catalizador Pd-TiO<sub>2</sub> ha mostrado ser activo y selectivo para la preparación del aroma de frambuesa de forma directa mediante la combinación de dos reacciones consecutivas acoplamiento C-C e hidrogenación. Así, se describe por primera vez, esta nueva ruta sintética para la preparación de la fragancia 4-(*p*-metoxifenil)-butan-2-ona que permite obtener rendimientos prácticamente cuantitativos.

## [07] PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 REACTIVOS

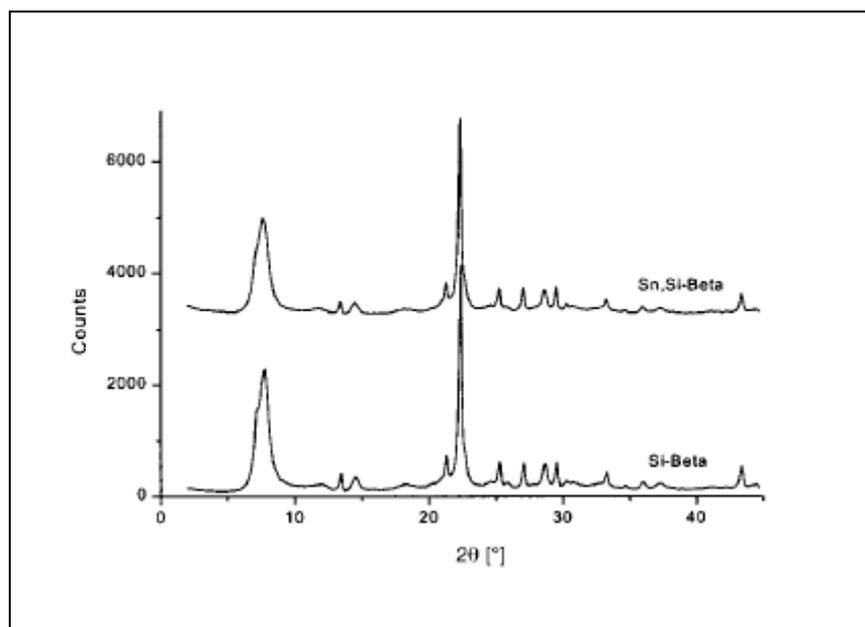
Todos los gases y disolventes empleados en la presente tesis doctoral fueron suministrados por Abello y Scharlab respectivamente. Los reactivos utilizados fueron suministrados por Aldrich excepto 4-(3-metil-2-butenoxi)-benzaldehído, 4-(3-butenoxi)-benzaldehído y 3-metil-2-butenoxi benceno que fueron sintetizados en el laboratorio y posteriormente caracterizados como se indica a continuación.

### 7.2 PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES

#### 7.2.1 Síntesis del catalizador Sn-Beta

La zeolita Sn-Beta con distintos contenidos en Sn, fue sintetizada según el siguiente procedimiento.<sup>72,180</sup> Se hidrolizó tetraetil orto silicato (TEOS) con una disolución acuosa de hidróxido de tetrametilamonio (TEAOH) bajo agitación continua. A continuación, se adicionó una disolución acuosa de  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , y la mezcla resultante se agitó hasta que se evaporó el etanol formado tras la hidrólisis de TEOS. Posteriormente se adicionó HF formándose un gel de la siguiente composición:

$\text{SiO}_2$ : x  $\text{SnO}_2$ : 0.54 TEAOH: 7.5  $\text{H}_2\text{O}$ : 0.54 HF, variando x se obtuvieron zeolitas Sn-Beta con distintas cantidades de Sn. El sólido obtenido se calcinó a 580 °C durante 3h en presencia de aire. En la presente tesis doctoral se emplea normalmente Sn-Beta con un contenido Sn del 2% (Beta-1).



**Figura 7.1:** Difracción de rayos X de la estructura calcinada Sn-Beta y zeolitas pura sílice, (Si-Beta).

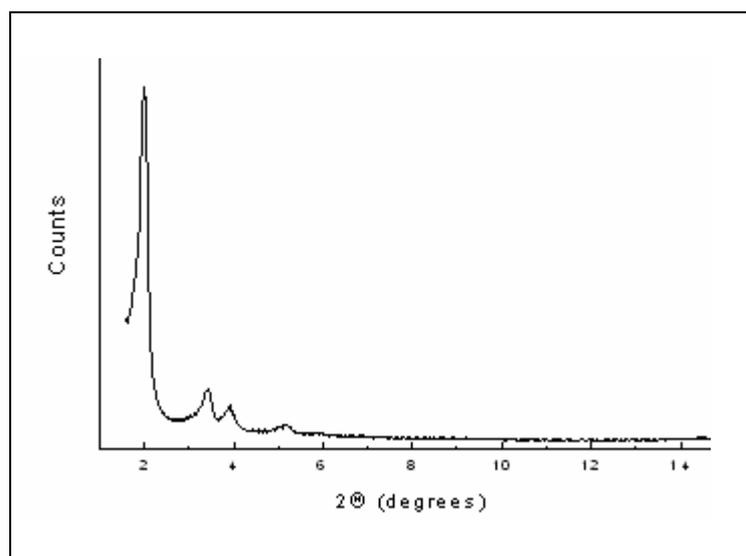
Los difractogramas de rayos X muestran una alta cristalinidad de la zeolita, no observándose picos de  $\text{SnO}_2$  (Figura.7.1).

El contenido en Sn fue determinado por análisis químico.

Los experimentos de adsorción de nitrógeno de la zeolita Beta calcinada muestran una isoterma muy similar a la Beta pura sílice, con valores de microporo de  $0.20\text{-}0.21\text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ .y una área superficial BET entre  $450\text{-}475\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

### 7.2.2 Síntesis del catalizador Sn-MCM-41

El material Sn-MCM-41 fue sintetizado según la literatura.<sup>219</sup> Una disolución acuosa de hidróxido de hexadeciltrimetilamonio ( $\text{C}_{16}\text{TMAOH}$ ) se mezcló con una disolución de hidróxido de tetrametilamonio, TMAOH (25%) con  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$ . Después de homogeneizar la mezcla se añadió sílice (Aerosil<sup>®</sup>) bajo agitación continua. La composición final resultó ser:  $1.0\text{ SiO}_2$   $0.16\text{ C}_{16}\text{TMAOH}$  :  $0.26\text{ TMAOH}$ :  $0.04\text{ SnCl}_4$ :  $24.3\text{ H}_2\text{O}$ . El gel resultante fue introducido en un autoclave sellado recubierto con teflón y calentado a  $135\text{ }^\circ\text{C}$  bajo condiciones estáticas durante 24 h. El catalizador fue recuperado por filtración, lavado, y secado a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h. Posteriormente, se eliminó la materia orgánica por calcinación a  $540\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1h con un flujo de nitrógeno seguido de aire durante 6h. El sólido obtenido presenta un difractograma típico de la estructura MCM-41 (Figura 7.2). El contenido en Sn fue determinado por adsorción atómica. El material mesoporoso mostró una superficie BET de  $833\text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ , un volumen de poro de  $0.77\text{ mL/g}$  y un diámetro de poro de  $38\text{ \AA}$ .



**Figura 7.2:** Difracción de rayos X de una muestra calcinada de Sn-MCM-41 al 2% en peso de Sn.

### 7.2.3 Síntesis de hidrotalcitas y derivados de óxidos mixtos

La síntesis de hidrotalcitas se realizó por precipitación de la misma por co adición de una solución A de Al+Mg (3mol/2L), y una solución B, de OH<sup>-</sup>+ CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>/(Al+Mg)=0.66) manteniéndose un pH constante de aproximadamente 13.

Las soluciones A y B se prepararon según:

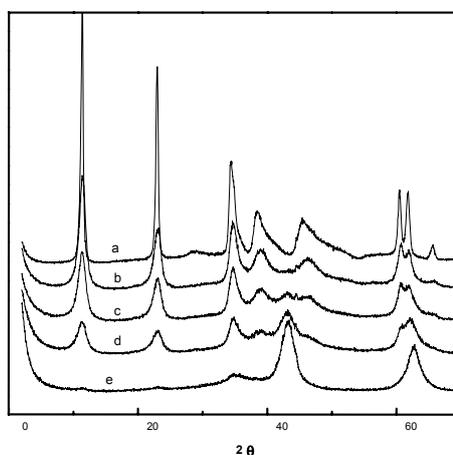
- A: Una disolución de los nitratos de magnesio y aluminio con una concentración de 3mol/2L, y una relación Al/Al+Mg deseada comprendida en el intervalo 0.20-0.33.
- B: Una disolución de hidróxido sódico en una solución 1M de carbonato sódico, con una relación CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>/(Al+Mg)= 0.66.

La coadición se realizó a una velocidad de 1mL/min, a presión atmosférica, a temperatura ambiente y con agitación mecánica vigorosa. El envejecimiento de los geles se realizó a 60 °C, en botes de polipropileno durante 18 h. Los geles obtenidos e filtraron y se lavaron con agua destilada hasta alcanzar un pH neutro. El sólido se secó a 60 °C durante 12h y se caracterizó por DRX y análisis químico).

#### Tratamientos post-síntesis:

-Calcinación: Los óxidos mixtos se obtuvieron por calcinación de las hidrotalcitas en un reactor de cuarzo a la temperatura de 450 °C durante 8h en presencia de un flujo de nitrógeno.

-Las hidrotalcitas regeneradas fueron preparadas sometiendo la muestra a un flujo de nitrógeno saturado en agua de 40mL/min. La muestra se pesa, exactamente, antes del proceso de hidratación y justo después. En algunos casos el método de hidratación fue directo, y consistió en añadir al catalizador agua descarbonatada (Milli Q) a temperatura ambiente justo antes de ser usado el catalizador.



**Figura 7.3:** DRX de hidrotalcitas de Al/Mg después de la síntesis, calcinación y rehidratación. a) hidrotalcita fresca, b) 60% en peso de agua, c) 46% en peso de agua, d) 36% en peso de agua, e) hidrotalcita calcinada.

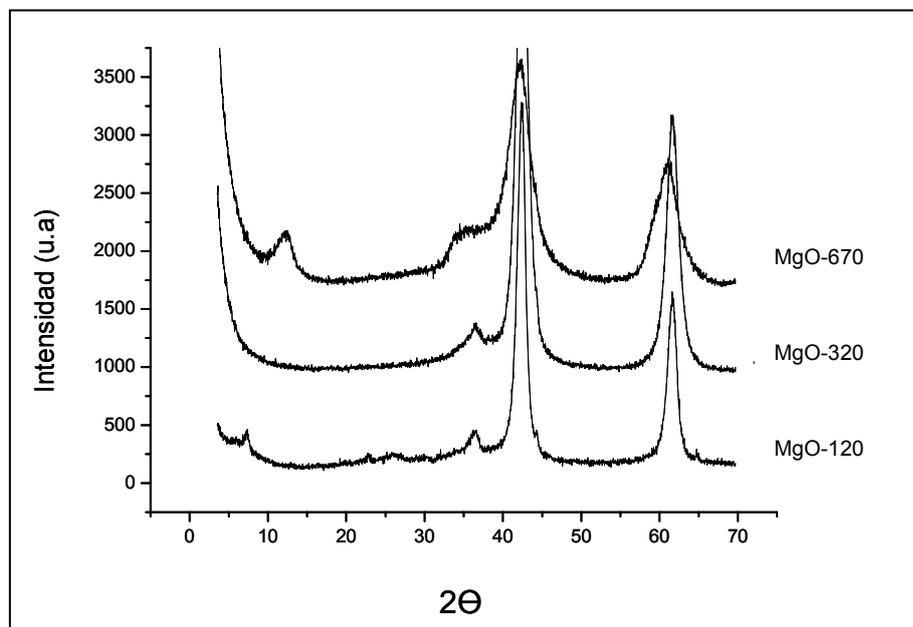
#### 7.2.4 Hidrotalcitas de Li

Fue preparada según literatura.<sup>301,302</sup> Una disolución de aluminio tri(sec-butóxido) (17% en peso) fue adicionada gota a gota en una disolución acuosa de carbonato de Li (0.5% en peso) con agitación mecánica vigorosa a temperatura ambiente. La suspensión fue dejada durante 24h a 60 °C y posteriormente la hidrotalcita Al/Li fue filtrada y lavada hasta pH = 7.

#### 7.2.5 MgO de alta superficie

La síntesis se basa en la descrita por Putanov,<sup>301</sup> por calcinación del oxalato de magnesio a 450 °C. La preparación del oxalato de magnesio se realizó añadiendo una disolución de ácido oxálico 2M sobre una disolución de acetato de magnesio 2.5M. El precipitado se filtró, se lavó y se secó a 80 °C. Tras la calcinación a 450 °C en un reactor de cuarzo con un flujo de nitrógeno se obtuvo un óxido de magnesio de elevada superficie.

El MgO con un área de aproximadamente 130 m<sup>2</sup>/g fue proporcionado por Aldrich. La muestra de MgO con un área de aproximadamente 600 m<sup>2</sup> fue proporcionada por Nanoscale Materials.



**Figura 7.4:** Difracción de rayos X de hidrotalcitas calcinada (HT<sub>c</sub>), hidratada (HT<sub>r</sub>) y sin calcinar (HT<sub>sc</sub>)

### 7.2.6 Óxidos de Ce.

Las muestras de óxidos de cerio, óxido amorfo, óxido mesoporoso y un material formado por nanopartículas de óxido de cerio integradas en una fase silícea mesoporosa fueron suministradas por Rhodia

### 7.2.7 KF/Alumina.

El fluoruro potásico (40% en peso) soportado sobre alúmina fue de procedencia comercial (Aldrich).

