

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química

(UPV-CSIC)



**INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA**



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA**

**DESARROLLO DE MATERIALES METAL-ORGÁNICOS
(MOFs) COMO CATALIZADORES HETEROGÉNEOS
PARA REACCIONES EN UNA O VARIAS ETAPAS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Francisco García Cirujano

Dirigida por:

Dr. Francesc X. Llabrés i Xamena

Prof. Avelino Corma Canós

Marzo 2016

Valencia

D. AVELINO CORMA CANÓS, Profesor de Investigación del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC), y D. FRANCESC X. LLABRÉS i XAMENA, Científico Titular del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC).

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada: “**Desarrollo de Materiales Metal-Orgánicos (MOFs) como catalizadores heterogéneos para reacciones en una o varias etapas**”, ha sido desarrollada por FRANCISCO GARCÍA CIRUJANO, en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universidad Politécnica de Valencia.

D. Avelino Corma Canós

D. Francesc X. Llabrés i Xamena

Agradezco a Xesc Llabrés y a Avelino Corma por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral bajo su dirección, enseñándome y ayudándome siempre que lo he necesitado. Esto me convierte en un auténtico privilegiado, ya que muy poca gente tiene la oportunidad de formarse, motivarse y trabajar en un centro de semejante envergadura sin salir del país (ni de la Comunitat!).

También agradezco a las personas del ITQ que han colaborado en la preparación de trabajos con nuestro grupo, publicados (Antonio Leyva, Sergio Navalón, Andrea Santiago, Hermenegildo García) o no; por que ha habido muchos a los que he preguntado, incordiado y molestado, en especial a mis compañeros de laboratorio Naxo Light, Juan de Cambil, Javi Navy, Victoria L.P. y Victor Sex Illes.

Aunque sea obvio quiero que el mejor cartero y padre del mundo Paco García y la mejor (y única porque no hay más que una) madre Mise Cirujano sepan todo lo que les debo, aunque nunca podré devolvérselo! y agradezco a mi familia el estar siempre a mi lado en todos los momentos importantes.

Pero sin duda, de la etapa más importante de mi vida tiene mucha culpa el Dr. Manuel Moliner, por su bendito primer fiCHAje CHArro que ha logrado transformarme en “*one-pot*” en la persona más afortunada por poder estar con ella,

Gracias Nuria

RESÚMENES

Esta tesis doctoral resume nuestros esfuerzos por contribuir al desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos basados en compuestos Metal-Orgánicos (MOFs) con una notable resistencia térmica y química; es decir, MIL-101 y UiO-66. Hemos puesto un especial énfasis en la introducción simultánea de dos centros activos distintos, ya sea accidentalmente o intencionadamente mediante funcionalización de los ligandos orgánicos del MOF o por encapsulación. Esta estrategia puede dar lugar a catalizadores multifuncionales capaces de actuar sinérgicamente a través de mecanismos de activación dual, o de catalizar dos (o más) reacciones consecutivas en un proceso en cascada. En consecuencia, los resultados presentados se organizan en dos bloques, atendiendo al número de etapas catalizadas por el MOF: reacciones en una sola etapa o reacciones multietapa. A lo largo de este estudio hemos evaluado apropiadamente el verdadero potencial del MOF como catalizador con respecto a otros catalizadores homogéneos y heterogéneos existentes, así como su estabilidad y reusabilidad, ya que se trata de las dos objeciones más importantes que se plantean al considerar el uso de los MOFs para aplicaciones catalíticas.

