



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
INSTITUTO MIXTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
(UPV-CSIC)



TRABAJO FIN DE MÁSTER
QUÍMICA SOSTENIBLE

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIPERIDONA ANÁLOGOS
A LA CURCUMINA CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA
MEDIANTE CATÁLISIS HETEROGÉNEA**

Autor:

Oscar Enrique Calles Primera

Directoras de Tesis:

Dra. Sara Iborra Chornet

Dra. María José Climent Olmedo

Valencia, 2012

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	
1.1 Industria de la Química Fina	6
1.1.1 Características de la industria de la Química Fina	7
1.1.2 Uso de catalizadores en Química Fina	9
1.2 Sostenibilidad y Química Verde	9
1.3 Familia de compuestos α,α' -Bis(benciliden)cicloalcanonas y sus análogos	12
1.3.1 Aplicaciones farmacéuticas e industriales	12
1.3.2 Reacción de condensación aldólica cruzada Claisen-Schmidt	16
1.3.3 Síntesis por catálisis homogénea	17
1.3.4 Síntesis por catálisis heterogénea	20
1.4 Catalizadores básicos heterogéneos	22
1.4.1 Hidrotalcita e hidrotalcita calcinada (óxidos mixtos)	22
1.4.2 Hidrotalcita rehidratada	24
1.4.3 Óxidos metálicos	25
1.5 Catalizadores ácidos heterogéneos	26
1.5.1 Zeolitas y zeotipos	26
1.5.2 Zeolitas deslaminadas	28
1.5.3 Materiales mesoporosos ordenados	29
2. Objetivos	32
3. Parte experimental	34
3.1. Reactivos	35
3.1.1 Gases	35
3.1.2 Disolventes	35
3.1.3 Reactivos	35
3.1.4 Patrón de cromatografía	35
3.2 Preparación de catalizadores	35
3.2.1 Síntesis de hidrotalcita y óxidos mixtos	38
3.3 Técnicas de caracterización	38

3.3.1	Cromatografía de gases (CG)	38
3.3.2	Espectroscopía de masas (CG-MS)	40
3.3.3	Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	42
3.3.4	Análisis Textural	44
3.3.5	Análisis Químico	45
3.4	Procedimiento experimental	45
3.4.1	Descripción de un experimento general	45
3.4.2	Cálculo de resultados	46
4.	Resultados y discusión	48
4.1	Reacción de condensación aldólica cruzada Claisen-Schmidt	49
4.1.1	Mecanismo de la reacción catalizada por bases	49
4.2	Estudio de la reacción de síntesis de compuestos α,α' -Bis(benciliden)piperidin-4-onas utilizando diferentes catalizadores heterogéneos	51
4.2.1	Influencia del tipo de catalizador	52
4.2.2	Influencia de la concentración de catalizador	56
4.2.3	Cálculo de la Energía de Activación (EA) de la reacción	58
4.2.4	Influencia de grupos funcionales sustituyentes	60
4.2.5	Influencia de la estructura de la cicloalcanona	62
4.2.6	Estudio de la regeneración y reusos del catalizador	64
4.2.7	Comparación del Factor E entre los procesos homogéneo y heterogéneo	66
5.	Conclusiones	67
6.	Bibliografía	69
7.	Apéndice	72

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.

Quiero agradecer a mis directoras de esta tesis, las doctoras Sara Iborra y María José Climent por el conocimiento que me han transmitido, por la confianza que me brindaron para desarrollar este trabajo de investigación, y por el apoyo constante y grato que siempre recibí durante la realización del proyecto.

También agradezco a mis compañeros de laboratorio Pablo, Carmen, Sara, Laura y Karen por todos sus consejos incondicionales, y las indicaciones que me dieron cada día para mejorar mi desempeño en el laboratorio. ¡Son un excelente equipo de trabajo!

Gracias María Eugenia y María Virginia por estar siempre presente apoyándome, con cariño e interés constante en el avance de mi trabajo, muchas gracias por compartir conmigo los días buenos y los no tan buenos en estos meses de intenso trabajo.

Esta tesis está dedicada especialmente a mis padres, sin su apoyo difícilmente hubiera alcanzado esta meta, les agradezco inmensamente su motivación constante para dar y hacer lo mejor posible siempre, para ayudarme a mantener la fé y seguir el duro camino que conduce al éxito. Gracias por todo.

Capítulo 1

Introducción

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. INDUSTRIA DE LA QUÍMICA FINA.

Actualmente la tendencia de la industria química está dirigida a producir compuestos funcionalmente más complejos para aplicaciones diversas muy específicas, lo cual se traduce en un alto valor comercial añadido. Entre ellos se pueden mencionar intermediarios sintéticos de uso importante en las industrias farmacéuticas, de aditivos alimentarios, de cosméticos y elaboración de perfumes. Un alto número de estos compuestos se obtienen mediante reacciones orgánicas en fase líquida, que utilizan en algunos casos catalizadores homogéneos ácidos y sales de ácidos¹. La mayoría de estos procesos, que se conocen como procesos de Química Fina, utilizan todavía cantidades estequiométricas de metales de transición como por ejemplo permanganato de potasio (KMnO_4), también bases y sales metálicas utilizadas en procesos de oxidación, generando una importante cantidad de subproductos con los consiguientes problemas de recuperación del producto final, y de tratamiento de los residuos.

Las industrias de química fina y en especial la farmacéutica son las que generan, comparativamente, una mayor cantidad de residuos (Kg de subproductos por kilogramo de producto final obtenido), es decir presentan un alto Factor E, esto se debe a los bajos rendimientos obtenidos a través de las múltiples etapas de síntesis, y principalmente al uso en exceso de reactivos, así como también a las etapas de neutralización necesarias para aislar el producto deseado.

Las nuevas directrices de la Química Verde, en donde se plantea la minimización en el uso y generación de sustancias peligrosas y las limitaciones crecientes por las normativas medioambientales actuales de los países, constituyen las bases que promueven la sustitución de los procesos industriales clásicos, en especial los contaminantes y aquellos que utilizan cantidades estequiométricas de reactivos inorgánicos, por métodos catalíticos alternativos, más favorables, que conduzcan a una reducción en el Factor E, e incrementen la eficiencia global del proceso. Estos cambios tienen a su vez el reto de mantener o incluso mejorar la viabilidad económica de los procesos nuevos que se pretenden implementar, por lo tanto, el balance que se plantea es desarrollar nuevas rutas de síntesis de compuestos químicos y hacer los procesos más

seguros para el medioambiente, al mismo tiempo que se logra una rentabilidad económica satisfactoria, que es en principio una de las razones más importantes para lograr establecer una nueva tecnología a escala comercial.

1.1.1 Características de la industria de la Química Fina.

Los productos de química fina difieren ampliamente de aquellos producidos industrialmente a gran escala, no sólo en sus precios en el mercado o en el nivel de producción, sino también en los tiempos de vida medios en el mercado que suelen ser relativamente cortos (entre 10 y 20 años) para los primeros, mientras que los productos a gran escala presentan una media del tiempo de vida entre 20 y 50 años². 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, siempre y cuando la materia prima y la tecnología del proceso no aumenten en exceso el precio del producto final (tabla 1.1).

	Productos de Química fina	Productos a Gran Escala
Producción anual (Ton)	$10^2 - 10^4$	$10^4 - 10^6$
Precio (\$/Kg)	10 – 100	1 – 10
Tiempo de I+D (años)	0 – 6	5 -10
Ganancia (Millón USD)	1 – 100	50 – 500

Tabla 1.1. Comparación entre productos de química fina y a gran escala.

En la química fina son más comunes las reacciones en fase líquida y a temperaturas moderadas, debido a la limitada estabilidad térmica de los compuestos orgánicos que se sintetizan, moléculas orgánicas complejas y constituidas por varios grupos funcionales. En los procesos de manufactura se requiere en cada etapa una alta quimio, regio, e incluso estereoselectividad, y son factores a considerar en la selección de un proceso de producción. Sin embargo, también se pueden llevar a cabo eficientemente reacciones en fase gaseosa. A diferencia de los productos en gran escala que utilizan procesos continuos para un único producto, los procesos en química fina suelen ser discontinuos o por lotes y de tipo multi-propósito, lo cual otorga a esta industria una gran versatilidad y ventajas competitivas. Es importante no sólo considerar la cantidad de subproductos que se generan, 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 son exigentes en relación al vertido de efluentes y residuos

sólidos, transporte, almacenamiento y uso de reactivos peligrosos y nocivos para el hombre y el medioambiente. Es por esto que se utiliza un cociente medio-ambiental (EQ) (ecuación 1.1), en muchos casos traducido como ECU³, que viene dado por el Factor E multiplicado por un valor arbitrario Q que mide la agresividad del producto hacia el medioambiente. En consecuencia, el uso estequiométrico de reactivos y catalizadores que poseen una alta toxicidad y que son ecológicamente indeseables es cada vez más restrictivo, reactivos utilizados frecuentemente como hidróxido de sodio (NaOH) e hidróxido de potasio (KOH), están siendo sustituidos por otros alternativos. De esta manera, los sólidos básicos se convierten en una opción frente a las bases convencionales, con las ventajas de su facilidad de operación y la posibilidad de reutilización, lo cual ofrece grandes beneficios económicos.

Asimismo, la selección del disolvente en este tipo de procesos adquiere relevancia, puesto que en razón de su toxicidad o dificultades de manipulación, disolventes de uso corriente en reacciones de química orgánica, como por ejemplo éter, benceno, o compuestos halogenados, no son recomendables. En este caso, la mejor opción sería no utilizar disolvente, con las ventajas económicas que esto implica, relacionadas con la disminución de volumen del reactor necesario, la disminución de los costes de neutralización y disposición final de efluentes y los costes de los disolventes. Si se requiere el uso de un disolvente pueden evaluarse alternativas más limpias como agua (a alta temperatura empleando microondas, por ejemplo), líquidos iónicos, CO₂ en condiciones supercríticas, u otros medios como surfactantes⁴. Sin embargo, muchos catalizadores sufren desactivación irreversible en presencia de agua, e incluso puede ocurrir que el agua sea un producto de la reacción y desplace el equilibrio hacia la formación de los reactivos, o se produzca una inhibición total de la actividad catalítica. Una solución en estos casos es la aplicación de catalizadores o sistemas eficaces en reacciones que ocurren en sistemas bifásicos agua/orgánico, como por ejemplo los peroxotungstosfosfatos (HPA's), los procesos biocatalíticos que utilizan enzimas en medio acuoso, o los catalizadores biomiméticos, que imitan el comportamiento de las enzimas, como los complejos de Mn, Fe o Ru pentacoordinados que simulan la acción de la Citocromo P-450, y son empleados en diversas reacciones de oxidación en fase acuosa en presencia de peróxidos⁵.

Ecuación 1.1.

$$EQ = (kg \text{ residuo} / kg \text{ producto}) * Q \text{ (grado de agresividad hacia el medioambiente)}$$

1.1.2 Uso de catalizadores en Química Fina.

Aún cuando el uso de catalizadores en la química fina alcanza tan solo un 15% de los procesos, la aplicación de catalizadores sólidos es creciente y está cada vez más extendida. Se trabaja en la sustitución de métodos sintéticos convencionales que utilizan catalizadores en cantidades estequiométricas, aún así, estos siguen siendo notoriamente superiores en cantidad de catalizador consumido en los procesos a gran escala.

Una de las características principales de los procesos de química fina, y en particular de los procesos de oxidación catalíticos, como ya se ha mencionado es que las reacciones se llevan a cabo en fase líquida. El uso de catalizadores homogéneos tiende a sustituirse, cuando es posible, por catalizadores sólidos lo que facilita el manejo, la recuperación y la regeneración del catalizador, con evidentes ventajas económicas y medioambientales. Los estudios dirigidos a la búsqueda y optimización de catalizadores sólidos altamente selectivos son de especial relevancia e interés en el campo de la catálisis.

1.2 SOSTENIBILIDAD Y QUÍMICA VERDE.

La sostenibilidad es cada vez más un asunto importante en el amplio contexto que tiene que ver con la población, salud, medioambiente, energía, tecnología, recursos renovables, y en las ciencias, como una parte integral del campo rápidamente emergente llamado Química Verde^{6,7}. Este es un campo multidisciplinario que requiere del estudio integrado de las ciencias, tales como la química, biológica y física, así como muchos aspectos de ingeniería. Los doce principios de la Química Verde definidos por Anastas y Warner, aceptados internacionalmente, cubren temas complejos incluyendo minimización de los residuos, reducción en el uso de energía, uso de fuentes renovables en lugar de aquellas que agotan los recursos naturales como hidrocarburos, carbón y gas natural. En las ciencias químicas existe una necesidad creciente de desarrollar nuevas rutas sintéticas benignas, con alto rendimiento de la reacción, y que exhiban alta eficiencia atómica (EA) (ecuación 1.2), por lo tanto, un reducido número de pasos sintéticos y sin generación de desechos, se consideran seguros, y aceptables desde el punto de vista medioambiental⁷. El surgimiento de la Química Verde ha resultado en un cambio de paradigma en la forma en la que químicos desarrollan procesos y productos.

Ecuación 1.2.

$$EA (\%) = (PM \text{ del producto deseado} / \sum PM \text{ de todos los reactivos}) * 100$$

El diseño de nuevos productos químicos y de procesos medioambientalmente más favorables debe estar basado en los 12 principios de la Química Sostenible que se refieren a:

1. Es mejor prevenir la formación de residuos que tratar de eliminarlos luego de su formación.
2. Los métodos de síntesis deben ser diseñados para conseguir la máxima incorporación en el producto final de todas las materias usadas en el proceso, es decir, logrará una alta eficiencia atómica.
3. Cuando sea posible, se deben diseñar metodologías de síntesis para el uso y la generación de sustancias con mínima toxicidad humana y ambiental.
4. Se deben diseñar productos químicos que, preservando la eficacia de su función, presenten una baja toxicidad.
5. Las sustancias químicas auxiliares (disolventes, agentes de separación, y otros) deben resultar innecesarias en lo posible y, cuanto menos deben ser inocuas.
6. Las necesidades energéticas deben ser consideradas en relación a sus impactos ambientales y económicos, y de ser posible minimizadas. Los métodos sintéticos deben ser llevados a término a temperatura y presión ambiente.
7. Las materias de partida deben ser renovables y no extinguidas, en la medida que esto resulte viable técnica y económicamente.
8. La formación innecesaria de derivados (bloqueo de grupos, protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos) debe ser evitada en cuanto sea posible.
9. Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son mejores que los estequiométricos.

10. Los productos químicos han de ser diseñados de manera que, al final de su función, no persistan en el ambiente, sino que se fragmenten en productos de degradación inertes.

11. Se deben desarrollar las metodologías analíticas que permitan el monitoreo a tiempo real durante el proceso y el control previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. Las sustancias y las formas de su uso en un proceso químico, deben ser elegidas de manera que resulte mínima la posibilidad de accidentes.

Eliminar el empleo de disolventes orgánicos en la síntesis química es importante en el camino hacia las tecnologías químicas sostenibles. Los disolventes orgánicos están en lo alto de la lista de sustancias tóxicas, son compuestos perjudiciales por el contenido de compuestos volátiles y debido a la gran cantidad usada en la industria⁴. Una alternativa es reemplazarlos por medios más limpios como líquidos iónicos (LI), CO₂ líquido y supercrítico, agua, polietileno y propilenglicol, por ejemplo, otra opción es no usar disolvente para la reacción, aún cuando para el escalado de la reacción a nivel industrial pueda que se requiera, para mejorar las condiciones de transferencia y disipación de calor en el reactor. La selección de una reacción libre de disolvente o de un medio de reacción no-orgánico depende de varios aspectos, incluyendo, selectividad, estereoquímica, rendimiento, generación de desechos, viscosidad, facilidad de reciclaje, uso de energía, facilidad de separación de los productos, reacciones competitivas y el calor de reacción.

Cave y colaboradores han publicado las ventajas en la aplicación de reacciones libres de disolventes, comparativamente al uso de disolventes orgánicos u otro medio de reacción, las cuales se indican a continuación:

- No hay disolvente o medio que recuperar, purificar y reciclar.
- Los compuestos formados están a menudo suficientemente puros para evitar las etapas de purificación utilizando cromatografía, y en algunos casos la necesidad de recristalización.
- Las reacciones secuenciales sin disolventes son posibles, en sistemas de alto rendimiento de producto.
- Las reacciones pueden ser rápidas, usualmente se alcanza la terminación en varios minutos.

- A menudo no se requiere el uso de equipos especializados.
- Menos consumo de energía.
- Se puede prescindir de utilizar sales pre-formadas y complejos metal-metaloides.
- Se puede evitar la protección desprotección de grupos funcionales.
- Se requiere menos desembolso de capital para equipos e instalación de un proceso industrial.
- Se logra una reducción considerable en el volumen del reactor requerido y un ahorro en el coste de procesamiento, las reacciones libres de disolventes no sólo son ambientalmente más seguras y benignas, sino que además son económicamente más viables.

Las objeciones en llevar a cabo reacciones sin disolvente vienen dadas por la posibilidad de formarse *puntos calientes* (si no se logra una buena homogeneización), reacciones en cadena, y las dificultades en el manejo de materiales sólidos o muy viscosos, sin embargo, estas dificultades pueden ser superadas mediante el diseño y desarrollo de nuevas tecnologías en ingeniería de reactores⁸. Claramente la medición del calor de reacción así como su efectiva disipación en los sistemas sin disolventes son aspectos importantes.

Históricamente la síntesis orgánica se ha llevado a cabo con disolventes orgánicos incluso en ausencia de una razón aparente para hacerlo, en el camino hacia la sostenibilidad tecnológica, el tema actual es hacerla a través de reacciones sin disolventes, o utilizar medios de reacciones alternativos más benignos, o una combinación de ambos en la síntesis multi-pasos.

1.3. FAMILIA DE COMPUESTOS α,α' -BIS(BENCILIDEN)CICLOALCANONAS Y SUS ANÁLOGOS.

1.3.1 Aplicaciones farmacéuticas e industriales.

Los compuestos de la serie α,α' -Bis(benciliden)cicloalcanonas (BBC) son químicamente análogos sintéticos de la Curcumina (E,E)-1,7-Bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, la cual es un pigmento natural amarillo que se obtiene de los tallos de la planta *Curcuma longa Linn*, y una de las especies más utilizadas en las prácticas culinarias de la India. Es un fitoquímico seguro, se considera que no tiene propiedades tóxicas, genotóxica y teratogénica. Existen estudios que indican que la Curcumina tiene propiedades químicas que previenen el cáncer. Diversas investigaciones

in vitro y estudios preclínicos han demostrado su inmenso potencial en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, su aplicación clínica es limitada debido a su baja solubilidad en el agua, metabolismo rápido, que resulta en una rápida eliminación sistémica, y baja biodisponibilidad, debido a su inestabilidad en ambientes biológicos e inadecuada absorción, lo que conlleva a que se requieran altas dosis para lograr una concentración significativa a nivel molecular⁹. Trabajos de investigación recientes han demostrado que la presencia de la β -dicetona central en la estructura química de la Curcumina puede contribuir a su rápido metabolismo *in vivo*.

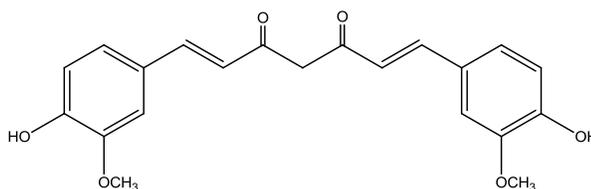
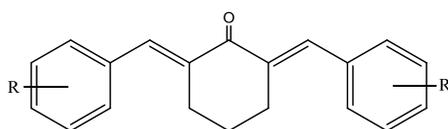
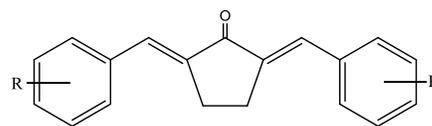


Figura 1.1 Estructura química de la Curcumina.

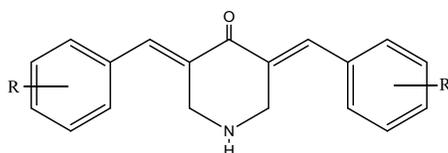
Por todas estas razones, y con el objeto de mejorar el espectro de actividad así como también para modificar sus propiedades farmacológicas, han sido sintetizados varios compuestos relacionados estructuralmente con la Curcumina y evaluados como agentes anti-proliferativos de líneas celulares cancerígenas. En un intento por mejorar la baja farmacocinética de la Curcumina, se han reportado una serie de análogos que contienen un centro monocarbonilo incorporado en una cicloalcanona. Entre las más estudiadas son las que se ha modificado el grupo β -dicetona en la estructura de la Curcumina por la 4-Piperidona.



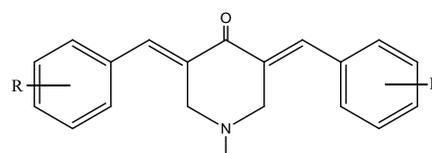
3,5-Bis(benciliden)ciclohexanona



3,5-Bis(benciliden)ciclopentanona



3,5-Bis(benciliden)-4-piperidona

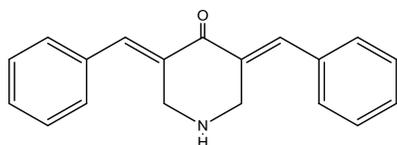


3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona

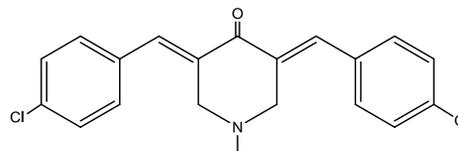
Figura 1.2. Análogos sintéticos de la Curcumina.

Así, se han publicado numerosos compuestos derivados de la piperidona que tienen actividad antineoplásica, poseen un valor submicromolar IC_{50} (máxima concentración inhibitoria media, es una medida de la eficacia de un compuesto en una función inhibidora biológica o bioquímica) y un valor submicromolar CC_{50} (concentración citotóxica media frente a células tumorales), y presentan una toxicidad selectiva frente al cáncer de colon y células leucémicas¹⁵.

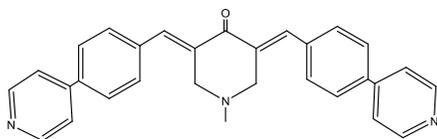
Por otra parte, estudios del grado de degradación *in vivo* han demostrado que los análogos de la ciclohexanona han mejorado la estabilidad y actividad comparada con la Curcumina¹¹. En la figura 1.3 se muestran algunos derivados de interés farmacológico.



