



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA

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

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE INDOLINONA CON INTERÉS
FARMACOLÓGICO MEDIANTE CONDENSACIÓN DE
KNOEVENAGEL UTILIZANDO CATALIZADORES HETEROGÉNEOS**

PROYECTO FINAL DE MÁSTER:
“MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE”

PRESENTADO POR:

VANESA SANCHIS CASES

TUTORAS:

DRA. MARÍA JOSÉ CLIMENT OLMEDO

DRA. SARA IBORRA CHORNET

Tabla de contenido:

1. Introducción	6
1.1. Química Verde.....	6
1.2. Química Fina.....	7
1.3. Catalizadores Básicos Heterogéneos	9
1.3.1. MgO.....	9
1.3.2. Hidrotalcitas	10
1.4. Reacción de Knoevenagel.....	12
1.5. Síntesis de Derivados de Indolinonas.....	14
2. Objetivos	17
3. Método Experimental	18
3.1. Materiales y Reactivos:	18
3.2. Procedimiento experimental	18
3.2.1. Reacción de Knoevenagel entre 2-Indolinona y el Benzaldehído.	18
3.2.2. Preparación de los Catalizadores.	19
3.3. Técnicas de Caracterización:	20
3.3.1. Cromatografía de Gases (GC):	20
3.3.2. Cromatografía de Gases-Espectroscopia de Masas (GC-MS).....	21
3.3.3. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).	22
4. Resultados	24
4.1. Reacción de Knoevenagel entre la Indolinona y el Benzaldehído.....	24
4.2. Estudio de la Síntesis de 3-Benciliden-indolin-2-ona a Distintas Temperaturas.....	26
4.3. Cálculo de la Energía de Activación.....	27
4.4. Selección del Catalizador.....	28
4.5. Estudio de la Reutilización del Catalizador.....	31
4.6. Reacción de la 2-Indolinona con Benzaldehídos Sustituidos.	35
5. Conclusiones.....	38
6. Bibliografía	39
Anexo: Espectros de Masas.....	42
1. 3-benciliden-indolin-2-ona	43
2. 3-(4-metoxibenciliden)-indolin-2-ona	44
3. 3-(4-clorobenciliden)-indolin-2-ona	45
4. 3-(4-metilbenciliden)-indolin-2-ona	46
5. 3-(3-fluorobenciliden)-indolin-2-ona	47

Lista de Figuras:

Figura 1: Modelo de Coluccia para la representación de los centros básicos de la superficie de MgO. 10	
Figura 2: Estructura laminar de una hidrotalcita.	11
Figura 3: Reacción de Knoevenagel.....	13
Figura 4: Mecanismo de Condensación de Knoevenagel.....	13
Figura 5: Alcaloides que se encuentran en la uña de gato (<i>Uncaria tomentosa</i>) con estudio farmacológico.....	14
Figura 6: Derivados de indolinonas de interés farmacológico.....	15
Figura 7: Estructura de la indolinona	16
Figura 8: Reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído.	16
Figura 9: Reacción Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído para obtener 3-benciliden-indolin-2-ona	24
Figura 10: Mecanismo de Reacción Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído para obtener 3-benciliden-indolin-2-ona	24
Figura 11: Reacción de Knoevenagel entre la 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos	35

Lista de Gráficas:

Gráfica 1: Evolución de la 2-indolinona y del producto, 3-benciliden-indolin-2-ona con el tiempo.	25
Gráfica 2: Formación del producto 3-benciliden-indolin-2-ona a diferentes temperaturas.	27
Gráfica 3: Gráfico tipo Arrhenius de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y Benzaldehído.	28
Gráfica 4: Comparación de los rendimientos de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído usando diferentes catalizadores a T=90°C.	29
Gráfica 5: Comparación de los rendimientos de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído usando diferentes catalizadores a T=115°C.	30
Gráfica 6: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando HTc como catalizador.	32
Gráfica 7: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando HTc,r como catalizador.	32
Gráfica 8: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando MgO como catalizador.	33
Gráfica 9: Influencia de la reutilización del MgO sobre el rendimiento.	34

Lista de Tablas:

Tabla 1: Condiciones de temperatura del cromatógrafo.....	20
Tabla 2: Compuestos de reacción detectados por CG	21
Tabla 3: Datos de RMN de los arriliden-indolin-2-ona sintetizados.....	22
Tabla 4: Comparación de los datos experimentales con el empleo de catalizadores homogéneos.....	26
Tabla 5: Influencia de la temperatura en la síntesis de 3-benciliden-indolin-2-ona.....	26
Tabla 6: Datos de $\ln(v)$ obtenidos a diferentes temperaturas de reacción.	28
Tabla 7: Catalizadores usados en la condensación de Knoevenagel entre la 2-Indolinona y el Benzaldehído (T=90°C).....	29
Tabla 8: Catalizadores usados en la condensación de Knoevenagel entre la 2-Indolinona y el Benzaldehído (T=115°C).....	30
Tabla 9: Comparación de los datos experimentales con la bibliografía.....	34
Tabla 10: Reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos	36

1. Introducción

1.1. Química Verde

La población mundial ha crecido considerablemente en los últimos años y junto con ella se ha incrementado el uso de materias primas y energía. Para poder suplir estas necesidades se han desarrollado nuevos procesos industriales y se ha sobreexplotado los recursos fósiles provocando un gran deterioro en el medioambiente y en la salud humana. Por este motivo, se empezó hablar de desarrollo sostenible donde no sólo es importante obtener productos para nuestro consumo sino también hay que evaluar el impacto que tiene sobre el medio ambiente.

A mediados del siglo pasado, Paul Anastas [1, 2] introdujo el concepto de *Química Verde* que se define como el desarrollo de productos y procesos químicos que eliminen o reduzcan el uso y la formación de sustancias tóxicas. Además, planteó los doce principios de la *Química Verde* donde se plantean conceptos como el desarrollo de procesos que maximicen el rendimiento de los productos deseados, el empleo de sustancias medioambientalmente más seguras como, por ejemplo; el uso de disolventes menos tóxicos o incluso su eliminación, el tratamiento de los residuos producidos, el uso de procesos energéticamente más eficientes o el uso de catalizadores.

Los 12 Principios de la *Química Verde* son:

1. **Prevención**: es preferible evitar la formación de los residuos que tratarlos una vez que se han producido.
2. **Economía atómica**: los métodos de síntesis se diseñarán aprovechando al máximo todos los materiales usados minimizando los subproductos.
3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida**: los métodos de síntesis deberían diseñarse para usar y generar sustancias con poca o ninguna toxicidad.
4. **Generar productos eficaces pero no tóxicos**: los productos químicos deberían diseñarse de manera que mantengan la eficacia y, a la vez, que reduzcan su toxicidad.
5. **Reducir el uso de sustancias auxiliares**: se evitará, en la medida de lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para realizar las separaciones, etc.) y, si se llegarán a usar, deben ser lo más inocuos posibles.
6. **Disminuir el consumo energético**: los requerimientos energéticos se clasifican por su impacto medioambiental y económico, y se debe evitar consumos innecesarios. Se intentará que los procesos de síntesis se lleven a cabo a temperatura y presión ambiente.

7. **Utilización de materias primas renovables:** siempre que sea económica y técnicamente viable, la materia prima empleada debería ser renovable en lugar de agotable.
8. **Evitar la derivatización innecesaria:** se evitará la formación de derivados (grupos de protección/desprotección, de bloqueo, modificación temporal de procesos físicos/químicos, etc.)
9. **Potenciación de la catálisis:** se emplearán catalizadores (lo más selectivos posibles), reutilizables en lugar de los estequiométricos.
10. **Generar productos biodegradables:** los productos químicos se intentarán diseñar de manera que no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. **Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real:** las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para monitorizar y controlar el proceso en tiempo real, antes de la formación de sustancias peligrosas.
12. **Minimizar el potencial de accidentes químicos:** la elección de sustancias en los procesos químicos se realizará minimizando el riesgo de accidentes químicos como, por ejemplo; las emanaciones, explosiones e incendios.

Anastas y Kirchhoff [3] destacan la catálisis como pilar fundamental en la *Química Verde*. En la mayoría de los casos, el empleo de catalizadores permite reducir los gastos energéticos, aumentar la selectividad, facilitar la separación de los productos en el caso de los catalizadores heterogéneos, permiten sustituir reactivos tóxicos por otros menos tóxicos o inocuos por ejemplo el uso de peróxido de hidrogeno en lugar de los metales pesados.

1.2. Química Fina

La industria de la *Química Fina* se caracteriza por obtener productos de alto valor añadido. Estos productos pueden ser: fármacos, aditivos alimentarios, perfumes, aromas, plaguicidas, etc. Pero todos presentan las siguientes características que los diferencian de los obtenidos en las industrias de química base:

- Tienen un mayor peso molecular, son polifuncionales y menos estables.
- Se producen a pequeña escala.
- Tienen una elevada pureza.
- Presentan tiempos de vida en el mercado más corto.
- Sus costes de producción son más elevados.
- Generan mayores beneficios económicos.

Los compuestos de *Química Fina* se han obtenido tradicionalmente mediante síntesis química orgánica clásica, donde lo más importante en el proceso era la obtención del producto deseado sin importar la ruta sintética. Es por eso que presentaban un elevado factor E (relación másica de residuos frente al producto deseado) y una economía atómica (peso molecular del producto deseado, dividido por suma de los pesos moleculares) baja generando un gran impacto ambiental [4]. Así el factor E descrito para estos compuestos es de 5-50, muy superior a los valores, obtenidos para los productos químicos básicos y de refinería, que son de >1-5 y ≈0.1 respectivamente.

La legislación ambiental se ha endurecido en los últimos años lo que ha obligado a la industria a buscar procesos sintéticos alternativos más sostenibles con el medioambiente, intentando que sean más eficaces y limpios. Para ello, la industria se está centrando en los siguientes puntos:

- Sustitución de los procesos estequiométricos por los catalíticos, evitando el uso de ácidos y bases homogéneos Brønsted o Lewis y de los reactivos de oxidación y reducción como los manganatos o cromatos, ya que presentan problemas de corrosión y la formación de residuos como sales.
- Empleo de reactivos económicos, eliminando cuando se pueda los productos tóxicos y peligrosos.
- Las reacciones deberían ser lo más selectivas posibles para reducir los productos secundarios, los residuos y emisiones, logrando así que se reduzca el factor E y aumente la economía atómica.
- Uso de condiciones de reacción suaves.
- Reducir las etapas del proceso.

Hoy en día, la industria química aun opera mayoritariamente con catalizadores inorgánicos homogéneos tales como bases y ácidos minerales lo que causa graves problemas medioambientales. Por eso, se están desarrollando nuevos procesos que incluyan catalizadores heterogéneos, ya que estos, presentan una serie de ventajas con respecto a los homogéneos:

- Un manejo cómodo y seguro sin problemas de corrosión.
- Una fácil separación, recuperación y posible reúso o regeneración del catalizador.
- Ausencia de vertidos contaminantes.

1.3. Catalizadores Básicos Heterogéneos

Los catalizadores sólidos básicos son una alternativa a los catalizadores homogéneos para llevar a cabo reacciones como las condensaciones de Knoevenagel. Los catalizadores básicos heterogéneos que se han utilizado en este trabajo se describen a continuación.

1.3.1. MgO

Los óxidos metálicos alcalinos [5], alcalino-térreos y de tierras raras son los catalizadores básicos heterogéneos más estudiados y usados. Sus propiedades están relacionadas con la covalencia o carencia de interacciones catión-catión. Los más iónicos son los más básicos debido a que los electrones del metal se transfieren al oxígeno, formándose especies O^{2-} que son capaces de ceder un par de electrones o formar enlaces dativos con compuestos electrófilos, de tipo dador-aceptor. Pero la naturaleza metal-oxígeno es determinante para la basicidad mostrada por el óxido. Así, a medida que aumenta el carácter covalente del enlace o lo que es lo mismo disminuye el carácter iónico, disminuye la basicidad.

La actividad del catalizador está directamente unida a la cantidad de centros básicos y la fuerza básica de los mismos. Los mecanismos de reacción, que ocurren sobre la superficie de los catalizadores básicos heterogéneos, se supone que son los mismos que los que ocurren en los catalizadores básicos homogéneos. Coluccia et al. propusieron un modelo de representación de la superficie de MgO (véase Figura 1) teniendo en cuenta la naturaleza de los centros básicos, en la representación coexisten pares de iones de coordinación diferentes. En ella, se observa el par de iones $M_{3C}^{2+}O_{3C}^{2-}$ es el más reactivo con respecto a la adsorción de CO_2 , es decir, es el más básico. Para formar estos centros se necesitan temperaturas de tratamiento más elevadas y, en consecuencia, es más inestable.