En el primer bloque de resultados se ha evaluado la actividad catalítica de varios MOF con subunidades inorgánicas basadas en iones Zn^{2+} (MOF-5 e IRMOF-3) o Zr^{4+} (compuestos tipo UiO-66) para reacciones en una sola etapa. En particular, el **Capítulo 1** describe el uso de MOFs de Zn^{2+} como catalizadores para la reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo. Se ha tenido en cuenta el posible papel de los defectos asociados a la hidrólisis parcial de la red o a la inclusión de partículas de ZnO durante la síntesis del MOF, lo que nos ha permitido reexaminar los resultados previamente publicados en la literatura y explicar la (algo inesperada) actividad catalítica del MOF-5 para esta reacción. Para completar este bloque de resultados, hemos evaluado el comportamiento catalítico de MOFs con oxoagregados de Zr como catalizadores para la esterificación de compuestos carboxílicos derivados de la biomasa: ácidos grasos libres (**Capítulo 2**) y ácido levulínico (**Capítulo 3**). De nuevo, hemos considerado el papel de los defectos de red, asociados a deficiencia de ligando, junto con la eventual existencia de mecanismos de activación dual del ácido carboxílico y del alcohol, para

explicar las tendencias observadas en la actividad catalítica de los compuestos estudiados.

En el **Capítulo 4** describimos la preparación de un catalizador bifuncional basado en nanopartículas de Pd en el interior de los poros del MIL-101, así como el uso de este material como catalizador para la conversión en un solo recipiente de reacción (*one-pot*) de citronelal en mentol. Esta transformación consiste en un proceso en dos etapas en el que los iones Cr^{3+} del MOF catalizan en primer lugar la isomerización de citronelal a isopulegol, seguida de la hidrogenación de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ terminales con H_2 catalizada por las nanopartículas de Pd.

Finalmente, en el **Capítulo 5** hemos profundizado en el uso de catalizadores bifuncionales metal/ácido para reacciones multietapa. Al material de Pd antes descrito, añadimos otros MOFs bifuncionales conteniendo nanopartículas de Pt o complejos metálicos mononucleares de Pd o Pt unidos a los ligandos orgánicos del MOF. En este capítulo discutimos el uso de estos compuestos, y la relevancia de las propiedades ácidas del material introducidas por los nodos de Cr^{3+} , para la reducción secuencial de compuestos nitroarénicos y la aminación reductiva de compuestos carbonílicos en *one-pot*. Esta reacción en dos pasos se ha usado para sintetizar varias arilaminas secundarias, mientras que el uso de variantes intramoleculares de esta reacción nos ha permitido preparar compuestos *N*-heterocíclicos: quinolinas, pirroles y 3-arilpirrolidinas. En general, los MOFs demostraron un comportamiento catalítico superior al de otros catalizadores de Pd y Pt comerciales en las mismas condiciones.

This thesis summarizes our efforts to contribute to the development of novel heterogeneous catalysts based on Metal-Organic Framework compounds (MOFs) with a remarkable high thermal and chemical resistance; namely MIL-101 and UiO-66 type compounds. Special emphasis has been placed in the simultaneous introduction of two different active sites, either accidentally or intentionally through linker functionalization or post-synthesis encapsulation. This strategy could lead to multifunctional catalysts that can act together synergistically in a dual activation mechanism or can catalyze two (or more) consecutive reactions in a cascade process. Accordingly, the results presented are organized into two blocks, depending on the number of reaction steps catalyzed by the MOF compound: One step reactions and Multistep reaction processes. Throughout this study, we have duly evaluated the true potential of the MOF with respect to other existing homogeneous and heterogeneous catalysts, and we have also assessed the stability and reusability of the material, which are two of the major objections raised when catalytic applications of MOFs are considered.

In the first block of results, the catalytic activity of various MOFs containing inorganic building blocks based on either Zn^{2+} (MOF-5 and IRMOF-3) or Zr^{4+} ions (UiO-66 type compounds) is evaluated for single step reactions. In particular, **Chapter 1** describes the use of Zn^{2+} MOFs as catalysts for the Knoevenagel condensation of benzaldehyde and ethyl cyanoacetate. The possible role of defects associated to either partial hydrolysis of the network or inclusion of ZnO particles during the MOF crystallization, have been considered to reevaluate previous existing reports and to explain the (somewhat unexpected) activity of MOF-5 for this reaction. To complete this block of results, we have assessed the performance of MOFs containing Zr oxoclusters as catalysts for the esterification of biomass derived carboxylic compounds: free fatty acids (**Chapter 2**) and levulinic acid (**Chapter 3**). Again, the role of lattice defects, associated to linker deficiencies, together with eventual dual activation mechanisms of the carboxylic compound and the alcohol, are considered to explain the observed trends in the catalytic activities of the compounds.