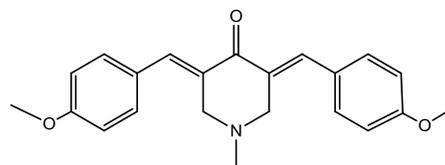
3,5-Bis(benciliden)piperidin-4-ona
Citotóxico contra la leucemia linfocítica¹⁵



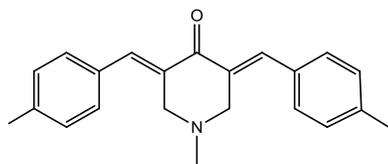
3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona
Antiviral (antivirus del Herpes HSV-1)¹⁴



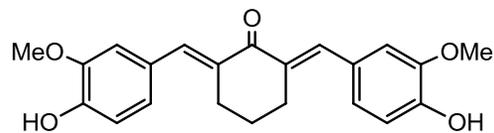
3,5-Bis((4-piridil)benciliden)-1-metil-4-piperidona
Antiviral moderado (anti-virus de la Inmunodeficiencia Humana HIV-1)¹⁴



3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona
Antitumoral¹⁴



3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona
Antitumoral¹⁴



2,6-Bis((3-metoxi-4-hidroxifenil)metilen)ciclohexanona (BMHPC)
Inhibidor de la proliferación de las células involucradas en el cáncer de mama⁵⁹

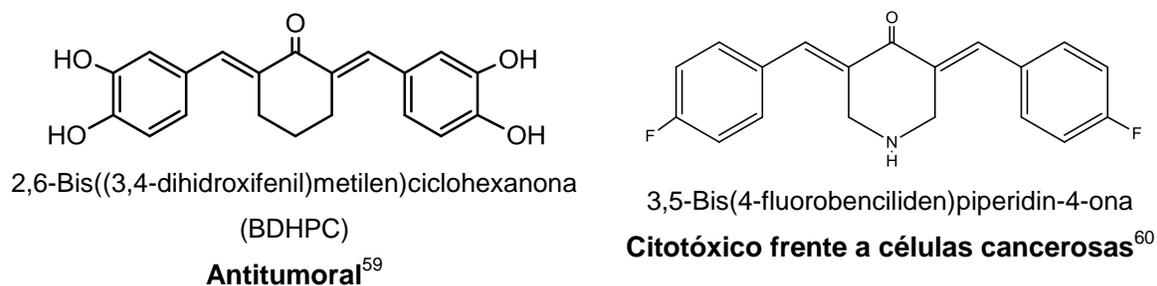


Figura 1.3. Estructuras químicas de compuestos de interés farmacológico.

Los compuestos de la serie α,α' -Bis(benciliden)piperidin-4-onas (BBP), las cuales combinan en su estructura un grupo amino, se ha probado que son activas por ejemplo contra el virus-1 del Herpes (HSV-1), moderadamente al virus-1 de Inmunodeficiencia Humano (HIV-1), y un amplio espectro de actividad antitumoral^{13,14}. La actividad citotóxica de los compuestos BBP y su selectividad hacia las líneas celulares de leucemia ha sido estudiada por Dimmock y colaboradores¹².

Desde que se encontró que los análogos de la Curcumina son uno de los principales puntos de partida para producir ventajosos compuestos anti-cancerígenos, muchos grupos de investigación alrededor del mundo trabajan activamente en este tema.

La emergente quimio resistencia, la toxicidad mórbida y la ineficacia general de los fármacos actuales, requieren del desarrollo de nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción y selectividad sobre las células cancerígenas. Por ello, los hallazgos recientes de los compuestos análogos de la Curcumina que tienen actividad supresora de tumores en una variedad de cánceres es un campo de investigación muy activo^{16,17}.

La serie de compuestos BBC tienen adicionalmente otras aplicaciones, como son para la producción de polímeros, cristales con propiedades ópticas no lineales, y tintes, así como también para la síntesis de numerosos sistemas condensados basados en hidracina, tioureas, cianoacetamina, derivados de guanidina, y muchos otros compuestos¹⁸.

1.3.2 Reacción de condensación aldólica cruzada Claisen-Schmidt.

La reacción de Claisen-Schmidt es un tipo de condensación aldólica cruzada, muy utilizada en síntesis orgánica, por llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono.

Es una de las reacciones de aldehídos y cetonas más clásicas y aplicadas industrialmente. Se fundamenta en la presencia de hidrógenos ácidos en el carbono en alfa (α) al grupo carbonilo, debido al efecto de resonancia del enolato formado. La nucleofilicidad del carbanión generado junto a la electrofilicidad del carbono carbonílico, permite que ocurra la unión entre dos núcleos de carbono y se produzca la reacción de condensación de dos moléculas de cetona, o de aldehído (alifáticos o cíclicos) para generar un producto hidroxicarbonilo conocido como aldol.

Este tipo de condensación no es exclusiva de aldehídos y cetonas presentándose también en los ésteres cuya función carbonilo es un electrófilo aún más eficiente por el efecto inductivo electro atrayente de los núcleos de oxígeno. En el caso de los ésteres el producto no es un aldol sino un compuesto β -cetoéster, debido a que en el proceso de condensación ocurre la eliminación de un grupo alcoxi (RO-)¹⁹.

En la síntesis de BBP el aldehído aromático reacciona con una cetona para dar lugar a las cetonas α , β - insaturadas. Como el aldehído aromático (benzaldehído) no tiene hidrógenos ácidos en posición alfa, no puede actuar como el componente nucleofílico, al ser incapaz de enolizarse y por ello tampoco puede autocondensarse, pero reacciona fácilmente con la cetona presente. La deshidratación final es usualmente favorable ya que la enona resultante está conjugada con el anillo aromático²⁰.

La condensación aldólica cruzada es la aproximación sintética general que da origen a los compuestos de la serie BBC y entre ellos a los derivados α, α' -Bis(benciliden)N-alkuil-piperidin-4-onas. En estos compuestos el grupo enolato de la cetona cíclica ataca al grupo carbonilo del aldehído aromático correspondiente, en presencia de catalizadores básicos fuertes como (NaOH/EtOH) o ácidos próticos (HCl(g)/AcOH)²¹, etc. Sin embargo, en otros casos, donde los sustratos iniciales contienen sustituyentes básicos o ácidos como CN, P(O), (OR)₂, COOR, la aplicación de las condiciones mencionadas podría ser inadecuada. La reacción generalmente se lleva a cabo con una relación molar de (1:2), un mol de cetona cíclica con dos del aldehído aromático.

Ecuación 1.3

Reacción: $2 A + B \rightarrow C \rightarrow D$

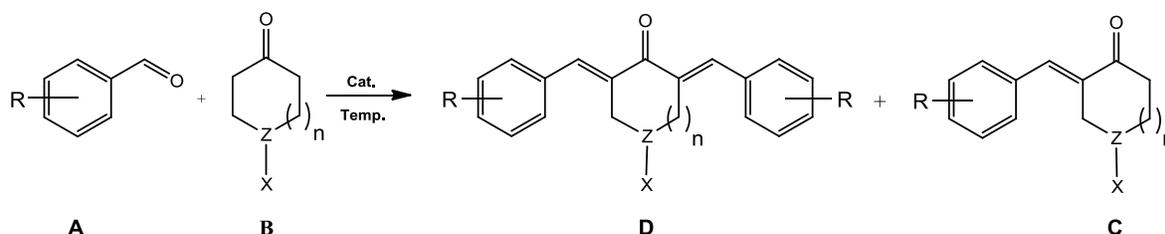


Figura 1.4. Reacción de condensación aldólica cruzada entre un benzaldehído sustituido y una cetona cíclica.

Durante la reacción (figura 1.4), generalmente mediante un catalizador básico, un equivalente del aldehído aromático (A) reacciona con la cetona cíclica (B) para producir el compuesto (C), resultante de la mono-adición (producto intermedio). Este a su vez reacciona con otro equivalente del aldehído aromático, en la posición del hidrógeno ácido remanente de (C) para generar el producto final deseado, el compuesto disustituido de la serie BBC (D). El compuesto intermedio (C) desaparece a medida que transcurre la reacción, incrementándose el rendimiento hacia el producto final (D). El mecanismo detallado de esta reacción se explica en el capítulo 4 de este trabajo.

1.3.3 Síntesis por catálisis homogénea.

En la síntesis de BBC el catalizador básico convencional que se ha utilizado es el hidróxido de sodio (NaOH) en solución acuosa (10 – 25% w/v), con etanol (EtOH) como disolvente (solución al 40% v/v), llegando a obtener rendimientos de 93% en 8 horas de reacción a temperatura de reflujo del etanol²².

Los problemas de este método radican en que se emplea NaOH, que es un compuesto corrosivo, puede causar irritación con pequeñas exposiciones si es inhalado, es peligroso para la piel y puede causar daños y quemaduras en los ojos. El NaOH aún a bajas concentraciones ocasiona problemas de corrosión en los reactores y equipos asociados. Los costes de tratamiento de los efluentes son considerables en esta reacción, dado que requieren tratamiento de neutralización, otra desventaja es que para esto se emplea HCl que es un producto muy corrosivo, con pH muy ácido, que puede producir quemaduras al contacto con la piel, y otros efectos adversos en el cuerpo. El manejo y almacenamiento de este producto químico es especial aún en las concentraciones en las

que se encuentra disponible en los laboratorios. El etanol utilizado como disolvente es poco peligroso para la salud, su peligro está asociado a que puede ser inflamable a 37°C, de acuerdo a la norma NFPA 704, de la Asociación Nacional de Protección contra el Fuego.

También se han utilizado otro tipo de sistemas catalíticos homogéneos, como son catalizadores de acetato de sodio y acetato de amonio en ácido acético (AcOH). En este caso, las reacciones se llevan a cabo a 120°C, los rendimientos se ubican en 93% cuando se emplea el acetato de sodio y 95% para el acetato de amonio en un tiempo de 8 horas, similares en actividad si se compara con el NaOH/EtOH. El acetato de amonio es un producto que figura en la lista de materiales peligrosos, es irritante a las vías respiratorias, capaz de producir quemaduras, por lo que este método aún cuando produce buenos resultados, desde el punto de vista de la sostenibilidad no es el más idóneo. En comparación al sistema anterior se requiere una mayor temperatura para lograr rendimientos equivalentes, por lo que se consumirá más energía empleando este método.

Catalizador	Tiempo	Rendimiento (%)
NaOH (20%mol), r.t, EtOH	24 h	40
NaOH (20%mol), r.t, EtOH	96 h	60
NaOH (20%mol), reflujo, EtOH	8 h	93
NaOAc (20%mol), AcOH, 120°C	8 h	93
NH ₄ OAc (4%mol), AcOH, 120°C	8 h	95
NaOH-polvo (20%mol)	5 min	98
KOH-polvo (20%mol)	5 min	85

Tabla 1.2. Rendimiento de 3,5-Bis(benciliden)ciclohexanona con diferentes catalizadores homogéneos²².

Dentro de la catálisis ácida además del uso de ácidos de Brønsted se han utilizado sistemas basados en ácidos de Lewis. En éstos, a diferencia del uso de catálisis homogénea básica, los rendimientos obtenidos si dependerán de la naturaleza del aldehído¹⁹. Existen tres sistemas de este tipo efectivos para la reacción de condensación aldólica de derivados de N-alkil y NH-piperidin-4-onas con aldehídos aromáticos sustituidos para la obtención de 3,5-bis (benciliden)N-alkil-piperidin-4-onas, los cuales

son perclorato de litio (LiClO_4) y bromuro de magnesio (MgBr_2) en presencia de una amina terciaria, y el complejo de éter dietílico trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)¹⁹.

La reacción de condensación aldólica catalizada por ácidos de Lewis tienen rendimientos más bajos comparados con el catalizador básico de NaOH(ac) , el rendimiento más alto (86%) se obtiene transcurridas 14 horas de reacción, en general, estos catalizadores son menos activos. Al igual que los sistemas mencionados anteriormente es una desventaja la gran dificultad en recuperar los catalizadores, en muchos casos no es posible. Las reacciones con los sistemas catalíticos de LiClO_4 y MgBr_2 requieren enfriamiento a 20°C , que representa costes asociados a refrigeración del sistema. La reacción llevada a cabo con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ necesita un calentamiento moderado y tiene la desventaja que emplea acetonitrilo como disolvente. El acetonitrilo tiene una toxicidad moderada, los casos de envenenamiento por exposición al acetonitrilo son muy raros pero conocidos y pueden darse por inhalación o absorción de la piel.

Sistema catalítico	Disolvente	Tiempo	Rendimiento	Reacción preferente
LiClO_4 (1 equiv.)/ TMSNEt_2 (2 equiv.)	No	2-4 h	54-60%	Aldehídos aromáticos con N-alkilpiperidin-4-onas
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 equiv.)/ Et_3N (2 equiv.)	MeOH	10-14 h	81-86%	Aldehídos aromáticos con N-alkilpiperidin-4-onas
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 equiv.)	MeCN	6-9 h	59-67% ^a	NH- y N-(ω -fosforilalquil) piperidin-4-onas

a) Reacción a 80°C .

Tabla 1.3. Condensación de N-metil-4-piperidona con benzaldehídos sustituidos en presencia de diferentes ácidos de Lewis a 20°C ²¹.

Dentro de la catálisis homogénea se puede destacar a los líquidos iónicos como una alternativa ambientalmente más sostenible en la síntesis orgánica, específicamente en la síntesis del compuesto 3,5-bis(benciliden)ciclohexanona. Así, en un estudio de Song y colaboradores se ha utilizado un líquido iónico amino-funcionalizado como disolvente y catalizador, 1-aminoetil-3-metil-tetrafluoroborato ($[\text{2-aemin}] [\text{BF}_4]$), con el cual se ha obtenido un alto rendimiento de 92% de producto aislado en 4 horas de reacción²³.

Adicionalmente se ha evaluado la recuperación del catalizador, para reutilizarlo por lo menos tres veces.

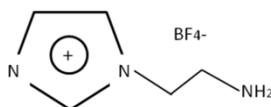


Figura 1.5. Líquido iónico ([2-aemin] [BF4]).

El hecho de que esta reacción sea catalizada mediante un ácido o base fuerte usualmente induce reacciones secundarias y lleva a que el producto de interés tenga bajos rendimientos. Es por esto que en los últimos años se han desarrollado nuevos métodos de síntesis tanto dentro del área de catálisis homogénea como heterogénea.

En catálisis homogénea se han desarrollado sistemas catalíticos básicos, ácidos (con y sin disolvente) y de líquidos iónicos obteniendo altos rendimientos, sin embargo, la síntesis clásica con NaOH sigue siendo la más utilizada.

1.3.5 Síntesis por catálisis heterogénea.

El reemplazo de catalizadores líquidos básicos y ácidos convencionales por catalizadores sólidos reusables, ambientalmente benignos, es un área de interés creciente.

Un material sólido ideal para las aplicaciones industriales debe ser capaz de reciclarse. Es deseable encontrar catalizadores sólidos básicos que puedan sustituir las bases líquidas, y mostrar las ventajas de la catálisis heterogénea, por ejemplo, fácil separación de los productos, disminución de la corrosión de los reactores, eliminación de la etapa de neutralización del catalizador, ausencia de vertidos contaminantes y la regeneración del catalizador⁵⁷.

En la síntesis de la familia de compuestos que abarca este trabajo se han utilizado una variedad de catalizadores heterogéneos, incluso se ha llegado a aplicar resinas fuertemente ácidas de intercambio catiónico en etanol (EtOH) con rendimientos de 80-92% en 2-6 horas, para la síntesis de BBC. En la tabla 1.4 se resumen los catalizadores heterogéneos que han sido utilizados en estas reacciones.

Tabla 1.4. Comparación de rendimientos a producto final de diferentes catalizadores heterogéneos.

Reactivo (A)	Reactivo (B)	Producto final (D)	Sistema Catalítico	Disolv.	Temp. [°C]	Tiempo [h]	Rend. [%]	Fuente
4-Fluoro benzaldehído	N-Metil-4-piperidona	3,5-Bis(4-fluorobenciliden)-1-metil-4-piperidona	H ₂ SO ₄ / SiO ₂ (6 equiv.) ^a	No	20	4	5 (12) ^b	[21]
4-Fluoro benzaldehído	N-Metil-4-piperidona	3,5-Bis(4-fluorobenciliden)-1-metil-4-piperidona	H ₂ SO ₄ / SiO ₂ (6 equiv.) ^a	No	20	58	55	[21]
Benzaldehído (2.0 mmol)	Ciclopentanona (1.0 mmol)	2,6-Bis(benciliden) ciclopentanona	SiO ₂ -OK (100mg)	EtOH a reflujo	78	3,5	89 ^c	[24]
Benzaldehído (2.0 mmol)	Ciclohexanona (1.0 mmol)	2,6-Bis(benciliden) ciclohexanona	SiO ₂ -OK (100mg)	EtOH a reflujo	78	3	87 ^c	
Benzaldehído (2.0 mmol)	Ciclohexanona (1.0 mmol)	2,6-Bis(benciliden) ciclohexanona	Carbono ácido (CH _{0.35} O _{0.35} S _{0.14}) (0,75gr)	No	70	1,4	90 ^b	[20]
		α,α'-Bis(benciliden) cicloalcanonas	Cobre (II) Trifluoro-acetato	No	90	6	77-99	[25]
		α,α'-Bis(benciliden) cicloalcanonas	Cu(OTf) ₂	No	80	6-12	86-96	[26]
		α,α'-Bis(benciliden) cicloalcanonas	SiO ₂ -R-SO ₃ H	No	90	1-2	75-93	[27]
		α,α'-Bis(benciliden) cicloalcanonas	KF/Al ₂ O ₃	No	35-40	0,5 -2,5	60-96	[28]
		α,α'-Bis(benciliden) cicloalcanonas	p-TSA	No	80	5-20 min	75-98	[29]

a) p/p Relativo a N-Metil-4-piperidona.

b) Rendimiento del producto aislado (el rendimiento de acuerdo a los datos de la espectroscopia F-NMR se indica entre paréntesis).

c) Rendimiento de producto aislado, basado en la cicloalcanona.

La reacción de condensación aldólica cruzada mediante sólidos es muy eficiente atómicamente y altamente quimioselectiva. Otra ventaja es la estabilidad de la mezcla de reacción la cual puede ser almacenada por un largo período.

Aunque la catálisis básica sólida tiene un número importante de ventajas sobre los sistemas homogéneos comerciales (NaOH, KOH), de acuerdo a una revisión industrial

realizada por O'Dwyer sobre catálisis ácida y básica del año 2004, sólo 10 procesos de los 127 identificados fueron de catálisis sólida básica. A pesar de las variadas ventajas de utilizar catálisis heterogénea hay muy poca catálisis básica sólida actualmente en uso comercial. Esta catálisis es por lo tanto un área de la química que ofrece excelente oportunidad para ser explotada si catalizadores y procesos adecuados son identificados y desarrollados. A pesar de las ventajas mencionadas de la catálisis heterogénea, existen condiciones para esta síntesis en particular por optimizar, es necesario disminuir la cantidad de catalizador empleado, y evitar la utilización de disolventes orgánicos.

Una reacción perfectamente "verde" puede ser descrita como una en la cual: Se produce a temperatura ambiente, no requiere disolventes orgánicos, es altamente selectiva, y exhibe una alta eficiencia atómica, a la vez que no produce residuos³⁰.

1.4. CATALIZADORES BÁSICOS HETEROGÉNEOS.

1.4.1 Hidrotalcita (HT) e hidrotalcita calcinada (óxidos mixtos) (HTc).

Las Hidrotalcitas o hidróxidos de doble capa son arcillas aniónicas con la siguiente fórmula general:

$(M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2)^{x+}(A_{x/m})^{m-} \cdot nH_2O$, donde el ión divalente puede ser Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} o Ni^{2+} , y los aniones de compensación OH^- , Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , o SO_4^{2-} . Estos materiales tienen una estructura similar a la de la brucita ($Mg(OH)_2$), donde cada ión Mg^{2+} está octaédricamente rodeado por seis iones OH^- y el octaedro diferente comparte bordes para formar infinita capas. Las capas están apiladas una sobre las otras y se mantienen juntas por interacciones débiles a través de enlaces hidrógeno. Cuando cationes divalentes M^{2+} son reemplazados isomórficamente por cationes trivalentes M^{3+} con similar radio, las capas tipo brucita se cargan positivamente y la neutralidad eléctrica es alcanzada mediante aniones de compensación localizados a lo largo de las intercapas con moléculas de agua³¹. Por síntesis, el magnesio puede ser reemplazado por Zn, Fe, Co y Ni, y el Al puede ser reemplazo por Cr y Fe. Los tipos de aniones son ampliamente variables mediante síntesis o por intercambio iónico. Su estructura consiste en capas de brucita cargadas positivamente, alternadas con intercapas de carga negativa de moléculas de agua y aniones³¹.

La formación de una fase pura de hidrotalcita está favorecida por una relación molar Mg/Al en el gel de síntesis variando entre 4 y 2 ($0.2 \leq x \leq 0.33$, donde $x = \text{Al}/(\text{Al}+\text{Mg})$), aunque varios autores indican que compuestos de este tipo pueden ser preparados con $0.1 \leq x \leq 0.5$ ³². Para valores altos de x , el incremento en el número de octaedros que contienen Al conduce a la formación de $\text{Al}(\text{OH})_3$, mientras que bajo valores de x producen a la segregación de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ debido a la alta densidad de octaedros que contienen Mg en las capas tipo brucita³³.

Los materiales tipo hidrotalcita pueden ser sintetizados por diferentes métodos, el más común es la coprecipitación de soluciones diluidas de Mg^{2+} y Al^{3+} , mezclando el Al con soluciones que contienen carbonato e iones hidroxilo. La síntesis puede llevarse a cabo a pH constante o variable. Se requiere el control de parámetros experimentales como la tasa de adición de los reactivos, pH y temperatura de envejecimiento, y la concentración de los reactivos, dado la influencia que tienen en la pureza, cristalinidad, homogeneidad, y el tamaño de partícula de los sólidos producidos.

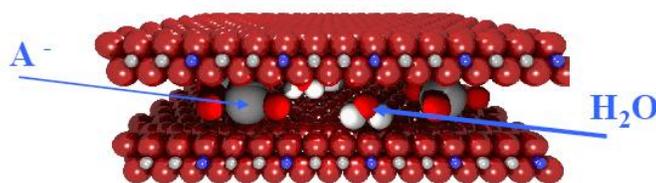


Figura. 1.6. Esquema de la estructura de la hidrotalcita.

La descomposición térmica de hidrotalcitas de Mg-Al a 723 K da lugar a óxidos mixtos cuyos patrones de difracción de rayos-x indican una estructura difusa de MgO sin fases cristalinas segregadas³⁴. Su comportamiento térmico en el rango 300-800 K está caracterizado por dos transiciones endotérmicas. La primera debajo de 473 K, es atribuida a la pérdida de moléculas de agua de la intercapa, y la segunda entre 500 y 750 K, debido a la deshidroxilación y la pérdida de los aniones compensadores de carga³⁴. Estas modificaciones estructurales están acompañadas por un incremento en el área superficial específica y convierte los materiales tipo hidrotalcita en sólidos básicos activos con centros tipo Lewis.