### 7.2.8 Zeolita intercambiada con Cs

La muestra CsNaX fue preparada por intercambio de la zeolita NaX (13X) con una disolución de CsCl (0.5M) a temperatura ambiente. Por adsorción atómica se determinó que la zeolita resultante contenía un 23 y 44% en peso de Cs y Na respectivamente.

### 7.2.9 Li sobre $\gamma$ -alúmina.

Se prepararon varias disoluciones metanólicas (50 mL) con distinto contenido en  $\text{LiNO}_3$ , cada una con diferentes porcentajes de litio, (3, 6, y 9 % en peso) fue adicionada a 3 g de  $\gamma$ -alúmina. La suspensión resultante fue agitada durante 3h a 50 °C. A continuación se evaporó el disolvente y la muestra se secó toda la noche a 60 °C. Posteriormente el sólido se calcinó a 450 °C durante 6h con una mezcla de aire y nitrógeno.

### 7.2.10 Catalizadores básicos con Pd soportado: Pd-HT, Pd-MgO

Los catalizadores de Pd fueron obtenidos por contacto de distintas muestras de MgO u óxidos mixtos Mg-Al-LDH con disoluciones de acetilacetato de paladio ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) en tolueno anhidro durante 12 horas. Posteriormente se rotavaporó el tolueno, y el sólido se secó durante toda la noche a 80 °C y a vacío, luego se calcinó con un flujo de nitrógeno a 550 °C durante 3.5h. La activación del catalizador se efectuó con una mezcla de  $\text{H}_2/\text{N}_2$  (90/10) a un flujo de 100 mL/min a 450 °C durante 2h. Las muestras de Pd-HT, fueron obtenidas adicionando directamente agua descarbonatada sobre el catalizador a temperatura ambiente.

### 7.2.11 Catalizadores de Pd soportados sobre óxidos

Los soportes empleados fueron proporcionados por Degusa ( $\text{TiO}_2$ ), Merck ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), Aldrich (MgO) o preparados según la literatura y la hidrotalcita e hidroxiapatita fueron preparadas tal y como se indica en el apartado anterior.

La impregnación de paladio sobre los óxidos se preparó como se describe a continuación

A una disolución de diclorobis (benzonitrilo) paladio en acetona, se le añadió el óxido correspondiente y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5h. Posteriormente el sólido se filtró y se mantuvo toda la noche a temperatura ambiente y a vacío. Las muestras obtenidas fueron calcinadas durante 2h a 400 °C con un flujo de nitrógeno. Los sólidos fueron activados después de la calcinación con un flujo de 100 mL/min de H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> (90/10) a 450 °C durante 2h.

Las características principales de los catalizadores se resumen en la Tabla 7.1.

**Tabla 7.1:** Principales características de los catalizadores básicos.

Entrada	Catalizador	S <sub>BET</sub> /m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	Volumen de poro cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>	Diámetro de poro Å
1	Sn-Beta	450	0.20	----
2	Sn-MCM-41	833	0.77	38
3	HT <sub>C</sub> -Al/Mg (0.20) <sup>a</sup>	199	0.604	147
4	HT <sub>C</sub> -Al/Mg (0.25) <sup>a</sup>	264	0.461	97
5	HT <sub>C</sub> -Al/Mg (0.33) <sup>a</sup>	275	0.558	93
6	HT <sub>C</sub> -Al/Li (0.33) <sup>a</sup>	240	0.657	92
7	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	38	0.138	144
8	CsX	650	----	7.4
9	CeO <sub>2</sub>	174	0.195	----
10	Li-γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (3%)	132	0.259	78
11	Li-γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (6%)	107	0.217	81
12	Li-γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (9%)	87	0.198	80
13	MgO-320	320	0.563	70.8
14	MgO-130	130	0.871	292
15	MgO-670	670	0.644	33.5
16	Pd-HA	77	0.30	----
17	Pd-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	135	0.18	----
18	Pd-HT	253	0.47	----
19	Pd-TiO <sub>2</sub>	52	0.22	----

<sup>a</sup> Los números entre paréntesis corresponden a la relación Al/(Al+Mg) o Al/(Al+Li)

## 7.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

### 7.3.1 Difracción de rayos X (DRX)

Esta técnica de caracterización está basada en el efecto de la difracción de la radiación X por los planos del retículo cristalino de las muestras,<sup>303</sup> siguiendo la ley de Bragg:

$$\lambda = 2d_{(hkl)} \sin\theta$$

donde  $\lambda$  es la longitud de onda de la radiación incidente,  $d$  es la distancia entre los planos de reflexión que poseen índices de Miller ( $hkl$ ) y  $\theta$  es el ángulo de incidencia.

La difracción de rayos X (DRX) es la técnica empleada para la identificación cualitativa de las fases cristalinas estudiadas ya que cada material presenta un patrón de difracción característico<sup>304</sup>. Además, permite determinar de forma cuantitativa tanto el grado de la cristalinidad de una muestra como el porcentaje de cada fase presente en una mezcla. La determinación de cristalinidad para cada material se realizó midiendo el área de los picos en una zona del difractograma en la que no existen interferencias debidas a otras fases que pueden competir en las condiciones de síntesis estudiadas, y comparándola con la obtenida para una muestra patrón a la que se asigna arbitrariamente 100% de cristalinidad.

Las medidas de difracción de rayos X de los materiales utilizados en este estudio se realizaron según el método de polvo cristalino en un difractómetro Phillips X'Pert PW3719 de geometría Bragg-Brentano equipado con un polarizador de grafito, rendijas automáticas con superficie total de barrido constante de 14 mm, y con un portamuestras giratorio. Se utilizó la radiación  $K_{\alpha}$  del cobre ( $\lambda = 1.54184$ ), y una potencia de excitación de 2KW. La velocidad angular del goniómetro fue de 0.02 °2 $\theta$ /s y el intervalo usual de barrido fue de 2 $\theta = 1$  a 70°.

### 7.3.2 Espectroscopía infrarroja (IR)

Se emplea para caracterizar el sólido mediante adsorción y desorción de piridina y *t*-butil piridina.

La espectroscopía infrarroja se basa en la medida de la absorción de radiación infrarroja por la muestra. La radiación adsorbida corresponde a la frecuencia de vibración de los grupos funcionales presentes en las moléculas de la muestra, a las cuales está asociada una variación del momento dipolar. El uso de esta técnica en la caracterización de zeolitas está generalizada, ya que proporciona información sobre las características estructurales y áidez-basicidad del material en función de la región

de frecuencias analizadas. La zona del espectro estudiada ( $4.000-250\text{ cm}^{-1}$ ) se divide en tres regiones:

- Región  $250-1300\text{ cm}^{-1}$ :

Las vibraciones de esta zona, denominada generalmente zona de red, proporcionan información sobre las características estructurales de la red como son la cristalinidad y la composición (características estructurales, relación Si/Al de la red, sustituciones isomórficas, etc.). Según la correlación FKS (Flanigen-Khtami-Szymanski)<sup>305,306</sup> las vibraciones estructurales pueden clasificarse en:

-Vibraciones internas debidas a los tetraedros  $\text{TO}_4$  y por tanto insensibles a la variación de la estructura de red pero sensibles a las características del catión T y sus posibles sustituciones.

-Vibraciones externas relacionadas con las uniones entre tetraedros  $\text{TO}_4$  y por lo tanto sensibles a la topología de la red pero no sensibles a la composición química (Tabla 7.2). Las distintas vibraciones y frecuencias se distinguen en la Tabla 7.2.

**Tabla.7.2:** Bandas de infrarrojo en la zona de red según la correlación FKS.

Vibraciones internas $\text{TO}_4$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		Vibraciones externas $\text{TO}_4$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	
Tensión asimétrica	1150-950	Tensión asimétrica	1250-1050
Tensión simétrica	720-650	Tensión Simétrica	750-820
Deformación	500-420	Doble anillo	650-500
		Apertura de poro	420-300

Cuando se sustituye parte del silicio de la red por otros elementos, se produce un desplazamiento de las bandas de tensión que puede dar información sobre la composición química del material. Por lo tanto, esta técnica se puede emplear para confirmar que la sustitución isomórfica del silicio por otros elementos es efectiva. En efecto, al introducir aluminio en la red, estas bandas se desplazan hacia frecuencias menores. Este fenómeno está relacionado con la menor longitud de enlace Si-O con respecto al Al-O debido a que el Si es más electronegativo. En el caso de otros heteroátomos si que se han asignado frecuencias concretas al enlace Si-O-T ( $960\text{ cm}^{-1}$  para Ti<sup>307</sup> ó  $1030\text{ cm}^{-1}$  para Ge).<sup>308</sup>

Para obtener el espectro de infrarrojo en la zona de red, se diluyen las muestras en KBr (1-2 mg de muestra en unos 200 mg de KBr). Una vez homogeneizada, la mezcla se coloca en un molde y se prensa a vacío durante unos minutos, obteniéndose una pastilla transparente de un diámetro aproximado de 13 mm.

- Región 1300-2500  $\text{cm}^{-1}$

Las bandas de deformación de moléculas orgánicas adsorbidas en la red aparecen en esta región. En esta región podemos obtener dos tipos de información.

-La determinación de la naturaleza de los centros ácidos del sólido y su fortaleza a través de muestras que contienen moléculas básicas adsorbidas. Se lleva a cabo a partir de su desorción a temperaturas crecientes y el análisis de la intensidad de las bandas de vibración de la base que todavía queda retenida. No obstante, el uso de una base orgánica determinada está limitado a estructuras con tamaño de poro lo suficientemente grande como para que la molécula pueda entrar y acceder a todos los centros. Para las medidas de acidez se suele emplear como molécula sonda la piridina (Py), la adsorción de Py sobre los centros ácidos puede ocurrir de dos formas: sobre los centros Brönsted con formación del ión piridinio o con la coordinación de Py por los centros ácidos de Lewis. Estas dos especies presentan bandas de adsorción características, pero se suele emplear la banda a  $1545 \text{ cm}^{-1}$  para identificar y cuantificar los centros Brönsted y la de  $1450 \text{ cm}^{-1}$  para los centros ácidos de Lewis.

-Mediante el desplazamiento de las bandas de los grupos carbonilo<sup>180</sup> se puede estudiar la existencia o no de interacción de estas moléculas orgánicas (aldehídos o cetonas en nuestro caso) con el sólido. Además si vamos calentando este material con la molécula orgánica en su interior a distintas temperaturas se puede establecer si la interacción molécula orgánica-sólido es más o menos fuerte. Para llevar a cabo el IR la zeolita se trata a vacío ( $1.33 \times 10^{-3} \text{ Pa}$ ) durante toda la noche y a  $400 \text{ }^\circ\text{C}$  para eliminar, así, el agua adsorbida. Posteriormente, el aldehído/cetona se adsorbe y se realiza un espectro IR a temperatura ambiente, el sólido con el material orgánico adsorbido es sometido posteriormente a calentamiento a distintas temperaturas, tras cada calentamiento se realiza un espectro IR así el material orgánico se va desorbiendo sucesivamente.

- Región 4000-3000  $\text{cm}^{-1}$

El espectro en esta zona, denominada OH, permite obtener información acerca de los grupos ácidos y la presencia de grupos silanoles asociados a defectos estructurales. Las bandas principales que se pueden distinguir son:

-  $3745\text{-}3700 \text{ cm}^{-1}$ : Vibraciones de grupos OH asociados a silanoles externos o superficiales o situados en defectos en el interior de cavidades grandes, presentando un carácter ácido muy débil. Se trata de grupos OH no involucrados en enlaces de hidrógeno fuertes.<sup>309,310</sup>

-  $3670\text{-}3660 \text{ cm}^{-1}$ : Corresponde a los grupos OH en especies de aluminio extrarreticular o de sílice-alumina amorfa.

- 3650-3500  $\text{cm}^{-1}$ : Asignada a grupos OH asociados a aluminio en posiciones de red llamados hidroxilos puente ("bridged OH"). Poseen un carácter de ácido fuerte y son los centros ácidos Brønsted de las zeolitas.

-3500  $\text{cm}^{-1}$ : Banda ancha correspondiente a los silanoles internos involucrados en enlaces de hidrógeno con otros silanoles u oxígenos de la red. Son también de carácter ácido muy débil.<sup>311</sup>

### 7.3.3 Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética nuclear (RMN) se fundamenta en el desdoblamiento de los niveles energéticos de un núcleo de espín distinto de cero por interacción de los momentos magnéticos nucleares con un campo magnético externo intenso que debe ser constante y uniforme. La gran utilidad de esta técnica radica en el hecho de que la variación de la frecuencia de resonancia del núcleo, debida al apantallamiento por los electrones que lo rodean, que se conoce como desplazamiento químico ( $\delta$ ), es característica del entorno químico del núcleo. Las principales interacciones que se producen son:

-Interacciones dipolares: Debidas a la interacción del núcleo con el campo magnético de los núcleos adyacentes. Pueden ser homonucleares o heteronucleares.

-Interacciones cuadrupolares: Los núcleos con el espín  $I > 1/2$  poseen un momento cuadrupolar eléctrico, al tener la carga nuclear distribuida asimétricamente, que interacciona con gradientes de campo eléctrico presentes en el sólido.

-Anisotropía de desplazamiento químico: La magnitud del desplazamiento químico está determinada por las interacciones del núcleo con su alrededor, y puede depender de la orientación de la especie que resuena con respecto al campo.