In **Chapter 4**, we describe the preparation of a bifunctional catalyst based on Pd nanoparticles encapsulated inside the mesoporous cages of MIL-101, and its use as catalyst for the *one-pot* conversion of citronellal into

menthol. This transformation consists in a two step process in which the Cr^{3+} of the MOF first catalyze citronellal isomerization to isopulegol, followed by the hydrogenation of the terminal C=C bond with H_2 catalyzed by the encapsulated Pd nanoparticles.

Finally, the use of bifunctional metal/acid catalysts for multistep reactions has been further explored in **Chapter 5**. To the previous Pd compound, we added new bifunctional MOFs, containing either encapsulated Pt nanoparticles or isolated Pd or Pt complexes attached to the organic linkers of the MOF. We discuss the use of these compounds, and the relevance of the acid properties of the material introduced by the Cr^{3+} nodes, for the *one-pot* sequential reduction of nitroarenes and reductive amination of carbonyl compounds. This preparative two-steps reaction has been exploited to synthesize various secondary arylamines, while suitable intramolecular variants have been successfully used to prepare *N*-containing heterocycles: quinolines, pyrrols, and 3-arylpyrrolidines. In all the cases, the MOFs have shown superior performances with respect to commercially available Pd and Pt metal catalysts under the same conditions.

Resúmenes

Aquesta tesi doctoral resumeix els nostres esforços per contribuir al desenvolupament de nous catalitzadors heterogenis basats en compostos Metall-Orgànics (MOFs) amb una notable resistència tèrmica i química; és a dir, MIL-101 i UiO-66. Hem dedicat un especial èmfasi en la introducció simultània de dos centres actius diferents, ja sigui de forma accidental o intencionada mitjançant la funcionalització dels lligands orgànics del MOF o per encapsulament. Aquesta estratègia pot donar lloc a catalitzadors multifuncionals capaços d'actuar sinèrgicament a través de mecanismes d'activació dual, o de catalitzar dues (o més) reaccions consecutives en un procés en cascada. D'acord amb això, els resultats presentats s'organitzen en dos blocs, tenint en compte el nombre d'etapes catalitzades pel MOF: reaccions en una sola etapa o reaccions multietapa. Al llarg d'aquest estudi hem avaluat degudament el vertader potencial del MOF com a catalitzador respecte a altres catalitzadors homogenis i heterogenis existents, així com la seva estabilitat i reusabilitat, ja que aquestes són dues de les objeccions més importants que es plantegen quan es considera l'ús dels MOFs per a aplicacions catalítiques.

En el primer bloc de resultats s'ha avaluat l'activitat catalítica de varis MOFs amb subunitats inorgàniques basades en ions Zn^{2+} (MOF-5 i IRMOF-3) o Zr^{4+} (compostos tipus UiO-66) per a reaccions en una sola etapa. En particular, el **Capítol 1** descriu l'ús de MOFs de Zn^{2+} com a catalitzadors per a la reacció de condensació de Knoevenagel entre el benzaldehid i el cianoacetat d'etil. S'ha tingut en compte el possible paper dels defectes associats a la hidròlisi parcial de la xarxa o a la inclusió de partícules de ZnO durant la síntesi del MOF, el que ens ha permès reexaminar els resultats previs publicats en la literatura i explicar la (un poc inesperada) activitat catalítica del MOF-5 per a aquesta reacció. Per completar aquest bloc de resultats, hem avaluat el comportament catalític de MOFs amb oxoagregats de Zr com a catalitzadors per a l'esterificació de composts carboxílics derivats de la biomassa: Àcids grassos lliure (**Capítol 2**) i àcid levulínic (**Capítol 3**). Novament, hem considerat el paper dels defectes de xarxa, associats a deficiències de lligand orgànic, junt amb l'eventual existència de mecanismes d'activació dual de l'àcid carboxílic i de l'alcohol, per poder explicar les tendències observades en l'activitat catalítica dels composts estudiats.