La actividad catalítica y selectividad de estos óxidos mixtos Mg-Al dependen de la composición química y las condiciones del tratamiento térmico usado para descomponer el precursor de hidrotalcita, siendo 723 – 800 K el rango que produce los óxidos mixtos

más activos. La relación Mg/Al óptima depende de la densidad de los sitios básicos y fuerza requerida para activar un reactivo específico. Relaciones intermedias ($Al/(Al+Mg)=0.25$) conducen a las propiedades catalíticas óptimas para varias reacciones³⁵. Corma y colaboradores estudiaron la actividad catalítica y selectividad de la hidrotalcita Mg-Al calcinada y concluyeron que estos materiales tienen sitios básicos con pKa mayor a 16.5, la mayoría en el rango de $10.7 < pKa < 13.3$ ³⁶.

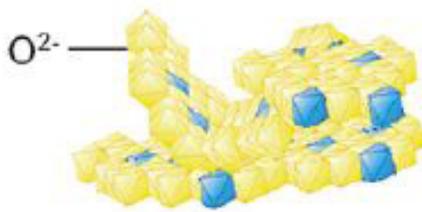


Figura. 1.7. Esquema de la estructura de la hidrotalcita calcinada.

El uso de óxidos mixtos Mg(Al)O como sustituto de bases comunes tales como hidróxidos alcalinos, amoníaco, sales de amonio, o aminas, en nuevos procesos ambientalmente más seguros puede ser ventajoso debido a su menor coste, su no-toxicidad, y sus propiedades básicas, pueden ser usados a la medida en los procesos que buscan incrementar actividad y selectividad. También pueden ser fácilmente separados y reciclados, no se forman sales contaminantes y subproductos derivados de estos materiales.

Su aplicación catalítica incluye reacciones de condensación aldólica, Knoevenagel, condensaciones Claisen Schmidt, alquilación de cetonas, isomerización de olefinas, glicerólisis de grasas, adiciones de Michael. En la mayoría de las aplicaciones catalíticas de hidrotalcitas, estas han sido utilizadas en su forma de óxidos mixtos. Hay varios reportes sobre la catálisis por hidrotalcitas con su estructura sintetizada³⁷.

1.4.2 Hidrotalcita rehidratada (HTc-R).

Como se ha mencionado la calcinación de las hidrotalcitas de Al-Mg produce óxidos mixtos, los cuales son capaces de recuperar o regenerar su estructura laminar original mediante tratamiento con agua o en solución acuosa. Esta propiedad permite obtener hidrotalcitas pilareadas, o intercambiadas con diversos aniones orgánicos e

inorgánicos. El proceso mediante el cual el óxido mixto recobra la estructura laminar de la hidrotalcita inicial se ha denominado "efecto memoria", sin embargo, es un fenómeno cuyo mecanismo aún no está claramente detallado. La importancia de esta característica de las hidrotalcitas es que permite producir materiales con una basicidad considerable debido a la generación de centros básicos tipo Brønsted mediante la formación de grupos hidroxilos.

El método extendido para la obtención de hidrotalcitas de Al-Mg con estructura laminar totalmente intercambiadas por aniones OH^- (estructura Meixnerita) consiste en la calcinación-rehidratación, estos materiales generados poseen centros básicos fuertes tipo Brønsted capaces de catalizar reacciones importantes de síntesis orgánica³⁸.

Durante este proceso primero se calcina la hidrotalcita a temperaturas entre 723 - 1023 K, para producir el óxido mixto correspondiente, a éste se añade una solución (acuosa) con el anión que se desea intercambiar. La estructura laminar de la Meixnerita se obtiene por regeneración con grupos hidroxilos como únicos aniones de compensación en la fase acuosa³⁹, otro método reportado es la hidratación mediante un flujo de nitrógeno saturado en agua.

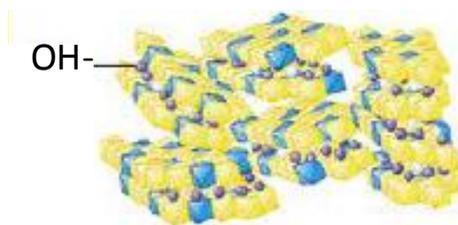


Figura. 1.8. Esquema de la estructura de la hidrotalcita calcinada y rehidratada.

1.4.3. Óxidos metálicos.

Existen dos grupos diferenciados de óxidos metálicos. Se encuentran materiales como sílice, alúmina y óxido de magnesio, que se han utilizado ampliamente en reacciones de craqueo, isomerización de alquenos y aromáticos, deshidrogenación de alcoholes, alquilación de aromáticos y aldolización de cetonas, según sus características ácidas o básicas. Por otro lado, se pueden agrupar los óxidos metálicos compuestos por metales de transición con capacidad semi-conductora que poseen propiedades redox relacionadas con sus características ácido-base. Esta última familia de óxidos metálicos se ha utilizado normalmente en las auto-oxidaciones de hidrocarburos⁴⁰, con el

inconveniente de que, en la mayoría de los casos, el óxido metálico se disuelve en el medio de reacción, probablemente mediante la formación de un complejo metal-carboxilato, transformándose en un catalizador homogéneo. Los materiales más iónicos son considerados básicos dado que los electrones del metal se transfieren al oxígeno generando centros tipo O^{2-} los cuales son capaces de donar un par de electrones o formar enlaces dativos con compuestos electrófilos, a medida que disminuye el carácter iónico o aumenta la covalencia del enlace disminuye la basicidad del óxido. En las aplicaciones de catálisis la actividad que presentan los óxidos depende del número de centros activos y su fuerza básica. Los óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos son muy utilizados en catálisis básica, el óxido de magnesio (MgO) por ejemplo ha sido empleado en reacciones de condensación aldólica como la condensación de acetona para la síntesis de diacetona alcohol⁴¹ y en muchas otras aplicaciones como condensaciones de Knoevenagel, reacciones de hidrogenación y adiciones de Michael.

1.5 CATALIZADORES ÁCIDOS HETEROGÉNEOS.

Los catalizadores líquidos con propiedades ácidas pueden reemplazarse por materiales sólidos ácidos, en los cuales la densidad y fuerza de sus centros catalíticos puede ser en muchos casos controlada mediante técnicas y procedimientos de síntesis. Dentro de los catalizadores sólidos más versátiles industrialmente se encuentran las zeolitas, ya que proporcionan la posibilidad de variar su composición química, y por lo tanto su acidez, haciéndolas muy específicas para la reacción que se desee.

1.5.1 Zeolitas y zeotipos.

Las zeolitas son alumino-silicatos microporosos cristalinos de la familia de los tectosilicatos, formados por tetraedros de SiO_4 y AlO_4 unidos a través de los átomos de oxígeno de sus vértices. El reemplazo de una proporción de los iones Si^{4+} por Al^{3+} (u otros iones trivalentes como Ga^{3+} o B^{3+}) introduce cargas negativas que pueden ser compensadas por protones u otros cationes, confiriendo al sólido acidez Brönsted.

Centros metálicos con diferente coordinación (tri, tetra, penta o hexacoordinados) pueden funcionar como sitios ácidos de Lewis. Las diferentes maneras por las cuales los tetraedros de $Si(Al)O_4$ se pueden unir dan lugar a sistemas de canales internos y cajas en una, dos o tres dimensiones, generando poros uniformes con diámetros moleculares definidos de manera muy precisa. Las aperturas de canales y cajas vienen definidas por

el número de átomos de oxígeno miembros que conforman los anillos que permiten la entrada o forman los canales (anillos de 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18 o más átomos), dando lugar a zeolitas de poro pequeño (diámetro de poro, $d < 0.5$ nm, anillos de menos de 10 miembros), medio ($d \approx 0.55$ nm, anillos de 10 y 11 miembros), grande ($d \approx 0.74$ nm, anillos de 12 miembros), y ultra-grande ($d > 0.74$ nm, anillos con más de 12 miembros), respectivamente.

La zeolita Beta fue sintetizada por primera vez en los laboratorios de la compañía Mobil (Wadlinger, 1967). Se trata de la primera zeolita sintética de poro grande con un sistema tridimensional de canales y elevada estabilidad térmica. La estructura de esta zeolita es producto de la desordenación estructural en la dirección cristalográfica $[0\ 0\ 1]$ de tres polimorfos ordenados: polimorfo A (tetragonal) y polimorfos B y C (monoclínicos).

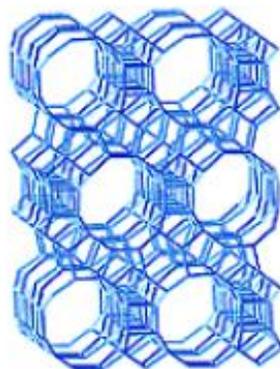


Figura 1.9. Estructura BEA de la zeolita Beta. Canales de 12MR.

En algunos casos, es posible obtener estos mismos materiales en ausencia de Al, o con otros elementos en la composición de la estructura. Así por ejemplo, si en lugar de Si, los tetraedros de AlO_4 se alternan con tetraedros cuyo átomo central es fósforo, el aluminio-fosfato microporoso formado recibe el nombre de zeotipo, conocido genéricamente como ALPO. Las aplicaciones de las zeolitas varían dependiendo de la estructura y de la composición química. Las primeras aplicaciones de las zeolitas fueron como intercambiadores catiónicos y como adsorbentes⁴². Sin embargo, su aplicación más importante debido al alto valor añadido que supone al proceso, es su utilización como catalizadores heterogéneos en muy diversas reacciones químicas⁴³.

1.5.2 Zeolitas deslaminadas.

Las zeolitas deslaminadas son materiales que se han desarrollado en el Instituto de Tecnología Química de Valencia (ITQ), estos combinan la excelente estabilidad térmica e hidrotérmica y los sitios activos de zeolitas con la accesibilidad que presentan los sólidos mesoporosos, permiten una rápida y fácil difusión y desorción de los productos al medio de reacción. La síntesis de las zeolitas deslaminadas implica la preparación de materiales zeolíticos laminares (precursores) que se expanden y deslaminan⁴⁴. De este modo, se pueden obtener estructuras con elevada superficie externa, formadas por láminas individuales cristalinas de naturaleza zeolítica que se colocan a modo de “castillo de naipes”. De esta manera todos los sitios potencialmente activos para la catálisis son accesibles, y no poseen las restricciones del tamaño de poro existentes en las zeolitas.

Este tipo de materiales se componen de láminas individuales separadas por cationes y moléculas de solvatación que permiten procesos de hinchamiento, pilarización o exfoliación (deslaminado), pudiéndose generar materiales con poros de mayor tamaño y accesibilidad con las propiedades intrínsecas del material de partida. Cuando estos precursores zeolíticos se someten a calcinación, se produce el colapso o condensación de las láminas formando la estructura tridimensional clásica de una zeolita⁴⁵.

Los precursores laminares de las zeolitas MCM-22 y Ferrierita dan lugar a las correspondientes zeolitas deslaminadas, ITQ-2⁴⁶ e ITQ-6⁴⁴. Partiendo del precursor laminar de la zeolita MWW se prepara la zeolita deslaminada ITQ-2⁴⁶, el material deslaminado ITQ-2 ($S_{\text{BET}} \geq 700 \text{ m}^2/\text{g}$) contiene láminas individuales de $\approx 2.5 \text{ nm}$ de espesor que presentan una distribución hexagonal de “copas” situadas a ambos lados de cada lámina. Estas copas, delimitadas por un anillo de 12 miembros (12MR) y con una abertura de $0.7 \times 0.7 \text{ nm}$ aproximadamente, se encuentran conectadas con las copas de la otra cara de la lámina por un anillo de 6MR, mientras un sistema de canales sinusoidales de 10MR discurre alrededor de las copas por el interior de cada lámina (figura 1.10).

La estructura propuesta implica una importante pérdida de microporosidad, y por ende, un incremento en la superficie externa en el material obtenido, con la formación de superficies hidroxiladas. Se ha comprobado que el proceso de deslaminación produce una disminución de la acidez Brønsted de estos materiales comparados con las correspondientes zeolitas⁴⁷. Sin embargo, también es evidente que aumenta notablemente la acidez externa, haciendo que la mayoría de los sitios ácidos sean

accesibles. Con las zeolitas deslaminadas se consiguen nuevos sistemas catalíticos que cumplen las premisas de paredes estructuradas y fuerza ácida (Brönsted y Lewis) comparable a las zeolíticas, con espacios interlaminares en el rango del mesoporo y una elevada superficie externa (entre 700 y 900 m²/g), lo que redunda en una mayor accesibilidad.

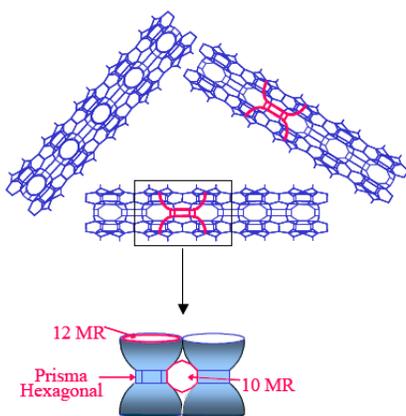


Figura 1.10. Estructura de la zeolita deslaminada ITQ-2.

1.5.3 Materiales mesoporosos ordenados.

Ha sido de especial interés para la catálisis diseñar nuevos materiales con diámetros de poro en el rango del mesoporo, con el propósito de utilizarlos en aplicaciones con moléculas de mayor tamaño. Investigadores de Mobil en el año 1992 publicaron la síntesis de una nueva familia de materiales mesoporosos a los que denominaron genéricamente M41S, que se caracterizan por poseer un sistema periódico de poros con una distribución extremadamente estrecha⁴⁸.

El diámetro de poro se puede controlar en un amplio rango (1.5 y 10 nm), resultando en materiales con un área superficial superior a 700 m²/g y un volumen de poro mayor de 0.7 cm³/g.

El hecho de que se pudieran obtener nuevos catalizadores con mesoporosidad controlada que fueran activos en aquellos procesos donde se precisara transformar moléculas voluminosas y en donde los materiales microporosos eran inactivos debido a sus diámetros reducidos, abrió el campo de estudio para desarrollar estos nuevos materiales y su aplicación en los procesos químicos.

Entre los materiales de este tipo más importantes que se han sintetizado se encuentran, el aluminosilicato de estructura hexagonal MCM-41 (figura 1.11), MCM-48 de estructura cúbica y SBA-15.

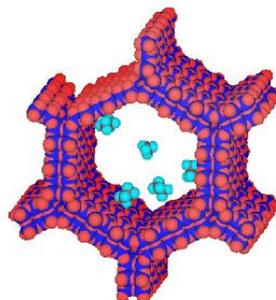


Figura 1.11. Estructura hexagonal del material mesoporoso MCM-41.

Los materiales mesoporosos MCM-41 presentan una estructura ordenada con una forma hexagonal de poros unidimensionales, con distribución uniforme, cuyos diámetros pueden variarse sistemáticamente entre 1.5 y 10 nm en función del surfactante usado como agente plantilla, las condiciones de reacción y los materiales de partida empleados para la síntesis. Adicionalmente, tienen alta área superficial de hasta 1000 m²/g, un volumen específico de poros de hasta 1.3 ml/g y una alta estabilidad térmica. Estas propiedades más su capacidad de adsorción, los hacen adecuados para diversas aplicaciones en catálisis ácida, básica o redox.

Por esta razón se realizaron investigaciones para incorporar elementos que introdujeran estas características, el aluminio fue el primer elemento incorporado en materiales MCM-41⁴⁸, este ocasiona una disminución del ordenamiento de la estructura mesoporosa⁴⁹. Su incorporación permite obtener propiedades ácidas, tanto Brønsted como Lewis, siendo la distribución de fuerza ácida similar a la de las sílices-alúminas amorfas y muy inferior a la de las zeolitas⁵⁰.

La incorporación de Al y metales de transición en la red silícea se implementó para incrementar la acidez, la capacidad de intercambio iónico y la actividad catalítica de estos tamices moleculares. El reemplazo de silicio por aluminio coordinado tetraédricamente en la red permite crear sitios ácidos de Brønsted por descomposición térmica de iones amonio generando protones ácidos en los puentes O(H)-Si. Dado que esta acidez de Brønsted es una precondition esencial para una variedad de reacciones catalíticas que

involucran hidrocarburos, los esfuerzos para incorporar Al en posiciones tetraédricas en las paredes de estos materiales se intensificaron.

Como ya se ha mencionado el propósito de la producción de los materiales mesoporosos es llevar a cabo reacciones de catálisis ácida de moléculas voluminosas, en el área de la química fina se ha utilizado Al-MCM-41 como catalizador en reacciones de condensación, acetalización, acilación y en la alquilación de Friedel-Crafts.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS.

El objetivo principal del presente Proyecto de Fin de Máster consiste en plantear la síntesis de compuestos derivados de N-alkil-piperidin-4-onas mediante el uso de catalizadores sólidos básicos en ausencia de disolventes orgánicos, como un proceso más sostenible a la síntesis convencional que emplea catalizadores homogéneos de hidróxido de sodio $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ e hidróxido de potasio $\text{KOH}_{(\text{ac})}$. La aplicación de estos productos químicos en el área de la Química Fina es como intermedios para la elaboración de fármacos. Para alcanzar este objetivo se desarrollaran las siguientes fases:

1. Estudiar diversos catalizadores heterogéneos con diferentes propiedades básicas y ácidas en la síntesis del compuesto 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona. Seleccionar el catalizador más activo y selectivo al producto.
2. Optimizar las condiciones de temperatura de la reacción y la concentración de catalizador requerido.
3. Calcular la Energía de Activación de la reacción.
4. Estudiar la influencia de diferentes sustratos de partida en la reacción de condensación aldólica Claisen-Schmidt de esta familia de compuestos utilizando el catalizador seleccionado y en las condiciones óptimas de reacción.
5. Comparar el Factor E de los procesos de síntesis en medio homogéneo y el realizado en heterogéneo.

Capítulo 3

Parte experimental

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. Reactivos.

Los reactivos utilizados en el trabajo de fin de máster han sido los siguientes:

3.1.1. Gases:

Suministrados por Abelló Linde S.A. Gases Técnicos

- Nitrógeno (N₂), 99.999%
- Aire (79%N₂, 21% O₂), 99.995%

3.1.2. Disolventes:

- Diclorometano, 99.5%, Sharlau
- n-Hexano, 96%, Sharlau

3.1.3. Reactivos:

- Benzaldehído, ≥99.5% Aldrich
- N-Metil-4-piperidona, 97% Aldrich
- 4-Metoxibenzaldehído, extrapuro, Sharlau
- p-Tolualdehído, 97% Aldrich
- 4-Clorobenzaldehído, >97%, Aldrich
- Ciclohexanona, 99%, Aldrich

3.1.4. Patrón de cromatografía:

- Dodecano, ≥99%, Sigma-Aldrich

3.2. Preparación de catalizadores.

▪ **Hidrotalcita HT.** Relación Al/(Al+Mg)=0,25 fue sintetizada de acuerdo al procedimiento reportado en la bibliografía y que se indica en la sección 3.2.1. de esta tesis. La hidrotalcita fue sometida a tratamiento post-síntesis de acuerdo a lo siguiente:

- Calcinación:** Se utilizó un reactor de calcinación de cuarzo, la hidrotalcita se sometió a una temperatura de 450°C durante 10 horas de horno, a una rampa de calentamiento de 2°C/min. La calcinación comprende 7 horas en atmósfera de aire y las 3 horas finales en flujo de nitrógeno. Con la calcinación se generan los óxidos mixtos de aluminio y magnesio (HTc).
- Rehidratación:** Este procedimiento se llevó a cabo por el método de adición directa de agua descarbonatada (MiliQ) hasta un 36% en peso de agua. Se indica en el trabajo como hidrotalcita calcinada y rehidratada (HTc-R).

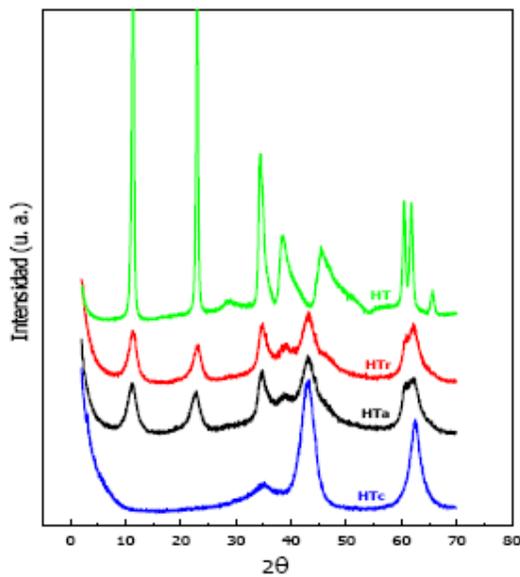


Figura. 3.1. Difractograma de rayos X. HT: Hidrotalcita, HTc: Hidrotalcita calcinada, HTc: Hidrotalcita calcinada rehidratada con 36% en peso de agua, por adición directa, HTa: Hidrotalcita rehidratada con 36% en peso de agua, con N_2 saturado por 24 horas.

- **Óxido de Magnesio MgO nanocrystalino.** El óxido de magnesio utilizado fue suministrado por Nanoscale Materials, tiene un área superficial de $600\text{m}^2/\text{g}$ (alta superficie). Para los ensayos se calcinó a 450°C en un reactor de cuarzo, a una rampa de calentamiento de $3^\circ\text{C}/\text{min}$.

- **Zeolita Beta Comercial (Si/Al=12,5) CP 806.** Este catalizador fue suministrado por PQ ZEOLITES B.V., y calcinada a 540°C por 7 horas para remover el agente orgánico director de estructura. Antes de su uso se procedió con la activación, para lo cual se colocó la zeolita en vacío a 250°C durante una hora, aumentando la temperatura a una rampa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

- **Material mesoporoso Al-MCM-41 (Si/Al=12).** Las muestras se obtuvieron de acuerdo el método descrito en la bibliografía, utilizando hexadeciltrimetilamonio como agente director de estructura. La calcinación se realizó en un reactor de cuarzo a 540°C

con flujo de nitrógeno las primeras 4 horas y luego 6 horas de flujo de aire para completar las 10 horas de calentamiento en el horno. La rampa de calentamiento para este material es de 3°C/min. En el trabajo se indica este material como MCM-41.

- **Zeolita deslaminada ITQ-2.** Este material fue preparado en el ITQ siguiendo la metodología descrita en la bibliografía^{46,51}, en la cual primero se prepara el precursor laminar pura sílice (tipo MWW) partiendo de un gel de composición SiO₂, hidróxido de trimetiladamantamonio (TMAdaOH), hexametilenoimina (HMI), NaCl y H₂O. La obtención final del material deslaminado ITQ-2 a partir de este precursor inicial abarca las etapas de hinchamiento, dispersión, floculación y calcinación. El sólido final se recupera por centrifugación, se lava con agua, se seca a 60 °C por 12 horas. La zeolita utilizada en los experimentos se calcinó a 540 °C por 3 horas en flujo de N₂ y luego durante 6 horas en atmósfera de aire.