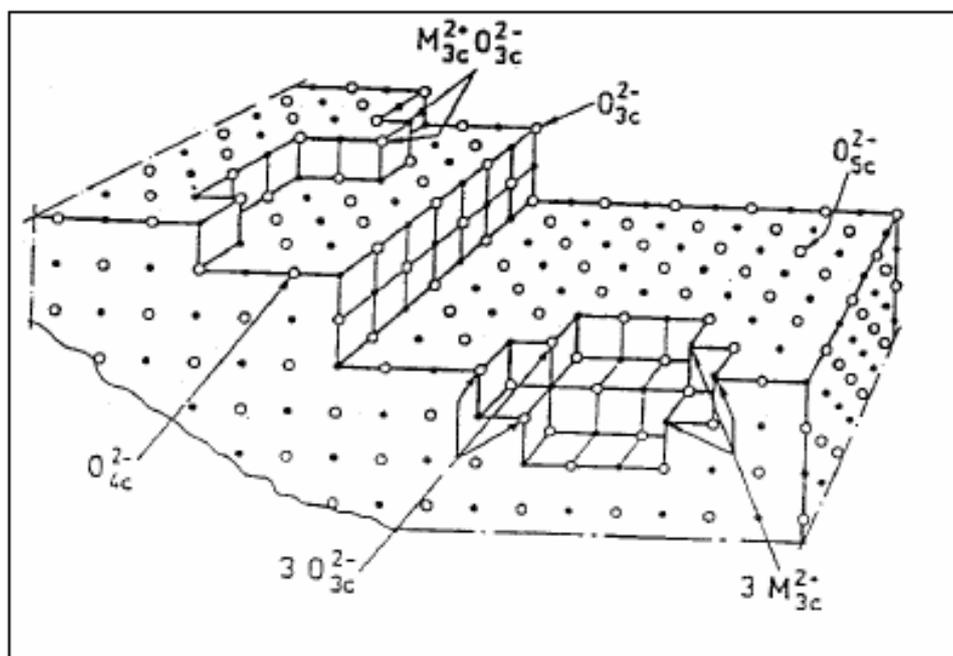
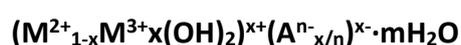


Figura 1: Modelo de Coluccia para la representación de los centros básicos de la superficie de MgO.

Existen numerosos ejemplos del uso del MgO como catalizador básico. Entre ellos: el uso en reacciones de isomerización de un doble enlace, como en el caso de 1-buteno para la obtención del 2-buteno [6]; el uso en reacciones de deshidratación / deshidrogenación de propanol; el uso en deshidrociclodimerización de dienos conjugados como en el caso del 1,2-butadieno para dar los o- y p-xilenos en condensaciones aldólicas [7]; el uso en condensaciones de Claisen-Schmidt [8]; en condensaciones de Knoevenagel [9]; en adiciones de Michael, en la hidrogenación de olefinas [10] y la reducción del citral [11]. etc.

1.3.2. Hidrotalcitas

La hidrotalcita [5] es un hidróxido doble laminar con la fórmula general:



Las hidrotalcitas también son conocidas como arcilla aniónica o hidróxido doble laminar y han sido el objeto de un gran número de estudios para elucidar su estructura y sus propiedades. Allman y Taylor determinaron que los cationes (M^{2+} y M^{3+}) se encuentran en una misma lámina y que los aniones (A^{n-}) y el agua ocupan el espacio interlaminar en 1968 y 1969 respectivamente.

Las hidrotalcitas presentan una estructura tipo Brucita (véase Figura 2) donde cada unidad octaédrica comparte sus vértices con tres octaedros continuos que forman

a lo largo del espacio una lámina bidimensional infinita. Cuando se sustituye un catión bivalente por otro trivalente en la lámina se crea un exceso de carga que tiene que ser compensado por un anión intercambiable, generalmente CO_3^{2-} , situado en el espacio interlaminar y además de moléculas de agua.

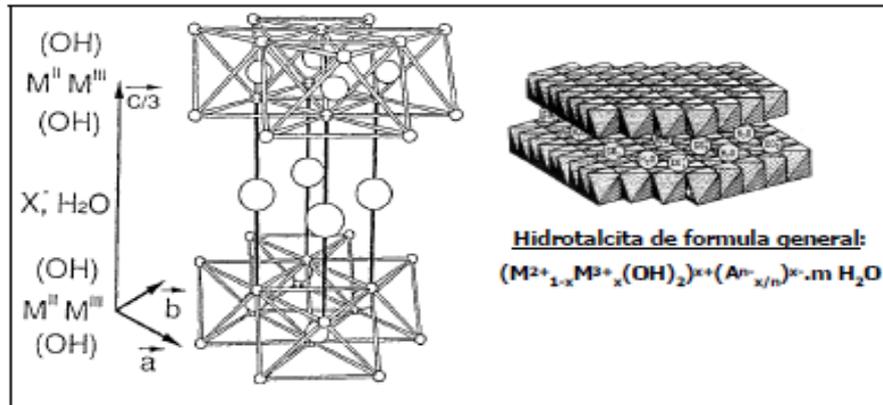


Figura 2: Estructura laminar de una hidrotalcita.

➤ **Hidrotalcita calcinada (HTc)**

Cuando la hidrotalcita sufre un tratamiento térmico, su estructura laminar colapsa formándose un óxido mixto amorfo con nuevas propiedades fisicoquímicas:

- Alta Superficie externa [12].
- Propiedades básicas.
- Formación de óxidos mixtos homogéneos del tamaño de cristales pequeño estables frente a los tratamientos térmicos.
- “Efecto Memoria”, se puede regenerar la estructura laminar cuando el óxido mixto se rehidrata con agua exenta de CO_2 o con nitrógeno saturado de agua.

Durante la etapa de calcinación de la hidrotalcita se produce un proceso de deshidroxilación que empieza a 400K. A temperatura entre 400 y 500K la lámina se mantiene y ocurre la deshidroxilación entre hidróxilos adyacentes de una misma lámina. A temperaturas mayores de 500K, ocurre entre los hidróxilos de láminas contiguas lo que provoca el colapso de la estructura laminar. Además, en la lámina se producen modificaciones a causa del cambio de coordinación, de octaédrica a tetraédrica. A 550K empieza el proceso de descarbonatación (el CO_3^{2-} se descompone en CO_2) formándose microporos en el sólido.

En las hidrotalcitas de Al/Mg la calcinación se acompaña de la formación centros básicos muy fuertes debido a la aparición de átomos de oxígeno de baja coordinación unidos a átomos de magnesio con su esfera de coordinación completa. Además, la

sustitución isomórfica del magnesio asociada a un exceso de carga, provoca la aparición de defectos metálicos debido a la sustitución de 3 Mg por 2 Al creando una vacante en la lámina. La vacante provocará defectos en la coordinación de los oxígenos generando nuevos centros básicos. Este material ofrecerá centros ácidos y básicos de Lewis debidos a la formación de vacantes catiónicas que provocarán una coordinación incompleta de oxígenos, generando una alta basicidad a estos materiales. Además, se puede generar una fuerte basicidad debida a los oxígenos puentes formados por la condensación de dos grupos OH^- entre dos átomos de magnesio, entre microcristales o entre láminas.

En las aplicaciones catalíticas 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 alcohol [8] y en muchas otras aplicaciones como condensaciones de Knoevenagel, reacciones de hidrogenación y adiciones de Michael.

➤ **Hidrotalcita regenerada**

Las hidrotalcitas calcinadas pueden recuperar la estructura laminar original mediante un tratamiento con agua exenta de CO_2 o con una corriente de nitrógeno saturado con agua. El proceso de calcinación y regeneración permiten generar hidrotalcitas con basicidad fuerte debido a la aparición de centros básicos Brønsted por formación de grupos hidroxilos.

La estructura de Meixnerita de las hidrotalcitas Al/Mg que corresponde a la estructura laminar totalmente intercambiada por aniones OH^- tiene centros básicos muy fuertes de gran interés para llevar a cabo numerosas reacciones de química fina [13]. Para poder obtener la estructura de Meixnerita se debe calcinar la hidrotalcita a altas temperaturas formándose el óxido mixto y reconstruyendo la estructura laminar con hidroxilos como aniones de compensación en fase acuosa o a través de un flujo de nitrógeno saturado con agua.

1.4. Reacción de Knoevenagel

La reacción de Knoevenagel es de gran interés en la industria de la química fina ya que forma enlaces C-C, que sirven para la obtención de productos intermedios y finales para perfumes, productos farmacéuticos y polímeros. La condensación se lleva a cabo entre una cetona o un aldehído con un compuesto que contiene un metileno

activado (por ejemplo: malonato de etilo, acetato de etilo, etc.) y generalmente esta catalizada por bases como la piperidina, el hidróxido sódico, etc. (Figura 3).

La condensación de Knoevenagel también se puede llevar a cabo empleando un gran número de catalizadores sólidos, tales como; el óxido de magnesio, hidrotalcitas [14], zeolitas intercambiadas con un ion alcalino [15], aluminofosfatos [16], sepiolitas, etc.

El mecanismo de la reacción de Knoevenagel entre el benzaldehído y metilenos activados se presenta en la Figura 4.

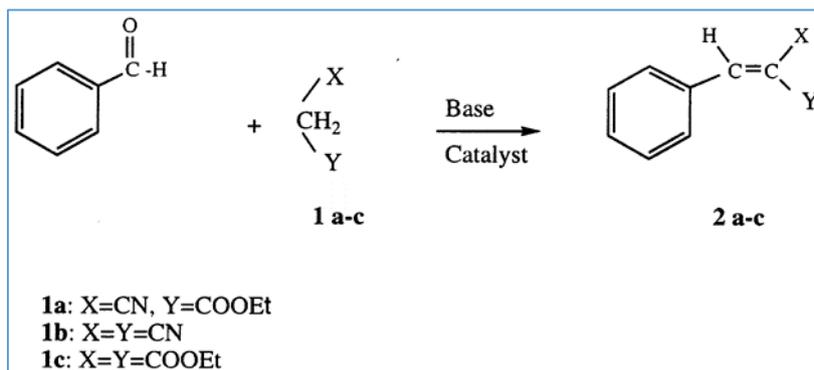


Figura 3: Reacción de Knoevenagel

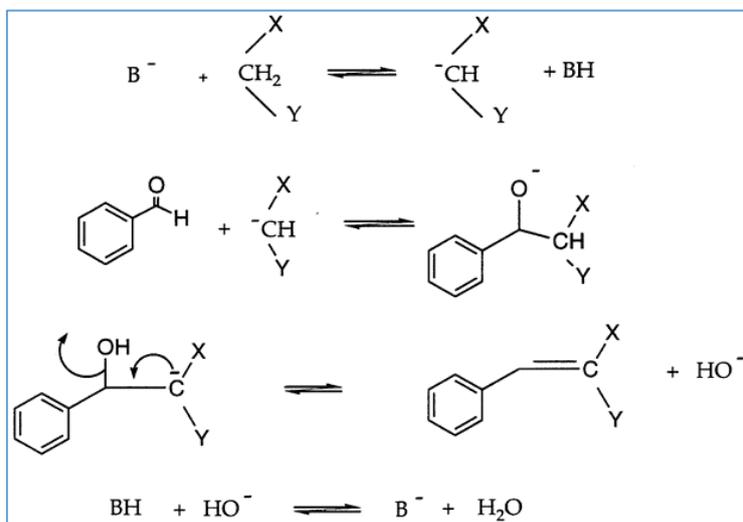


Figura 4: Mecanismo de Condensación de Knoevenagel

El mecanismo comienza con la abstracción de un protón del metileno activado por el catalizador básico, formándose el correspondiente carbanión. A continuación el carbanión formado ataca el grupo carbonílico del aldehído, dando el correspondiente alcohol intermedio. Por último, se pierde una molécula de agua y se forma la correspondiente olefina y el sitio básico del catalizador se recupera.

1.5. Síntesis de Derivados de Indolinonas

Los 2-Oxindoles o 2-indolinonas son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza debido a que forman parte de la estructura central de muchos productos naturales [17]. Por ejemplo hay dos grupos de alcaloides en la planta uña de gato (*Uncaria tomentosa*, una planta amazónica); los alcaloides pentacíclicos de oxíndol y los alcaloides tetracíclicos de oxíndol (Figura 5) que se utilizan en tratamientos de infección, cáncer, úlceras gástricas, artritis, y procesos inflamatorios.