Los espectros de resonancia de líquidos se obtuvieron en un aparato Bruker con una frecuencia de 300 MHz y  $^{13}\text{C}$  espectro con frecuencia de 75 MHz.

### 7.3.4 Microscopia electrónica de barrido (SEM), y de transmisión (TEM)

Para determinar la morfología y distribución de tamaño de partícula en los cristales de los materiales estudiados, la técnica adecuada es la microscopía electrónica de barrido, también denominada SEM (Scanning Electron Microscopy).<sup>312</sup> Sin embargo para estudiar las partículas metálicas es necesario el empleo de la microscopía electrónica de transmisión TEM (Transmission Electron Microscopy).

En un microscopio electrónico de barrido SEM se barre mediante un rastreo programado la superficie del sólido con un haz de electrones de energía elevada y

como consecuencia de ello se producen en la superficie diversos tipos de señales electrones retrodispersados, electrones Auger, electrones secundarios, rayos X, etc. La señal tanto de los electrones secundarios como de los retrodispersados permite visualizar una imagen directa de la zona enfocada.

En el caso del microscopio TEM el haz de electrones atraviesa la muestra. Cuando el haz interactúa con la muestra, la lente objetivo situada debajo y alrededor de la muestra focaliza los haces dispersados y forma la imagen.

El método de preparación de la muestra para SEM consiste en dispersar la misma sobre una cinta adhesiva de doble capa adherida al portamuestras, para asegurar un fino recubrimiento. Puesto que los materiales utilizados en esta tesis no son conductores, se ha metalizado la superficie de estas muestras para asegurar suficiente conductividad y evitar la creación de cargas eléctricas en la superficie que podrían deteriorar la calidad de imagen. La metalización se realizó utilizando la técnica de metalización a vacío recubriendo las muestras con una fina capa de oro.

En el caso de preparación de muestra para TEM el método elegido fue el de muestra soportada sobre rejilla. Consiste en preparar una suspensión del material a estudiar y depositar una gota sobre una rejilla de cobre que está recubierta por una película de carbón amorfo agujereada, así algunas partículas quedaran parcialmente localizadas en los agujeros de forma que podrán ser estudiadas sin interferencia alguna.

El instrumento empleado para SEM fue un microscopio JEOL6300 provisto de un sistema de microanálisis por energía dispersiva Oxford Instruments LINK-ISIS. En el caso de TEM se empleó un Philips CM 300 FEG system con un voltaje de operación de 100 KV.

### **7.3.5 Análisis textural**

Una de las propiedades fundamentales de los catalizadores sólidos es su porosidad y su superficie específica. A través de los datos de adsorción/ desorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C), se establecen las correspondientes isotermas las cuales nos van a dar información sobre el área superficial, el volumen y la distribución del tamaño de poro.

La determinación de la superficie específica se realiza utilizando el método BET propuesto por Brunauer, Emmet y Teller<sup>313</sup> que se basa en dos premisas principales: la superficie del adsorbente es uniforme y no porosa y las moléculas del gas se adsorben sobre capas sucesivas cuando la presión relativa,  $(p/p_0)$  tiende al valor 1, sin considerar las interacciones laterales entre las moléculas del adsorbato, por lo que no es aplicable a presiones relativas muy bajas. Dado que en las zeolitas la primera

premisa no se cumple, los resultados obtenidos solo son indicativos aunque pueden dar una gran información y permiten que se establezcan comparaciones entre los diferentes tipos de materiales porosos. Atendiendo a estas condiciones, la ecuación BET se puede escribir como:

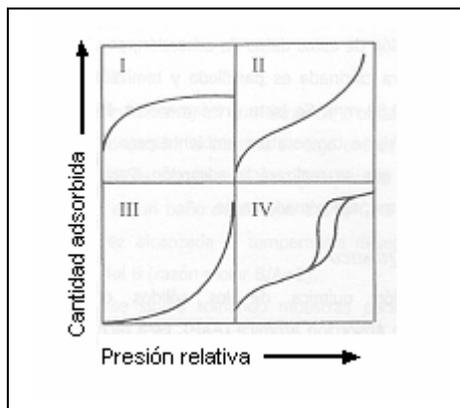
$$\frac{p}{\eta(p_0 - p)} = \frac{1}{\eta_m c} + \frac{(c-1)p}{\eta_m c p_0}$$

dónde:  $\eta$  es el número total de moles adsorbidos a la presión  $p$ ,  $\eta_m$  es el número de moles adsorbidos en una monocapa completa,  $p_0$  es la presión de saturación del adsorbato y  $c$  es una constante relacionada exponencialmente con el calor de adsorción y condensación del adsorbato. La representación gráfica de los datos de adsorción experimentales  $p/\eta(p_0 - p)$  frente a  $p/p_0$ , permite obtener el número de moles de gas necesario para completar la monocapa,  $\eta_m$ , a partir de la pendiente y la ordenada en el origen. Conocido este valor se puede calcular la superficie específica ( $S_{\text{BET}}$ ), expresada en  $\text{m}^2/\text{g}_{\text{muestra}}$ , a través de la siguiente ecuación:

$$S_{\text{BET}} = \eta_m N_A a_m$$

dónde  $N_A$  es el número de Avogadro ( $6.02 \cdot 10^{23}$  moléculas/mol) y  $a_m$  es el área ocupada por una molécula de  $\text{N}_2$  ( $16.4 \text{ \AA}^2$ ).

En la Figura 7.3 se muestran los cuatro tipos de isothermas más importantes según la clasificación realizada por Brunauer, las cuales agrupan tanto materiales no porosos o macroporosos (II, III) como mesoporosos (IV). Para materiales microporosos la ecuación de BET no es válida, no obstante, cuando se aplica sobre ellos este método, presentan una isoterma del tipo I denominada Langmuir. El área calculada para estos materiales puede ser utilizada como criterio de comparación.



**Figura 7.3:** Tipos de isothermas según la clasificación de Brunauer.

Por otro lado a partir de la isoterma de adsorción de Ar <sup>314</sup>realizada a la temperatura de Ar líquido (-188 °C), es posible obtener el volumen, distribución y tamaño de poro empleando el formalismo de Horvath-Kawazoe.<sup>315</sup>

Para la obtención de estos datos de adsorción se utilizó un aparato Micrometrics ASAP2000. La muestra calcinada es pastillada y tamizada para obtener un tamaño de partícula entre 0.6-0.8 mm. Se trata previamente a 400 °C y vacío durante toda la noche, dejándose enfriar a temperatura ambiente para determinar exactamente el peso de muestra sobre la que se realiza la adsorción. Para los análisis con N<sub>2</sub> se utilizan 250 mg aproximadamente y para los de Ar 150 mg.

### 7.3.6 Análisis químico

La composición química de los sólidos obtenidos se determinó por Espectrofotometría de Absorción Atómica (AAB). Esta técnica se basa en la medida de la radiación absorbida por los átomos en estado fundamental existentes en la muestra, la cual, está sometida a un tratamiento térmico al estar en contacto directo con una llama. La radiación incidente procede de una lámpara cuyo cátodo está constituido por el elemento a determinar (Al, Na, Ti, etc).

La disolución de la muestra se realiza por disgregación ácida. La muestra sólida (50 mg) se calcina a 950 °C (2.6 °C·min<sup>-1</sup>, durante 6h, se mantiene a 950 °C durante 3h y se enfría hasta 200 °C). Posteriormente, se disgrega con 1 cm<sup>3</sup> de HF (48%) y 1 cm<sup>3</sup> de HNO<sub>3</sub> (60%) a 40 °C en botes de propileno herméticamente cerrados durante 24h, hasta obtener una disolución completa. Por último las disoluciones son enrasadas con H<sub>2</sub>O (Milli Q) hasta un volumen de 50 mL. El equipo empleado fue un SPECTRAA-10 plus de Varian.

## 7.4 ANÁLISIS E IDENTIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN

La mayoría de los análisis se realizaron en un cromatógrafo de gases (GC) HP 5890 equipado de un detector FID y una columna capilar (ZB-5 60 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m).

Ha sido empleada para la identificación de productos la técnica de resonancia magnética nuclear de líquidos. Los espectros RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C fueron realizados con un instrumento Bruker con frecuencia de 300 MHz y los espectros de RMN-<sup>13</sup>C con una frecuencia de 75 MHz. Usando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y como patrón interno tetrametiliortosilano (TMS).

La identificación de productos se hizo por espectrometría de masas (MS-CG) mediante un espectrómetro (Agilent Technologies 6890N) acoplado a un detector selectivo de masas (Agilent Technologies 5973N).

En el caso de la  $\delta$ -decalactona para separar los enantiómeros de las muestras, los análisis se realizaron en un CG (Fisons 8000) equipado con una columna quiral ChiraldexG-TA (gamma-cyclodextrin, trifluoroacetylated, de 30m x 0.25 mm x 0.25 $\mu$ m)

Cuando se analizaron los crudos de la reacción de transesterificación fue necesario el empleo de cromatografía líquida de alta resolución. El equipo utilizado fue un Waters 1525 conectado a un detector ELSD y una columna en fase reversa C<sub>18</sub> (Symmetry<sup>®</sup> 5 $\mu$ m x 4.6 mm x 159 mm). La fase móvil de la columna fue un gradiente acetonitrilo y acetona apropiado para poder separar todos los productos.

## 7.5 PROCEDIMIENTOS GENERALES

### 7.5.1 OXIDACIÓN DE BAEYER-VILLIGER

#### 7.5.1.1 Obtención de fenoles

##### Síntesis de distintos reactivos empleados en la reacción de BV

##### *Síntesis de 4-(3-metil-2-butenoxi)-benzaldehído (1j)*

A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (2.4 g, 20 mmol) y de 4-bromo-2-metil-2-buteneno (3.27 g, 22 mmol) en 60 mL de dimetilformamida seca, se le añadió ioduro potásico (0.16 g, 1.5 mmoles) y carbonato potásico finamente dividido (11 g, 78 mmoles). La mezcla se agitó magnéticamente y se mantuvo a temperatura ambiente, durante 2h. Posteriormente se le añadió 30 mL de agua, y la fase orgánica se extrajo con metil tert-butil eter (4 veces, 20 mL cada vez). Las fases orgánicas resultantes de las extracciones se lavaron con 30 mL de HCl al 10%, y posteriormente con una

disolución al 10% de  $K_2CO_3$ . Después de secar el crudo con  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor obteniéndose 2.8 g, (15 mmoles, 74%) de un producto líquido de color amarillo pálido, cuyas características son:

MS  $m/z$  (%): 190 (7) [M+], 121 (100), 93 (8), 77 (5), 69 (96), 53 (10), 41 (46).

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 1.76 (s, 3 H, 9-H o 10-H), 1.81 (s, 3 H, 9-H o 10-H), 4.63 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 2 H, 6-H), 5.46 (m, 1 H, 7-H), 7.00(d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H, 4-H), 7.83 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H, 3-H), 9.89 (s, 1 H, 1-H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 194.4, 167.6, 142.7, 135.6, 122.4, 118.6, 68.8, 29.4, 21.9.

#### *Síntesis de 4-(3-butenoxi)-benzaldehído (1k)*

Se siguió el procedimiento de síntesis descrito anteriormente. Así una mezcla de 4-hydroxibenzaldehído (1.2 g, 10 mmoles) y 4-bromo-1-buteno (1.4 g, 10 mmoles), 30 mL de dimetilformamida seca, ioduro de potasio (0.08 g, 0.75 mmoles), y carbonato potásico finamente dividido (5.5 g, 39 mmoles) se agitaron a temperatura ambiente durante 2h. Después de extraer, secar y evaporar el disolvente se obtiene el aldehído deseado (0.30 g, 1.7 mmoles, 17 %), cuyas características son:

MS  $m/z$  (%): 176 (44) [M+], 164 (39), 148 (31), 135 (13), 121 (54), 110 (100), 105 (13), 93 (20), 77 (17), 65 (20), 55 (86).

#### *Síntesis de 3-metil-2-butenoxi benceno (8)*

Se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que en el aldehído **1j**. A una mezcla de fenol (0.96 g, 10 mmoles), 4-bromo-1-buteno (1.4 g, 10 mmoles), 30 mL de DMF seca, ioduro potásico (0.17 g, 0.81 mmoles), y carbonato potásico finamente dividido (5.5 g, 39 mmoles), se mantuvo en agitación durante 2h a temperatura ambiente. Tras el proceso de extracción y evaporación del disolvente, el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como disolvente una mezcla hexano: metil *t*-butil eter (4:1). Finalmente se obtuvo 0.7 g (4.31 mmoles, 41% de rendimiento) del producto **8** cuyas características espectroscópicas y de masa son:

MS  $m/z$  (%): 162 (13) [M+], 147 (10), 107 (12), 94(100), 66 (19), 55 (14).

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 1.74 (s, 3 H, 8-H or 9-H), 1.79 (s, 3 H, 8-H o 9H), 4.50 (d, 2 H, 5-H), 5.50 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.94 (m, 3 H, 1-H, 3-H), 8.36 (t, 2 H, 2-H).

RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 18.6, 26.2, 65.0, 115.1, 120.2, 120.9, 129.8, 136.4, 159.2.

### Procedimiento general para la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos

La reacción se llevó a cabo en un matraz de dos bocas, de 10 mL, equipado de un refrigerante, a presión atmosférica. A 50 mg de catalizador previamente activado (250 °C, 4 mmHg, 2h) se le añadió una disolución formada por 0.5 g de aldehído, 0.3 g de agua oxigenada al 50% y 3.0 g de disolvente (generalmente acetonitrilo). La suspensión se agitó magnéticamente a la temperatura de 80 °C en un baño de silicona termostatzado durante 7h. El curso de la reacción se siguió tomando muestras periódicamente, que se filtraron con un filtro de acero Swinnex 13 mm (Millipore) acoplado a una jeringa y se analizaron por cromatografía de gases (CG). La evolución de la reacción se sigue hasta que no se observa un aumento significativo de la conversión.