- **ALPO.** El aluminofosfato amorfo (ALPO) fue sintetizado en el ITQ, siguiendo el método descrito por Lindblad y col. Se sintetizó con una relación P/Al igual 1. Tiene un área superficial de 208 m²/g de catalizador.

Tabla 3.1. Principales características de los catalizadores utilizados.

Catalizador	Si/Al	Área (m ² /g)	Vol. poro (cm ³ /g)	Promedio diámetro de poro (nm)
HTc	0,25 ^a	245	0,63	0,010 μm
HTc-R (36%wt)	0,25 ^a	32	0,22	0,026 μm
MgO	---	600	0,66	3,95
Beta comercial	12,5	730	0,19	0,76 x 0,64 0,55 x 0,55
MCM-41	12	900	0,50	3,5
ITQ-2	15	643	0,20	5,34
ALPO	1 ^b	208	0,33	7,2

a) Relación Al/(Al + Mg).

b) Relación P/Al.

3.2.1 Síntesis de hidrotalcita (HT) y óxidos mixtos (HTc).

La preparación de hidrotalcita se llevó a cabo por el método de co-precipitación a partir de dos disoluciones homogéneas de 250 ml cada una: Se preparó una disolución 1 a una concentración $(Al+Mg) = 1,5 \text{ mol/L}$, a la cual se adicionaron 72,8 g de $Mg(NO_3)_2$ y 35,8 g de $Al(NO_3)_3$ con un pH resultante de 2 y una relación $Al/Al+Mg$ de 0,25; se preparó una disolución 2 adicionando 26,49 g de Na_2CO_3 más 33,86 g de $NaOH$, con un pH básico resultante de 14. La velocidad de adición de las soluciones se reguló a 1ml/min a condiciones ambientales de presión y temperatura y manteniendo agitación de la mezcla. El gel resultante se sometió a calentamiento a 60°C durante 12 horas en una estufa. Posteriormente, este material se filtró y lavó añadiendo abundante agua destilada hasta que se obtuvo un pH final neutro en el agua residual de lavado. La hidrotalcita colectada en el papel de filtro se secó en horno a 60°C durante 12 horas.

Los óxidos mixtos HTc se consiguieron por calcinación de las hidrotalcitas preparadas en el paso anterior en un horno durante 10 horas, para esto se utilizó un reactor de cuarzo, se incrementó la temperatura a una tasa de $2^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta alcanzar 450°C , las 7 horas iniciales en atmósfera de aire y luego 3 horas en flujo de nitrógeno.

3.3. Técnicas de caracterización.

3.3.1. Cromatografía de Gases (CG).

La cromatografía de gases es la técnica más comúnmente utilizada para realizar separaciones analíticas de especies químicas. La cromatografía reúne un conjunto amplio y diverso de métodos que permite separar componentes presentes en mezclas complejas, lo que en muchas ocasiones resulta imposible por otros medios de caracterización. Esta técnica cromatográfica se utiliza tanto con fines cuantitativos como cualitativos. Los resultados del análisis se encuentran en el cromatograma, el cual representa mediante un gráfico la concentración de fracciones eluidas respecto al tiempo, se indica también el área del pico correspondiente a cada componente químico, que sirve para determinar cuantitativamente su concentración (ecuación 3.3.). En función de la cantidad de picos se puede conocer también la complejidad de la muestra analizada. Mediante el tiempo de retención es posible determinar o identificar cualitativamente las especies presentes.

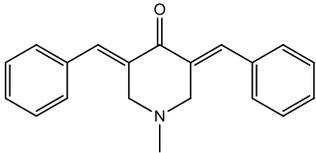
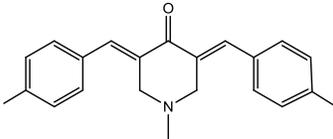
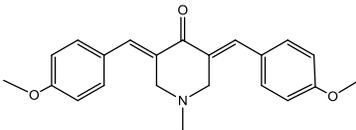
El cromatógrafo de gases (CG) empleado para seguir las reacciones fue el VARIAN 3900, modelo CP8400, provisto de una columna capilar HP5 de 30 m. de longitud, 0.32 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de fase (5% de fenilmetilpolisiloxano) y un detector de ionización de llama (FID). El gas portador utilizado fue el Nitrógeno (N_2). Es un equipo muy sensible y conserva la integridad de los espectros.

El programa de temperatura utilizado es el que se indica en la tabla siguiente.

Temperatura inicial ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo ₁ (min)	Rampa de temperatura ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	Temperatura final ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo ₂ (min)	Tiempo total (min)
60	5	30	280	10	22.3

Tabla 3.2. Programa de temperatura utilizado en CG.

Los tiempos de retención (TR) de los distintos productos finales de las reacciones llevadas a cabo se indican en la tabla 3.3.

Producto final	TR (min)
 <p>3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona</p>	13.80
 <p>3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona</p>	15.47
 <p>3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona</p>	20.18

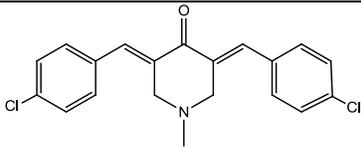
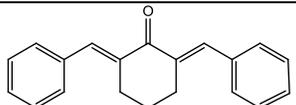
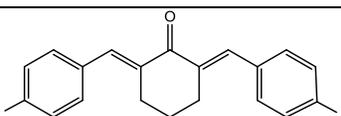
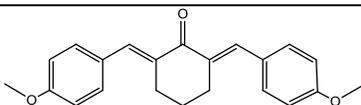
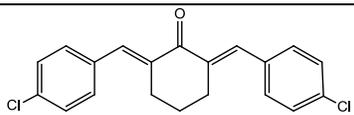
Producto final	TR (min)
 3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona	17.00
 2,6-Bis(benciliden)ciclohexanona	13.57
 2,6-Bis(4-metilbenciliden)ciclohexanona	15.11
 2,6-Bis(4-metoxibenciliden)ciclohexanona	19.29
 2,6-Bis(4-clorobenciliden)ciclohexanona	16.77

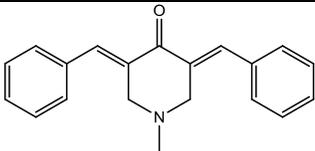
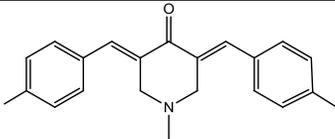
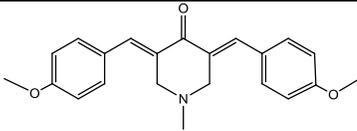
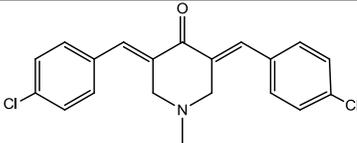
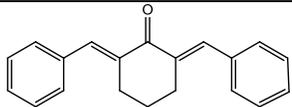
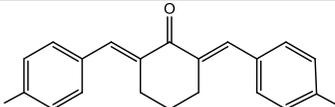
Tabla 3.3. Tiempos de retención en CG de los productos finales.

3.3.2. Espectroscopía de Masas (GC-MS).

La espectrometría de masas es una técnica experimental que permite la medición de iones derivados de moléculas. El espectrómetro de masas es un instrumento que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación masa-carga (m/z). Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto. Con frecuencia se encuentra como detector de un cromatógrafo de gases, en una técnica híbrida conocida por sus iniciales en inglés, GC-MS.

El equipo utilizado en esta técnica está conformado por un espectrómetro de masas AGILENT 5973 Network (detector selectivo de masas), aprovisionado de un cromatógrafo de gases AGILENT Technologies 6890N Network GC System, provisto de una columna capilar HP-5MS de 30 m. de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de fase (5% de fenilmetilpolisiloxano) y límites de temperatura de -60°C a 325°C .

Los espectros de masas de los compuestos más importantes de este trabajo se encuentran en el apéndice.

Producto final	TR (min)
 <p>MS (EI) m/z 289 (100), 260 (44), 144 (53), 115 (58)</p>	13.13
 <p>MS (EI) m/z 317 (100), 288 (44), 158 (64), 115 (51)</p>	15.89
 <p>MS (EI) m/z 349 (100), 334 (34), 241 (29), 226 (45), 121(11)</p>	26.41
 <p>MS (EI) m/z 357 (84), 328 (57), 204 (49), 178 (94), 115(100)</p>	18.52
 <p>MS (EI) m/z 273 (100), 217 (21), 128 (13), 115 (26)</p>	12.75
 <p>MS (EI) m/z 302 (40), 287 (100), 207 (26), 128 (29), 28 (29)</p>	15.21

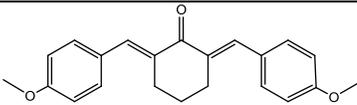
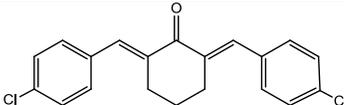
Producto final	TR (min)
	22.14
MS (EI) m/z 334 (100), 319 (19), 303 (30), 275 (27), 121 (18), 28 (18)	
	18.01
MS (EI) m/z 343 (94), 307 (100), 279 (74), 128 (41), 115 (65)	

Tabla 3.4. Datos de espectroscopía de masas de los productos finales de reacción de condensación de N-metil-4-piperidona y ciclohexanona con diferentes benzaldehídos sustituidos.

3.3.3. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares, aunque también se puede emplear con fines cuantitativos. Algunos núcleos atómicos sometidos a un campo magnético externo absorben radiación electromagnética en la región de las frecuencias de radio o radiofrecuencias. Como la frecuencia exacta de esta absorción depende del entorno de estos núcleos, se puede emplear para determinar la estructura de la molécula en donde se encuentran éstos. Por lo tanto, la técnica de 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 (δ), es característica del entorno químico del núcleo⁵².

Los espectros de RMN en este trabajo se realizaron a temperatura termostataada mediante un equipo de Bruker Avance 300, que opera a 300 MHz para RMN de ^1H y a 75 MHz para RMN de ^{13}C . Los disolventes utilizados fueron el dimetil sulfóxido (DMSO) y el cloroformo (CDCl_3) deuterados. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ).

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los distintos productos se detallan en la tabla 3.5.

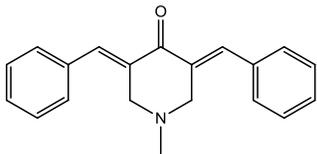
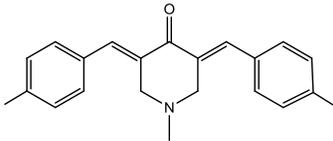
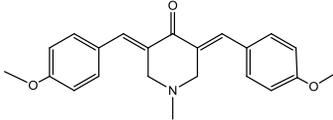
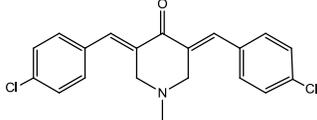
Producto	δ (ppm)
	^1H -RMN, (300 MHz, DMSO) δ 7,62 (s, 1H -H), 7,51 – 7,43 (m, 5H -CH), 3,75 (d, J = 1,4 Hz, 2H -CH ₂), 2,39 (s, 3H -CH ₃) ^{13}C -RMN, (75 MHz, DMSO) δ 45,46 (-CH ₃), 56,52 (-CH ₂), 128,84 (-CH), 129,32 (-C), 130,54 (-CH), 133,76 (-C piperidona), 134,74 (-C=), 186,54 (-CO)
	^1H -RMN, (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H -H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H -CH), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2H -CH), 3,77 (d, J=1,5 Hz, 2H -CH ₂), 2,47 (s, 3H -CH ₃), 2,39 (s, 3H -CH ₃) ^{13}C -RMN, (75 MHz, CDCl ₃) δ 21,44 (-CH ₃), 45,84 (-CH ₃ piperidona), 57,16 (-CH ₂), 129,32 (-CH), 130,51 (-CH), 132,41 (-C), 132,51 (-C), 136,39 (-C piperidona), 139,31 (-C=), 186,92 (-CO)
	^1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H -H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H -CH), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H -CH), 3,87 (s, 3H -CH ₃), 3,78 (d, J = 1,4 Hz, 2H -CH ₂), 2,50 (s, 3H -CH ₃) ^{13}C -RMN, (75 MHz, CDCl ₃) δ 45,93 (-CH ₃ piperidona), 55,34 (-CH ₃), 57,20 (-CH ₂), 114,08 (-CH), 128,03 (-C), 131,33 (-CH), 132,30 (-C piperidona), 135,94 (-C=), 160,24 (-C), 186,80 (-CO)
	^1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H -H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H -CH), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H -CH), 3,72 (d, J = 1,8 Hz, 2H -CH ₂), 2,46 (s, 3H -CH ₃) ^{13}C -RMN, (75 MHz, CDCl ₃) δ 45,87 (-CH ₃), 59,95 (-CH ₂), 128,85 (-CH), 131,57 (-CH), 133,41 (-C), 133,59 (C- piperidona), 135,47 (-C=), 186,79 (-CO)

Tabla 3.5. Datos más característicos de RMN de los productos sintetizados utilizando DMSO y CDCl₃ como disolventes.

Los espectros de RMN de los compuestos más importantes de este trabajo se encuentran en la sección 7 de apéndice.

3.3.4. 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 (77 K), 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 Teller⁵³ que se basa en dos premisas principales: i) La superficie del adsorbente es uniforme y no porosa y ii) las moléculas del gas se adsorben sobre capas sucesivas cuando la presión relativa, (p/p_0) tiende al valor 1 (p_0 presión de saturación del adsorbato), sin considerar las interacciones laterales entre las moléculas del adsorbato, por lo que no es aplicable a presiones relativas muy bajas. A partir de la isoterma de adsorción de Ar, realizada a la temperatura de argón líquido (85 K), es posible obtener el volumen, distribución y tamaño de poro empleando el formalismo de Horvath-Kawazoe.

Los datos de adsorción se obtuvieron mediante un equipo ASAP 2010 Micrometrics Inc. La muestra previamente 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 12 horas, dejándose enfriar a temperatura ambiente para determinar exactamente el peso de muestra sobre la que se realiza la adsorción. En los análisis con N₂ se utilizan 250 mg y en los de Ar 150 mg de muestra. La ecuación BET se escribe como:

Ecuación 3.1.

$$\frac{p}{n(p_0 - p)} = \frac{1}{n_m * c} + \frac{(c - 1) * p}{n_m * c * p_0}$$

Donde: (n) es el número total de moles adsorbidos a la presión p, (n_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 $p/n(p_0 - p)$ frente a p/p_0 , permite obtener el número de moles de

gas necesario para completar la monocapa, n_m , a partir de la pendiente y la ordenada en el origen. Conocido este valor se puede calcular la superficie específica (SBET), expresada en m^2/g muestra, a través de la siguiente ecuación:

Ecuación 3.2.

$$SBET = n_m * NA * a_m$$

Donde: NA es el número de Avogadro ($6,022 \cdot 10^{23}$ moléculas/mol) y a_m es el área ocupada por una molécula de N_2 (16.4 \AA^2).

3.3.5. 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, y otros).

La disolución de la muestra se realiza por disgregación ácida. La muestra sólida (50 mg) se calcina a $950 \text{ }^\circ\text{C}$ ($2.6 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, durante 6 horas, se mantiene a $950 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas y se enfría hasta $200 \text{ }^\circ\text{C}$). Posteriormente, se disgrega con 1 cm^3 de HF (48%) y 1 cm^3 de HNO_3 (60%) a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ en recipientes de propileno herméticamente cerrados durante 24 horas, hasta obtener una disolución completa. Por último las disoluciones son enrasadas con H_2O (Mili Q) hasta un volumen de 50 ml. El equipo empleado fue un Varian 715-ES.

3.4. Procedimiento experimental.

3.4.1. Descripción de un experimento general.

Síntesis de compuestos α, α' -Bis(benciliden)N-alquil-piperidin-4-onas por condensación aldólica Claisen-Schmidt entre el benzaldehído y la N-metil-4-piperidona.

La reacción consistió en añadir 4 mmol (452,64 mg) de N-Metil-piperidona, 8 mmol (848 mg) de benzaldehído (relación molar de 2:1), y 100 mg de catalizador (7,7% en peso) en un matraz de dos bocas de fondo redondo de 10 ml. La mezcla de reacción se calentó en un baño de silicona colocado sobre una placa de calentamiento a la

temperatura requerida, provisionado con un agitador magnético y un controlador de temperatura, manteniendo la velocidad de agitación en 700 rpm. El matraz con la mezcla de reacción está conectado a un tubo refrigerante para condensar los vapores que se desprenden. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno (N_2), para esto se colocó un tapón de goma al cual se le insertó un globo con N_2 .

El avance de todas las reacciones se siguió por cromatografía de gases tomando muestras a diferentes tiempos de reacción y disolviéndolas en diclorometano (CH_2Cl_2) y añadiendo 30 mg de dodecano como patrón, las muestras se filtraron para eliminar el catalizador usado.

Al finalizar la reacción el crudo obtenido se filtró para recuperar el catalizador, y el producto final se recrystalizó a partir de una solución de diclorometano-hexano añadiendo en volumen 1,5 unidades de n-hexano respecto al diclorometano empleado. Los productos 3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona, 3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona y 3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona se recrystalizaron a partir de diclorometano únicamente, los sólidos aislados se caracterizaron mediante 1H -RMN y ^{13}C -RMN.

En las reacciones donde se utilizó un sustrato sólido como 4-clorobenzaldehído, el procedimiento consistió primero en colocar también en un matraz de dos bocas de fondo redondo de 10 ml el sustrato sólido y sobre éste el catalizador, se colocó el matraz en calentamiento para fundir el sustrato manteniendo agitación magnética para homogeneizar la mezcla, una vez alcanzado el estado líquido se añadió el otro reactivo a la mezcla para proceder con la reacción, manteniendo las condiciones indicadas anteriormente.

Para la síntesis de los compuestos α,α' -Bis(benciliden)ciclohexanona se siguió el mismo procedimiento descrito.

3.4.2. Cálculo de resultados.

Para el cálculo de la conversión global de la reacción, rendimiento y selectividad al producto deseado se aplicaron factores de respuesta calculados experimentalmente para corregir las áreas obtenidas con el cromatógrafo de gases, se utilizó dodecano como

patrón interno, la concentración de cada especie se puede calcular de acuerdo a la ecuación siguiente:

Ecuación 3.3.

$$n_i = \frac{\text{área}_i * n_{pi}}{\text{área}_{pi} * Fr_i}$$

Donde: n_i = Moles del componente (i); área_i = Área del componente (i); n_{pi} = Moles del patrón interno; área_{pi} = Área del patrón interno; Fr_i = Factor de respuesta del componente (i).

De la ecuación 3.3., conociendo la masa y moles de patrón interno y utilizando las áreas proporcionadas por el cromatógrafo de gases se calcularon los moles de sustratos iniciales y a los diferentes tiempos de reacción (rendimiento), los porcentajes de conversión y selectividad del componente (i) en un tiempo dado se calculan mediante las ecuaciones:

Ecuación 3.4.

$$\% \text{Conv.}_{t=x} = \frac{n_{io} - n_{it}}{n_{io}} * 100$$

Las conversiones totales que se indican en este trabajo están expresada en base a la N-metil-4-piperidona, y en base a la ciclohexanona.

Ecuación 3.5.

$$\% \text{Sel.}_{t=x} = \frac{n_{yt}}{n_{io} - n_{it}} * 100$$

n_{yt} = moles de un producto dado en un tiempo $t=x$.

Capítulo 4

Resultados y discusión

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Reacción de condensación aldólica cruzada Claisen-Schmidt.

La condensación aldólica cruzada entre el benzaldehído y la N-metil-4-piperidona se realizó sin disolvente, utilizando diferentes catalizadores básicos. En esta fase de la investigación se probaron la hidrotalcita calcinada (HTc), la hidrotalcita calcinada-rehidratada (HTc-R), el óxido de magnesio (MgO) nanocristalino, y otros catalizadores de carácter ácido como una zeolita de poro grande (BETA), un material mesoporoso (MCM-41), una zeolita laminar (ITQ-2), y un aluminio fosfato (ALPO), considerando que la reacción de condensación aldólica en catálisis homogénea procede tanto con catalizadores básicos como ácidos. El propósito es identificar el catalizador sólido más activo para la reacción y evaluar la influencia que tiene el tipo de centro activo (básico y/o ácido).

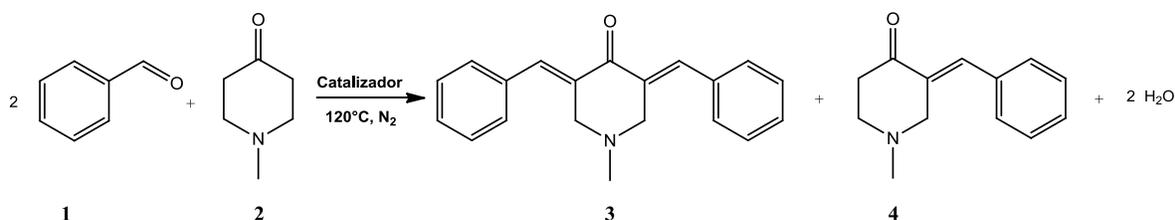


Figura 4.1. Reacción de condensación entre el benzaldehído y la N-metil-4-piperidona.

4.1.1. Mecanismo de la reacción catalizada por bases.

El mecanismo en presencia de catalizadores básicos comienza con la abstracción de uno de los protones del carbono en posición alfa (α) de la N-metil-4-piperidona (figura 4.2.) para formar el carbanión correspondiente, el cual se estabiliza por resonancia. A continuación, se produce el ataque nucleófilo del enolato al grupo carbonilo del aldehído, dando lugar a la formación del nuevo enlace Carbono-Carbono (C-C). Seguidamente se lleva a cabo una transferencia de protones. El alcóxido desprotona al catalizador básico y acaba siendo un grupo hidroxilo, dando lugar así a una β -hidroxicetona. Posteriormente se elimina este grupo hidroxilo, produciéndose una deshidratación, se pierde una molécula de agua y se obtiene el producto intermedio de la condensación 3-(benzylidene)-1-metil-4-piperidona. Este compuesto sigue reaccionando con otra molécula de benzaldehído, se produce el mismo mecanismo descrito, en el cual el enolato que se forma como resultado de la segunda abstracción de un protón en el carbono en posición

α' ataca a un grupo carbonilo de otra molécula de benzaldehído para conducir a la formación del producto final di-sustituido 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona (compuesto carbonílico α,β -insaturado)³⁰. El catalizador se regenera en la reacción que produce el agua, como se indica en el esquema.