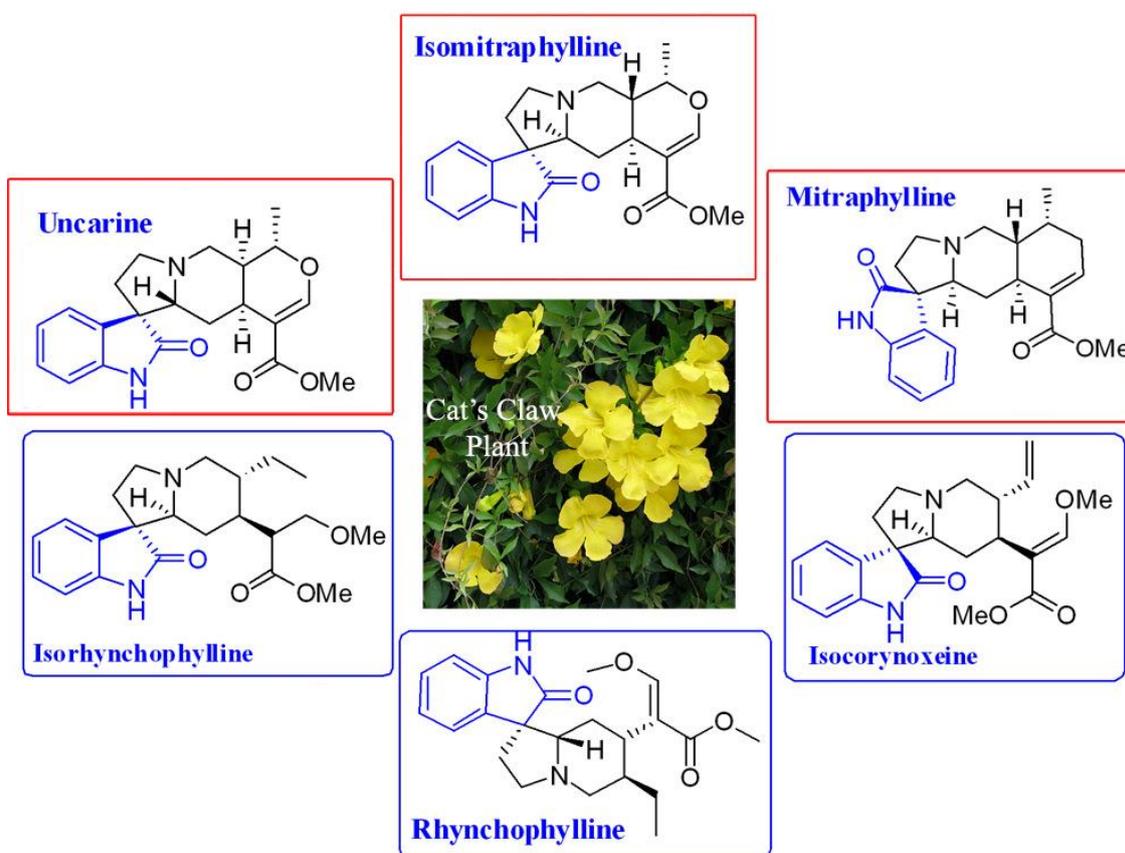


Figura 5: Alcaloides que se encuentran en la uña de gato (*Uncaria tomentosa*) con estudio farmacológico.

Los derivados de la indolinona son de gran interés farmacológico. Algunos estudios han demostrado que estos derivados pueden ser utilizados como agentes antitumorales ya que, inhiben la tirosina quinasa que es la responsable del crecimiento de las células cancerosas [18]. Otros compuestos que presentan propiedades anticancerígenas son los compuestos tipo spirooxíndol [19, 20, 21] y los derivados de 3-

benciliden-indolin-2-ona [22], la síntesis de estos últimos serán el objeto de estudio de este trabajo. Dentro de esta familia de compuestos se encuentran también los derivados del 3-benciliden-4-bromoindolin-2-ona [23] y los derivados de 5-bromo-N-phenyl isantin [24] cuyos efectos se están estudiando en varios tipos de cáncer como la leucemia.

Mientras que otros derivados también pueden tener un efecto anestésico [25] [26], así como laxantes y antimicrobiales, ya que pueden inhibir las enzimas de diferentes microorganismos como hongos, algas bacterias, etc. [27]

Además, también se están desarrollando fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson [28] y el Alzheimer [29] [30]. Esta es una área de investigación muy activa debido no sólo al gran número de pacientes, sino, también, a la estimación de un incremento de enfermos en las próximas décadas. Así, por ejemplo; la enfermedad del Parkinson cuyos síntomas son trastorno del movimiento y alteraciones en la función cognitiva, se sitúa por detrás del Alzheimer y actualmente afecta al 2% de la población mayor de 60 años. Los síntomas de la enfermedad son debidos a una deficiencia de dopamina en el cerebro, pero el suministro de este neurotransmisor no resulta eficaz, puesto que la dopamina no puede pasar del torrente sanguíneo al cerebro. Actualmente se han diseñado fármacos que actúan inhibiendo la proteína quinasa (enzima que adiciona grupo fosfato a proteínas o diferentes compuestos orgánicos). Entre ellos se encuentran los derivados de la indolinona debido a que pueden atravesar fácilmente el cerebro.

En el siguiente esquema (Figura 6) se muestra algunas de las sustancias con efectos farmacológicos, como el Sunitinib [31] y el Spirotriprostatin A [32] que son anticancerígenos y Ropinirol [33] que actúa como receptor de la dopamina.

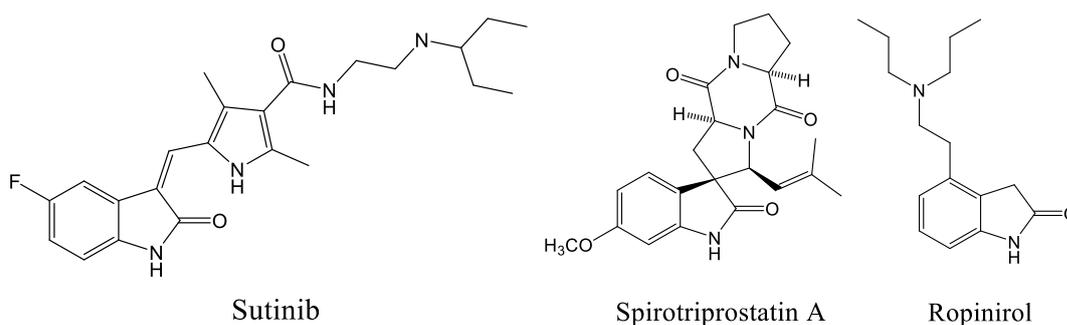


Figura 6: Derivados de indolinonas de interés farmacológico.

Las indolinonas que son la estructura base de estos compuestos, pueden reaccionar por 4 posiciones diferentes (Figura 7), por el nitrógeno (posición 1), por el grupo carbonílico (posición 2), por el átomo de carbono del anillo de cinco (posición 3), por el anillo aromático (posición 4).

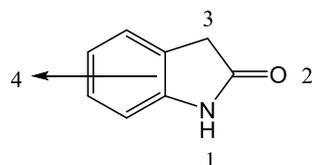


Figura 7: Estructura de la indolinona

Los protones del carbono en la posición 3 de la indolinona, son ligeramente ácidos lo que permite la funcionalización de la indolinona en esta posición mediante diferentes reacciones como la condensación de Knoevenagel, adición de Michael, reacciones con nitrilos y compuestos halogenados los cuales transcurren a través de carbaniones intermedios. En el presente trabajo se ha llevado a cabo la obtención de diferentes indolinonas sustituidas en la posición 3, mediante la condensación Knoevenagel entre la 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos utilizando catalizadores básicos heterogéneos.

En 1909 Wahl y Bagard ya presentaron un trabajo donde se estudiaba la reacción de Knoevenagel entre la indolinona y el benzaldehído usando piperidina como catalizador (Figura 8) [34] [35] [36], siendo este catalizador [37] [38] junto con el hidróxido sódico [39] los catalizadores más empleados. También se ha llegado a estudiar los líquidos iónicos [40] y horno microondas. En todos los casos se usa como disolvente el etanol y, casi todos, requieren etapas de neutralización de las bases lo que implica generar más residuos.

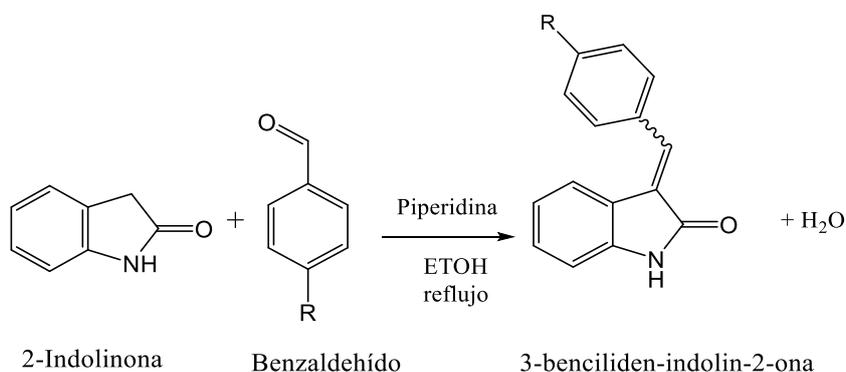


Figura 8: Reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído.

En estudios recientes publicados por Yuou Teng y colaboradores se ha llevado a cabo la reacción entre la indolinona y el benzaldehído para obtener el 3-benciliden-indolin-2-ona, empleando piperidina como catalizador, etanol como disolvente a temperatura de reflujo, obteniéndose un 73% de rendimiento a las 3h de reacción [24].

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en la síntesis de derivados de indolinona; 3-ariliden-indolin-2-ona; mediante la reacción de Knoevenagel utilizando catalizadores heterogéneos básicos con el fin de sustituir los catalizadores homogéneos. Como reacción modelo se ha escogido la condensación entre la 2-indolinona y el benzaldehído.

Para ello, primero se estudiará la reacción con un determinado catalizador (HTc) y se evaluará el efecto de la temperatura en la reacción. A continuación, se determinará que catalizador presenta mayor actividad en la reacción de Knoevenagel.

Una vez determinado que catalizador es el más activo, se estudiará sus posibles reúsos y, por último, se realizará la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos con grupos desactivantes y activantes y se observará como afectan a la actividad del catalizador.

3. Método Experimental

3.1. Materiales y Reactivos:

En este trabajo se han utilizado los reactivos y disolventes nombrados a continuación:

- 2-oxindol, 97% Sigma-Aldrich
- Benzaldehído 99% Sigma-Aldrich
- p-anisaldehído, 98%, Scharlau
- 4-clorobenzaldehído. 97%; Sigma-Aldrich
- 3-fluorobenzaldehído, 97% Sigma-Aldrich
- p-metilbenzaldehído. 97% Sigma-Aldrich
- Tolueno

También, se han utilizado los catalizadores siguientes:

- MgO: El óxido de magnesio utilizado fue suministrado por Nanoscale Materials, tiene un área superficial de $600\text{m}^2/\text{g}$
- Hidrotalcita calcinada
- Hidrotalcita Rehidratada

3.2. Procedimiento experimental

3.2.1. Reacción de Knoevenagel entre 2-Indolinona y el Benzaldehído.

La reacción para la obtención de 3-benciliden-indolin-2-ona, se llevó a cabo en un matraz de fondo redondo con 2 bocas donde se adicionó 1mmol (133mg) de 2-indolinona, 1.3mmol (137mg) de benzaldehído, 3ml de tolueno y 10% en peso del catalizador respecto a la cantidad total de reactivos. La mezcla de reacción se calentó en un baño de silicona con agitación constante (400 rpm). El matraz estaba conectado a un refrigerante para condensar los vapores que se desprendían. La reacción se llevó a cabo en atmosfera de nitrógeno y para ello se colocó un borboteador encima del refrigerante.

La obtención de los datos cinéticos y control de la reacción se realizó tomando muestras a diferentes tiempos de reacción y analizándolas utilizando un cromatografo de gases (Agilent 7890) con un detector FID (Flame Ionization Detector).

3.2.2. Preparación de los Catalizadores.

➤ **Síntesis de la hidrotalcita Al/Mg:**

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 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.

➤ **Hidrotalcita calcinada:**

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).

➤ **Hidrotalcita rehidratada:**

Este procedimiento se llevó a cabo por el método de adición directa de agua descarbonatada (MiliQ) hasta un 36% en peso de agua (HTc,r).

➤ **Óxido de Magnesio calcinado:**

Se utilizó un MgO comercial con área superficial de 600 m²/g y un tamaño de cristal de 3nm (Nanoscale Materials). Antes de cada reacción el MgO se calcinó utilizando un reactor de calcinación de cuarzo, el óxido de magnesio 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.

3.3. Técnicas de Caracterización:

3.3.1. Cromatografía de Gases (GC):

La determinación de la cantidad de sustancias que teníamos en la mezcla de reacción en cada instante se llevó a cabo empleando la técnica de cromatografía de gases (GC). En esta técnica analítica se separan los componentes de la muestra en una columna cromatográfica, a la que llegan arrastrados por un gas portador inerte. Debido a que los distintos componentes de la mezcla viajan a diferentes velocidades dentro de la columna y se detectan a diferentes tiempos, sus concentraciones pueden determinarse por separado. El detector simplemente mide el cambio en la conductividad térmica del gas portador puro con respecto al gas portador en presencia de otras moléculas.

El programa utilizado se indica en la siguiente Tabla:

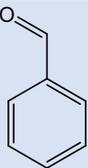
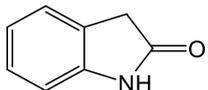
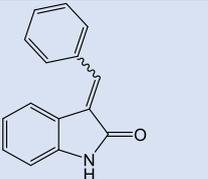
Tabla 1: Condiciones de temperatura del cromatógrafo.