A cada muestra se le añade una cantidad exacta de patrón interno, generalmente nitrobenzeno, con el fin de calcular el rendimiento y la selectividad al producto final, teniendo en cuenta los factores de respuesta calculados para cada reactivo y asignado arbitrariamente el valor de 1 para los productos.

Después de la reacción el catalizador fue filtrado secado al aire durante toda la noche y posteriormente activado a 250 °C bajo vacío de 4 mm de Hg durante 2h como se ha descrito anteriormente para el catalizador fresco. Cuando se estudio el reuso del catalizador, la cantidad de reactivos fue escalada con respecto a la cantidad de catalizador recuperado con el fin de mantener la relación reactivos/catalizador y la concentración constante.

A continuación se indican los MS de los productos obtenidos:

Ester **2a**, MS *m/z* (%): 152 (37) [M+], 124 (76), 109(100), 81 (36), 53 (12).

Alcohol **3a**, MS *m/z* (%): 124 (92) [M+], 109 (100), 81(45), 53 (16).

Ácido **4a**, MS *m/z* (%): 152 (91) [M+], 135 (100), 122(9), 109 (9), 107 (11), 105 (11), 91 (22), 77 (18), 63 (11).

Ester **2b**, MS *m/z* (%): 166 (24) [M+], 138 (25), 110(100), 81 (15), 53 (6).

Alcohol **3b**, MS *m/z* (%): 138 (55) [M+], 110 (100), 81(15), 53 (6).

Ester **2c**, MS *m/z* (%): 180 (49) [M+], 152 (13), 110(100), 81 (15), 65 (7), 53 (8).

Alcohol **3c**, MS *m/z* (%): 152 (49) [M+], 110 (100), 81(15), 65 (8), 53 (8).

Ester **2d**, MS *m/z* (%): 214 (48) [M+], 186 (100), 157(14), 129 (12), 109 (19), 77 (25), 51 (12).

Alcohol **3d**, MS *m/z* (%): 186 (100) [M+], 157 (12), 129(8), 109 (12), 77 (10), 51 (5).

Alcohol **3e**, MS *m/z* (%): 108 (100) [M+], 90 (21), 80(43), 77 (60), 63 (10), 51 (22).

Ácido **4e**, MS *m/z* (%): 136 (82) [M+], 119 (69), 91 (100), 65 (19).

Ester **2f**, MS  $m/z$  (%): 178 (17) [M+], 163 (21), 135(100), 107 (31), 91 (12), 77 (9), 55 (8).

Alcohol **3f**, MS  $m/z$  (%): 150 (23) [M+], 135 (100), 107(31), 95 (11), 77 (8).

Ácido **4f**, MS  $m/z$  (%): 178 (19) [M+], 164 (12), 163 (100), 135 (28), 115 (8), 91 (28), 77 (12).

Ester **2g**, MS  $m/z$  (%): 122 (31) [M+], 94 (100), 77 (5),66 (27), 51 (7).

Alcohol **3g**, MS  $m/z$  (%): 94 (100) [M+], 66 (30), 55 (5),50 (5).

Ácido **4g**, MS  $m/z$  (%): 122 (89) [M+], 105 (100), 77 (62),51 (23).

#### Oxidación del aldehído **1j** con *m*-CPBA

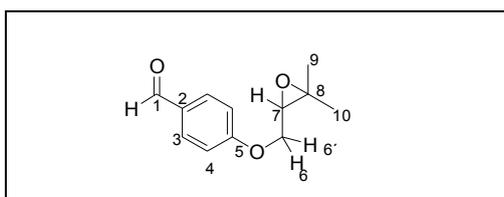
Se disolvieron 25 mg de aldehído **1j** y 9 mg de *m*-CPBA en 150 mg de acetonitrilo. El curso de la reacción se siguió por GC y el crudo de reacción se analizó por GC-MS. Las características espectroscópicas y MS de los productos son:

Ester **2j**, MS  $m/z$  (%): 206 (2) [M]+, 138 (65), 110 (100),81 (8), 69 (38), 53 (14), 41 (23).

Alcohol **3j**, MS  $m/z$  (%): 178 (8), 110 (100), 81 (19), 69 (39), 53 (16).

Epoxialdehído **4j**, MS  $m/z$  (%): 206 (67) [M+], 147 (8), 136 (22), 121 (62), 105 (21), 85 (100), 71 (30), 59 (76), 51 (14), 43 (38).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 1.38 (s, 3 H, 9-H or 10H), 1.41 (s, 3 H, 9-H o 10-H), 3.17 (dd,  $J$  6,7 = 5.95 Hz,  $J$  6,7 = 5.95 Hz, 1 H, 7-H), 4.13 (dd,  $J$  6,7 = 5.95 Hz,  $J$  6,6 = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.25 (dd,  $J$  6,7 = 5.95 Hz,  $J$  6,6 = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 2 H, 4-H), 7.85 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 2 H, 3-H), 9.89 (s, 1 H,1-H).



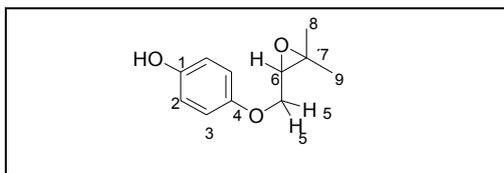
**Esquema 7.1:** Numeración del producto **4j**.

Epoxiéster **5j**, MS  $m/z$  (%): 222 (48) [M]+, 194 (15),138 (12), 123 (13), 110 (100),93(10),85(30), 71 (24), 65(11), 59 (32), 43 (29).

Epoxifenol **6j**, MS  $m/z$  (%): 194 (50) [M]+, 123 (8),110 (100), 85 (43), 59 (52), 43 (17).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  (ppm) = 1.35 (s, 3 H, 8-H o 9-H), 1.38 (s,3 H, 8-H o 9-H), 3.17 (dd, señales superpuestas parcialmente con el epoxialdehído **4j**, 1 H, 6-H), 4.01 (dd,  $J$  5,6 = 5.60 Hz,  $J$  5,5 = 10.9 Hz, 1 H, 5-H o 5-H), 4.07 (dd,  $J$  5,6 = 5.60

Hz,  $J_{5,5} = 10.9$  Hz, 1H, 5-H o 5-H), 6.76 (d,  $J = 9.20$  Hz, 2 H, 2-H o 3-H), 6.82 (d,  $J = 9.20$  Hz, 2 H, 2-H o 3-H).



**Esquema 7.2:** Numeración del producto **5j**.

#### Oxidación del aldehído **1j** con peróxido de hidrógeno catalizado por metiltioxorenio (MTO) en acetonitrilo

Una mezcla de 0.5 g de aldehído **1j** y 0.30 g de peróxido de hidrógeno al 50% se disolvieron en 3.0 g de acetonitrilo. Posteriormente se añadieron 10 mg (1.56 mol%) de MTO. La mezcla resultante se mantuvo a 80 °C durante 7h y el crudo de reacción se analizó por GC y por GC-MS.

#### Oxidación del aldehído **1j** con peróxido de hidrógeno catalizado por metiltioxorenio (MTO) en MTBE

A una mezcla formada por 0.195 g del aldehído **1j** en 1mL de una disolución 3M de peróxido de hidrógeno en éter, se le añadieron 1.3 mg de MTO. La reacción fue agitada durante 7h a temperatura ambiente y analizada por GC-MS.

#### Oxidación del aldehído **1k** con *m*-CPBA.

A 25 mg de aldehído **1k** disuelto en 155 mg de acetonitrilo se añadieron 13 mg de *m*-CPBA. La mezcla resultante se agitó durante 2h a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por GC. Los productos de la reacción se analizaron por GC-MS:

Ester **2k**, MS  $m/z$  (%): 192 (15) [M]<sup>+</sup>, 164 (24), 136 (5), 81 (9), 55 (39).

Alcohol **3k**, MS  $m/z$  (%), 164 (38) [M]<sup>+</sup>, 136 (7), 110 (100), 93 (6), 81 (11), 55 (26).

### **7.5.1.2 Obtención de la $\delta$ -decalactona**

#### Procedimiento general para la oxidación de Baeyer-Villiger de la $\delta$ -decalactona

En un matraz de 10 mL equipado con un refrigerante, se preparó una mezcla con delfona, generalmente 3.0 g (19 mmoles), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50% o 35%), y 3.0 g de dioxano. A esta disolución se añadió a 50 mg de catalizador previamente activado. La reacción fue seguida por cromatografía gaseosa y los productos fueron identificados por gases-

masas o después de purificación por RMN. Las características espectroscópicas más relevantes de los productos obtenidos son:

Lactona (**2**):

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, 10-H), 1.3-1.9 (m, 12H, 3-H, 4-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 2.4-2.7 (m, 2H, 2-H), 4.3 (m, 1H, 5-H).

Para la identificación del ácido 5-oxodecanoico (**3**), se destiló previamente un crudo de reacción, se obtuvo un residuo cristalino sin color al que se analizó por RMN:

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 1.29 (m, 4H, 9-H, 8-H), 1.65 (m, 2H, 7-H), 1.90 (quin., J = 7.1 Hz, 2H, 3-H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 4-H o 6-H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H, 4-H o 6-H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 2-H).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 13.9 (C-10), 18.5 (C-3), 22.4 (C-9), 23.5 (C-7), 31.4 (C-8), 33.0 (C-2), 41.3 (C-4), 42.8 (C-6), 178.9 (C-1), 210.5 (C-5).

### 7.5.1.3 Obtención de Melonal

#### Procedimiento general para la oxidación de Baeyer-Villiger del Melonal

El proceso seguido fue similar al descrito en los casos anteriores donde una mezcla de 0.5 g de Citral, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% (1.5 equivalentes) y 3.0 g de disolvente se le añade al catalizador Sn-Beta (generalmente 50 mg), la suspensión se agitó y calentó a la temperatura de reacción deseada. La reacción fue seguida por cromatografía gaseosa (CG) y los productos obtenidos fueron identificados por MS-CG y después de purificar por RMN-<sup>1</sup>H por comparación con muestras de referencia.

Para aislar el producto deseado, el Melonal, en primer lugar el peróxido de hidrógeno que quedó sin reaccionar fue descompuesto con óxido de manganeso (IV), y posteriormente se trató el crudo resultante con NaOH para hidrolizar el éster formado y transformarlo en Melonal.

### 7.5.1.4 Oxidación de aldehídos α,β-insaturados

#### Procedimiento general para la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos α,β-insaturados

Al igual que en el procedimiento anteriormente descrito, se añadió a 50 mg de catalizador una mezcla de 0.5 g de aldehído, 0.3 g de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50%) en 3.0 g de disolvente. Esta mezcla se agitó y se calentó a la temperatura deseada. La reacción fue seguida por cromatografía gaseosa y los productos fueron identificados por MS-CG.

## 7.5.2 TRANSESTERIFICACIONES

### Procedimiento general para la obtención de ésteres de ácidos grasos con PEG

La reacción se llevó a cabo en un matraz de dos bocas, de 10 mL, equipado de un refrigerante y de un Dean-Stark para eliminar el metanol formado en la reacción. A una mezcla del éster metílico del ácido graso (1.7 mmoles) y PEG (1.7 mmoles), en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) se añadió catalizador con una relación en peso reactivos/catalizador de 25 g g<sup>-1</sup> y la suspensión resultante se calentó en un baño de silicona a la temperatura deseada con agitación vigorosa (700 rpm). Al finalizar la reacción, la mezcla resultante fue disuelta en diclorometano y el catalizador fue filtrado y lavado varias veces con diclorometano. Finalmente el disolvente orgánico se evaporó a vacío y el residuo orgánico resultante fue pesado y disuelto en piridina. A una alícuota del crudo se le añadió una cantidad conocida de patrón (éster metílico del ácido esteárico) y la mezcla fue analizada por HPLC. El HPLC (Waters 1525) lleva acoplado un detector ELSD y una columna en fase reversa C<sub>18</sub> (Symmetry® 5µm x 4.6 mm x 159 mm). La fase móvil de la columna fue un gradiente acetonitrilo y acetona apropiado para poder separar todos los productos. Cada análisis fue repetido tres veces y se escogió el valor medio.

### Cálculos correspondientes a la reacción

La conversión del FAME (Fatty Acid Metil Ester, éster metílico del ácido graso) es el porcentaje en mmoles de OM que se convierte a los distintos productos de reacción (monoéster, diéster y ácido graso), y viene dado por la siguiente ecuación:

$$\text{Conversión molar (\%)} = \frac{A_{\text{mono}}/Fr_{\text{mono}} + 2A_{\text{di}}/Fr_{\text{di}} + A_{\text{AG}}/Fr_{\text{AG}}}{A_{\text{mono}}/Fr_{\text{mono}} + 2A_{\text{di}}/Fr_{\text{di}} + A_{\text{AG}}/Fr_{\text{AG}} + A_{\text{EM}}/Fr_{\text{EM}}} \times 100$$

Dónde A<sub>mono</sub>, A<sub>di</sub>, A<sub>AG</sub> y A<sub>EM</sub> son las respectivas áreas correspondientes a los picos de monoéster, diéster, ácido graso y éster metílico del ácido graso. Fr corresponde al factor de respuesta de cada uno.