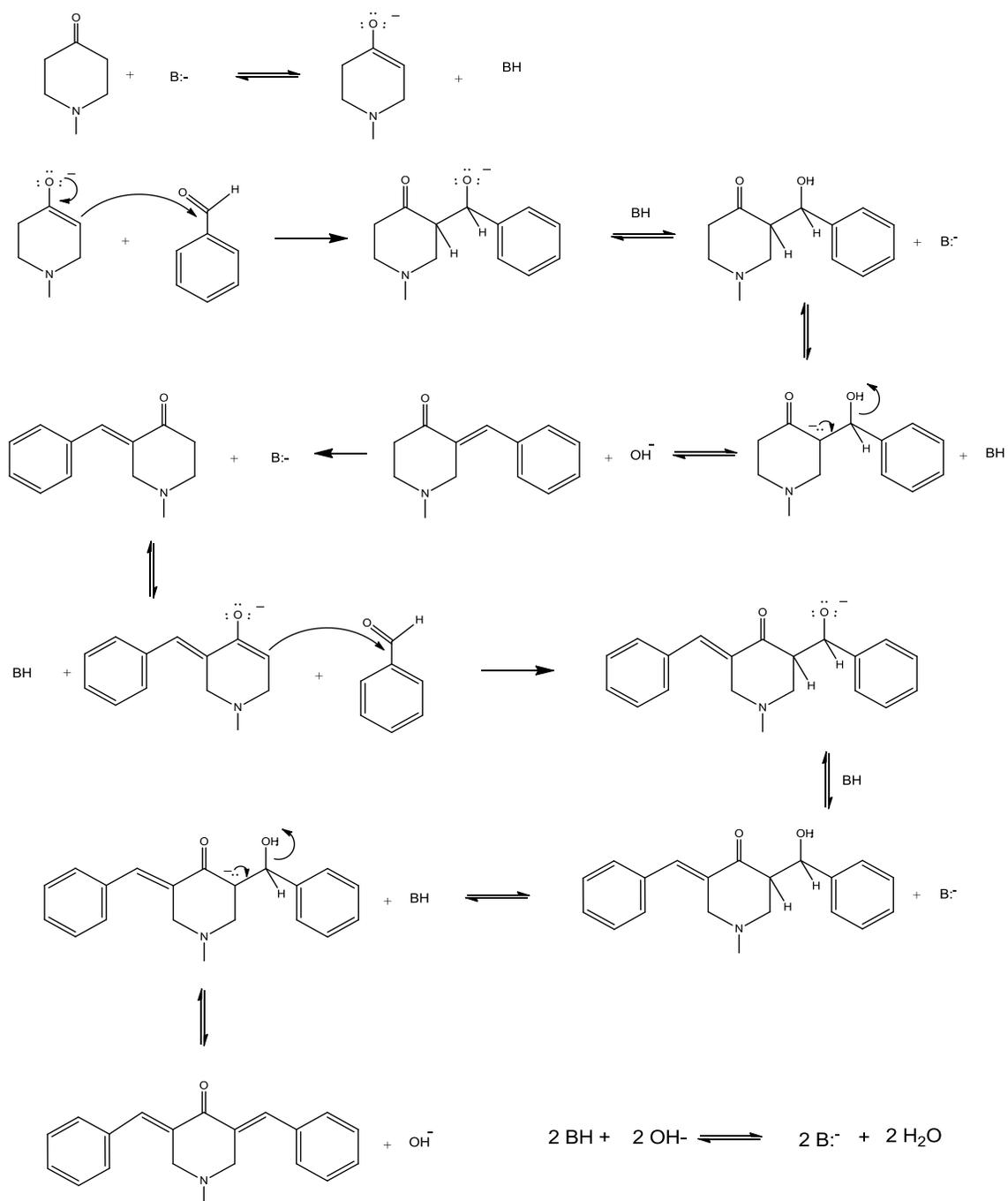


Figura 4.2. Mecanismo de reacción de la condensación de N-metil-4-piperidona con benzaldehído catalizada por bases.

4.2 Estudio de la reacción de síntesis de compuestos α,α' -Bis(benciliden)piperidin-4-onas utilizando diferentes catalizadores heterogéneos.

La primera evaluación consistió en llevar a cabo la reacción entre el benzaldehído y la N-metil-4-piperidona utilizando 100 mg de óxido de magnesio nanocrystalino como catalizador, con un área superficial del material de 600 m²/g, la cantidad corresponde a 7,7% en peso de catalizador respecto a la masa total de reactivos, en la reacción no se empleó disolvente orgánico y se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno (N₂) a 100°C y 700 rpm de agitación. El seguimiento de la cinética de esta reacción se muestra en la figura 4.3.

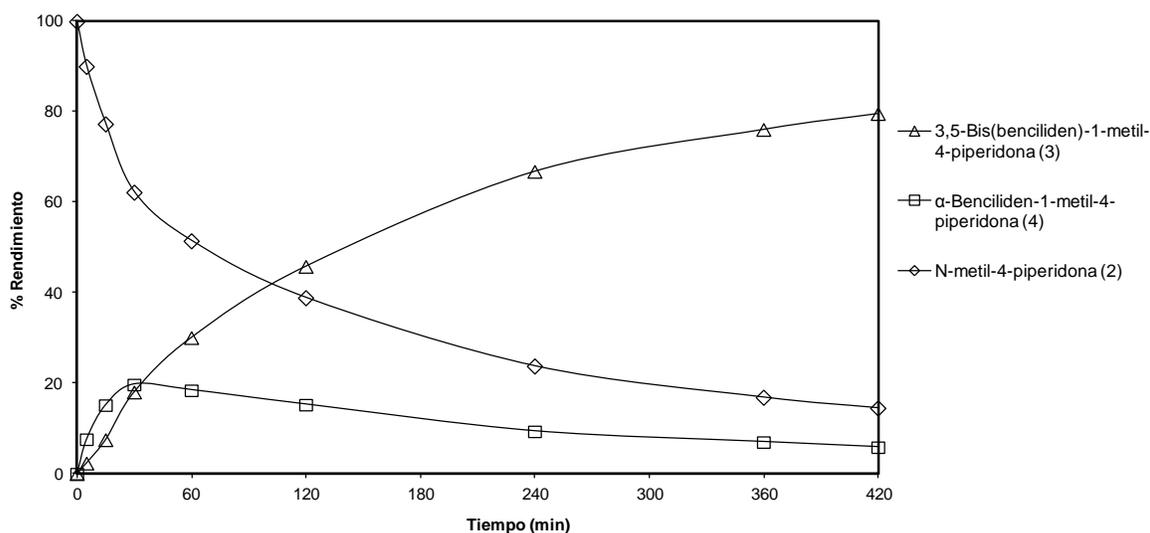


Figura 4.3. Reacción de condensación aldólica cruzada entre la N-metil-4-piperidona y el benzaldehído usando MgO-600. Condiciones de reacción: T=100°C, relación molar 1:2 = 2, 7,7% en peso de catalizador, sin disolvente, atmósfera de N₂ y 700 rpm.

En la figura se aprecia la formación del producto de condensación de la doble adición del anillo aromático a la N-metil-4-piperidona (3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona, **3**), transcurridas 7 horas de reacción se alcanza la conversión de 86% del reactivo inicial (**2**) obteniéndose un rendimiento al producto deseado (**3**) de 80%, y una selectividad de 93% hacia la formación de este producto, el balance lo completa el

producto de la mono-adición (3-Benciliden-1-metil-4-piperidona, **4**) con un 6% de rendimiento en ese instante. Dado que el benzaldehído no posee hidrógenos ácidos en posiciones alfa (α) la reacción se conduce únicamente hacia los productos de adición del aldehído aromático a las posiciones de los carbonos α y α' en los hidrógenos ácidos de la N-metil-4-piperidona. En la reacción no se observaron otros productos, como el producto de la de autocondensación de la cicloalcanona, de la desproporción de Cannizzaro ni oligómeros.

En la figura 4.3 se observa la formación rápida inicial del producto intermedio (**4**), y a medida que avanza la reacción va disminuyendo, se trata pues de un producto de reacción primario pero inestable que evoluciona para generar el producto final (**3**).

4.2.1 Influencia del tipo de catalizador.

Considerando experiencias previas en donde la hidrotalcita calcinada-rehidratada (HTc-R) ha sido utilizada en la condensación de Claisen-Schmidt entre una variedad de benzaldehídos y acetofenona⁵⁴ y con el objeto de evaluar diferentes catalizadores básicos se llevó a cabo la reacción utilizando hidrotalcita calcinada (óxidos mixtos) e hidrotalcita calcinada-rehidratada, de una relación aluminio-magnesio (Al/Al+Mg) inicial de 0,25, se procedió a incrementar la temperatura de reacción a 120°C dado los resultados obtenidos.

La hidrotalcita HT se calcinó a 450°C, temperatura en la cual se producen los óxidos mixtos de aluminio y magnesio en donde las especies de oxígeno O^{2-} son los responsables de la actividad catalítica actuando como sitios activos básicos tipo Lewis. La hidratación se realizó por el método de adición directa de agua miliQ a la hidrotalcita calcinada, se rehidrató a 36% en peso de agua, de acuerdo a lo reportado en la bibliografía⁵⁴.

Este procedimiento permite la reconstrucción de la estructura laminar de la hidrotalcita que se destruyó durante su calcinación, la rehidratación favorece la aparición de centros hidroxilos OH^- interlaminares que compensan la carga, en este caso, las especies OH^- actúan como sitios básicos Brönsted. Se incluyeron en los ensayos materiales con propiedades ácidas como la zeolita Beta comercial, zeolita laminar ITQ-2, un material mesoporoso MCM-41 y un material con centros activos ácidos-básicos como el ALPO, los resultados de los rendimientos al producto final (**3**) se indican en la figura 4.4.

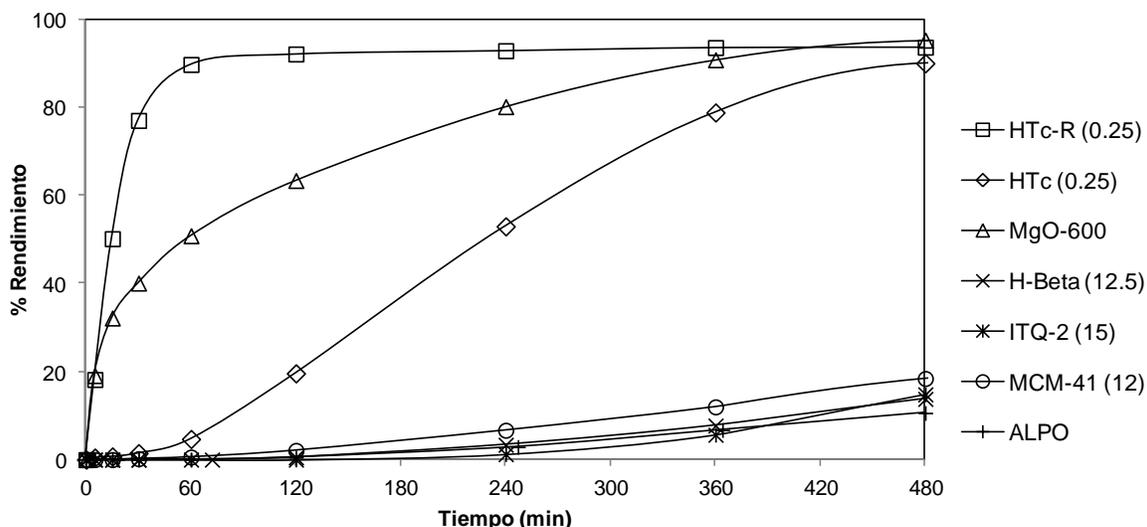


Figura 4.4. Comparación de los rendimientos a producto final (**3**) de la reacción de condensación entre N-metil-4-piperidona y benzaldehído, usando diferentes catalizadores. Condiciones de la reacción: $T=120^{\circ}\text{C}$, relación molar **1:2=2**, 7,7% en peso de catalizador, atmósfera de N_2 y 700 rpm.

En esta figura destaca la diferencia de rendimientos a producto final **3** que existe entre las reacciones catalizadas con materiales ácidos y las catalizadas con básicos. Los resultados indican que la reacción se ve favorecida cuando se emplean catalizadores sólidos básicos, siendo la hidrotalcita calcinada-rehidrata (HTc-R) el catalizador que genera el mayor rendimiento a 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona alcanzando un 90% y una selectividad de 90% en una hora de reacción, con el óxido de magnesio nanocristalino se obtiene un rendimiento y selectividad de 91% y 94%, respectivamente, en 6 horas de reacción y con la hidrotalcita calcinada 90% de rendimiento y 92% de selectividad en 8 horas.

El grupo de catalizadores con centros activos ácidos resultaron en rendimientos muy bajos al producto deseado, comparativamente, siendo 18% para el material mesoporoso MCM-41 con una selectividad de 40%, 14% de rendimiento cuando se utiliza la zeolita Beta y una selectividad de 40%, 15% de rendimiento con la zeolita ITQ-2 y una selectividad de 52% y 11% de rendimiento con una selectividad de 32% con el ALPO, resultados a las 8 horas de reacción.

De la figura 4.4 también se infiere que los centros activos básicos tipo Brønsted que posee la hidrotalcita calcinada-rehidratada son los más apropiados para realizar esta reacción de condensación, los centros básicos tipo Lewis del óxido de magnesio nanocristalino y la hidrotalcita calcinada también conducen a la formación del producto final pero en menor proporción respecto a los anteriores.

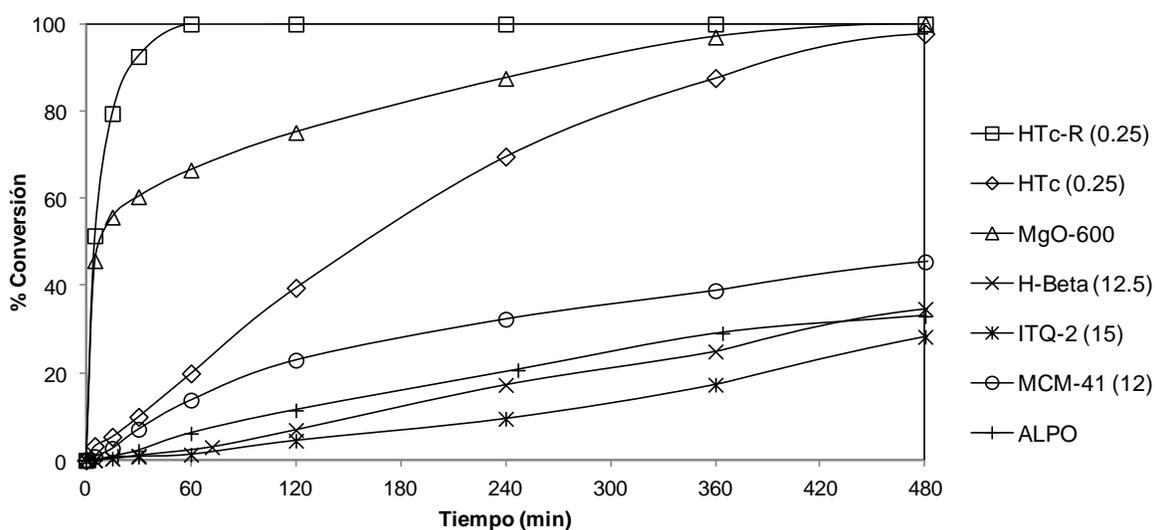


Figura 4.5. Comparación de las conversiones totales de la reacción de condensación entre la N-metil-4-piperidona y el benzaldehído, usando diferentes catalizadores. Condiciones de la reacción: $T=120^{\circ}\text{C}$, relación molar $1:2=2$, 7,7% en peso de catalizador, atmósfera de N_2 y 700 rpm.

En la figura 4.5. se aprecia la conversión cuantitativa de **2** que se obtiene cuando se emplea HTc-R como catalizador, transcurrida una hora de reacción, con el MgO se alcanza una conversión de 67% en el mismo tiempo, sin embargo, este material experimenta una desactivación, a pesar de esta alta conversión inicial se requieren 8 horas de reacción para lograr la conversión total de la N-metil-4-piperidona. Esto podría ser debido a la adsorción de los reactivos en la superficie de este catalizador que reduciría la disponibilidad de los centros activos y como consecuencia disminuiría su actividad catalítica.

En la figura 4.6. se muestran los resultados obtenidos en un gráfico de rendimiento a las diferentes conversiones de los distintos catalizadores estudiados en esta fase de la investigación.

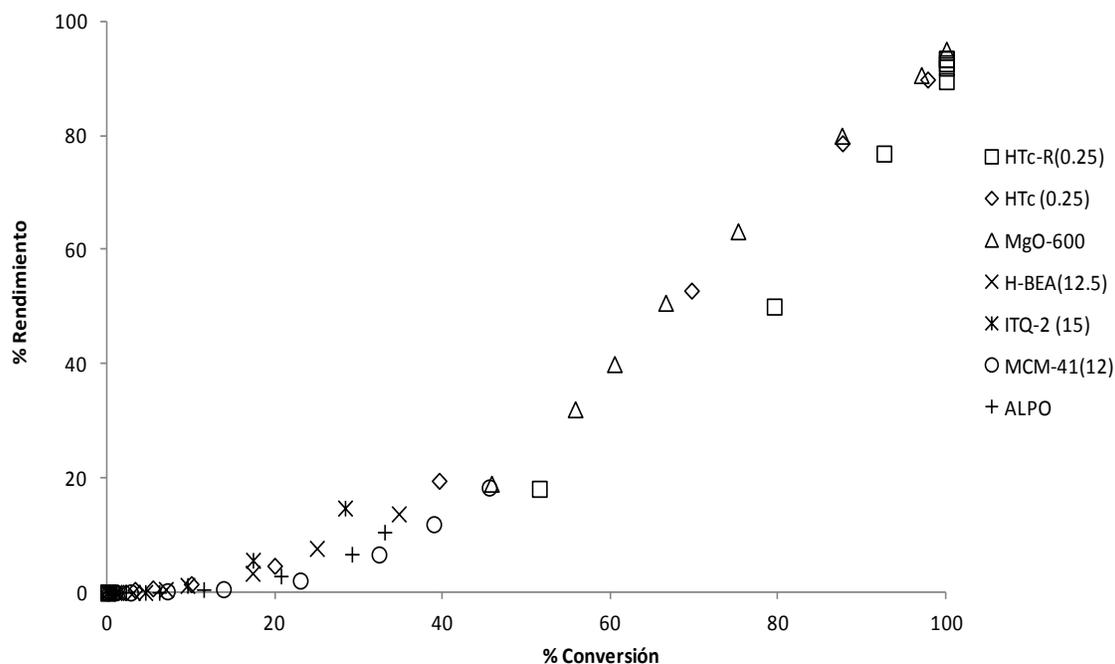


Figura 4.6. Rendimientos de los catalizadores a producto final **3**, a diferentes conversiones de reactivo **2**. Tiempo=8 h.

De este gráfico se deduce que todos los catalizadores son selectivos al producto final, se observa que a medida que aumentan las conversiones de N-metil-4-piperidona también se obtienen mayores rendimientos del producto disustituido **3**.

Si se detalla el área del gráfico correspondiente a la conversión de 100% encontramos que los catalizadores sólidos básicos MgO, HTc-R e HTc son los más selectivos, siendo 95%, 94% y 92%, respectivamente.

En la tabla 4.1. se encuentran los resultados obtenidos en los ensayos transcurridas 8 horas de reacción.

Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%)		Selectividad (%) 3	r° (mol reactivo min ⁻¹ *g cat. ⁻¹)
		3	4		
HTc-R (0,25)	100	94	6	94	45,78
MgO-600	100	95	5	95	38,91
HT-c (0,25)	98	90	8	92	2,93
MCM-41 (12)	45	18	27	40	0,26
ITQ-2 (15)	28	15	13	52	1,85
H-Beta (12,5)	35	14	21	40	1,81
ALPO	33	11	22	32	2,10

Tabla 4.1. Comparación de los resultados de la reacción de condensación entre **1** y **2** a un tiempo de reacción de 8 horas, usando diferentes catalizadores. Condiciones de la reacción: T=120°C, relación molar **1:2=2**, 7,7% en peso de catalizador, atmósfera de N₂ y 700 rpm.

Los catalizadores HTc-R y MgO resultaron ser los más activos (mayor velocidad inicial) para esta reacción. La velocidad inicial de estos (45,75 y 38,91 mol reactivo min⁻¹ *g cat.⁻¹) están en un orden de magnitud por encima de las velocidades alcanzadas con el resto de los catalizadores estudiados. De acuerdo a estos resultados la HTc-R tiene una velocidad inicial 15 veces superior a la HTc y es 30 veces más rápida, en promedio, que los catalizadores con centros activos ácidos. A pesar de que el MgO tiene una velocidad inicial muy cercana a la lograda por la HTc-R esta velocidad disminuye considerablemente y a los 30 minutos de reacción comienza a verificarse cierto grado de desactivación del catalizador como se observa en la figura 4.5.

4.2.2. Influencia de la concentración de catalizador.

De acuerdo a los resultados discutidos la HTc-R ha generado los mejores rendimientos y conversiones en la reacción de condensación aldólica que comprende este estudio, es por esto que se procedió a analizar el efecto de la concentración de este catalizador a tiempos cortos de reacción, con el fin de optimizar las condiciones de reacción y mejorar los rendimientos finales a **3**. Se procedió a realizar la reacción

empleando HT de relación $Al/(Mg+Al)=0,25$ calcinada y rehidratada hasta 36% en peso de agua descarbonatada, al igual que lo señalado anteriormente, variando la concentración en peso de catalizador respecto a la masa total de reactivos. En las figura 4.7. y 4.8. se indican las conversiones y rendimientos alcanzados para las diferentes cantidades de catalizador empleado.

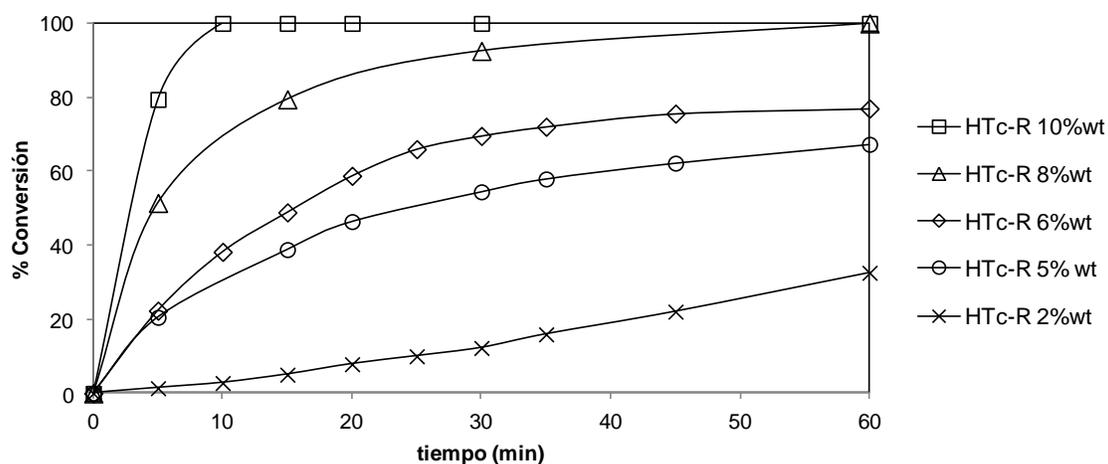


Figura 4.7. Influencia de la concentración de HTc-R sobre la conversión total en la reacción de condensación aldólica entre **1** y **2**. Condiciones de la reacción: $T=120^{\circ}\text{C}$, relación molar **1:2=2**, atmósfera de N_2 .