Temperatura Inicial (°C)	Tiempo inicial (min)	Rampa T ^a	Temperatura Final (°C)	Tiempo final (min)
50	1	30	280	15

Los distintos componentes de la muestra emergen de la columna a tiempos diferentes (Tabla2), dependiendo de su retención en la misma, por lo que se emplea el tiempo de retención del compuesto como variable cualitativa que permite la identificación de los compuestos. La evaluación cuantitativa se basa en que en determinadas condiciones, el área del pico es proporcional a la concentración de la especie.

Las alícuotas extraídas se analizaron por cromatografía gaseosa empleando un equipo Agilent Technologies 7890A dotado de un detector de ionización en llama FID. Para la separación de productos se empleó una columna capilar HP-5 de 30m de longitud y 0.32mm de diámetro interno y 0.25 micras de espesor de fase (5% de fenilmetilsilicona).

Tabla 2: Compuestos de reacción detectados por CG

Nº	Compuesto	Peso Molecular (g/mol)	Tiempo de Retención (minutos)
1	 Benzaldehído	106	5.115
2	 2-Indolinona	133.15	7.832
3	 3-benciliden-indolin-2-ona	221	11.281

3.3.2. Cromatografía de Gases-Espectroscopia de Masas (GC-MS)

Para identificar los productos de reacción de manera inequívoca se utilizó la técnica combinada de GC-MS. Esta técnica no solo permite separar los componentes de una mezcla, sino que además se puede obtener el espectro de masas característico para cada molécula.

Dentro del espectrómetro de masas se procede a la ionización de la muestra mediante diferentes métodos, entre los cuales, el más frecuente es el impacto electrónico que bombardea las moléculas con electrones de una cierta energía, capaces de provocar la emisión estimulada de un electrón de las moléculas y así ionizarlas. Además de moléculas ionizadas o iones moleculares (M^+), también se forman fragmentos de iones debido a la descomposición de los iones moleculares con exceso de energía. El tipo y proporción relativa de cada uno de estos fragmentos es característico de las moléculas analizadas y de las condiciones del proceso de ionización.

El espectro de masas obtenido mediante el análisis de CG-MS se puede comparar con los espectros de los compuestos conocidos almacenados en la base de datos. De este modo se identifican los compuestos analizados. En el caso de que el compuesto analizado no aparece en la base de datos, se hace un estudio de la fragmentación de la molécula que se refleja en los espectros en forma de los picos de

diferente intensidad. De este modo, el espectro de masas se resuelve dependiendo de la clase de molécula orgánica y de los grupos funcionales que tiene.

El equipo utilizado en esta técnica está formado por un espectrómetro (Fisons Instruments MD800), provisto de un cromatógrafo (GC 8000 de Fisons Instruments), con provisto de una columna capilar HP5 de 60m de extensión, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de fase (5% de fenilmetilsilicona).

Los espectros de masas de los diferentes 3-ariliden-indolin-2-ona se encuentran en el Anexo.

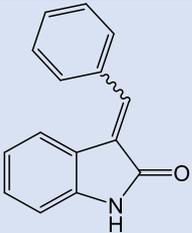
3.3.3. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

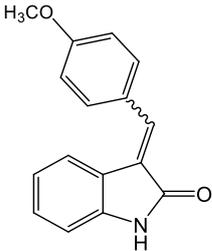
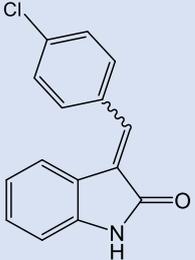
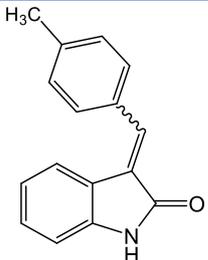
La espectroscopia de RMN se utiliza en química orgánica para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Mediante esta técnica de caracterización se pueden estudiar únicamente núcleos magnéticamente activos, es decir, que poseen un espín. Esta situación se da en los átomos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P .

Los espectros de RMN se realizaron a temperatura termostataada empleando un equipo Varian Unity 300 plus Gemini, que opera a 300MHz para RMN de ^1H . El disolvente utilizado fue CDCl_3 , empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia estándar para los espectros de ^1H . Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ). Los productos se purificaron por cristalización con etanol.

En la siguiente tabla (3) se puede observar los distintos ^1H -RMN de los diferentes productos obtenidos.

Tabla 3: Datos de RMN de los ariliden-indolin-2-ona sintetizados.

Producto	^1H -RMN, 300MHz, CDCl_3
 3-benciliden-indolin-2-ona	δ : 6.87 (dd, $J=12.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.13(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 9.14 (s, 1 H)

 <p>3-(4-metoxibenciliden)-indolin-2-ona</p>	<p>δ: 3.68 (s, 3H), 6.84 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.72 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.99 (s, 1H)</p>
 <p>3-(4-clorobenciliden)-indolin-2-ona</p>	<p>δ: 6.86 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.68 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.79 (s, 1H)</p>
 <p>3-(4-metilbenciliden)-indolin-2-ona</p>	<p>δ: 2.36 (s, 3H), 6.83 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.13 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.50 (m, 4H), 8.67 (s, 1H)</p>

4. Resultados

4.1. Reacción de Knoevenagel entre la Indolinona y el Benzaldehído

Con el fin de elegir el catalizador más activo y determinar las condiciones óptimas para la síntesis de 3-aryliden-indolin-2-ona se eligió como modelo la reacción entre la 2-indolinona y el benzaldehído (Figura 9).

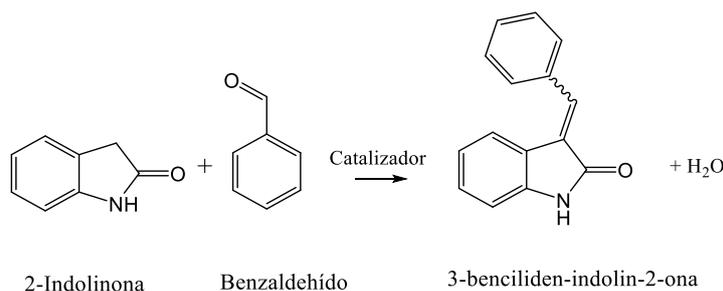


Figura 9: Reacción Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído para obtener 3-benciliden-indolin-2-ona

El mecanismo de la reacción en presencia de catalizadores básicos (Figura 10), se inicia con la abstracción de uno de los protones en posición 3 de la indolinona (1), para formar el correspondiente carbanión. Posteriormente se produce el ataque nucleofílico del carbanión al grupo carbonílico del benzaldehído (2), dando lugar a la formación de un nuevo enlace C-C, reordenándose para convertirse en un grupo hidroxilo (4). Por último, se produce una deshidratación y se obtiene el producto deseado el 3-benciliden-indolin-2-ona (5).

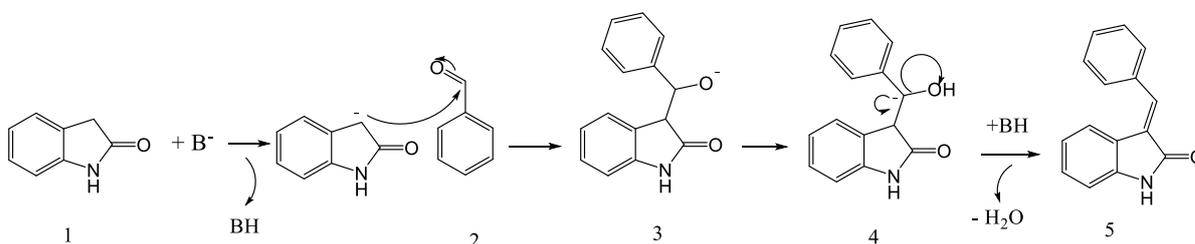
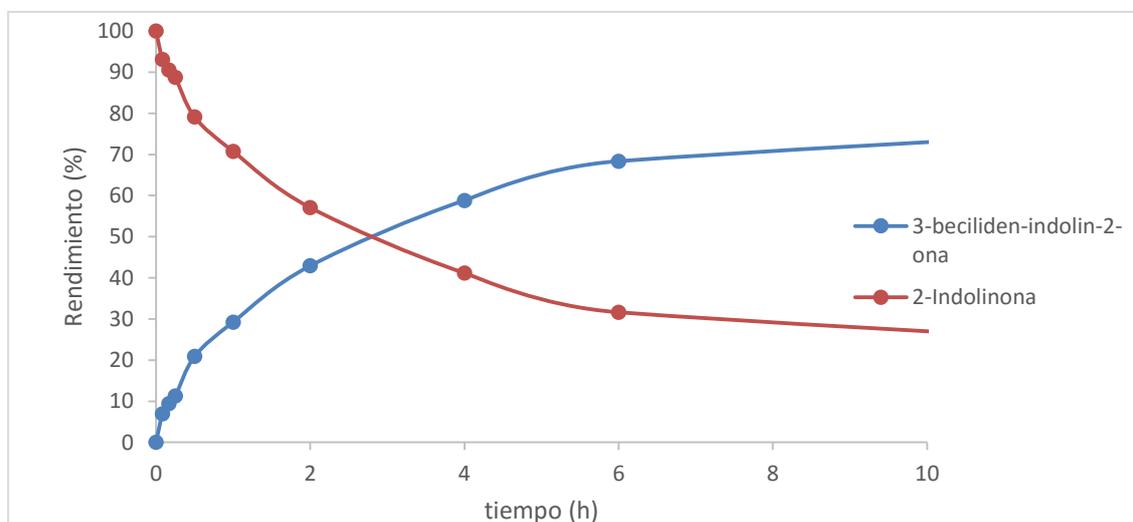


Figura 10: Mecanismo de Reacción Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído para obtener 3-benciliden-indolin-2-ona

Con objeto de seleccionar el catalizador óptimo para esta reacción se seleccionaron los siguientes catalizadores: un óxido mixto de Al/Mg (relación Mg/Al= 3) obtenido por calcinación de la correspondiente Hidrotalcita (Hidrotalcita calcinada, HTc); una Hidrotalcita rehidratada (HTc,r) obtenida por hidratación con agua descarbonatada de la HTc y el óxido de magnesio (MgO). La HTc y el MgO poseen basicidad tipo Lewis asociado a los pares $O^{2-}Mg^{+2}$, mientras que la hidratación de la HTc da lugar a un material laminar donde los cationes de compensación entre laminas (que normalmente son CO_3^{2-}) han sido sustituidos por OH^- dando lugar a un sólido con centros básicos tipo Brönsted. Cabe destacar que los materiales son capaces de abstraer protones con $pKa \approx 15$ y han dado muy buenos resultados como catalizadores básicos en reacciones de condensación aldólica [14] [41].

En primer lugar se llevó a cabo la condensación entre la 2-indolinona (1 mmol), el benzaldehído (1.3 mmol), con 3ml de tolueno seco, empleando como catalizador HTc (un 10 % peso con respecto a la cantidad total de reactivos) a una temperatura de 70°C y bajo una atmósfera de N_2 . Las alícuotas de reacción se cogieron a determinados intervalos de tiempo. Los cálculos de rendimiento se hallaron respecto a la 2-indolinona. La evolución de la reacción por cromatografía gaseosa se representa en la Gráfica 1.

Gráfica 1: Evolución de la 2-indolinona y del producto, 3-benciliden-indolin-2-ona con el tiempo.



Condiciones de reacción: 2-Indolinona (1mmol, 134.7mg), benzaldehído (1.3mmol, 140.6mg), Tolueno, 10% en peso de HTc (27mg) respecto a los reactivos, T=70°C, atmosfera N_2 .

Como se puede observar en la gráfica, el único producto observado fue la 3-benciliden-indolin-2-ona, obteniéndose un rendimiento máximo del 68% tras 6h de reacción. Si comparamos los datos obtenidos con la bibliografía (Tabla 4), podemos

observar que usando HTc como catalizador se obtiene un rendimiento más bajo que los obtenidos en condiciones homogéneas usando piperidina como catalizador.

Tabla 4: Comparación de los datos experimentales con el empleo de catalizadores homogéneos.

Entrada	Tiempo (horas)	Catalizador	Rendimiento (%)	Condiciones de reacción
1	6	HTc (27mg)	68	1mmol 2-Indolinona, 1.3 mmol Benzaldehído Tolueno T= 70°C
2 [24]	3	Piperidina (0.15ml)	73	3.7mmol 2-Indolinona 4.12 mmol Benzaldehído Etanol Temperatura de reflujo
3 [23]	6	Piperidina (0.30ml)	87	7.5mmol 2-indolinona 9.0mmol Benzaldehído Etanol Temperatura de reflujo

4.2. Estudio de la Síntesis de 3-Benciliden-indolin-2-ona a Distintas Temperaturas.

Con objeto de mejorar estos resultados se llevó a cabo un estudio de la influencia de la temperatura sobre la actividad y selectividad a indolinona **5**. Para ello, la reacción se lleva a cabo a 70°C, 90°C y 115°C empleando HTc como catalizador.