El rendimiento a monoéster es el porcentaje de mmoles de OM que ha sido convertido a monoéster y viene dado por la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento a monoéster (\%)} = \frac{A_{\text{mono}}/Fr_{\text{mono}}}{A_{\text{mono}}/Fr_{\text{mono}} + 2A_{\text{di}}/Fr_{\text{di}} + A_{\text{AG}}/Fr_{\text{AG}} + A_{\text{EM}}/Fr_{\text{EM}}} \times 100$$

El rendimiento a diéster es el porcentaje en mmoles de OM que se ha convertido a diéster, y viene dado por la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento diéster (\%)} = \frac{2A_{di}/Fr_{di}}{A_{mono}/Fr_{mono} + 2A_{di}/Fr_{di} + A_{AG}/Fr_{AG} + A_{EM}/Fr_{EM}} \times 100$$

La selectividad del monoéster viene definida como el porcentaje de monoéster existente en el total de mmoles de OM convertidos, por ejemplo:

selectividad monoéster = (rendimiento monoéster/conversión) x 100, la ecuación resultante es la siguiente:

$$\text{Selectividad a monoéster (\%)} = \frac{A_{mono}/Fr_{mono}}{A_{mono}/Fr_{mono} + 2A_{di}/Fr_{di} + A_{AG}/Fr_{AG}} \times 100$$

### 7.5.3 CONDENSACIÓN-REDUCCIÓN

#### Procedimiento general para la reacción de condensación entre 6-metoxi-2-naftaldehído y acetona

La reacción se llevó cabo en un matraz de dos bocas, equipado de un refrigerante a presión atmosférica. Así, 500 mg (2.6 mmoles) de 6-metoxi-2-naftaldehído se disolvieron en un exceso de acetona (26 mmoles) bajo condiciones de atmósfera inerte (N<sub>2</sub>). A esta mezcla se le añadieron generalmente 50 mg de catalizador (10% con respecto al aldehído) y se calentó a 60 °C.

El curso de la reacción se siguió sacando muestras a tiempos regulares y analizándolas por cromatografía gaseosa (GC). Al final de la reacción, después de enfriar, la mezcla resultante se filtró separando así el catalizador del crudo de la reacción, el extracto se concentró bajo presión reducida y los productos fueron analizados por GC-MS y por resonancia magnética nuclear RMN.

#### Procedimiento general para la reacción simultanea condensación-reducción en cascada

Cuando se realiza la condensación simultanea a la reducción, se procedió de manera similar a la descrita en el apartado de la condensación, pero operando en un reactor a presión constante de hidrógeno, (5 bares) y a una temperatura de 60 °C. En este caso también se siguió la reacción sacando muestras y analizándolas como se ha descrito anteriormente. Todos los experimentos fueron seguidos hasta que no se

observó un incremento de los productos de reacción. Las velocidades iniciales y la conversión fueron calculadas con respecto al naftaldehído.

### 7.5.3 HECK-REDUCCIÓN

#### Procedimiento general para la reacción de Heck entre el yodo anisol y la MVK

La reacción se llevó a cabo en un matraz de dos bocas, de 10 mL equipado de un refrigerante, a presión atmosférica. A 150 mg de catalizador previamente activado (250 °C, 4 mmHg, 2h) se le añadió una disolución formada por metoxi yodo benceno (2.2 mmol), MVK (4.4 mmoles) en 2.2 mL de DMF, y la base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.7 mmoles). La suspensión resultante se agitó y se calentó a 120 °C en un baño de aceite equipado con un control automático de temperatura.

En algunas reacciones se estudió el proceso de hidrogenación después de la reacción de Heck. En esos casos, se transfirió todo el contenido a un reactor de presión y seguimos la reacción a 120 °C con una presión constante de H<sub>2</sub> de 5 bares con el fin de obtener el compuesto hidrogenado **2**.

Durante el transcurso de la reacción, se sacaron muestras a tiempos regulares y fueron analizadas por cromatografía gaseosa con un equipo provisto de un detector FID y una columna (EQUIT<sup>TM</sup>-5-FUSED SILICA de 30m x 0.25 mm, 0.25 µm). Los productos fueron identificados por CG-MS.

En el caso de las reacciones realizadas para el estudio del sangrado de paladio del catalizador, la reacción se realizó como se ha expuesto anteriormente, y después de 15 minutos se filtró el crudo en caliente. A la mezcla líquida resultante se le añadió 5.39 mmoles de base y posteriormente se prosiguió la reacción analizándola a distintos tiempos.

Cuando se estudió el reciclaje del catalizador, después de realizar la reacción del *p*-metoxi yodo benceno con la MVK como se ha expuesto anteriormente, el catalizador se separó por filtración, se lavó varias veces con agua para eliminar la base y finalmente se lavó con diclorometano. Posteriormente el catalizador fue activado durante 2h a 250 °C y se volvió a proceder a la reacción.

## [08] CONCLUSIONES

- De la reacción de **oxidación Baeyer-Villiger** podemos concluir que:

- En la obtención de fenoles, a través de la oxidación de aldehídos aromáticos los sistemas heterogéneos de oxidación Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Al-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> son ambos activos.

- El mecanismo de reacción de la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos aromáticos con el sistema Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transcurre a través de la activación del grupo carbonilo y el posterior ataque del agua oxigenada.

- Los benzaldehídos con grupos alcoxido en las posiciones *orto* y *para* dan lugar como producto primario al correspondiente éster fórmico con excelentes selectividades.

- Es posible el control de la selectividad de un producto con la modificación del disolvente: Así, utilizando dioxano se consigue obtener el éster fórmico, sin embargo si se pretende obtener el fenol se consigue usando etanol o acetonitrilo acuoso como disolvente.

- La zeolita Al-Beta es un catalizador más eficiente tanto para la oxidación de Baeyer-Villiger como para la hidrólisis pero en el caso de que la molécula presente un doble enlace, no es quimioselectivo dando lugar a la formación de epóxidos.

- Se ha observado también que la oxidación de Baeyer-Villiger de la 2-pentilciclopentanona a δ-decalactona puede ser llevada a cabo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Sn-Beta en ausencia de disolventes orgánicos.

- Del estudio de la oxidación de BV de cetonas con solo un enantiómero o con una mezcla enantioméricamente enriquecida usando Sn-Beta como catalizador y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> la migración del carbono asimétrico ocurre con retención de la configuración.

- Los altos rendimientos alcanzados para la obtención de δ-decalactona, unido a que la reacción se realiza en ausencia de disolventes, convierte a este sistema de oxidación en un proceso alternativo respetuoso con el medio ambiente y por tanto con un alto potencial para ser utilizado en la obtención industrial de la δ-decalactona.

- Mediante la reacción de oxidación de BV, utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante y un catalizador heterogéneo, se ha desarrollado una nueva estrategia sintética de la fragancia Melonal a partir del Citral.

- Los centros de Lewis más apropiados para esta reacción son los de Sn incorporados en el material siliceo, éstos funcionan mejor que los Brønsted o que otros centros ácidos de Lewis como el Zirconio o el Titanio.

-Desde un punto de vista industrial, esta nueva ruta sintética es interesante ya que se evita el uso de reactivos halogenados y el catalizador es fácilmente separable y reciclable durante varios ciclos.

-Se ha demostrado a través de algunos ejemplos de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados con interés industrial, que el catalizador Sn-MCM-41 puede ser un catalizador interesante para la oxidación de Baeyer-Villiger usando peróxido de hidrógeno como oxidante. Así, cuando las moléculas orgánicas son de gran tamaño y no pueden difundir bien a través de los microporos del catalizador Sn-Beta, el material mesoporoso Sn-MCM-41 con un diámetro de poro de 3.5 nm puede ser una buena alternativa. Sin embargo, cuando los reactivos y los productos pueden difundir, se prefiere la utilización de Sn-Beta como catalizador.

- Del estudio relativo a la reacción de **transesterificación** de ésteres metílicos de ácidos grasos con polietilenglicol con distintos sólidos básicos se ha concluido que:

-Tanto los sólidos básicos de Lewis como los de Brønsted son catalizadores activos y selectivos, destacando entre ellos el MgO de alta superficie y la hidrotalcita regenerada.

-La selectividad a monoéster no es función de la naturaleza del catalizador empleado, pero sí de la temperatura y de la relación molar de los reactivos.

-La diferencia de polaridad de los PEG y de los ésteres metílicos de ácidos grasos juega un papel importante en la miscibilidad mutua de ambos reactivos y por lo tanto en la conversión. Así, cuando mayor es el peso molecular del PEG y del éster metílico del ácido graso, menor es la conversión.

- En el estudio de obtención de **Nabumetona** a través de una reacción en cascada condensación-reducción hemos concluido que:

- Los catalizadores basados en Pd soportado sobre hidrotalcitas calcinadas han resultado ser activos y selectivos para la obtención de Nabumetona a través de una reacción en cascada de condensación-reducción. Sin embargo, la rehidratación de la HT calcinada para generar centros básicos tipo Brønsted, aunque aumenta la actividad del catalizador, disminuye la selectividad a Nabumetona debido a que los centros Brønsted favorecen la subsiguiente condensación del compuesto **1** o **2** con otra molécula de acetona. Además ambos catalizadores presentan el inconveniente de que se desactivan irreversiblemente tras repetidos usos.

- Por otra parte el estudio de los catalizadores basados en Pd soportado sobre MgO, así como la cantidad de Pd soportado sobre MgO, nos ha permitido diseñar un catalizador capaz de producir Nabumetona con un rendimiento del 98% y un 100% de

selectividad en tan solo 1h de reacción mediante un proceso en cascada que combina las etapas de condensación-reducción. Además el catalizador resultó ser reciclable, no observándose pérdida de actividad tras varios usos consecutivos.

- De la obtención del **aroma de frambuesa** a través de la reacción de Heck, se ha concluido que:

- El estudio de una serie de materiales basados en Pd soportado sobre diferentes óxidos como catalizadores en la reacción de Heck entre el *p*-yodo anisol y la metil vinil cetona ha permitido concluir que el mejor catalizador en cuanto a actividad y selectividad es el Pd soportado sobre TiO<sub>2</sub>.

- Este catalizador sufre un proceso de desactivación mucho menor que el resto de materiales, lo cual puede ser atribuido al escaso sangrado de Pd desde el catalizador al medio de reacción, así como a la ausencia de aglomeración de Pd sobre la superficie del catalizador tras su uso en reacción.

- Finalmente, el catalizador Pd-TiO<sub>2</sub> ha mostrado ser activo y selectivo para la preparación del aroma de frambuesa de forma directa mediante la combinación de dos reacciones consecutivas: acoplamiento C-C e hidrogenación. Así, se describe por primera vez, esta nueva ruta sintética para la preparación de la fragancia 4-(*p*-metoxifenil)-butan-2-ona que permite obtener rendimientos prácticamente cuantitativos.



## [09] BIBLIOGRAFIA

1. Barnaby F., *Ambio*, **1987**, 16, 217-218.
2. Anastas P., Warner J., *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, 160.
3. Lancaster M., *Green Chemistry: An Introductory Text*, **2002**, 310.
4. Matlack A.S., *Introduction to Green Chemistry*, **2001**.
5. Mestres R., *Environmental Science and Pollution Research*, **2005**, 12, 128-132.
6. Anastas P., Kazlauskas R., Sheldrake G., *Green Chemistry*, **2006**, 8, 677-678.
7. Anastas P.T., Kirchoff M.M., *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 686-694.
8. Guisnet M, Barbier J, Barrault J, Bouchoule C, Duprez D, Perot G, Montassier C., *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II*, **1991**, 58.
9. Guisnet M, Barbier J, Barrault J, Bouchoule C, Duprez D, Perot G, Montassier C., *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II*, **1993**.
10. Waller F.J., *Journal of Molecular Catalysis*, **1985**, 31, 123-136.
11. Metivier P., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **2000**, 130A, 167-176.
12. Blaser H.U., *Catalysis Today*, **2000**, 60, 161-165.
13. Sheldon R.A., Dakka J., *Catalysis Today*, **1994**, 19, 215-245.
14. Trost B.M., *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.
15. Hoelderich W.F., *Catalysis Today*, **2000**, 62, 115-130.
16. Clark J.H., *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 791-797.
17. Corma A., Garcia H., *Chemical Reviews*, **2002**, 102, 3837-3892.
18. Corma A., Garcia H., *Chemical Reviews*, **2003**, 103, 4307-4365.
19. Corma A., Garcia H., *Catalysis Today*, **1997**, 38, 257-308.
20. Spagnol, M., Gilbert, L., Guillot, H., Tirel, P.-J., WO Patent 9748665, **1997**.
21. Kollar, J., US Patent 3351635, **1962**.
22. Maspero F., *Chimica e l'Industria*, **1993**, 75, 291-296.
23. Romano U., Esposito A., Maspero F., Neri C., Clerici M.G., *Chimica e l'Industria*, **1990**, 72, 610-616.