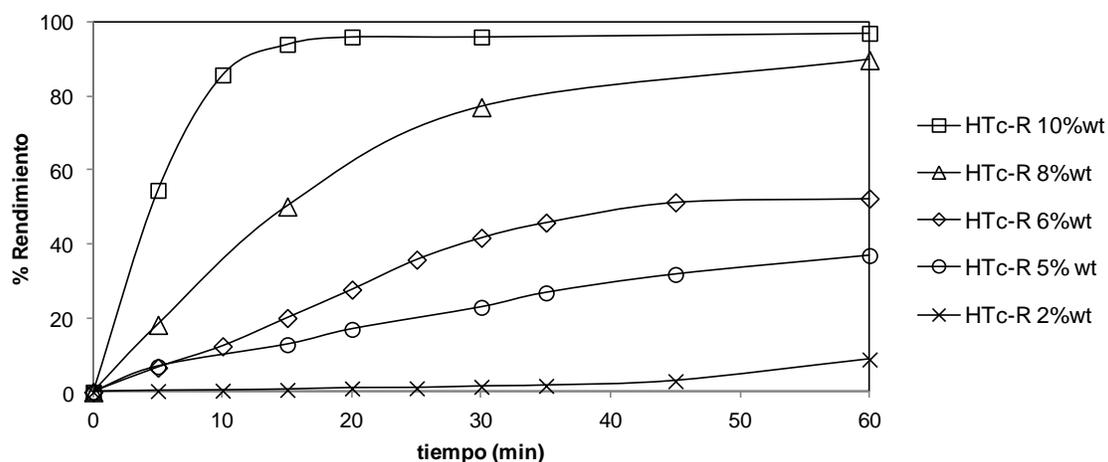


Figura 4.8. Influencia de la concentración de HTc-R sobre el rendimiento a producto final (**3**) en la reacción de condensación aldólica entre **1** y **2**. Condiciones de la reacción: $T=120^{\circ}\text{C}$, relación molar **1:2=2**, atmósfera de N_2 .

En la figura 4.8 se observa que en un tiempo de 30 minutos, al aumentar la concentración de catalizador de 6% en peso a 8% casi se duplica el rendimiento a producto final **3**, incrementándose de 41% a 78%. Al incrementar la concentración de catalizador nuevamente, en la misma proporción, a 10% en peso, se obtiene un rendimiento de 94% de **3**. Utilizando una concentración de 10% de HTc-R respecto a la masa total de los reactivos (**1+2**), se logra una conversión de 100% de la N-metil-4-piperidona en 15 minutos con un rendimiento de 92% a **3**.

Se intentó realizar este ensayo a un 12% en peso de catalizador pero no se logró una mezcla homogénea, por lo tanto, no fue posible analizar su efecto. Se ha encontrado experimentalmente que un 10% de catalizador es la cantidad adecuada para proceder con la reacción sin la necesidad de uso de disolvente, adicionar más catalizador implicaría su empleo para mantener la mezcla homogénea. Para el estudio de las reacciones con los diferentes sustratos (secciones 4.2.4 y 4.2.5) se considerará utilizar 10% en peso de HTc-R, basados en los resultados que se han obtenido.

4.2.3 Cálculo de la Energía de Activación (Ea) de la reacción.

Para el cálculo de la Energía de Activación (Ea) se procedió a llevar a cabo la reacción de condensación aldólica con HTc-R a tres temperaturas diferentes: 80°C (353 K), 100°C (373 K) y a 120°C (393 K). Los resultados de los datos experimentales se representaron en un gráfico según la expresión de Arrhenius (ecuación 4.1). En todas las experiencias se consideraron para los cálculos el promedio de las velocidades iniciales de las reacciones (r°) para conversiones totales de reactivo inicial (**2**) $\leq 20\%$.

A partir del gráfico generado (figura 4.9.) es posible calcular la Ea, utilizando el valor de la pendiente de la recta ($y=m*x+b$) y despejando de la ecuación 4.1. se obtiene un valor de Ea de **35,7 KJ mol⁻¹** para la reacción entre la N-metil-4-piperidona y el benzaldehído.

Ecuación 4.1. Ecuación de Arrhenius.

$$K = A \cdot e^{-\frac{Ea}{R.T}}$$

Cat. HTc-R (%wt)	5	5	2	2
Temperatura (K)	353	373	393	393
1/T (1/K)	0,0028	0,0027	0,0025	0,0025
ln r°	1,04	1,80	2,32	2,26

Tabla 4.2. Datos de ln r° obtenidos experimentalmente a diferentes temperaturas de reacción.

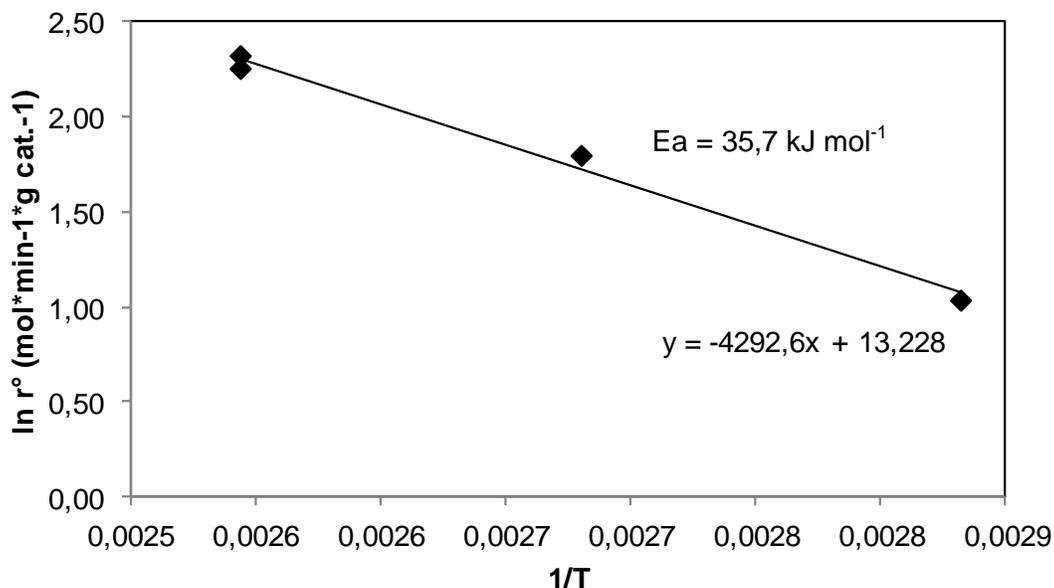


Figura 4.9. Gráfico tipo Arrhenius de la condensación aldólica de **1** y **2** catalizada por HTc-R. Pruebas realizadas con 5% en peso de catalizador para 80°C y 100°C y 2% de catalizador respecto a (**1+2**) para 120°C, relación molar **1:2=2**, atmósfera de N₂ y 700 rpm.

Con este resultado se verifica que se cumple la ecuación de Arrhenius para esta reacción, así, representando ln r° versus 1/T se ha obtenido una línea recta, en este caso de pendiente negativa, dado que el valor de la pendiente es alto se infiere que la reacción es sensible a la temperatura.

Se requieren suministrar al sistema 35,7 kJ de energía por cada mol de N-metil-4-piperidona para promover la reacción, la velocidad de la reacción (r) variará de una manera directa con la temperatura, si la temperatura aumenta entonces la velocidad de reacción se incrementará y viceversa.

Generalmente, al llevar a cabo la reacción a una temperatura más alta se provee más energía al sistema, por lo que se incrementa la velocidad de reacción, la razón principal de este incremento es que hay un mayor número de moléculas en colisión que tienen la Energía de Activación (E_a) necesaria para que suceda la reacción, resultando en más colisiones exitosas.

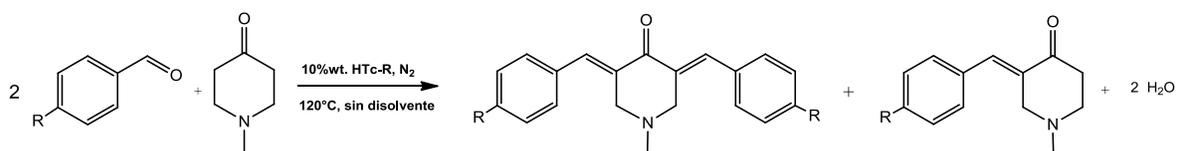
4.2.4. Influencia de grupos funcionales sustituyentes en el aldehído aromático.

Una vez determinadas las condiciones óptimas de temperatura (120°C) y concentración de catalizador HTc-R (10% en peso de la masa total de los reactivos) para la reacción de síntesis de 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona, se pretendió además estudiar la posibilidad de utilizar diversos benzaldehídos sustituidos para la reacción con la piperidona, esto también permitiría analizar la influencia de diferentes sustituyentes, grupos activantes y desactivantes del anillo aromático del aldehído.

Se investigó la reacción de condensación utilizando benzaldehídos sustituidos en posición "para": p-Tolualdehído, 4-Metoxibenzaldehído y 4-Clorobenzaldehído, este último muy importante para las aplicaciones de desarrollo de fármacos. Las reacciones se realizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en la parte experimental.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla, y en la figura 4.10 se pueden ver los resultados de la cinética de reacción.

Ecuación 4.2. Reacción de condensación entre la N-metil-4-piperidona y benzaldehídos sustituidos.



R= Me (5); MeO (6); Cl (7).

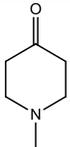
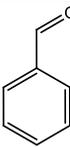
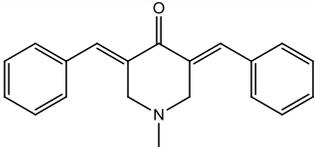
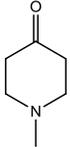
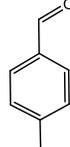
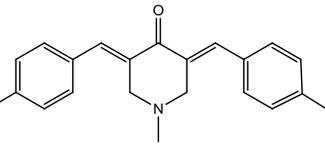
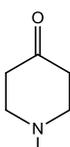
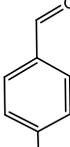
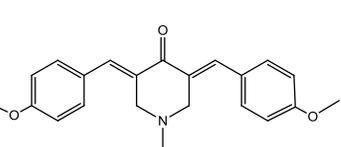
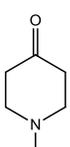
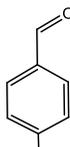
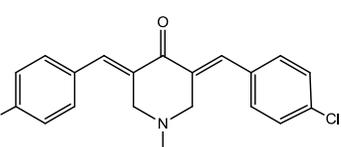
Cicloalcanona	Aldehído aromático sustituido	Producto	Tiempo (h)	(% Conv.)	Rendimiento (%)		(% Selectividad)
					Producto	Mono-adición	
			45 min	100	96	4	96
			1	100	95	5	95
			2	100	91	9	91
			1,3	100	97	3	97

Tabla 4.3. Resultados de la reacción de condensación entre **2** y diferentes benzaldehídos sustituidos en presencia de HTc-R(0,25) con 36% de agua. Condiciones de la reacción: T=120°C, relación molar benzaldehído sustituido:**2**=2, 10% en peso de catalizador respecto al peso total de reactivos, sin uso de disolvente orgánico.

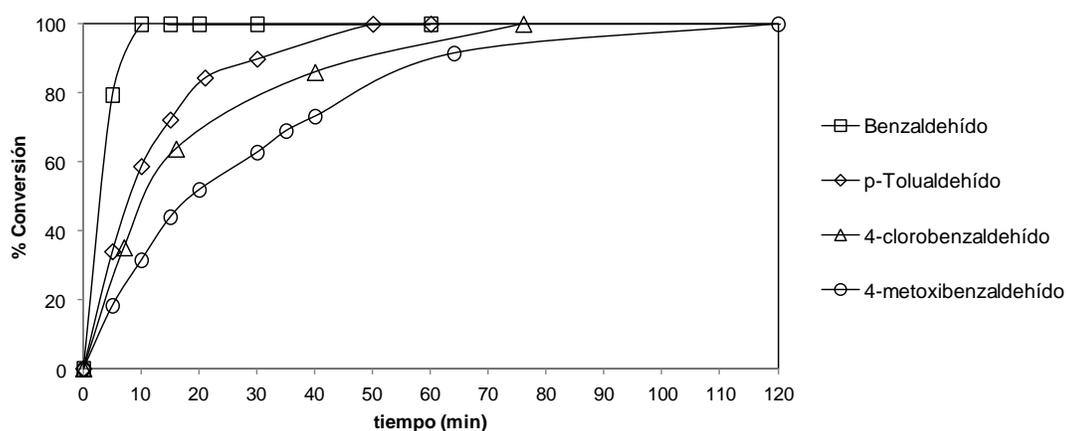


Figura 4.10. Resultados de la conversión total de **2** utilizando diferentes benzaldehídos sustituidos. Condiciones de reacción T= 120°C, relación molar benzaldehído sustituido:**2**=2, atmósfera de N₂ y 700 rpm.

Teóricamente la velocidad de reacción en el caso de los grupos activantes (dadores de densidad electrónica) del anillo aromático como p-Tolualdehído y 4-metoxibenzaldehído debe verse reducida debido a que la capacidad electrofílica del carbono del grupo carbonilo es menor, por el contrario, la velocidad de reacción cuando se emplean sustituyentes desactivantes (aceptores de electrones) como el 4-clorobenzaldehído debe ser mayor, dado que el carácter electrofílico del carbono del grupo carbonilo aumenta.

De acuerdo a la figura 4.10. y haciendo una comparación entre los diferentes sustratos, esto se cumple entre las reacciones con 4-clorobenzaldehído y 4-metoxibenzaldehído, sin embargo, no ocurre cuando se utiliza el p-Tolualdehído que tiene una velocidad mayor que el 4-clorobenzaldehído, se infiere de esto que la influencia que tienen los grupos sustituyentes del benzaldehído no es el único factor que interviene en la velocidad de reacción, y se verifica también por el hecho de que todos los sustituyentes presentan una velocidad menor que cuando se emplea el benzaldehído.

En los casos estudiados se logra la conversión cuantitativa de la N-metil-4-piperidona y se obtienen altos rendimientos a producto final entre 91 y 97%, en tiempos de reacción de 45 min a 2 horas. Estos resultados mejoran los indicados en la bibliografía para la reacción mediante catálisis homogénea, con la cual se logran rendimientos entre 60 y 86% de 4 a 14 horas de reacción²¹.

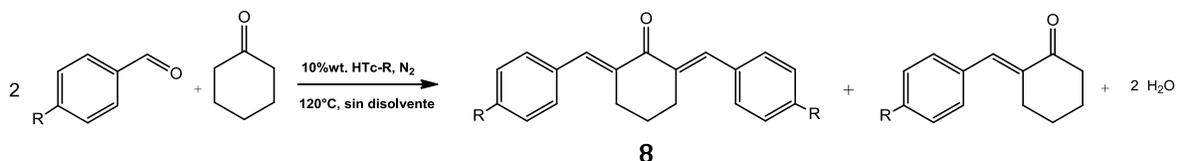
4.2.5. Influencia de la estructura de la cicloalcanona.

Otro objetivo planteado en esta investigación es analizar el efecto que tiene la estructura de la cicloalcanona que se emplea para la reacción. Como ya se ha indicado en el capítulo 1 de este trabajo, Katsori y colaboradores han demostrado que incorporar ciclohexanona en la estructura de la familia de compuestos α,α' -Bis(benciliden)cicloalcanonas mejora su estabilidad química, es por esto que para los siguientes experimentos se ha pretendido mantener la estructura de la cadena cíclica de 6 miembros pero en este caso sin grupos hetero-sustituyentes en el anillo alifático de la cetona.

Se llevó a cabo la reacción de condensación aldólica entre la ciclohexanona con los aldehídos aromáticos sustituidos utilizados en la sección anterior, en esta nueva

evaluación se utilizó el mismo procedimiento descrito, variando únicamente el sustrato. Los resultados se indican en la tabla resumen.

Ecuación 4.3. Reacción de condensación entre la ciclohexanona y benzaldehídos sustituidos.



R = Me (**9**); MeO (**10**); Cl (**11**).

Cicloalcanona	Aldehído aromático sustituido	Producto	Tiempo (h)	(% Conv.)	Rendimiento (%)		(% Selectividad)
					Producto	Mono-adición	
			8	98	94	4	96
			19	87	80	7	92
			20	74	64	10	87
			17	85	81	4	95

Tabla 4.4. Resultados de la reacción de condensación entre la ciclohexanona y benzaldehídos sustituidos en presencia de HTc-R(0,25) rehidratada con 36% de agua. Condiciones de la reacción: T=120°C, relación molar benzaldehído sustituido:2=2, 10% en peso de catalizador respecto al peso total de reactivos, sin uso de disolvente.

Comparando los resultados de las tablas 4.3. y 4.4. se verifica que las reacciones con ciclohexanona no son tan rápidas en comparación cuando se emplea N-metil-4-

piperidona. En este caso los rendimientos a producto final van de 64 a 94% con conversiones de ciclohexanona de entre 74 y 98%, en tiempos de reacción de 8 a 20 horas. A pesar de los tiempos largos que se requieren para las reacciones que emplean benzaldehídos sustituidos, con el benzaldehído se obtuvo un buen resultado, dado que a 8 horas de reacción se logró una conversión de 98% del sustrato inicial con un rendimiento al producto deseado de 94%.

Este resultado obtenido por catálisis heterogénea con HTc-R es equivalente a los indicados en la bibliografía en catálisis homogénea cuando se emplea NaOH (20%mol) a temperatura de reflujo de etanol donde se obtiene un rendimiento de 93% en 8 horas de reacción²² y supera los rendimientos alcanzados en catálisis heterogénea (87 y 90%)^{20,24}.

Es destacable que en estas reacciones con ciclohexanona las selectividades al producto final se mantuvieron altas (87-96%), equivalentes a las obtenidas con piperidona (91-97%), por lo tanto, aún cuando las reacciones se producen de una manera más lentas, la HTc-R mantiene la selectividad a los productos disustituidos mostrada en las reacciones anteriores, puede plantearse entonces una optimización para esta reacción.

De las evaluaciones realizadas se deduce que la presencia del hetero-átomo de nitrógeno (N) presente en la piperidona mejora la velocidad en la cual se produce la reacción de condensación aldólica, en las reacciones estudiadas, es posible que el nitrógeno aumente el carácter nucleofílico del enolato formado por la abstracción del hidrógeno ácido, y por lo tanto, favorezca su ataque al carbono del grupo carbonilo del benzaldehído.

4.2.6. Estudio de la regeneración y reusos del catalizador.

En el estudio de los reusos del catalizador se utilizó el crudo de reacción correspondiente al producto final 3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona (**5**). Después de completar la primera reacción de condensación, el catalizador HTc-R se recuperó de la mezcla por filtración y se lavó con diclorometano para reutilizarlo, sin embargo, el lavado no fue suficiente para recobrar la actividad catalítica, es posible que los productos de reacción puedan adsorberse en la intercapa de la hidrotalcita calcinada-rehidratada, lo cual disminuye o impide la difusión de los reactivos en el interior del catalizador, reduciéndose la velocidad en la cual se produce la reacción.

En vista de este resultado se procedió a reutilizar el catalizador pero sometándolo a una calcinación con aire a 450°C para eliminar la materia orgánica adsorbida, empleando la misma rampa de calentamiento que para el material fresco, posteriormente se rehidrató por adición directa de 36% en peso de agua, repitiendo la reacción 3 veces sucesivas adicionales al uso inicial. Los resultados de esta evaluación se presentan en la figura 4.11.

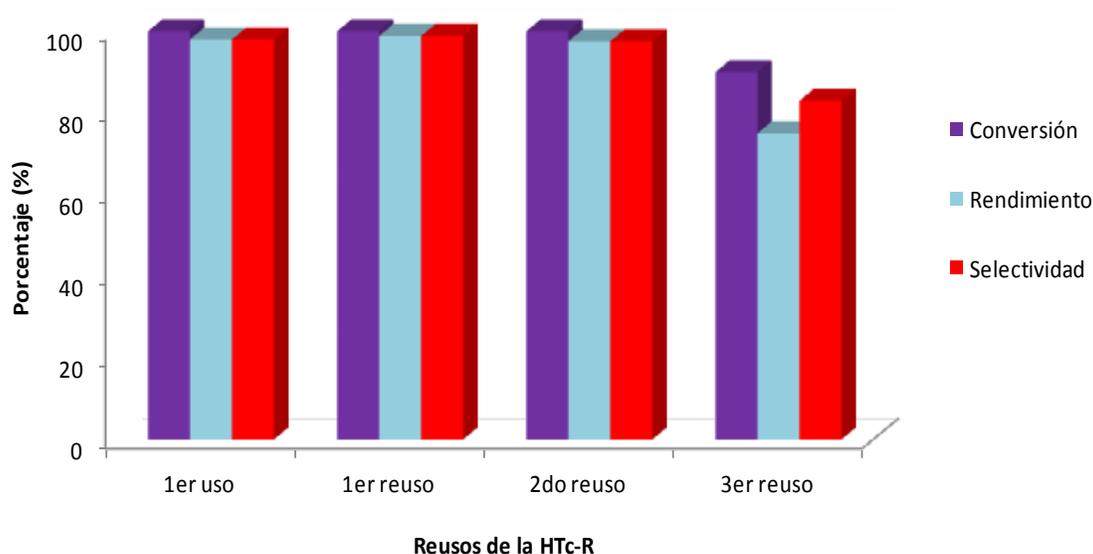


Figura 4.11. Influencia de la reutilización de la HTC-R sobre el rendimiento a **5**, después de calcinación y rehidratación directa con agua descarbonatada. Condiciones de reacción: 10% en peso de catalizador respecto a **2**, relación molar p-Tolualdehído:**2**=2, Temperatura = 120°C. Tiempos de reacción: 1er. uso y 1er. reuso (1 h), 2do. reuso (4 h), 3er. reuso (8 h).

Como se muestra en el gráfico se obtiene un rendimiento similar a **5**, cuando se lleva a cabo el 1er. reuso de la HTC-R (Rdto.₀ 99%) comparativamente con el uso inicial del catalizador (Rdto.₁ 98%), al mismo tiempo de reacción (1h), por lo que la actividad catalítica se conserva en este primer reuso del material. En el 2do. reuso del catalizador también se logra un rendimiento semejante al uso inicial (Rdto.₂ 98%), sin embargo, es necesario indicar que se alcanza en un tiempo mayor de reacción (4h).

Tanto en el uso inicial como en los dos reúsos siguientes se logra la conversión completa de la N-metil-4-piperidona, por lo tanto, la selectividad a **5** se mantiene también constante en los tres casos.

En el 3er. reuso solo se alcanzó un 90% de conversión del reactivo inicial **2** y un rendimiento de 75% a **5**.