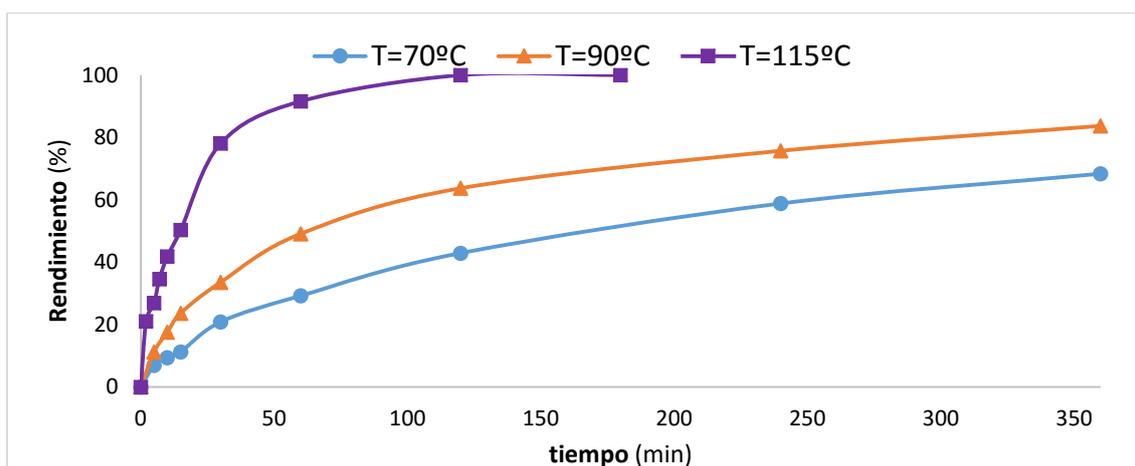
Tabla 5: Influencia de la temperatura en la síntesis de 3-benciliden-indolin-2-ona.

HTc					
T=70°C		T=90°C		T=115°C	
t (min)	Rendimiento (%)	t(min)	Rendimiento (%)	t(min)	Rendimiento (%)
5	7	5	11	5	27
60	29	60	49	60	92
360	68	360	84	360	100

Condiciones de reacción: 2-indolinona (1mmol. 133 mg), benzaldehído (1mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10% en peso de HTc, atmosfera N₂. (Selectividad =100%).

Como cabía esperar, un aumento de temperatura provoca un aumento de la velocidad de reacción y del rendimiento a indolinona (Tabla 5 y Gráfica 2). Así, a la temperatura de 115°C se alcanza un rendimiento del 100% en 6h de reacción, mientras que la selectividad al producto deseado se mantiene en el 100%.

Gráfica 2: Formación del producto 3-benciliden-indolin-2-ona a diferentes temperaturas.



Condiciones de reacción: 2-indolinona (1mmol, 133 mg), benzaldehído (1mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10% en peso de HTc, atmosfera N₂. (Selectividad =100%).

4.3. Cálculo de la Energía de Activación.

A partir de los datos obtenidos de la síntesis del 3-benciliden-indolin-2-ona a diferentes temperaturas (apartado 4.2.) se determinó la energía de activación de la reacción. Para ello se seleccionan los datos de conversión inferiores al 20% y se calculan las velocidades de reacción promedio (ecuación 1). Con estos datos y aplicando la ecuación de Arrhenius se obtiene (Tabla 6 y Gráfica 3):

$$v = \frac{\frac{\text{conv.}(\%)}{100} * \text{mol}(2 - \text{oxindole})}{\frac{\text{tiempo (min)}}{m \text{ catalizador (g)}}$$

Ecuación 1: Velocidad inicial de reacción.

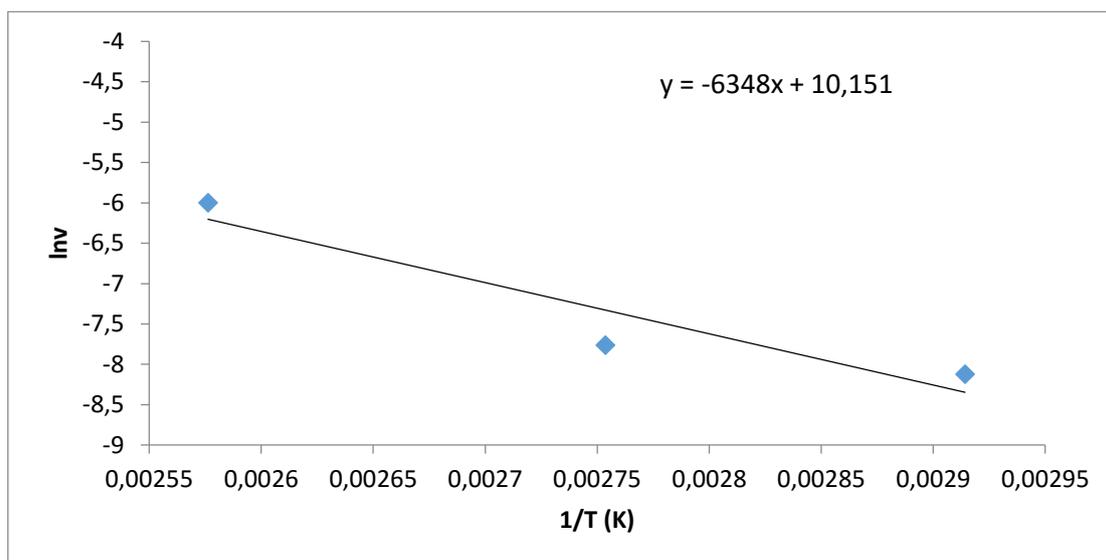
$$K(T) = A * e^{-E_a/RT}$$

Ecuación 2: Ecuación de Arrhenius

Tabla 6: Datos de $\ln(v)$ obtenidos a diferentes temperaturas de reacción.

T(K)	$1/T \cdot 10^3$ (K)	$v \cdot 10^4$ (mol/min*g)	$\ln(v)$ (mol*min ⁻¹ *gcat ⁻¹)
343,15	2,91	2,97	-8,12
363,15	2,75	4,26	-7,76
388,15	2,58	24,82	-5,99

Gráfica 3: Gráfico tipo Arrhenius de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y Benzaldehído.



Condiciones de reacción: 2-indolinona (1mmol. 133 mg), benzaldehído (1mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10% en peso de HTc, atmosfera N₂. (Selectividad =100%).

Se obtiene una energía de activación de 52.75 KJ/mol, que es muy similar a la obtenida previamente en trabajos teóricos de un compuesto parecido (56 KJ/mol) [42].

4.4. Selección del Catalizador

Con objeto de comparar la actividad catalítica de la HTc con otros catalizadores básicos como el MgO y la HTc,r, la reacción se llevó a cabo utilizando estos catalizadores a la T=90°C y como se observa en la Tabla 7 y Gráfica 4 el orden de actividad (velocidades iniciales) es MgO > HTc,r > HTc.

La mayor actividad del MgO puede ser atribuida a la alta concentración de centros básicos fuertes en su superficie. Hay que tener en cuenta que este material posee 600m²/g y un tamaño de cristal nanométrico (3nm) lo que provoca que el número de centros básicos fuertes asociados a oxígenos de baja coordinación es muy superior a

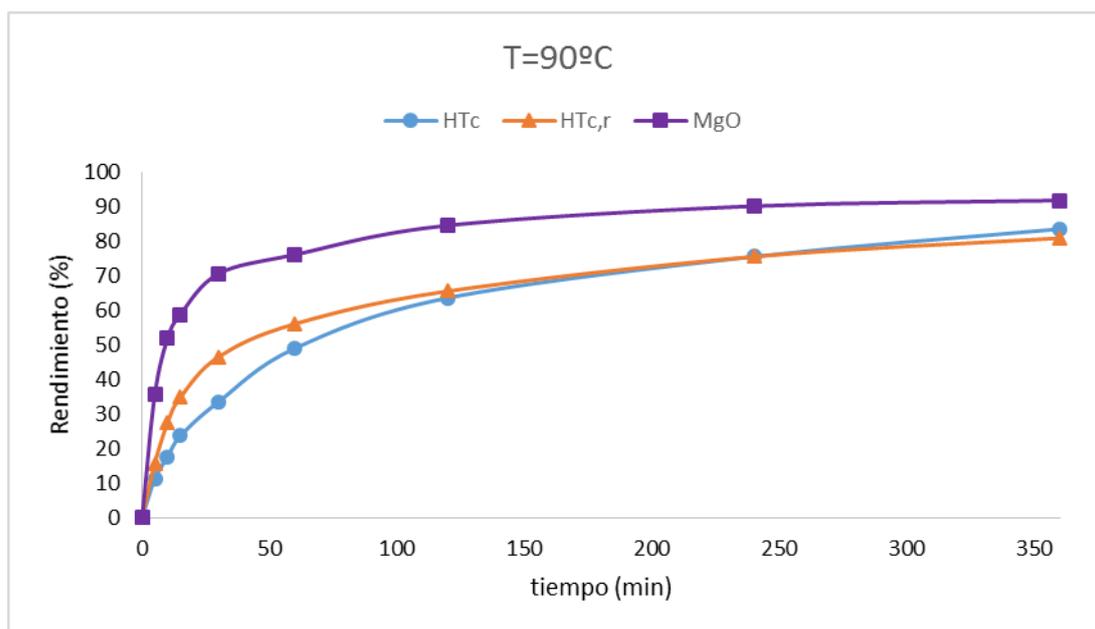
los que puedan existir en materiales con menor área superficial y mayor tamaño de cristal como es el caso de las HTc y HTc,r donde las áreas superficiales son de 230 y 30 m²/g respectivamente (con tamaños de cristal mayores de 50nm).

Tabla 7: Catalizadores usados en la condensación de Knoevenagel entre la 2-Indolinona y el Benzaldehído (T=90°C).

Catalizador	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)	v*10 ⁴ (mol/min*g)
HTc	60	49	7,89
HTc,r	60	56	11.47
MgO	60	76	26,67

Condiciones de reacción: 2-Indolinona (1mmol, 133mg), Benzaldehído (1.3mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10%peso del catalizador, T=90°C, atmosfera N₂.

Gráfica 4: Comparación de los rendimientos de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído usando diferentes catalizadores a T=90°C.



Condiciones de reacción: 2-Indolinona (1mmol, 133mg), Benzaldehído (1.3mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10%peso del catalizador, T=90°C, atmosfera N₂.

Por otra parte en la Gráfica 4 se observa que los tres catalizadores se desactivan rápidamente, alcanzándose en el mejor de los casos (con MgO) un rendimiento máximo de 90%, que no aumenta con el tiempo de reacción. Esta desactivación puede estar ocasionada por la fuerte adsorción de reactivos y/o productos sobre la superficie del catalizador que bloquearía los centros activos. Debido a que el proceso de adsorción es un proceso exotérmico un aumento de la temperatura debe disminuir las constantes de

adsorción y por lo tanto, deberíamos observar una disminución de la velocidad de desactivación al aumentar la temperatura de reacción.

Con objeto de comprobar este efecto la reacción se llevó a cabo a 115°C en presencia de los tres catalizadores. Como se puede observar en la Gráfica 5 y Tabla 8 un aumento de la temperatura, produce un aumento de la velocidad inicial. En este caso, el MgO continua siendo el catalizador más activo, mientras que la HTc y HTc,r poseen actividades iniciales similares. Pero además se observa una disminución de la velocidad de desactivación alcanzándose rendimientos cercanos al 100% en el caso del MgO y HTc en tan solo 2h de reacción.

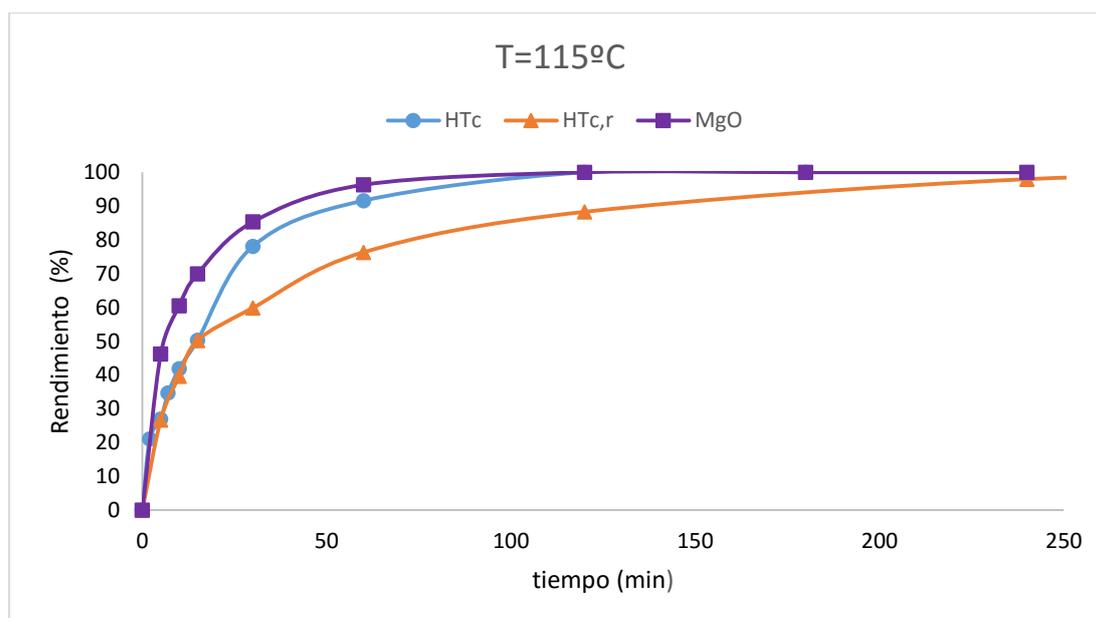
Estos datos nos permiten concluir que el catalizador más activo para llevar a cabo esta condensación es el MgO.