24. Varagnat J., *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, **1976**, 15, 212-215.
25. Maggioni P., Minisci F., *Chimica e l'Industria*, **1977**, 59, 239-242.
26. Barrer R.M., *Zeolites and Clay Minerals as Sorbents and Molecular Sieves*, **1978**, 496.
27. Dyer A., *An introduction to zeolite molecular sieves*, **1988**.
28. Van Bekkum H., Flanigan E.M., Jansen J.C., *Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 58: Introduction to Zeolite Science and Practice*, **1991**, 754.
29. Koningsveld H., Van., *Introduction Zeolite Science and Practice*, **1991**.
30. Flanigen, E.M., Patton, R.L., US Patent 4073865, **1976**.
31. Sankararaman S., Yoon K.B., Yabe T., Kochi J.K., *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 1419-1421.
32. Weiss R.G., Ramamurthy V., Hammond G.S., *Accounts of Chemical Research*, **1993**, 26, 530-536.
33. Meier W.M., Olson D.H., *Zeolites*, **1992**, 12, 206.
34. Barrer R.M., Makki M.B., *Canadian Journal of Chemistry*, **1964**, 42, 1481-1487.
35. Corma A., Rodellas C., Fornes V., *Journal of Catalysis*, **1984**, 88, 374-381.
36. Uytterhoeven J., Christner L.G., Keith Hall W., *Journal of Physical Chemistry*, **1965**, 69, 2117-2126.
37. Senchenya I.N., Kazanskii V.B., Beran S., *Journal of Physical Chemistry*, **1986**, 90, 4857-4859.
38. Pine L.A., Maher P.J., Wachter W.A., *Journal of Catalysis*, **1984**, 85, 466-476.
39. Corma A., Fornes V., Melo F., Perez-Pariente J., *ACS Symposium Series*, **1988**, 375, 49-63.
40. Corma A., Fornes V., Martinez A., Melo F., Pallota O., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **1988**, 37, 495-503.
41. Garralon G., Fornes V., Corma A., *Zeolites*, **1988**, 8, 268-2.
42. Sastre.E., *Tesis doctora, Universidad Complutense de Madrid*, **1989**.
43. Csiczery S.M, *Pure Appl.Chem.*, **1986**, 58.
44. Jacobs PA, MartensJ.A, Van Bekkum H, Flanigen E.M., Jansen J.C., *Introduction to zeolite Science and Practice*, **1991**, 445.
45. Weitlkamp., *New directions in zeolites Catalysis*, **1991**, 21.
46. Cervilla A., Corma A., Fornes V., Llopis E., Palanca P., Rey F., Ribera A., *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116, 1595-1596.

47. Wojciechowski B., Corma A., *Catalytic Cracking, Catalysis Kinetics and Mechanisms*, **1984**.
48. Climent M.J., Garcia H., Primo J., Corma A., *Catalysis Letters*, **1990**, 4, 85-91.
49. Climent M.J., Corma A., Garcia H., Iborra S., Primo J., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1991**, 110, 275-278.
50. Climent M.J., Corma A., Garcia H., Primo J., *Applied Catalysis*, **1989**, 51, 113-125.
51. Climent M.J., Corma A., Garcia H., Primo J., *Journal of Catalysis*, **1991**, 130, 138-146.
52. Corma A., Garcia H., Iborra S., Primo J., *Journal of Catalysis*, **1989**, 120, 78-87.
53. Davis M.E., *Accounts of Chemical Research*, **1993**, 26, 111-115.
54. Wadlinger R.L, Kerr G.L, Rosinski E.U, Patent US 3308069, **1967**.
55. Higgins J.B., Lapierre R.B., Schlenker J.L., Rohrman A.C., Wood J.D., Kerr G.T., Rohrbaugh W.J., *Zeolites*, **1988**, 8, 446-452.
56. Martens J.A, Tielen M, Jacobs PA, Weitkamp, *Zeolites*, **1984**, 4, 98.
57. Beck J.S., Vartuli J.C., Roth W.J., Leonowicz M.E., Kresge C.T., Schmitt K.D., Chu C.T.W., Olson D.H., Sheppard E.W., *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 10834-10843.
58. Behrens P., Stucky G.D., *Angewandte Chemie*, **1993**, 105, 729-732.
59. Chen C.Y., Li H.X., Davis M.E., *Microporous Materials*, **1993**, 2, 17-26.
60. Bellussi, G., Clerici, M.G., Carati, A., Cavani, F., EP Patent 340868, **1989**.
61. Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J., Vartuli J.C., Beck J.S., *Nature*, **1992**, 359, 710-712.
62. Beck J.S., Vartulli J.C., Roth W.J., Leonowicz M.E., Kresge C.T., Schimth K.D., Sheppard E.M, McCullen S.B., Lutner J.D., *Sym. Adv. Techn. Catal. Prep, 209th National meeting, Am. Chem. Soc.*, **1995**.
63. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Navarro M.C., Primo J., *Journal of Catalysis*, **1996**, 161, 783-789.
64. Reddy K.M., Song C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 210, 137.
65. Gunnewegh E.A., Gopie S.S., van Bekkum H., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1996**, 106, 151-158.
66. Blasco T., Corma A., Navarro M.T., Perez Pariente J., *Journal of Catalysis*, **1995**, 156, 65-74.
67. Corma A., Iglesias M., Sanchez F., *Catalysis Letters*, **1996**, 39, 153-156.

68. Corma A., Iglesias M., Del Pino C., Sanchez F., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1991**, 1253-1255.
69. Corma A., Iglesias M., Obispo J.R., Sanchez F., *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis, [Proceedings of the European Symposium on Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis], 1st, Brussels, Oct.25-26, 1993*, **1995**, 179-189.
70. Guth J.L, Caullet P., *J.Chim.Phys*, **1986**, 155.
71. Ione K.G., Vostrikova L.A., *Russ.Chem.Review*, **1987**, 56, 231.
72. Valencia, S.V., Canos, A.C., US Patent 5968473, **1998**.
73. Barthomeuf.D, Mallmann A, *Suf.Sci.Catal*, **1988**, 37.
74. Sanderson R.T., *Chemical Bonds and Bond Energy*, **1976**.
75. Coluccia S, Tecncn A., *Proceeding of the 7th International Congress on Catalysis, Tokio Japan*, **1980**.
76. Matsushashi H., Hattori H., *Journal of Catalysis*, **1984**, 85, 457-465.
77. Suzuka H., Hattori H., *Applied Catalysis*, **1989**, 47, L7-L8.
78. Aramendia M.A., Borau V., Jimenez C., Marinas J.M., Porras A., Urbano F.J., *Journal of Catalysis*, **1996**, 161, 829-838.
79. Zhang G., Hattori H., Tanabe K., *Applied Catalysis*, **1988**, 40, 183-190.
80. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Primo J., *Journal of Catalysis*, **1995**, 151, 60-66.
81. Corma A., Iborra S., Primo J., Rey F., *Applied Catalysis, A: General*, **1994**, 114, 215-225.
82. Tanabe K., Saito K., *Journal of Catalysis*, **1974**, 35, 247-255.
83. Pinnavaia T.J., *Science*, **1983**, 220, 365-371.
84. Aramendia M.A., Borau V., Jimenez C., Marinas J.M., Porras A., Urbano F.J., *Applied Catalysis, A: General*, **1998**, 172, 31-40.
85. Lippert S., Baumann W., Thomke K., *Journal of Molecular Catalysis*, **1991**, 69, 199-214.
86. Randery S.D., Warren J.S., Dooley K.M., *Applied Catalysis, A: General*, **2002**, 226, 265-280.
87. Bhanage B.M., Fujita S.i., Ikushima Y., Arai M., *Applied Catalysis, A: General*, **2001**, 219, 259-266.
88. Bancquart S., Vanhove C., Pouilloux Y., Barrault J., *Oleagineux, Corps Gras, Lipides*, **2001**, 8, 253-257.
89. Yasutake, A., Nojima, S., Yonemura, M., JP Patent 2002113363, **2000**.

90. Raimund F, Signe U, Heiko A, Jochen P, Patent GE 200110101695, **2002**.
91. Krumpelt, M., US Patent 2002193247, **2001**.
92. Ogawa, Y., JP Patent 2002292281, **2001**.
93. Allman R, *Acta Cryst.*, **1968**, 972.
94. Taylor., *Mineralogical Magazine*, **1969**, 37.
95. Miyata, S., Kumura, T., Shimada, M., DE Patent 2061094,
96. Feitknecht W., *Helvetica Chimica Acta*, **1942**, 25, 555-569.
97. Oosterwyck-Gastuche M.C., Brown G., Mortland M.M., *Clay Minerals*, **1967**, 7, 177-192.
98. Taylor.R.M, *Clay Miner.*, **1980**, 369.
99. Taylor R.M., McKenzie R.M., *Clays and Clay Minerals*, **1980**, 28, 179-187.
100. Engel, D.J., US Patent 5350879, **1993**.
101. Roy.D, Forano.C, El Malki K, Besse J.P, *Syntesis of microporous materials*, **1992**, 108.
102. Buttler F.G., Dent Glasser L.S., Taylor H.F.W., *Journal of the American Ceramic Society*, **1959**, 42, 121-126.
103. Mascolo G., Marino O., *Mineralogical Magazine*, **1980**, 43, 619-621.
104. Miyata S., *Clays and Clay Minerals*, **1980**, 28, 50-56.
105. Sato T., Fujita H., Endo T., Shimada M., Tsunashima A., *Reactivity of Solids*, **1988**, 5, 219-228.
106. Pausch I., Lohse H.H., Schuermann K., Allmann R., *Clays and Clay Minerals*, **1986**, 34, 507-510.
107. Thevenot F., Szymanski R., Chaumette P., *Clays and Clay Minerals*, **1989**, 37, 396-402.
108. Brindley G.W., Kikkawa S., *American Mineralogist*, **1979**, 64, 836-843.
109. Miyata S., *Clays and Clay Minerals, Proceedings of the Conference*, **1975**, 23, 369-375.
110. Miyata S., *Clays and Clay Minerals*, **1983**, 31, 305-311.
111. Kikkawa S., Koizumi M., *Materials Research Bulletin*, **1982**, 17, 191-198.
112. Miyata S., Hirose T., *Clays and Clay Minerals*, **1978**, 26, 441-447.
113. Miyata S., Okada A., *Clays and Clay Minerals, Proceedings of the Conference*, **1977**, 25, 14-18.

114. Li L., Ma S., Liu X., Yue Y., Hui J., Xu R., Bao Y., Rocha J., *Chemistry of Materials*, **1996**, *8*, 204-208.
115. Parker L.M., Milestone N.B., Newman R.H., *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **1995**, *34*, 1196-1202.
116. Sels B.F., De Vos D.E., Jacobs P.A., *Catalysis Reviews - Science and Engineering*, **2001**, *43*, 443-488.
117. Villa A.L., De Vos D.E., Verpoort F., Sels B.F., Jacobs P.A., *Journal of Catalysis*, **2001**, *198*, 223-231.
118. van Laar F.M.P.R., De Vos D.E., Pierard F., Kirsch-De Mesmaeker A., Fiermans L., Jacobs P.A., *Journal of Catalysis*, **2001**, *197*, 139-150.
119. Xu L., Hu C.W., Wang E.B., *Journal of Natural Gas Chemistry*, **1997**, *6*, 155-168.
120. Dimotakis E.D., Pinnavaia T.J., *Inorganic Chemistry*, **1990**, *29*, 2393-2394.
121. Drezdron M.A., *Inorganic Chemistry*, **1988**, *27*, 4628-4632.
122. Kwon T., Tsigdinos G.A., Pinnavaia T.J., *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, *110*, 3653-3654.
123. Tatsumi T., Yamamoto K., Tajima H., Tominaga H., *Chemistry Letters*, **1992**, 815-818.
124. Park I.Y., Kuroda K., Kato C., *Chemistry Letters*, **1989**, 2057-2058.
125. Zhao H., Vance G.F., *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry*, **1997**, 1961-1965.
126. Cavani F., Trifiro F., Vaccari A., *Catalysis Today*, **1991**, *11*, 173-301.
127. Rey F., Fornes V., Rojo J.M., *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, **1992**, *88*, 2233-2238.
128. Asakura K., Iwasawa Y., *Materials Chemistry and Physics*, **1988**, *18*, 499-512.
129. Reichle W.T., *Journal of Catalysis*, **1985**, *94*, 547-557.
130. Reichle, W.T., EP Patent 95783, **1983**.
131. Aramendia M.A., Borau V., Jimenez C., Luque J.M., Marinas J.M., Romero F.J., Ruiz J.R., Urbano F.J., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **2000**, *130B*, 1667-1672.
132. Nakatsuka T., Kawasaki H., Yamashita S., Kohjiya S., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1979**, *52*, 2449-2450.
133. Teissier, R., Tichit, D., Figueras, F., Kervennal, J., EP Patent 720977, **1995**.
134. Kumbhar P.S., Sanchez-Valente J., Lopez J., Figueras F., *Chemical Communications*, **1998**, 535-536.

135. Velu S., Swamy C.S., *Applied Catalysis, A: General*, **1994**, 119, 241-252.
136. Velu S., Swamy C.S., *Catalysis Letters*, **1996**, 40, 265-272.
137. Velu S., Swamy C.S., *Applied Catalysis, A: General*, **1997**, 162, 81-91.
138. Kumbhar P.S., Sanchez-Valente J., Figueras F., *Chemical Communications*, **1998**, 1091-1092.
139. Prinetto F., Ghiotti G., Tichit D., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **2000**, 130D, 3243-3248.
140. Sato T., Wakabayashi T., Shimada M., *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, **1986**, 25, 89-92.
141. Koritnig S., Suesse P., *Tschermaks Mineralogische und Petrographische Mitteilungen*, **1975**, 22, 79-87.
142. Rao K.K., Gravelle M., Valente J.S., Figueras F., *Journal of Catalysis*, **1998**, 173, 115-121.
143. Tanabe K., Zhang G., Hattori H., *Applied Catalysis*, **1989**, 48, 63-69.
144. Chibwe K., Jones W., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1989**, 926-927.
145. Kanazaki E., Kinugawa K., Ishikawa Y., *Chemical Physics Letters*, **1994**, 226, 325-330.
146. Prinetto F., Tichit D., Teissier R., Coq B., *Catalysis Today*, **2000**, 55, 103-116.
147. Choudary B.M., Lakshmi Kantam M., Venkat Reddy C.R., Koteswara Rao K., Figueras F., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1999**, 146, 279-284.
148. Ando T., Brown S.J., Clark J.H., Cork D.G., Hanafusa T., Ichihara J., Miller J.M., Robertson M.S., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)*, **1986**, 1133-1139.
149. Laszlo P., Pannetreau P., *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26, 2645-2648.
150. Villemin D., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1983**, 1092-1093.
151. Campelo J.M., Climent M.S., Marinas J.M., *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, **1992**, 47, 7-11.
152. Ando T., Yamasaki J., Kawata T., Hanafusa A.T., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **2006**, 55, 2504.
153. Radhakrishna A.S., Suri S.K., Rao K.R.K.P., Sivaprakash K., Singh B.B., *Synthetic Communications*, **1990**, 20, 345-348.
154. Tsuji H., Kabashima H., Kita H., Hattori H., *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, **1995**, 56, 363-369.