4.2.6. Comparación del Factor E entre los procesos homogéneo y heterogéneo.

De acuerdo al estudio realizado la síntesis propuesta mediante el uso de catalizadores heterogéneos reduce el Factor E del proceso. Los métodos de síntesis convencionales de derivados BBC que emplean una solución de hidróxido de sodio $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ como catalizador en presencia de etanol tienen un Factor E calculado de 47 kg de residuo/kg de producto, mientras que el procedimiento desarrollado empleando hidrotalcita calcinada y rehidrata logra reducir un 59% este valor, siendo **19 kg de residuo/kg de producto** obtenido para el proceso en medio heterogéneo.

La eliminación del catalizador en fase líquida y su dificultad de recuperación, y la ausencia de disolvente para llevar a cabo la reacción son los factores que determinan esta reducción del Factor E. Sin disolvente no hay medio que recuperar, purificar y reciclar. En este estudio se ha encontrado que mediante catálisis heterogénea los compuestos formados se encuentran suficientemente puros para evitar múltiples etapas de purificación, y en algunos casos la necesidad de recristalización.

La reducción del Factor E en medios heterogéneos también es debido a que se elimina la etapa de neutralización del catalizador homogéneo. En este caso si se utiliza NaOH, se requerirá un ácido como por ejemplo HCl para neutralizar la reacción, lavado con agua y secado con sal anhidra. Todo esto son subproductos que se van formando durante el proceso cuando se lleva a cabo en medio homogéneo.

Con la catálisis heterogénea se logra una reducción en el coste de procesamiento, las reacciones libres de disolventes no sólo son ambientalmente más seguras y benignas, sino que además son económicamente más viables.

Capítulo 5

Conclusiones

5. CONCLUSIONES.

- La síntesis de 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona, análogos a la Curcumina, se han obtenido por condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehídos y N-metil-4-piperidona en presencia de catalizadores heterogéneos, básicos y ácidos en ausencia de disolvente y en condiciones suaves de reacción.
- De entre los catalizadores básicos estudiados la hidrotalcita rehidratada y el óxido de magnesio fueron los que mostraron una mayor actividad y selectividad al producto deseado.
- En la reacción estudiada la hidrotalcita calcinada y rehidratada HTc-R que presenta centros básicos tipo Brønsted es más activa que la hidrotalcita calcinada HTc que presenta centros básicos tipo Lewis. Así, es posible obtener en presencia de una hidrotalcita calcinada y rehidratada HTc-R un rendimiento del 96% de 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona con una selectividad del 96% en 45 minutos de reacción, a 120 °C empleando un 10% en peso de catalizador respecto a la masa total de reactivos, y en ausencia de disolvente.
- Los catalizadores heterogéneos con centros ácidos tipo Brønsted o Lewis son muy poco activos y selectivos para la obtención de 3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona.
- La presencia de sustituyentes en el benzaldehído no afecta a la conversión total alcanzándose altos rendimientos (91 - 97%).
- En las reacciones de síntesis de derivados de ciclohexanona utilizando hidrotalcita calcinada y rehidratada se obtienen buenos rendimientos de producto final (64 -94%) y altas selectividades (87 -96%), en tiempos de reacción más largos (8-20 horas) que los obtenidos con piperidona.
- El catalizador HTc-R puede ser reutilizado tres usos consecutivos sin pérdida de actividad y selectividad, por regeneración mediante calcinación.
- Los resultados obtenidos mediante catálisis heterogénea utilizando HTc-R superan los alcanzados por catálisis homogénea en la síntesis de derivados BBP, en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción, y son equivalentes en el caso de los derivados de la ciclohexanona.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Barton, D. H. R., Cuhai, E., Doller, D., Geletii, Y., *Tetrahedron*, **1991**, Vol. 47, 33, 6570.
2. Métivier, P., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2000**, 130, 167.
3. Trost, B. M., *Science*, **1991**, 254, 1471.
4. Cave W.V., Raston, C.L., Scott, J.L. Recent advances in solvent-less organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility. *Chem. Communications*, **2001**, 2159-2169.
5. Berkesel, A., Frauenkron, M., Schwenkreis, T., Steinmetz, A., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1997**, 117, 339.
6. P.T. Anastas and J.C.Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Science Publications, New York, **1998**; P. Anastas and T. Williamson, *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes*, Oxford Science Publications, New York, 1998.
7. J.H. Clarke. Green Chemistry: Challenges and Opportunities *Green Chem.*, **1999**, 1, 1. The greening of Chemistry, J.H. Clark, *Chem. Brit.*, 1998, October, 43.
8. B. Dunk and R. Jachuck. *For example: Green Chem.*, **2000**, 2, G13.
9. Sharma, R.A. *Curcumin: The story so far. Eur. J. Cancer.* **2005**, 41, 1955-1968.
10. Dimmock, J.R et al. Evaluation of some N-acyl analogues of 3,5-Bis(arylidene)-4-piperidones for Cytotoxic Activity. *Drug Des. Discovery*, **1992**, 8, 291-299.
11. Katsori, A.M., Chatzpoulou, M., Dimas, K. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46. **2011**, 2723.
12. Dimmock J.R. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2009**, 44, 54.
13. Bevenuto et al. *J. Pharm. Sci.* **1993**, 82, 988-991.
14. Hussein I El-Subbagh, Abu-Zaid S.M., Mahran M.A., Badria F.A. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915-2921.
15. Dimmock et al. *United States Patent No.: US 7,582,655 B2.* **2009**. (57).
16. Lev-Ari, S. *Anticancer Res.* **2006**, 26, 4423.
17. Subramaniam, D. *Cancer Res.* **2008**, 68, 1962.
18. Vatsadze S. Z., Manaenkova, M.A., Sviridenkova, N.V., Zyk, N.V., Churakov, A.V. *Russian Chemical Bulletin, Int. Ed. Vol. 55, No.7,* **2006**, 1184-1194.

19. Jin, T., Zhao, Y., Liu, L. Li, T. *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 45B, **2006**, 1965-1967.
20. Zali, A., Ghani, K., Shokrolahi, A. *Chin. J. Catal.*, **2008**, 29 (7), 602-606.
21. Odinets, I., Leonova, E., Makarov, M. *Helvetica Chimica Acta* – Vol. 93. **2010**. 1990-1999.
22. Motiur A.F.M, Roushown A., Jahng Y. *Molecules*. **2012**, 17, 571-583.
23. Song, G., Kang, L., Wang, J., Wei, B. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2008**, 55, 1125 – 1128.
24. Jin T., Zhao, J., Liu L., Li, T. *Indian Journal of Chemistry*. Vol.45B, **2006**, 1965-1967.
25. Song, D., Chen Y., Wang, R., Liu, C., Jiang, H., Luo, G. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2009**, 39, 201-207.
26. Li, J., Su, W., Li, N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 3037-3043.
27. Sheikhsosseini, E., Habibi, A., Bigdeli, M. *International Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 1, 143-147.
28. Li, J., Yang, W., Chen, G., Li, T. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2619-2625.
29. Karimi-Jaberi, Z., Pooladian, B. *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2011**, 1-7, First article. DOI: 10.1080/17518253.2011.611478.
30. Hamilton, C.A., Jackson, S.D., Kelly, G.D. *Applied Catalyst A: General* 263. (**2004**), 63.
31. Cavani F. Trifiro and A. Vaccan, *Catalyst Today*, 11. (**1991**), 173.
32. Vaccari A. *Applied Clay Sci.* 14 .**1999**, 161.
33. Brindley G.W., Kikkawa S. *Am. Miner.* 64, **1979**, 83
34. Tichit D., Coq B., Cerneaux S., Durand R. *Journal Catalyst*, 151, **1995**, 1995.
35. Noda Pérez C., Pérez, C.A., Henriquez, C.A., Monteiro, J.L.F. *Applied Catalyst A: General* 272. (**2004**), 229-240.
36. Corma A. et al. *Applied Catalyst. A*, 105 (**1993**) 271.
37. Ono Y, Baba T. Selective reactions over solid base catalyst. *Catalyst Today* 38 (**1997**) 333-334.
38. Rao K. Gravelle M. Valente J. *Journal of Catalyst*, 173. **1998**, 115-121.
39. Prinetto F., Tichit D., Teissier R. *Catalyst Today*, 55. (**2000**), 103-115.
40. Sheldon, R. A., van Santen, R. A., en: "*Catalytic Oxidation, Principles and Applications*", Ed. World Scientific (NIOK), London, **1995**, p. 175-201.
41. Climent M.J, Corma A., Iborra S., Primo J. *Journal of Catalyst*, 151 **1995**, 60-66.

42. Flanigen, E. M., "Zeolites: Science and Technology", Eds. Ribeiro, F. R., Rodrigues, A. E., Rollmann, L. D., Naccache, C., NATO ASI Series E, **1984**, 80, 3.
43. Corma, A., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2373.
44. Díaz-Morales, U., *Tesis Doctoral*, Instituto de Tecnología Química, Univ. Politécnica de Valencia, **2001**.
45. Ravishankar, R., Joshi, P. N., Tamhankar, S. S., Sivasanker, S., Shiralkar, V. P., *Adsorption Science and Technology*, **1998**, 16, 607.
46. Perguer, S. B. C., *Tesis Doctoral*, Instituto de Tecnología Química, Univ. Politécnica de Valencia, **1997**.
47. Corma, A., Fornés, V., Martínez-Triguero, J., Pergher, S. B., *J. Catal.*, **1999**, 186, 57.
48. Beck, J. S., Vartulli, J. C., Roth, W. J., Leonowicz, M. E., Kresge, C. T., Schmitt, K. D., Chu, C. T.-W., Olson, D. H., Sheppard, E. W., McCullen, S. B., Higgins, J. B., Schlenker, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10834.
49. Luan, Z., Cheng, Ch. F., Zhou, W., Klinowski, J. L., *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 1018.
50. Corma, A., Jordá, J. L., Navarro, M. T., Rey, F., *Chem. Commun.*, **1998**, 17, 1899.
51. Domine, M. E., Corma, A., Fornés, V., Díaz, U., Jordá, J. L., Rey, F., *WO 0034181 A1*, **2000**.
52. Becker E. D., *High resolution NMR*, 2^a Ed. New York: Academic Press, **1980**.
53. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. *Journal of the American Chemical Society*, **1938**, 60, 309-319.
54. Climent M.J., Corma A., Iborra S., Velty A. *Journal of Catalyst* 221, (**2004**), 474-482.
55. O'Dwyer, P.J. *Cancer Chemother Pharmacol.* **1994**, 34 S46.
56. Smith, L.O. Jr. *Química Orgánica*. **1970**.
57. Sharma, S.K, Parikh, P., Jasra, R.V. *Journal of Molecular Catalyst A: Chemical* 278, **2007** 135-144.
58. T. Lindblad, B. Rebenstorf, Y. Zhi-Guang, S. Lars, T. Anderson, *Appl. Catal. A* 112 (**1994**) 187.
59. Adams, B., Ferstl, E., Davis, M., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (**2004**) 3871-3883.
60. Dimmock J, Padmanilayam M, Puthucode R, Nazarali A. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 586-593.

7. APÉNDICE.

7.1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

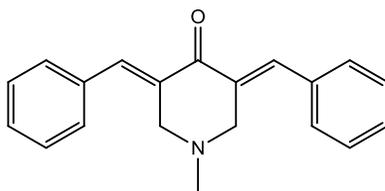
- 3,5-Bis(benciliden)1-metil-4-piperidona, **3**
- 3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona, **5**
- 3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona, **6**
- 3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona, **7**

a. Espectros de Masas (MS).

- 3,5-Bis(benciliden)1-metil-4-piperidona, **3**
- 3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona, **5**
- 3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona, **6**
- 3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona, **7**
- 2,6-Bis(benciliden)ciclohexanona, **8**
- 2,6-Bis(4-metilbenciliden)ciclohexanona, **9**
- 2,6-Bis(4-metoxibenciliden)ciclohexanona, **10**
- 2,6-Bis(4-clorobenciliden)ciclohexanona, **11**

**ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR ^1H -RMN y ^{13}C -RMN**

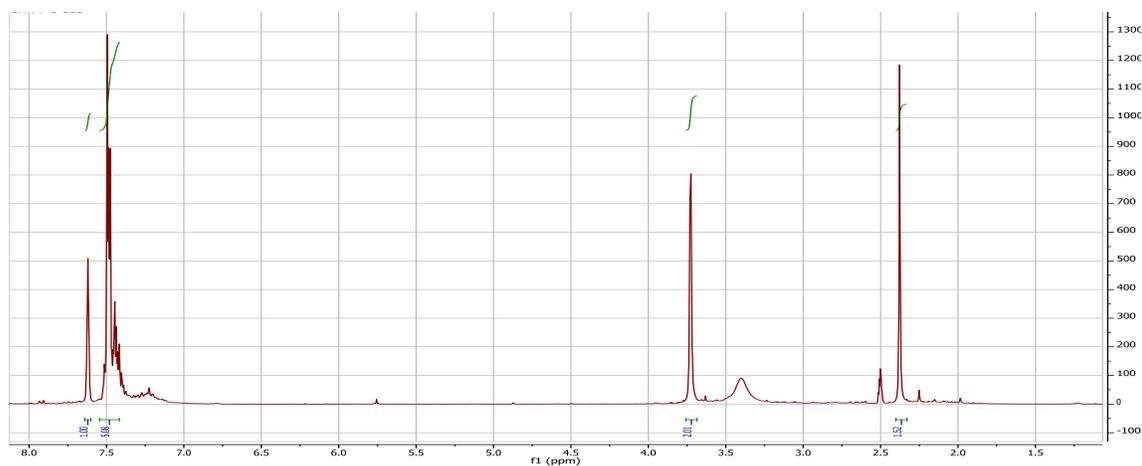
▪ **3,5-Bis(benciliden)-1-metil-4-piperidona, 3**



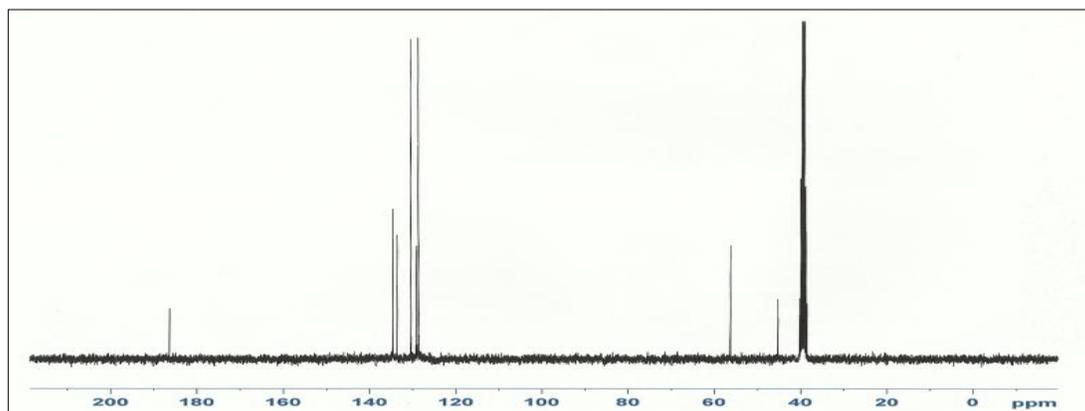
$^1\text{H-RMN}$, (300 MHz, DMSO) δ 7,62 (s, 1H -H), 7,51 – 7,43 (m, 5H -CH), 3,75 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H - CH_2), 2,39 (s, 3H - CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$, (75 MHz, DMSO) δ 45,46 (- CH_3), 56,52 (- CH_2), 128,84 (-CH), 129,32 (-C), 130,54 (-CH), 133,76 (-C piperidona), 134,74 (-C=), 186,54 (-CO)

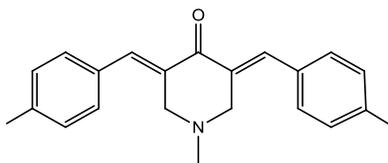
$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm)



$^{13}\text{C-RMN}$, δ (ppm)



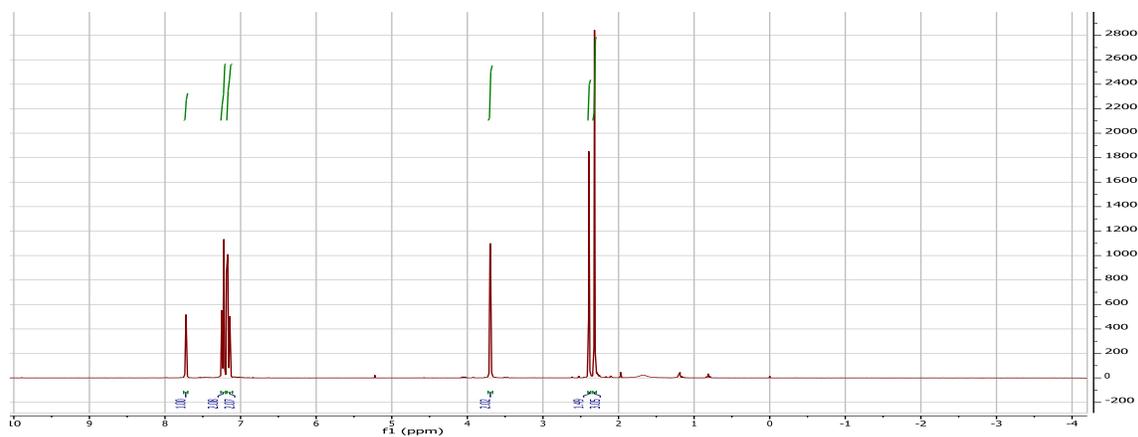
▪ **3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona, 5**



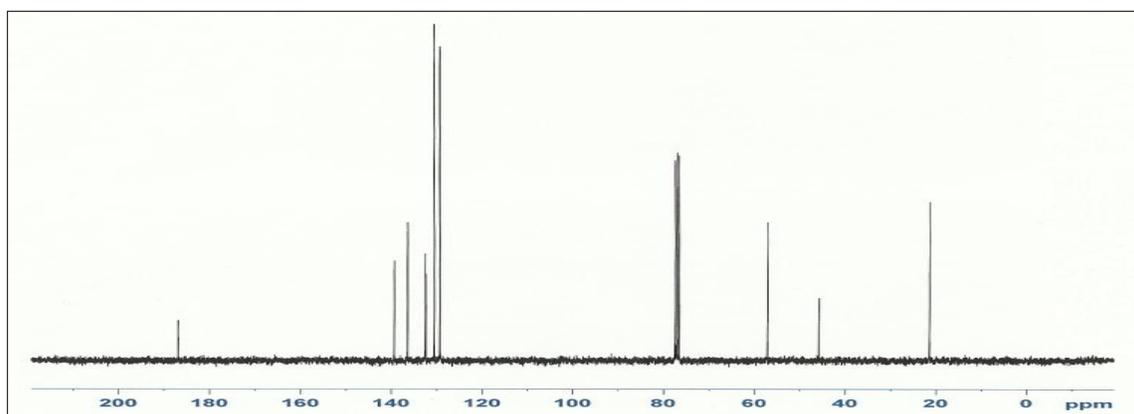
$^1\text{H-RMN}$, (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H –H), 7,31 (d, $J=8,2$ Hz, 2H –CH), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H –CH), 3,77 (d, $J=1,5$ Hz, 2H – CH_2), 2,47 (s, 3H – CH_3), 2,39 (s, 3H – CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$, (75 MHz, CDCl_3) δ 21,44 (– CH_3), 45,84 (– CH_3 piperidona), 57,16 (– CH_2), 129,32 (–CH), 130,51 (–CH), 132,41 (–C), 132,51 (–C), 136,39 (–C piperidona), 139,31 (–C=), 186,92 (–CO)

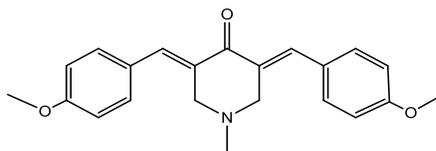
$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm)



$^{13}\text{C-RMN}$, δ (ppm)



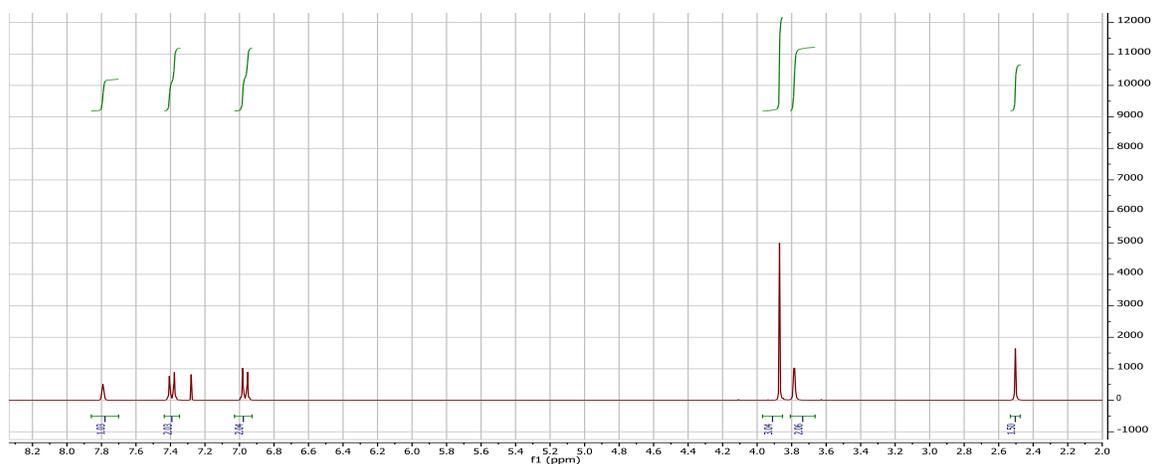
▪ **3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona, 6**



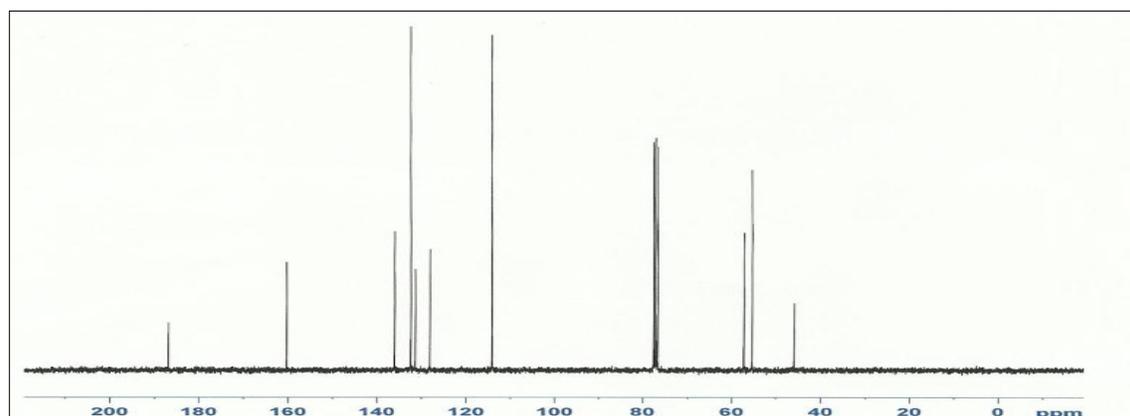
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H -H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H -CH), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H -CH), 3,87 (s, 3H - CH_3), 3,78 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H - CH_2), 2,50 (s, 3H - CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$, (75 MHz, CDCl_3) δ 45,93 (- CH_3 piperidona), 55,34 (- CH_3), 57,20 (- CH_2), 114,08 (-CH), 128,03 (-C), 131,33 (-CH), 132,30 (-C piperidona), 135,94 (-C=), 160,24 (-C), 186,80 (-CO)