Tabla 8: Catalizadores usados en la condensación de Knoevenagel entre la 2-Indolinona y el Benzaldehído (T=115°C).

Catalizador	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)	$v \cdot 10^4 (\text{mol}/\text{min} \cdot \text{g})$
HTc	60	92	19.85
HTc,r	60	76	19.57
MgO	60	96	33.58

Condiciones de reacción: 2-Indolinona (1mmol, 133mg), Benzaldehído (1.3mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10% peso del catalizador, T=115°C, atmosfera N₂.

Gráfica 5: Comparación de los rendimientos de la condensación de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído usando diferentes catalizadores a T=115°C.



Condiciones de reacción: 2-Indolinona (1mmol, 133mg), Benzaldehído (1.3mmol, 137mg), 3ml Tolueno, 10% peso del catalizador, T=90°C, atmosfera N₂.

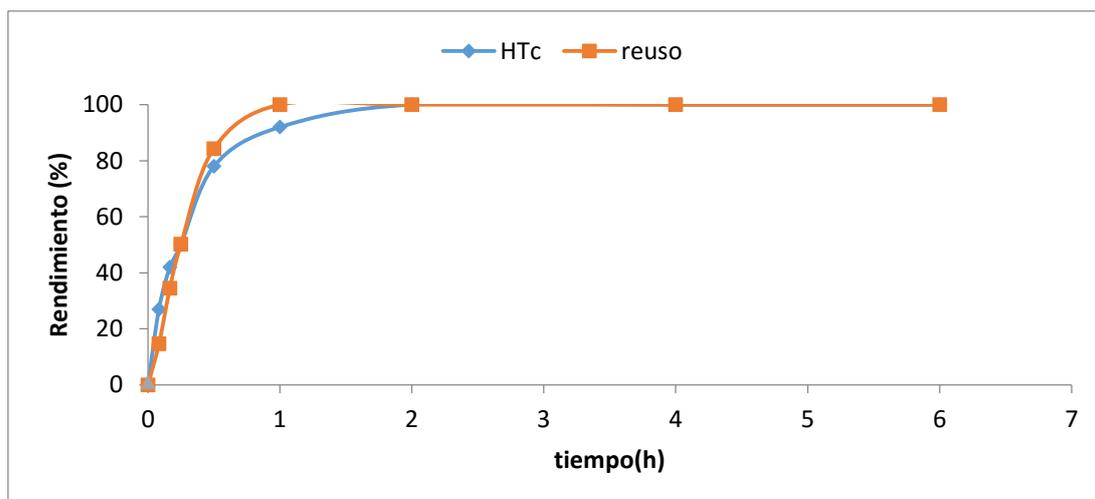
4.5. Estudio de la Reutilización del Catalizador

Una de las ventajas que presenta el uso de catalizadores sólidos es la posibilidad de poder reutilizarlos. Para poder comprobar si los catalizadores que se han empleado se podrían reutilizar, se realiza una extracción sólido-líquido en un equipo soxhlet empleando diclorometano como disolvente para extraer la cantidad de productos y reactivos que se hayan podido adsorber sobre el catalizador.

Así, después de completar la reacción de condensación para obtener el 3-benciliden-indolin-2-ona, se recuperó el catalizador de la mezcla de reacción mediante filtración y se lavó con diclorometano. A continuación se realizó la extracción sólido-líquido en soxhlet, para así eliminar los reactivos y productos adsorbidos. Una vez recuperado el catalizador se procede a realizar la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído en las mismas condiciones de reacción.

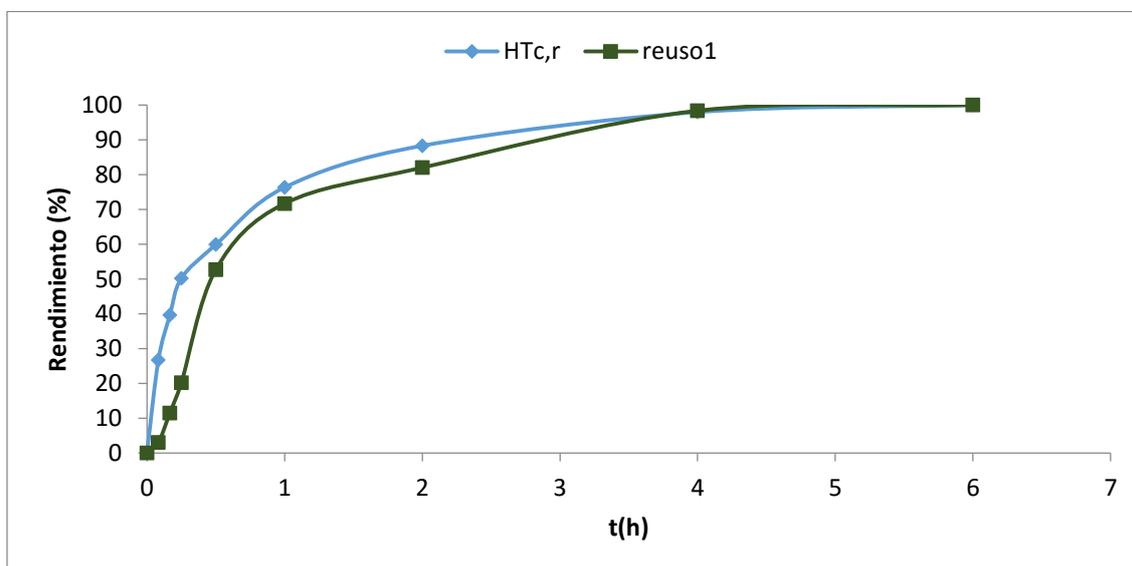
La experiencia se realizó para los tres catalizadores y los resultados se presentan en las Gráficas 6, 7, 8. Tal y como se puede observar la HTc (Gráfica 6) recupera totalmente su actividad inicial tras la extracción en un equipo soxhlet, indicando que este procedimiento es efectivo para eliminar el material orgánico adsorbido sobre la superficie del catalizador. Mientras que en el caso de la HTc,r y particularmente en el caso del MgO la actividad inicial no se recupera tras la extracción en un soxhlet (ver Gráficas 7 y 8). Por lo tanto, podemos concluir que los productos y/o reactivos se adsorben más fuertemente sobre estos materiales y la simple extracción con soxhlet no es suficiente para recuperar su actividad inicial. Sin embargo, tal y como se puede observar en las Gráficas 7 y 8 ambos catalizadores proporcionan rendimientos de indolinona **5** semejantes a los obtenidos en el primer ciclo de reacción, aunque en el caso del MgO se requiere prolongar el tiempo de reacción.

Gráfica 6: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando HTc como catalizador.



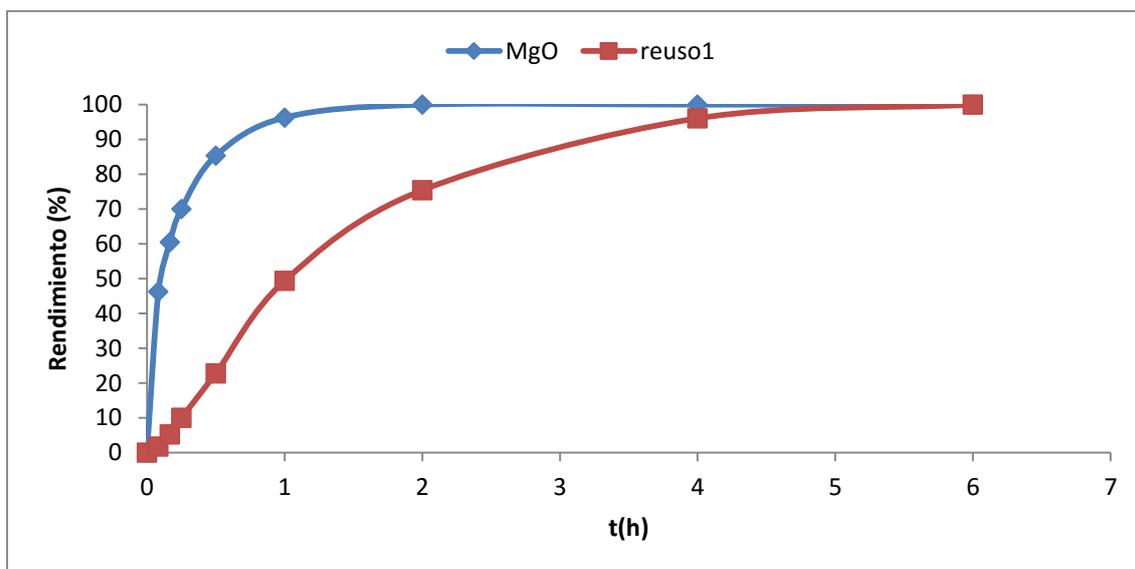
Condiciones de reacción: a) 2-indolinona (1mmol), benzaldehído (1mmol), 10% en peso de HTc (uso y reúso), 3 ml Tolueno, T=115°C. b) El catalizador del reúso se regeneró mediante una extracción sólido-líquido utilizando un soxhlet con CH₂Cl₂.

Gráfica 7: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando HTc,r como catalizador.



Condiciones de reacción: a) 2-indolinona (1mmol), benzaldehído (1mmol), 10% en peso de HTc,r (uso y reúso), 3 ml Tolueno, T=115°C. b) El catalizador del reúso se regeneró mediante una extracción sólido-líquido utilizando un soxhlet con CH₂Cl₂.

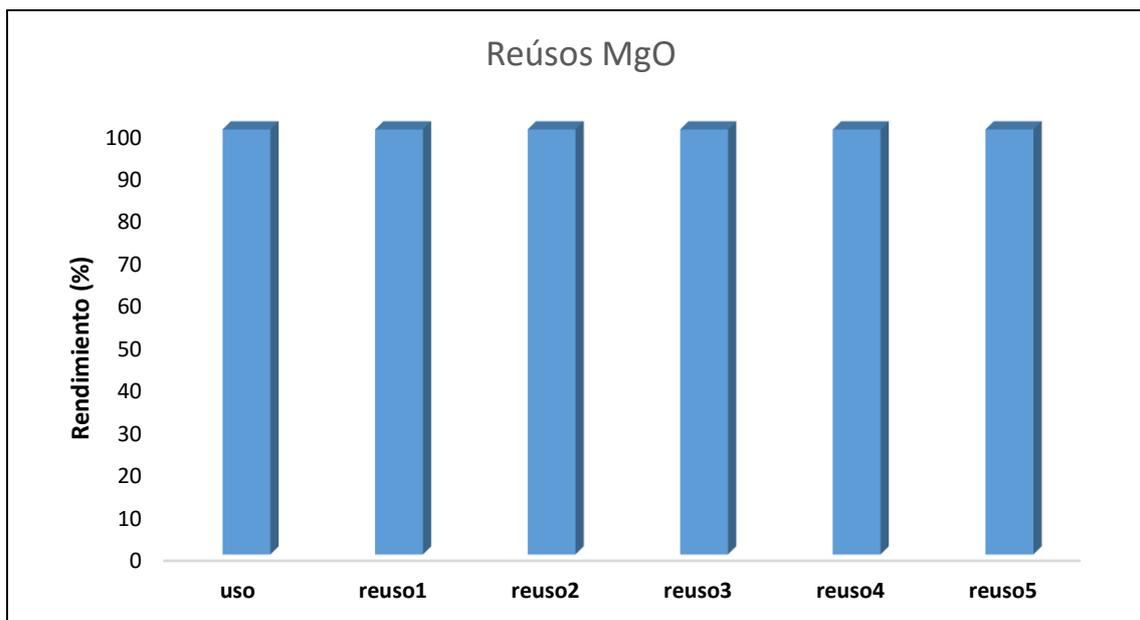
Gráfica 8: Rendimiento de la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído empleando MgO como catalizador.



Condiciones de reacción: a) 2-indolinona (1mmol), benzaldehído (1mmol), 10% en peso de MgO (uso y reúso), 3 ml Tolueno, T=115°C. b) El catalizador del reúso se regeneró mediante una extracción sólido-líquido utilizando un soxhlet con CH₂Cl₂.