- 
155. Ando T., Clark J.H., Cork D.G., Hanafusa T., Ichihara J., Kimura T., *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 1421-1424.
156. Renz M., Meunier B., *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 737-750.
157. Krow G.R., *Organic Reactions (New York)*, **1993**, 43, 251-798.
158. Strukul G., *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, 37, 1199-1209.
159. Bolm C., Schlingloff G., Weickhardt K., *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **1994**, 33, 1848-1849.
160. Walsh C.T., Chen Y.C.J., *Angewandte Chemie*, **1988**, 100, 342-352.
161. Taschner M.J., Black D.J., *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110, 6892-6893.
162. Taschner M.J., Peddada L., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1992**, 1384-1385.
163. Taschner M.J., Black D.J., Chen Q.Z., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1387-1390.
164. Brink G.-J.t., Arends I.W.C.E., Sheldon R.A., *Chemical Reviews*, **2004**, 104, 4105-4123.
165. Baeyer.A V.V., *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1899**, 32, 1899.
166. Caro.H, *Zeitschr.Angew.chem*, **1898**, *Zeitschrift fuer Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 845.
167. Chisem I.C., Chisem J., Clark J.H., *New Journal of Chemistry*, **1998**, 22, 81-82.
168. Kaneda K., Ueno S., Imanaka T., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1994**, 797-798.
169. Raja R., Thomas J.M., Sankar G., *Chemical Communications*, **1999**, 525-526.
170. Yamada T., Takahashi K., Kato K., Takai T., Inoki S., Mukaiyama T., *Chemistry Letters*, **1991**, 641-644.
171. Strukul G., *Nature*, **2001**, 412, 388-389.
172. Heaney H., *Aldrichimica Acta*, **1993**, 26, 35-45.
173. Jacobson S.E., Tang R., Mares F., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1978**, 888-889.
174. Herrmann W.A., Fischer R.W., Correia J.D.G., *Journal of Molecular Catalysis*, **1994**, 94, 213-223.
175. Gavagnin R., Cataldo M., Pinna F., Strukul G., *Organometallics*, **1998**, 17, 661-667.
176. Palazzi C., Pinna F., Strukul G., *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, **2000**, 151, 245-252.

177. Bhaumik A., Kumar P., Kumar R., *Catalysis Letters*, **1996**, *40*, 47-50.
178. Fischer J., Holderich W.F., *Applied Catalysis, A: General*, **1999**, *180*, 435-443.
179. Corma A., Nemeth L.T., Renz M., Valencia S., *Nature*, **2001**, *412*, 423-425.
180. Renz M., Blasco T., Corma A., Fornes V., Jensen R., Nemeth L., *Chemistry--A European Journal*, **2002**, *8*, 4708-4717.
181. Cambor M.A., Corma A., Martinez A., Perezpariente J., *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, **1992**, 589-590.
182. Sen T., Chatterjee M., Sivasanker S., *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, **1995**, 207-208.
183. Huang H.H., Lu M.C., Chen J.N., *Water Research*, **2001**, *35*, 2291-2299.
184. Kelly D.R, Wan P.W, Tang.J., *Biotechnology*, **1998**, 535-587.
185. Susz C., Flukiger R., Muller J., *Helvetica Physica Acta*, **1970**, *43*, 476-&.
186. Boronat M., Corma A., Renz M., Sastre G., Viruela P.M., *Chemistry-A European Journal*, **2005**, *11*, 6905-6915.
187. Boronat M., Concepcion P., Corma A., Renz M., Valencia S., *Journal of Catalysis*, **2005**, *234*, 111-118.
188. Saito, T., Hirayama, T., Sakaguchi, S., JP Patent 08151343, **1994**.
189. Sato, T., Matsumoto, H., Kakegawa, T., Niino, Y., JP Patent 05301836, **1991**.
190. Nihro Y., Furukawa H., Sogawa S., Wang T.C., Miyataka H., Matsumoto H., Miki T., Satoh T., *Chemical & pharmaceutical bulletin*, **1994**, *42*, 576-579.
191. Riley P.A., Cooksey C.J., Johnson C.I., Land E.J., Latter A.M., Ramsden C.A., *European Journal of Cancer*, **1997**, *33*, 135-143.
192. Schwabe, K., Redslob, J., Breitfeld, D., Zeisig, R., Tschiersch, B., Wohlrab, W., Wozniak, K.D., Beyer, C., Nowak, C., et al., DD Patent 287482, **1985**.
193. Wellnitz U., Potsch S., Garbe C., Lassmann G., *Melanoma research*, **1997**, *7*, 288-298.
194. Lasmann, G., DE Patent 4344645, **1993**.
195. Caproiu, M.T., Banciu, A.A., Olteanu, E., RO Patent 105090, **1989**.
196. Godfrey I.M., Sargent M.V., Elix J.A., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, **1974**, 1353-1354.
197. Anoune N., Hannachi H., Lanteri P., Longera R., Arnaud C., *Journal of Chemical Education*, **1998**, *75*, 1290-1293.
198. Syper L., *Synthesis*, **1989**, 167-172.

- 
199. Matsumoto M., Kobayashi K., Hotta Y., *Journal of Organic Chemistry*, **1984**, *49*, 4740-4741.
  200. Dodd R.H., Le Hyaric M., *Synthesis*, **1993**, 295-297.
  201. Tournilhac, F., WO Patent 2002038112, **2001**.
  202. Henrick, C.A., EP Patent 169169, **1985**.
  203. Faisca Phillips A.M., Romao C., *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 1767-1770.
  204. Corma A., Garcia H., *Dalton*, **2000**, 1381-1394.
  205. Haw J.F., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2002**, *4*, 5431-5441.
  206. Bauer K., Garbe D., Surburg H., *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses, 3rd Edition*, **1997**, 278.
  207. Bretler, G., EP Patent 899342, **1998**.
  208. Cardillo, R., Fuganti, C., Barbeni, M., Allegrone, G., EP Patent 577463, **1993**.
  209. De Laat, W.T.A.M., CA Patent 2025678, **1990**.
  210. Ushiwata, S., Kitazawa, R., Komai, T., JP Patent 10042889, **1996**.
  211. Kurata K., Tanaka S., Takahashi K., *Chemical & pharmaceutical bulletin*, **1976**, *24*, 538-540.
  212. Kayama, R., JP Patent 09104681, **1995**.
  213. Hashimoto, S., Hayshi, S., Ueyama, Y., Giga, T., JP Patent 10158257, **1996**.
  214. Lehmann D., Maas B., Mosandl A., *Zeitschrift fuer Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, **1995**, *201*, 55-61.
  215. Sumitomo chemical Co., JP Patent 56161348, **1980**.
  216. Utaka M., Watabu H., Takeda A., *Journal of Organic Chemistry*, **1987**, *52*, 4363-4368.
  217. March J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fourth Edition*, **1992**, 1495.
  218. Short P., *Chemical & Engineering News*, **2004**, *82*, 50.
  219. Corma A., Navarro M.T., Nemeth L., Renz M., *Chemical Communications*, **2001**, 2190-2191.
  220. Corma A., Iborra S., Mifsud M., Renz M., Susarte M., *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2004**, *346*, 257-262.
  221. Behr A., Fiene M., *European Journal of Lipid Science and Technology*, **2000**, *102*, 212-217.

- 
222. Corma A., Fornes V., Iborra S., Mifsud M., Renz M., *Journal of Catalysis*, **2004**, 221, 67-76.
223. Zhu Y.Z., Chuah G., Jaenicke S., *Journal of Catalysis*, **2004**, 227, 1-10.
224. Corma A., Domine M.E., Valencia S., *Journal of Catalysis*, **2003**, 215, 294-304.
225. Corma A., Iborra S., Mifsud M., Renz M., *Journal of Catalysis*, **2005**, 234, 96-100.
226. Chen X., Ahn D.U., *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **1998**, 75, 1717-1721.
227. Kuo, L., Lin, C., Jwo, S., Lin, L., Lee, S., Tsai, S., US Patent 2002123655, **2001**.
228. Huber G.W., Iborra S., Corma A., *Chemical Reviews*, **2006**.
229. Herold D.A., Keil K., Bruns D.E., *Biochemical Pharmacology*, **1989**, 38, 73-76.
230. Richer A.W, Akerblon E, *Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.*, **1983**, 124.
231. Walton L.L., *Am.Perfumer Cosmet.*, **1962**, 77, 41-43.
232. Kosswig K., *Non ionic surfactants, surfactant science series*, ed.N.M van Os , *Marcel Dekker, New york-Basel-Hong Kong*, **1998**, 123.
233. Weil J.K., Koos R.E., Linfield W.M., Parris N., *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **1979**, 56, 873-877.
234. Pardun H., *Cosmetics & Toiletries*, **1981**, 96, 69-74.
235. Hamid S.B.A., Abdullah F.Z., Ariyanchira S., Mifsud M., Iborra S., Corma A., *Catalysis Today*, **2004**, 97, 271-276.
236. Corma A., Fornes V., Martinaranda R.M., Rey F., *Journal of Catalysis*, **1992**, 134, 58-65.
237. Bancquart S., Vanhove C., Pouilloux Y., Barrault J., *Applied Catalysis, A: General*, **2001**, 218, 1-11.
238. Barrault J., Pouilloux Y., Clacens J.M., Vanhove C., Bancquart S., *Catalysis Today*, **2002**, 75, 177-181.
239. Corma A., Iborra S., Miquel S., Primo J., *Journal of Catalysis*, **1998**, 173, 315-321.
240. Tichit D., Lhouty M.H., Guida A., Chiche B.H., Figueras F., Auroux A., Bartalini D., Garrone E., *Journal of Catalysis*, **1995**, 151, 50-59.
241. Corma A., Abd Hamid S.B., Iborra S., Velty A., *Journal of Catalysis*, **2005**, 234, 340-347.
242. Haag W.O., Pines H., *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, 82, 387-391.

- 
243. Baba T., Handa H., Ono Y., *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, **1994**, *90*, 187-191.
244. Yamaguchi T., Zhu J., Wang Y., Komatsu M.A., Ookawa M., *Chemistry Letters*, **1997**, 989-990.
245. Zhu J.H., Wang Y., Chun Y., Wang X.S., *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, **1998**, *94*, 1163-1169.
246. Abello S., Medina F., Tichit D., Perez-Ramirez J., Groen J.C., Sueiras J.E., Salagre P., Cesteros Y., *Chemistry--A European Journal*, **2005**, *11*, 728-739.
247. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Velty A., *Catalysis Letters*, **2002**, *79*, 157-163.
248. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Velty A., *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 474-480.
249. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Velty A., *Journal of Catalysis*, **2004**, *221*, 474-482.
250. Guida A., Lhouty M.H., Tichit D., Figueras F., Geneste P., *Applied Catalysis, A: General*, **1997**, *164*, 251-264.
251. Roelofs J.C.A.A., Lensveld D.J., van Dillen A.J., de Jong K.P., *Journal of Catalysis*, **2001**, *203*, 184-191.
252. Chaudhari K., Das T.K., Rajmohanam P.R., Lazar K., Sivasanker S., Chandwadkar A.J., *Journal of Catalysis*, **1999**, *183*, 281-291.
253. Goudie A.C., Gaster L.M., Lake A.W., Rose C.J., Freeman P.C., Hughes B.O., Miller D., *Journal of medicinal chemistry*, **1978**, *21*, 1260-1264.
254. Lai, C.-S., Wang, T., US Patent 2003220468, **2003**.
255. Dandona P., Jeremy J.Y., *Drugs*, **1990**, *40*, 16-24.
256. Aslam, M., US Patent 5225603, **1988**.
257. Fritch, J.R., WO Patent 9640608, **1996**.
258. Desmurs, J.R., WO Patent 9942424, **1999**.
259. Aslam M., Elango V., Davenport K.G., *Synthesis*, **1989**, 869-870.
260. Theriot, K.J., US Patent 5861538, **1997**.
261. Ramachandran, V., WO Patent 9849126, **1998**.
262. Climent M.J., Corma A., Hamid S.B.A., Iborra S., Mifsud M., *Green Chemistry*, **2006**, *8*, 524-532.
263. Winter F., van Dillen A.J., de Jong K.P., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2004**, *219*, 273-281.
264. Das N., Tichit D., Durand R., Graffin P., Coq B., *Catalysis Letters*, **2001**, *71*, 181-185.