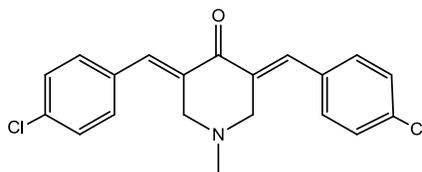
$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm)



$^{13}\text{C-RMN}$, δ (ppm)



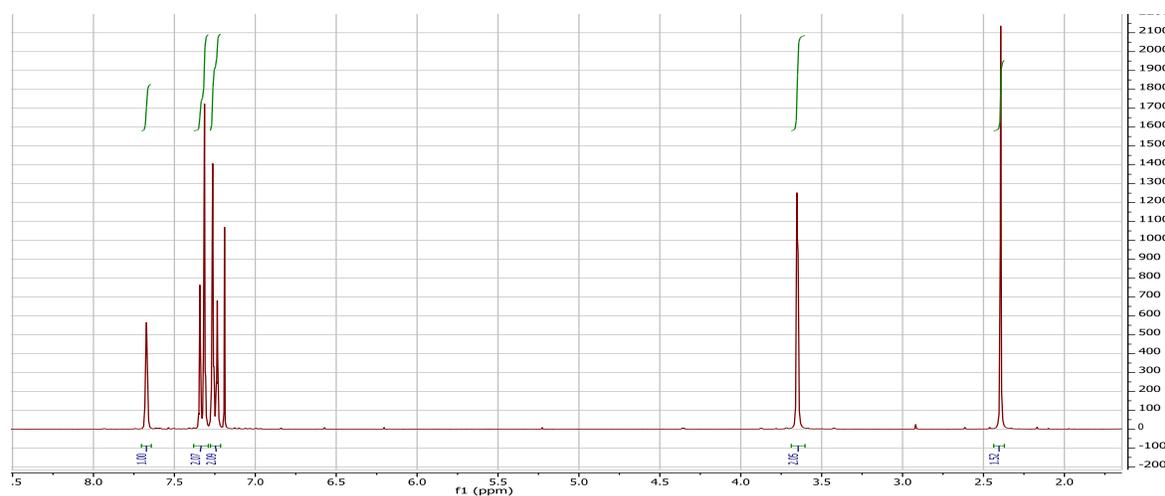
▪ **3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona, 7**



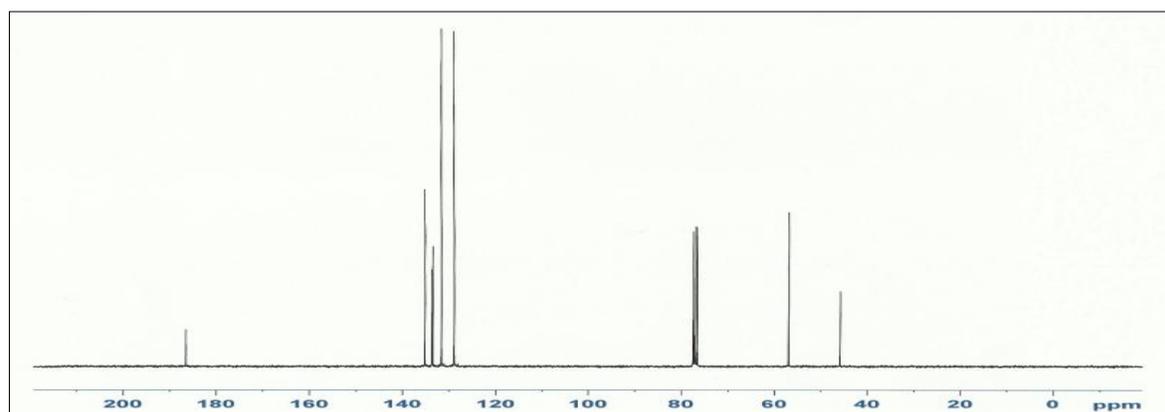
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H -H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H -CH), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H -CH), 3,72 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H - CH_2), 2,46 (s, 3H - CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$, (75 MHz, CDCl_3) δ 45,87 (- CH_3), 59,95 (- CH_2), 128,85 (-CH), 131,57 (-CH), 133,41 (-C), 133,59 (C- piperidona), 135,47 (-C=), 186,79 (-CO)

$^1\text{H-RMN}$, δ (ppm)

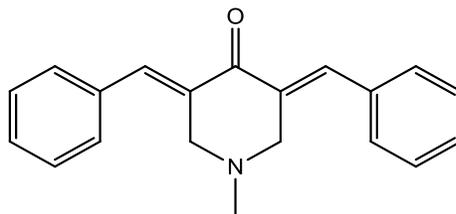


$^{13}\text{C-RMN}$, δ (ppm)

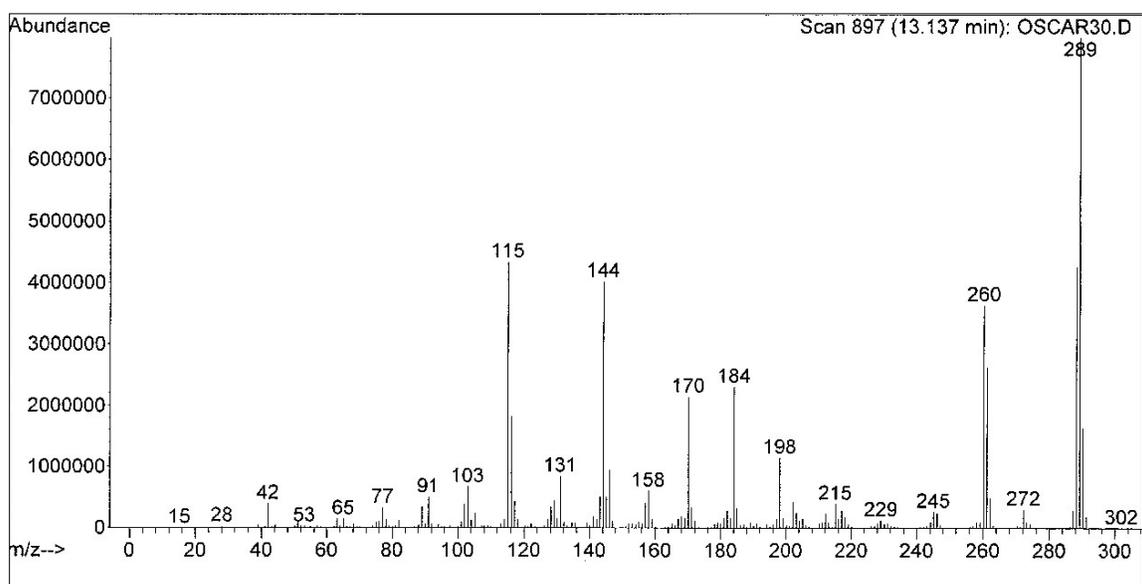


ESPECTROS DE MASAS (MS)

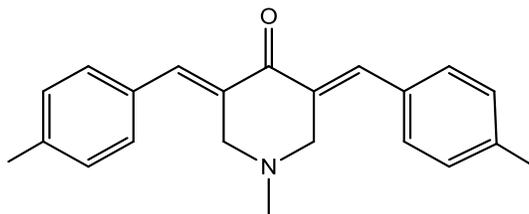
▪ **3,5-Bis(benciliden)1-metil-4-piperidona, 3**



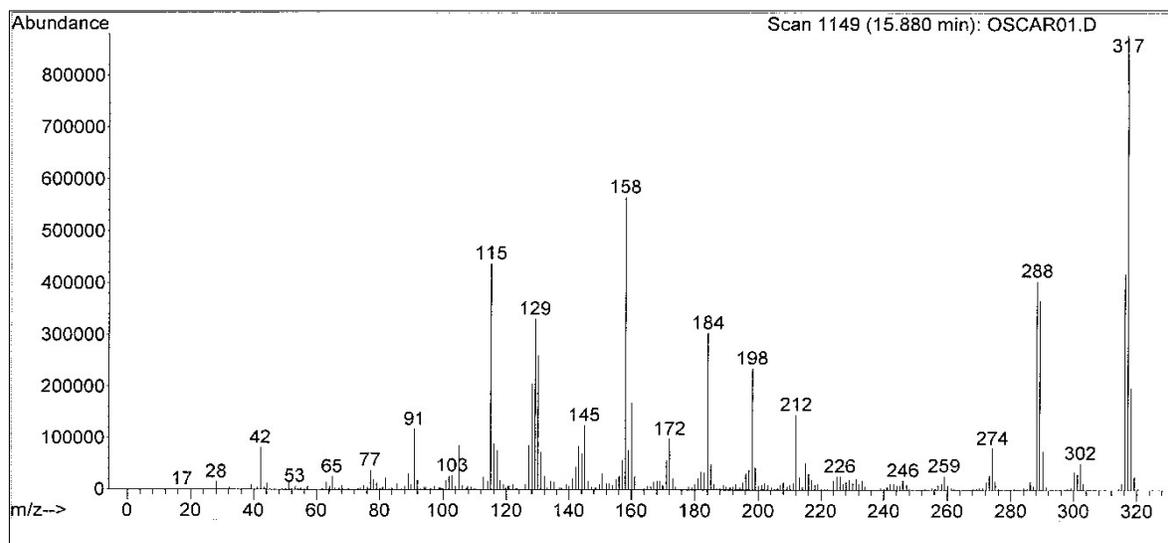
Peso molecular: **289 g.mol⁻¹**



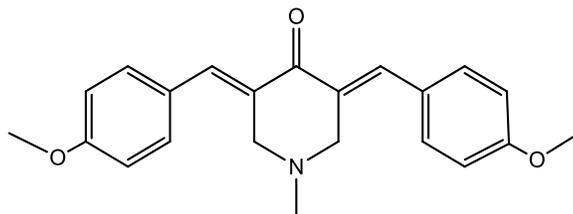
▪ **3,5-Bis(4-metilbenciliden)-1-metil-4-piperidona, 5**



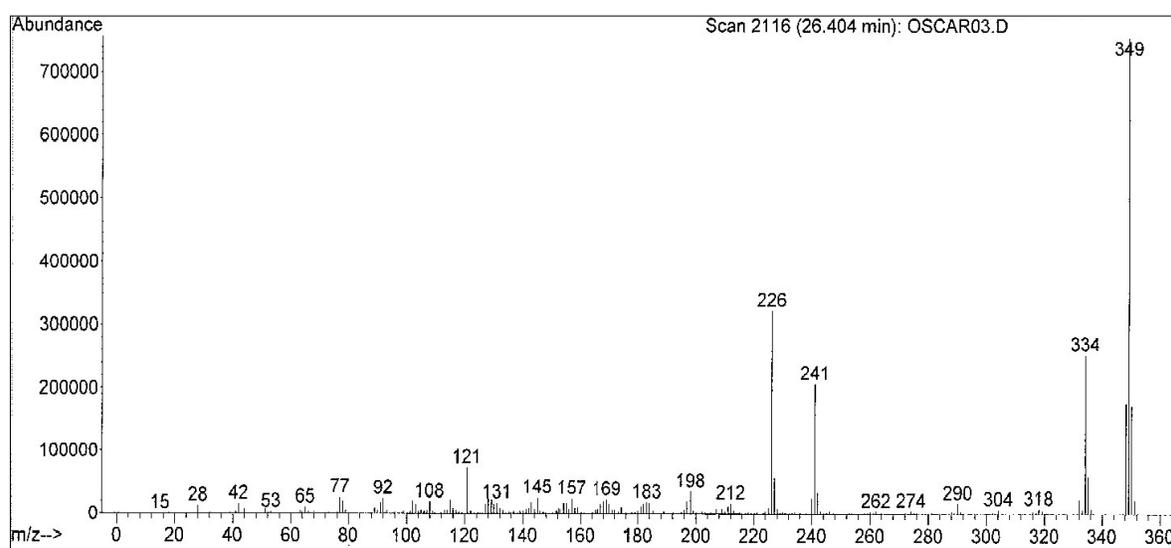
Peso molecular: **317 g.mol⁻¹**



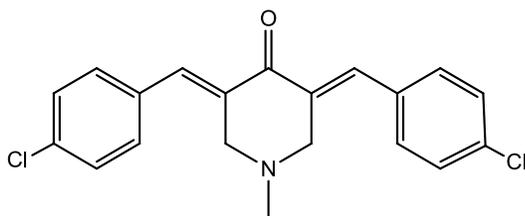
▪ **3,5-Bis(4-metoxibenciliden)-1-metil-4-piperidona, 6**



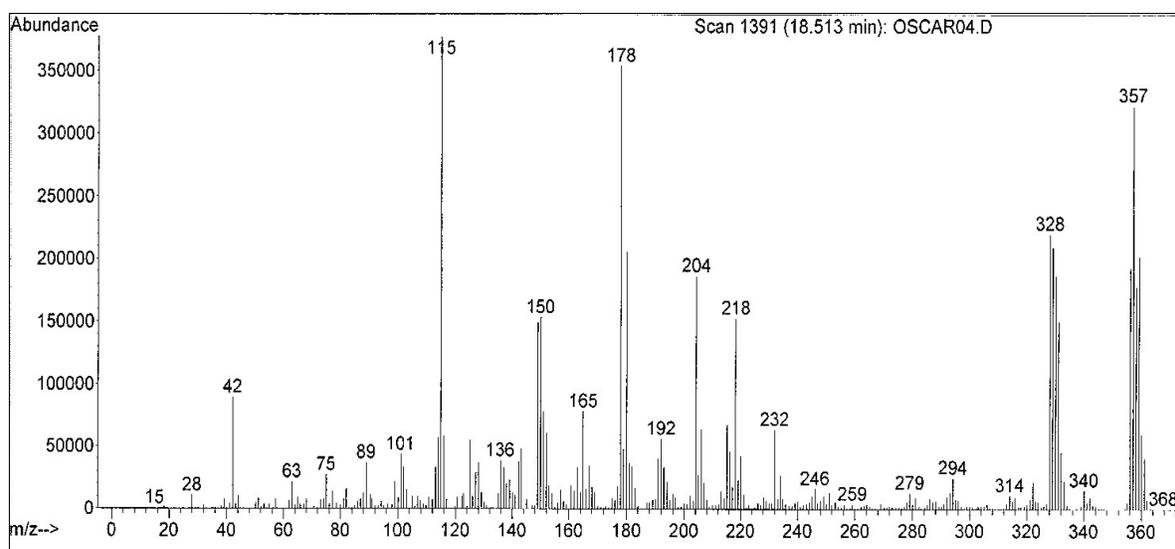
Peso molecular: **349 g.mol⁻¹**



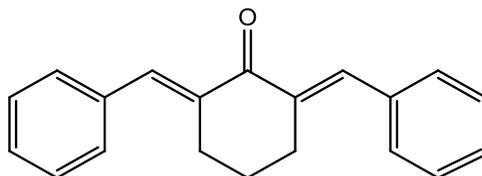
▪ **3,5-Bis(4-clorobenciliden)-1-metil-4-piperidona, 7**



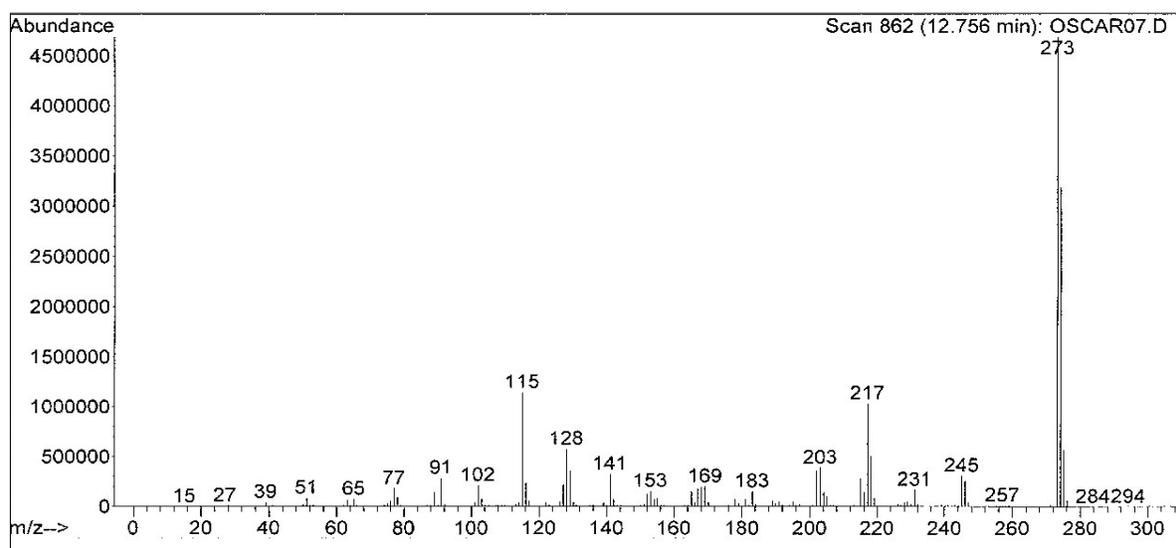
Peso molecular: **358 g.mol⁻¹**



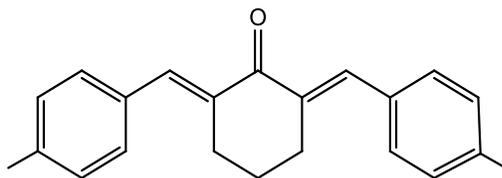
▪ **2,6-Bis(benciliden)ciclohexanona, 8**



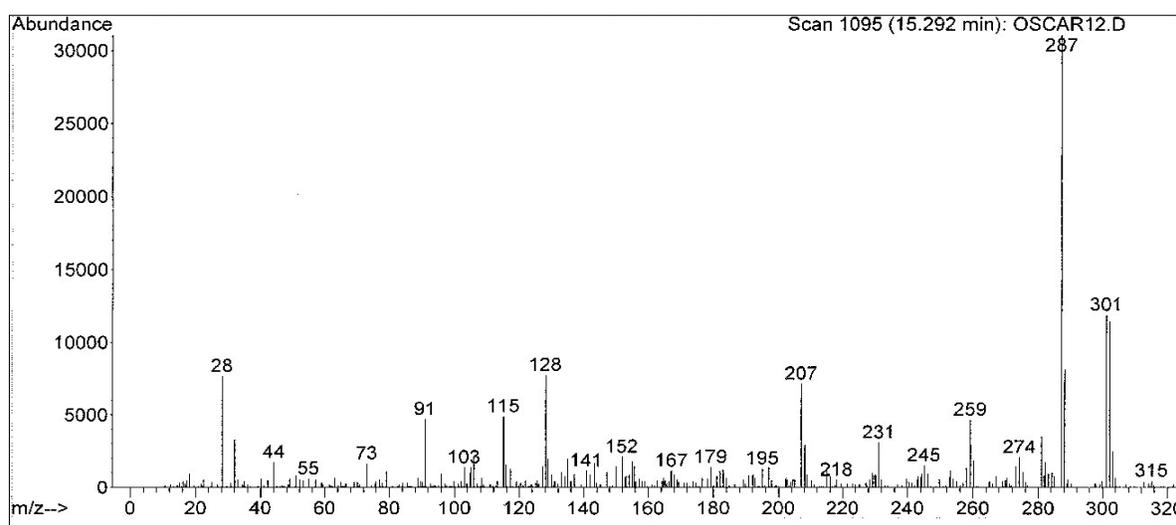
Peso molecular: **274 g.mol⁻¹**



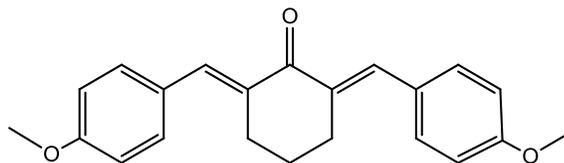
▪ **2,6-Bis(4-metilbenciliden)ciclohexanona, 9**



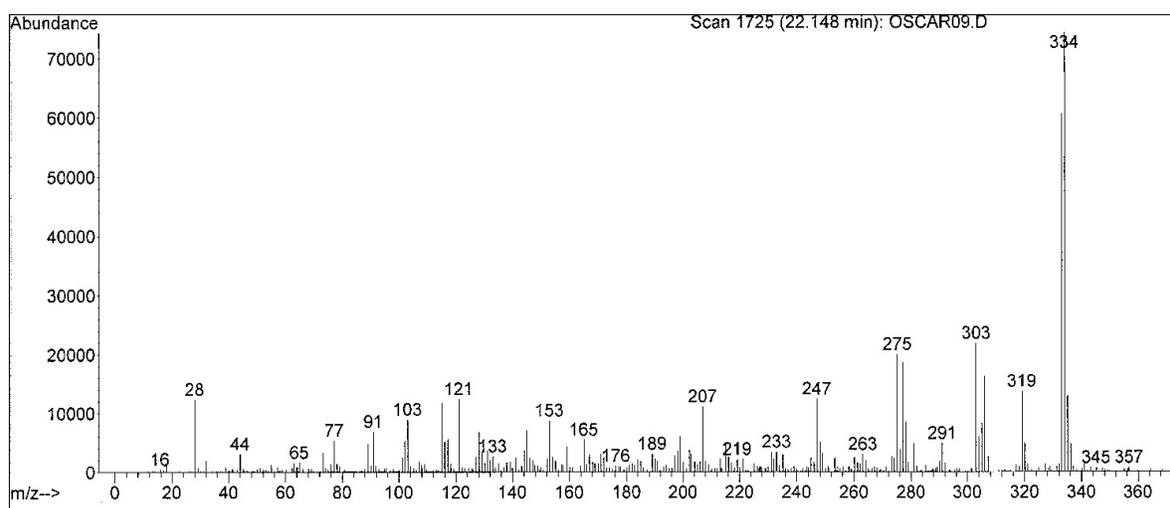
Peso molecular: **302 g.mol⁻¹**



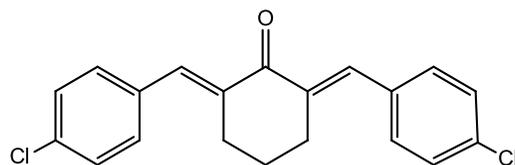
▪ **2,6-Bis(4-metoxibenciliden)ciclohexanona, 10**



Peso molecular: **334 g.mol⁻¹**



▪ **2,6-Bis(4-clorobenciliden)ciclohexanona, 11**



Peso molecular: **343 g.mol⁻¹**