Puesto que el MgO resultó ser el catalizador más activo, se estudió la actividad de este catalizador tras varios ciclos consecutivos. Como se muestra en la Gráfica 9, se obtiene el mismo rendimiento cuando se llevan a cabo los reúsos que en el uso inicial del MgO (100%) pero a diferentes tiempos de reacción. Lo que viene a indicar que el catalizador ha perdido actividad respecto al primer uso. En cambio, la actividad catalítica se mantiene entre los reúsos, 100% al cabo de 6h. Tanto en los reúsos como en el uso se logra la conversión completa de la 2-indolinona.

Gráfica 9: Influencia de la reutilización del MgO sobre el rendimiento.



Condiciones de reacción: 2-indolinona (1mmol), benzaldehído (1.3mmol), 10% en peso del MgO respecto a la cantidad total de reactivos, Tolueno, T=115°C. El catalizador se ha regenerado con una extracción con CH₂Cl₂. Tiempos de reacción: uso: 3h, Reúso (1-5): 6h. (Selectividad =100% y Conversión=100%).

Si comparamos los resultados obtenidos con MgO con los obtenidos en la bibliografía (Tabla 9), se puede concluir que el MgO es un buen sustituto de los catalizadores homogéneos como la piperidina (entradas 3 y 4) ya que se obtiene un mayor rendimiento en menor tiempo (entrada 1) y además los reúso (entrada 2) también consiguen un mayor rendimiento que las reacciones con piperidina. Además si se compara el MgO con el líquido iónico [(CH₂)₃SO₃Hmin]HSO₄ vemos que ambos tienen un rendimiento similar 100% y 93%, aunque el tiempo de reacción es más corto pero cabe destacar que el MgO es comercial por lo que es un catalizador muy asequible y se recupera del medio de reacción por simple filtración.

Tabla 9: Comparación de los datos experimentales con la bibliografía

Entrada	Tiempo (h)	Catalizador	Rendimiento (%)	Condiciones de reacción
1	3	MgO (10%peso)	100%	1mmol 2-Indolinona, 1.3 mmol Benzaldehído Tolueno T= 115°C
2	6	MgO(reúso) (10%peso)	100%	1mmol 2-Indolinona, 1.3 mmol Benzaldehído Tolueno T= 115°C

3 [24]	3	Piperidina (0.15ml)	73	3.7mmol 2-Indolinona 4.12 mmol Benzaldehído Etanol Temperatura de reflujo
4 [23]	6	Piperidina (0.30ml)	87	7.5mmol 2-indolinona 9.0mmol Benzaldehído Etanol Temperatura de reflujo
5 [40]	1	$[(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Hmin}]\text{HSO}_4$	93	1mmol 2-Indolinona, 1 mmol Benzaldehído T=80 °C

4.6. Reacción de la 2-Indolinona con Benzaldehídos Sustituídos.

En la siguiente etapa del trabajo, se llevó a cabo la síntesis de varios derivados de 3-aryliden-indolin-2-ona a partir de benzaldehídos con diferentes sustituyentes. Los resultados se presentan en la Tabla 10. La síntesis de estos productos se realizó con 1mmol de 2-indolinona (133mg), 1.3mmol de benzaldehído sustituido, 3ml de Tolueno, MgO como catalizador un 10% en peso respecto a la cantidad de reactivos, a T=115°C. La evolución de la reacción se sigue por GC y el rendimiento se obtiene respecto a 2-Indolinona.

Se estudiaron benzaldehídos sustituidos con grupos desactivantes y activantes y se vio como afectaba a la reacción de Knoevenagel entre estos benzaldehídos y la 2-indolinona.

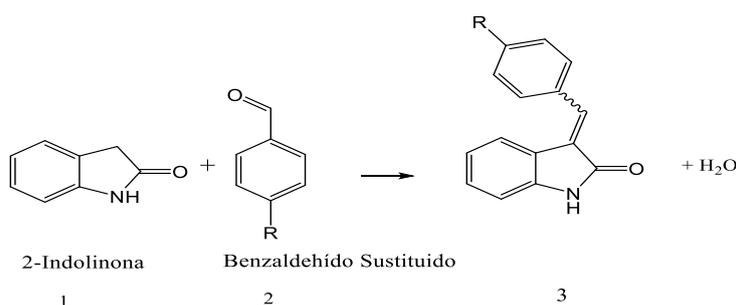
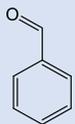
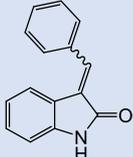
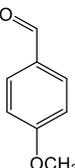
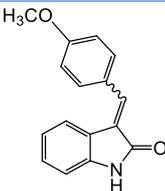
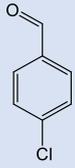
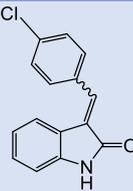
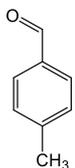
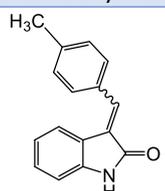
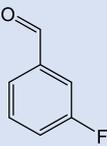
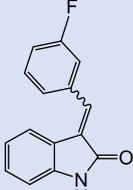


Figura 11: Reacción de Knoevenagel entre la 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos

Tabla 10: Reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehídos sustituidos

Compuesto2	Masa2 (mg)	Producto3	Tiempo reacción	Rendimiento (%)
	139.3	 3-benciliden-indolin-2-ona	2h	100
	180.2	 3-(4-metoxibenciliden)-indolin-2-ona	2h	100
	187.2	 3-(clorobenciliden)-indolin-2-ona	15min	100
	159.0	 3-(4-metilbenciliden-2-ona)	6h	100
	165.4	 3-(3-fluorobenciliden)-indolin-2-ona	30min	100

Condiciones de Reacción: 2-indolinona (1 mmol, 133 mg), Benzaldehído sustituido (1mmol), 3 ml Tolueno, 10% peso de MgO respecto a los reactivos, T=115°C, atmosfera N₂. Selectividad=100%

Como se puede observar, cuando el anillo aromático del benzaldehído posee grupos activantes (dadores de densidad electrónica) como el 4-metoxibenzaldehído y el 4-metilbenzaldehído, la velocidad de reacción se reduce debido a que el carácter electrofílico del carbonilo es menor, por el contrario, cuando se emplean sustituyentes desactivantes como el 4-clorobenzaldehído o el 3-fluorobenzaldehído la velocidad de reacción aumenta, dado que el carácter electrofílico del carbono del grupo carbonilo se incrementa.

En todos los casos estudiados se logra una conversión cuantitativa de la 2-indolinona y se obtienen altos rendimientos en tiempos de reacción de 15 minutos a 6 horas. Estos resultados mejoran considerablemente a los descritos utilizando catalizadores homogéneos (rendimientos entre 29 -85% durante 18h) [22].

5. Conclusiones

- Se ha demostrado que la reacción de Knoevenagel entre 2-indolinona y benzaldehído para obtener 3-benciliden-indolin-2-ona, se puede llevar a cabo satisfactoriamente mediante el empleo de catalizadores básicos sólidos como, la HTc, HTc,r, y MgO en condiciones suaves de reacción. Observándose que el orden de actividad es: MgO > HTc,r > HTc.

La máxima actividad mostrada por el óxido de magnesio se debe a que posee una mayor concentración de centros básicos de Lewis de elevada fuerza básica.

- Del estudio de los reúsos de los catalizadores se ha podido concluir que los tres catalizadores se pueden reutilizar sin que el rendimiento se vea afectado. En el caso particular del MgO puede ser reutilizado hasta cinco veces sin que pierda actividad alcanzando un 100% de rendimiento a las 6 horas.
- La síntesis de 3-benciliden-indolin-2-ona se ha llevado a cabo con benzaldehídos monosustituídos con grupos activantes (-OCH₃ y -CH₃) y desactivantes (-Cl, -F), observándose que no afecta la conversión alcanzando altos rendimientos. Se ha determinado que en función de los resultados obtenidos los grupos electroatrayentes aumentan la reactividad del grupo carbonilo, incrementando la velocidad de formación del producto, mientras que los grupos activantes tienen el efecto contrario.
- Los resultados obtenidos mediante catálisis heterogénea utilizando MgO, superan los alcanzados por catálisis homogénea en cuanto a rendimientos y tiempo de reacción.

6. Bibliografía

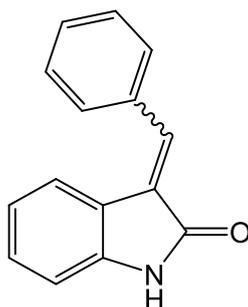
- [1] P. Anastas y J. Warner, «Green chemistry: Theory and practice.,» *Oxford University Press*, 1998. New York.
- [2] P.T.Anastas, M.M. Kirchoff, *Accounts of chemical research*,35, (2002), 686 - 694.
- [3] P. Anastas, M. Kirchoff ,T. Williamson., *Applied Catalysis A: General*, 221, (2001) 3-13.
- [4] R. Sheldon, *Chem. Ind*, (1992) 906.
- [5] A. Velty, Tesis Doctoral:«Química Verde: Catalizadores Ácidos y Básicos en Química fina,» (2002).
- [6] H Matsushashi y Hattori, *Journal Catalysis*, 47,(1984), L7-L8.
- [7] G. Zhang, H Hattori, K. Tanabe., *Applied Catalysis*, 40,(1988), 183-190.
- [8] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *Journal Catalysis*,151,(1995), 60-66.
- [9] A. Corma, S. Iborra, J. Primo, F. Rey, *Applied Catalysis*, 114,(1984) 215-225.
- [10] K. Tanabe, K. Saito, *Journal of Catalysis*, 35,(1974) 247-255.
- [11] T.J. Pinnavaia, *Science*, 220 (1983), 365-371.
- [12] Rey F, Fornes V, Rojo J.M., *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 88,(1992) 2233-2238.
- [13] k. Rao, M. Gravelle, J. Valente, *Journals of catalyst*, 173,(1998), 115-121.
- [14] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, K. Epping, A. Velty, *Journal of Catalysis*, 225 (2) (2004), 316-326.
- [15] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 182-183,(2002) 327-342.
- [16] M. J. Climent, A. Corma, V. Fornés, A. Frau, R. Guil-López, S. Iborra , J. Primo, *Journal of Catalysis*,163 (1996), 392-398.
- [17] G. M. Ziarani, Parisa Gholamzadeh, Negar Lashgari y Parvin Hajiabbasi, *ARKIVOC*, i,(2013) 470-473.
- [18] S. Li, T. Ngoc, T. Flora, A. Haral, H. Peter, M. Gerald, T. Cho, *J. Med. Chem.*, 41, (1998), 2588 - 2603.
- [19] C. J. Ribeiro, J. D. Amaral, C. M. Rodrigues, R. Moreira , M. M. Santos, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22, (2014), 577-584.

- [20] B. Yu, Z. Yu, P.-P. Yu, H.-M. Liu y D.-Q. Yu, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 95, (2015) pp. 35-40.
- [21] B. Yu, D.-Q. Yu y H.-M. Liu, *European Journal of Medicinal Chemistry*, xxx, (2014), 1-26.
- [22] W. Zhang, M.-L. Go, *Biorganic and Medicinal Chemistry*, 17, (2009) 2077-2090.
- [23] Y. Zhou, B. Shi, K. Han, Q. Guo, Y. Yang, B. Song, Y. Teng, P. Yu, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5, (12), (2013) 1024-1028.
- [24] Y. Teng, H. Sun et al., *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6,(9), (2014) 307-312.
- [25] X.-W. liu, W.-Y. Han, X.-I. Liu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Tetraedron*, 70, (2014) 9191 – 9197.
- [26] Y. Zhang et al, *Chemistry European Journal*, 17, (2011) 2916 - 2922.
- [27] R. Angell, R. Karen, J. lumley. International Patente WO 204/069998 A2, 19 August 2004.
- [28] S. Göring, J.-M. Taymans, V. Baekelandt, B. Schmidt, *Bioorganic and medicinal Chemistry Letters*, 24,(2014) ,4630-4637.
- [29] K. Q. Araújo, M. A. d. Brito, L. V. B. Hoelz, R. B. Alencastro, H. C. Castro, C. R. Rodrigues, M. G. Alburqueque, *European journal of Medicinal Chemistry*, 40, (2011), 39 - 51.
- [30] Hamidreza Akrami et al, *European journal of Medicinal Chemistry*, 84, (2014) 375-381.
- [31] W. Zhang , M.-L. Go, *Biorganic and Medicinal chemistry*, 17, (2009) 2077-2090.
- [32] M. M. Santos, *Tetrahedron*, vol. 70, (2014) 9735-9757.
- [33] M. Jörg, A. A. Kaczor, F. S. Mak, K. C. K. Lee, A. Poso, N. D. Miller, P. J. Scamells, B. Capuano, *Med. Chem. Commun*, 5, (2014) 891-898.
- [34] A. Wahl , Bagard, P., *Bull. Soc. Chim.*, 5,(1909), 1033.
- [35] A. Wahl , Bargard, P., *Compt. rend*, 148, (1909) ,716.
- [36] A. Wahl , Bagard, P., *Compt. red.*, 149, (1910), 132.
- [37] S. Berg, R. BHAT, J. EmpField, S. Hellberg, K. Michael , J. Woods,. international Patente WO 03/053330 A2, 18 December 2002.
- [38] Hiroyuki Watanabe et al, *Bioorganic and medicinal Chemistry letters*, 22 (2012), 5700-5703.
- [39] I. Gruda, *Canadian Journal of Chemistry*, 50, (1972), 18-23.
- [40] Yiu Hu et al, *Herocyclic Communications*, 14, (2008) 4.