- 
265. Tichit D., Coq B., Cerneaux S., Durand R., *Catalysis Today*, **2002**, 75, 197-202.
266. Motokura K., Fujita N., Mori K., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K., *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5507-5510.
267. Lakshmi Kantam M., Choudary B.M., Reddy C., Koteswara Rao K., Figueras F., *Chemical Communications*, **1998**, 1033-1034.
268. Corma A., Iborra S., *Advances in Catalysis, Vol 49*, **2006**, 49, 239-302.
269. Prinetto F., Manzoli M., Ghiotti G., Martinez Ortiz M.d.J., Tichit D., Coq B., *Journal of Catalysis*, **2004**, 222, 238-249.
270. Opdyke D.L.J., *Food and Cosmetics Toxicology*, **1974**, 12, Suppl., 929.
271. Takada, M., Kubono, Y., Kaneko, K., Toyabe, T., Kikuchi, K., JP Patent 2004210959, **2002**.
272. Kawasaki, K., JP Patent 2005015686, **2003**.
273. Perry, R.J., Kilgour, J.A., JP Patent 2000119395, **1999**.
274. Kasahara, K., JP Patent 2002370929, **2001**.
275. Kogure K., Yamauchi I., Tokumura A., Kondou K., Tanaka N., Takaishi Y., Fukuzawa K., *Phytomedicine*, **2004**, 11, 645-651.
276. Mita, S., Mori, H., Aoki, Y., Kanematsu, A., Sakasai, K., Mori, M., Sugawara, T., Yuasa, S., Kawai, K., JP Patent 07112978, **1993**.
277. Abdalla, A.S.A.H., TR Patent 9801333, **1998**.
278. Donaldson J.M.I., McGovern T.P., Ladd T.L., Jr., *Journal of Economic Entomology*, **1990**, 83, 1298-1305.
279. Toth M., Klein M.G., Imrei Z., *Acta Phytopathologica et Entomologica Hungarica*, **2004**, 38, 323-331.
280. Fischer, R., DE Patent 2145308, **1971**.
281. Yamamoto Y., JP Patent 55151530, **1979**.
282. Tateiwa J.i., Horiuchi H., Hashimoto K., Yamauchi T., Uemura S., *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 5901-5904.
283. Heck R.F., Nolley J.P., Jr., *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37, 2320-2322.
284. Phan N.T.S., Van Der Sluys M., Jones C.W., *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2006**, 348, 609-679.
285. Kohler K., Heidenreich R.G., Krauter J.G.E., Pietsch J., *Chemistry--A European Journal*, **2002**, 8, 622-631.
286. Mehnert C.P., Weaver D.W., Ying J.Y., *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, 120, 12289-12296.

- 
287. Dams M., Drijkoningen L., Pauwels B., Van Tendeloo G., De Vos D.E., Jacobs P.A., *Journal of Catalysis*, **2002**, 209, 225-236.
288. Kaneda K., Higuchi M., Imanaka T., *Journal of Molecular Catalysis*, **1990**, 63, L33-L36.
289. Wagner M., Kohler K., Djakovitch L., Weinkauff S., Hagen V., Muhler M., *Topics in Catalysis*, **2000**, 13, 319-326.
290. Choudary B.M., Lakshmi Kantam M., Mahender Reddy N., Gupta N.M., *Catalysis Letters*, **2002**, 82, 79-83.
291. Corma A., Garcia H., Leyva A., Primo A., *Applied Catalysis, A: General*, **2003**, 247, 41-49.
292. Corma A., Garcia H., Leyva A., Primo A., *Applied Catalysis, A: General*, **2004**, 257, 77-83.
293. Ji Y., Jain S., Davis R.J., *Journal of Physical Chemistry B*, **2005**, 109, 17232-17238.
294. Clark J.H., Macquarrie D.J., Mubofu E.B., *Green Chemistry*, **2000**, 2, 53-56.
295. Okitsu K., Yue A., Tanabe S., Matsumoto H., *Chemistry of Materials*, **2000**, 12, 3006-3011.
296. Papp A., Miklos K., Forgo P., Molnar A., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, 229, 107-116.
297. Saa J.M., Dopico M., Martorell G., Garcia-Raso A., *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55, 991-995.
298. Cabri W., Candiani I., Bedeschi A., Santi R., *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 3558-3563.
299. Wali A., Pillai M., Satish S., *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, **1997**, 60, 189-194.
300. Wali A., Muthukumar Pillai S., Kaushik V.K., Satish S., *Applied Catalysis, A: General*, **1996**, 135, 83-93.
301. Putanov P., Kis E., Boskovic G., Lazar K., *Applied Catalysis*, **1991**, 73, 17-26.
302. Serna C.J., Rendon J.L., Iglesias J.E., *Clays and Clay Minerals*, **1982**, 30, 180-184.
303. Rodriguez Gallego M, *La difracción de rayos X*, **1982**, Alhambra.
304. Ballmoos R., *Collection of simulated XRD powder patterns for zeolites*, **1984**.
305. Flanigen E.M., Grose R.W., *Advances in Chemistry Series*, **1971**, 101, 76-101.
306. Flanigen E.M., *ACS Monograph*, **1976**, 171, 80-117.
307. Boccuti M.R., Rao K.M., Zecchina A., Leofanti G., Petrini G., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **1989**, 48, 133-144.

- 
308. Kosslick H., Tuan V.A., Fricke R., Peuker C., Pilz W., Storek W., *Journal of Physical Chemistry*, **1993**, 97, 5678-5684.
  309. Jacobs P., Uytterhoeven J.B., *Journal of Catalysis*, **1971**, 22, 193-203.
  310. Lohse U., Loeffler E., Hunger M., Stoeckner J., Patzelova V., *Zeolites*, **1987**, 7, 11-13.
  311. Datka J., Tuznik E., *Zeolites*, **1985**, 5, 230-232.
  312. Stocker M., *Studies in Surface Science and Catalysis*, **1994**, 85, 429-507.
  313. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E., *Journal of the American Chemical Society*, **1938**, 60, 309-319.
  314. Saito A., Foley H.C., *Microporous Materials*, **1995**, 3, 531-542.
  315. Horvath G., Kawazoe K., *Journal of Chemical Engineering of Japan*, **1983**, 16, 470-475.



## [10] RESÚMENES

### 10.1 RESUMEN

La preocupación por las cuestiones ambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque dentro de la química, denominado Química Sostenible que tiene como objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación. En este aspecto, el campo de la catálisis y sobre todo de la catálisis heterogénea puede contribuir en gran medida ya que permite tanto el manejo cómodo y seguro de la reacción como una fácil separación, recuperación y posible regeneración del catalizador, además de la ausencia de vertidos contaminantes con el consiguiente respeto al medio ambiente.

La mayoría de catalizadores heterogéneos se usan en procesos petroquímicos o de refinería y tan sólo un 3-5% en la industria de la Química Fina ya que los productos derivados de estos procesos suelen presentar una complejidad elevada debido a su polifuncionalidad y a la posible presencia de heteroátomos en su estructura.

En esta tesis doctoral se han descrito las posibilidades ofrecidas por distintos catalizadores heterogéneos para la obtención de productos de Química Fina en el campo de los aromas y fragancias de la industria alimentaria y farmacéutica.

Se ha detallado la síntesis de los siguientes productos con alto valor añadido usando métodos alternativos empleando catalizadores heterogéneos:

- Se han logrado sintetizar moléculas interesantes desde el punto de vista industrial como el aroma a melón y la  $\delta$ -Decalactona que es un importante aditivo de muchos productos alimentarios, empleado el sistema de oxidación Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que produce únicamente agua en lugar de la gran cantidad de subproductos que se generan con la síntesis clásicas.

- También se han empleado sólidos con carácter básico, en lugar de disoluciones de hidróxido sódico, para llevar a cabo la reacción de transesterificación entre ésteres metílicos de ácidos grasos y polietilenglicoles, evitando así los problemas derivados del empleo de catalizadores homogéneos como son la corrosión de reactores, la necesidad de neutralizar el catalizador y la imposibilidad de poder ser reutilizado. Los ésteres resultantes son interesantes por sus propiedades surfactantes, pudiendo ser utilizados incluso, en la industria alimentaria por la ausencia de toxicidad.

- Se ha planteado una nueva ruta sintética para la producción de Nabumetona, fármaco con actividad antiinflamatoria no esteroideo, combinando dos reacciones en un proceso de cascada: condensación aldólica-hidrogenación, empleando catalizadores trifuncionales con centros ácidos, básicos, y metálicos alcanzándose un rendimiento del 98% tras 1h de reacción.

- Por último, se ha logrado también la síntesis del aroma de frambuesa, importante en la industria de fragancias, mediante una síntesis alternativa que consiste en la reacción de Heck seguida de hidrogenación empleando como catalizador Pd soportado sobre distintos óxidos metálicos.

## 10.2 RESUM

La preocupació per les qüestions ambientals ha fet que en els últims anys sorgisca tot un enfocament dintre de la química, anomenat Química Sostenible que té com objectiu previndre o minimitzar la contaminació des del seu origen, tant a escala industrial com als laboratoris d'investigació. En aquest aspecte, el camp de la catàlisi i sobretot el de la catàlisi heterogènia pot contribuir granment ja que permet tant el maneig còmode i segur de la reacció, com una fàcil separació, recuperació i possible regeneració del catalitzador, a més, de l'absència de vessaments contaminants amb el consegüent respecte al medi ambient

La majoria de catalitzadors heterogenis es fan servir en processos petroquímics o de refinaria i només un 3-5% en la indústria de la Química Fina ja que els productes derivats d'aquests processos solen presentar una complexitat elevada per la seua polifuncionalitat i per la possible presència d'heteroàtoms en la seua estructura.

En aquesta tesi doctoral s'han descrit les possibilitats ofertes per diferents catalitzadors heterogenis per a l'obtenció de productes de Química Fina en el camp dels aromes i fragàncies, de la indústria alimentària i farmacèutica.

S'ha detallat la síntesi dels següents productes amb alt valor afegit fent servir mètodes alternatius emprant catalitzadors heterogenis:

- S'ha aconseguit sintetitzar molècules interessants des del punt de vista industrial com l'aroma a meló i la  $\delta$ -Decalactona que és un important additiu de molts productes alimentaris, emprant el sistema d'oxidació Sn-Beta/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que produïx únicament aigua en lloc de la gran quantitat de subproductes que es generen amb la síntesi clàssica.

- També s'han emprat sòlids amb caràcter bàsic, en lloc de dissolucions d'hidroxid sòdic, per a portar a terme la reacció de transesterificació entre esters metàl·lics d'àcids grassos i polietilenglicols, s'eviten així els problemes derivats de l'ús de catalitzadors homogenis com són la corrosió de reactors, la necessitat de neutralitzar el catalitzador i la impossibilitat de poder ser reutilitzat. Els èsters resultants són interessants per les seues propietats surfatants, per tant poden ser utilitzats, fins i tot, en la indústria alimentària per l'absència de toxicitat.

- S'ha plantejat una nova ruta sintètica per a la producció de Nabumetona, fàrmac amb activitat antiinflamatòria no esteroidea, s'han combinat dues reaccions en un procés de cascada: condensació aldòlica-hidrogenació, emprant catalitzadors trifuncionals amb centres àcids, bàsics, i metàl·lics i es va aconseguir un rendiment del 98% després de d'una hora de reacció

- Finalment, s'ha plantejat també la síntesi de l'aroma de gerdó, important en la indústria de fragàncies, mitjançant una síntesi alternativa que consisteix en la reacció de Heck seguida d'hidrogenació emprant com a catalitzador Pd suportat sobre diferents òxids metàl·lics.

### 10.3 ABSTRACT

Environmental aspects have developed a novel part of chemistry called Sustainable Chemistry. The most important objective is prevent and decrease the pollution as much on industrial scale as in research laboratories. In this aspect, heterogeneous catalysis can allow an easy and safe handling of reaction, as well as, a good separation, recovery and possibility of regeneration. As a result, heterogeneous catalysis contributes to the absence of polluting spills with the consequence environmental respect.

The polifuncionalidad and the possible presence of heteroatoms in the structure of the fine chemical products make more difficult the application of the heterogeneous catalysts, however, most of them are used in petrochemical industry.

In the present thesis, have been described the several possibilities offered by different heterogeneous catalysts for the obtaining of Fine Chemical products like fragrances, food additives and drugs.

It has been detailed the synthesis of the following high added value products using heterogeneous catalytic systems:

Interesting molecules from an industrial point of view have been synthesized like melon fragrance and  $\delta$ -Decalactone, which has a creamy coconut and peach-like aroma and is an important constituent of many dairy products, using the oxidation system Sn-Beta/ $H_2O_2$ . This alternative system produces only water as subproduct instead of the great amount of by-products that are generated with the classic synthesis.

Solids with basic character, have been used as an alternative of sodium hydroxide solutions, to carry out the transesterificación reaction between fatty acid methyl esters and poliethylenglicol, in this way, they have avoided the problems derived from the use of homogenous catalysts as for exemple the reactors corrosion, the catalyst neutralization after reaction and the impossibility to be reused. The resulting esters are interesting by their surfactants properties, being able to be used even, in the food industry by the absence of toxicity.

A new synthetic route for the production of Nabumetone drug, an anti-inflammatory non steroidal, have been described. This new method combines two reactions in a cascade process: aldolic condensation and hydrogenation, using trifunctional catalytic system with acid, basic and metal centers. In this way is possible to obtain a yield of 98% after 1h of reaction.

Finally, the synthesis raspberry fragrance, has also been obtained by means of an alternative synthesis. This consists of the one pot reaction of Heck

coupling followed by a hydrogenation using as catalyst Pd supported on different metallic oxides.