- [41] C. Xu, J. K. Bartley, D. I. Enache, D. W. Knight , G. J. Hutchings, *Synthesis*, 19, (2005), 3468-3476.
- [42] Andrea Sánta-Custor et al, *Eur. J. Org. Chem*, (2006) 1769-1778.
- [43] K. E., *Ber. Dtsch. Chem Ges.*, 231,(1898) 2596-2619.
- [44] Manabu Seno et al, *Bulletin of the chemical society of Japan*, 51, 5, (1978),1413 - 1417, 1978.

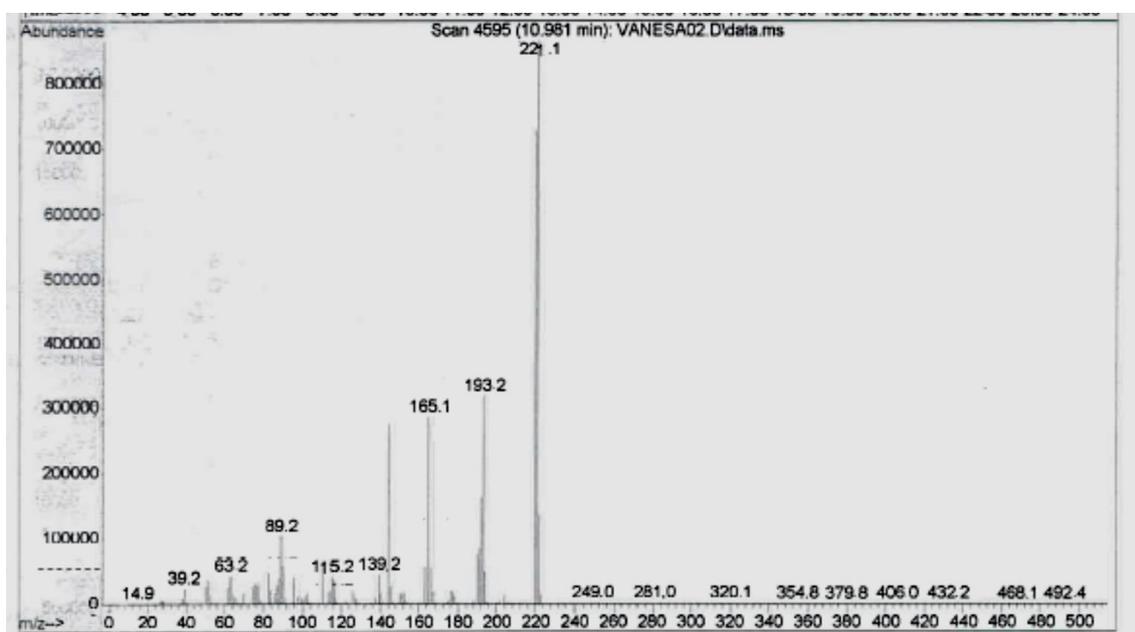
Anexo: Espectros de Masas

1. 3-benciliden-indolin-2-ona

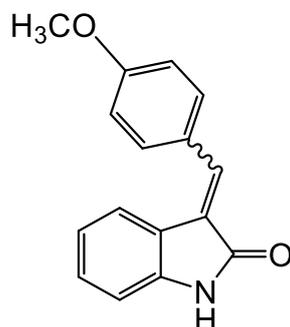


δ : 6.87 (dd, $J=12.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.13(t, $J=7.5$ Hz,1H), 7.37 (m, 4H), 7.58 (s,1H), 7.77 (8d $J=7.2$ Hz, 2 H), 9.139 (s,1 H)

PM=221.1 g/mol

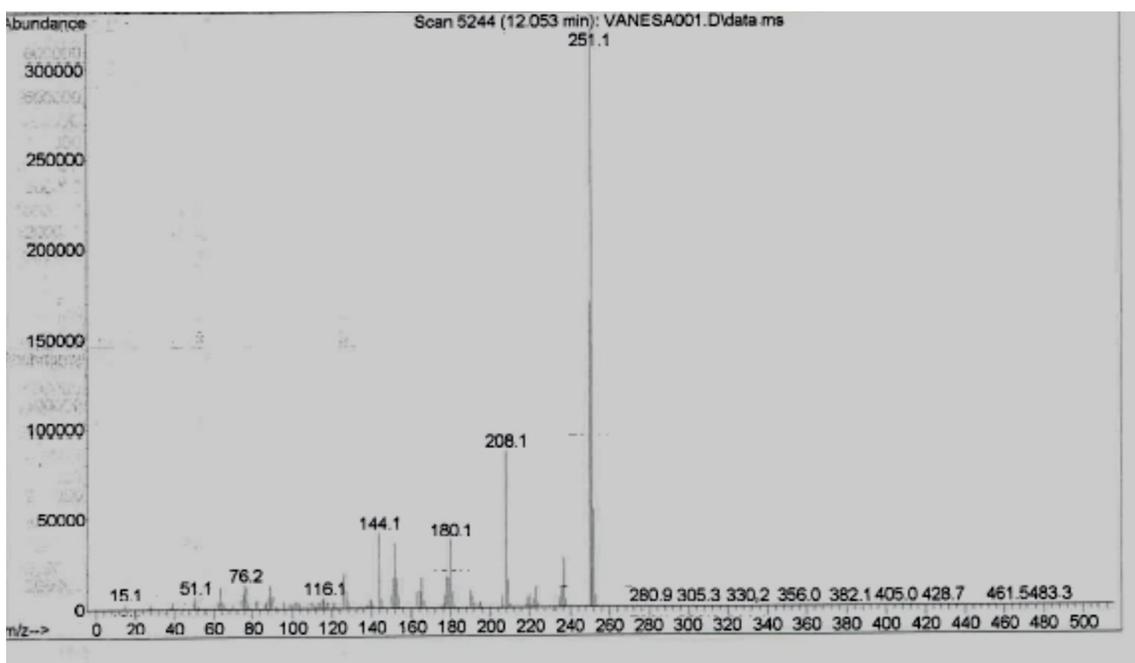


2. 3-(4-metoxibenciliden)-indolin-2-ona

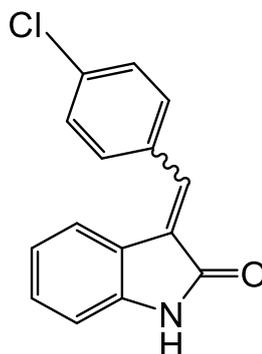


δ : 3.68 (s, 3H), 6.84 (m, 2H), 6.93 (d, J=8Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.99 (s, 1H)

PM= 251.1g7mol

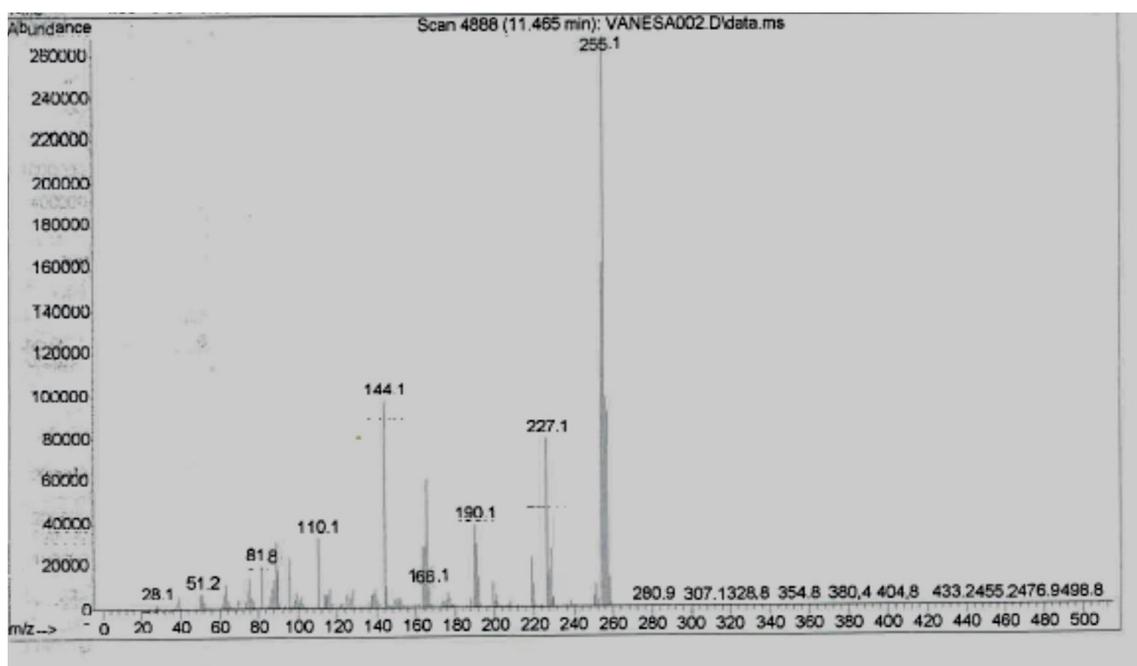


3. 3-(4-chlorobenciliden)-indolin-2-ona

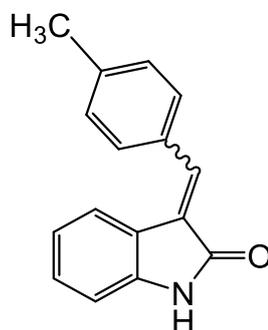


δ : 6.86 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.79 (s, 1H)

PM=255.1g/mol

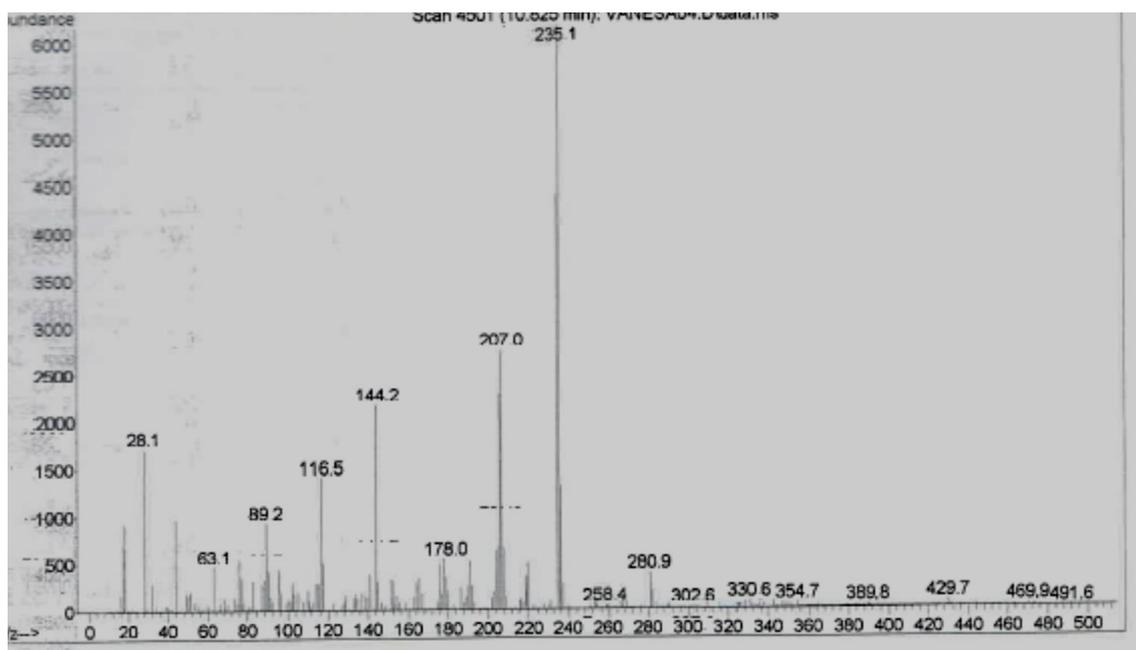


4. 3-(4-metilbenciliden)-indolin-2-ona

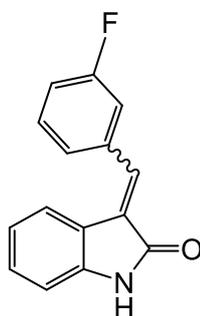


δ : 2.36 (s, 3H), 6.83 (t, J=8Hz, 2H), 7.13 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 2H),
7.50 (m, 4H), 8.67 (s, 1H)

PM= 235.1 g/mol



5. 3-(3-fluorobenzylidene)-indolin-2-ona



PM= 239.0g/mol