En el **Capítol 4** descriuim la preparació d'un catalitzador bifuncional basat en nanopartícules de Pd encapsulades a l'interior de les cavitats mesoporoses del MIL-101, així com l'ús d'aquest material com a catalitzador per a la conversió en un sol recipient de reacció (*one-pot*) de citronelal a mentol. Aquesta transformació consisteix en un procés en dues etapes en el que els ions Cr^{3+} del MOF catalitzen en primer lloc la isomerització de citronelal a isopulegol, seguida de la hidrogenació dels enllaços $\text{C}=\text{C}$ terminals amb H_2 catalitzada per les nanopartícules de Pd.

Finalment, al **Capítol 5** hem aprofundit en l'ús de catalitzadors bifuncionals metall/àcid per a reaccions multietapa. Al material de Pd descrit abans, hem afegit altres MOFs bifuncionals que contenen nanopartícules de Pt encapsulades o complexes metàl·lics mononuclears de Pd o Pt units als lligands orgànics del MOF. En aquest capítol discutim l'ús d'aquests composts, i la rellevància de les propietats àcides del material introduïdes pels nodes de Cr^{3+} , per a la reducció seqüencial de composts nitroarènics y la aminació reductiva de composts carbonílics en *one-pot*. Aquesta reacció en dos passos s'ha emprat per a sintetitzar varies arilamines secundàries, mentre que l'ús de variants intramoleculares d'aquesta reacció ens ha permès preparar composts *N*-heterocíclics: quinolines, pirrols i 3-arilpirrolidines. En tots els casos, els MOFs demostraren un comportament catalític superior al d'altres catalitzadors de Pd i Pt comercials en les mateixes condicions.

ÍNDICE

Índice

INTRODUCCIÓN.....	pág. 1
Hacia una química sostenible.....	1
Redes metal-orgánicas (MOFs).....	5
MOFs empleados en el presente trabajo.....	8
MOFs como catalizadores heterogéneos.....	16
Defectos en MOFs.....	23

OBJETIVOS.....	35
-----------------------	-----------

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A) *Reacciones en una etapa*

1. CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL.....	pág. 41
Condensación de Knoevenagel catalizada por los tereftalatos de Zn IRMOF-3 y MOF-5.....	49
Influencia de los centros ácidos asociados a defectos.....	53
IRMOF-3 como catalizador bifuncional.....	58
Conclusiones.....	61
Referencias.....	63

2. ESTERIFICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS.....pág. 69

Esterificación de ácido láurico.....	71
Esterificación de otros ácidos grasos saturados (C16, C18) e insaturados (C18:1, C18:2, C18:3).....	81
Esterificación de FFA para la producción de otros compuestos de interés.....	86
Conclusiones.....	89
Referencias.....	91

**3. TRANSFORMACIÓN DEL ÁCIDO LEVULÍNICO EN
COMPUESTOS DE
INTERÉS.....pág. 97**

Producción de levulinato de etilo.....	99
Producción de alquil levulinatos de cadena más larga.....	118
Conclusiones.....	125
Referencias.....	127

B) Reacciones multietapa

4. CICLACIÓN DEL CITRONELAL Y SÍNTESIS DE MENTOL.....	pág. 133
Ciclación de citronelal a isopulegol.....	136
Citronelal a mentol.....	140
Conclusiones.....	149
Referencias.....	151
5. SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS, QUINOLINAS, PIRROLES Y PIRROLIDINAS.....	pág. 155
Aminación reductiva de aldehídos.....	159
Aminación reductiva de cetonas.....	172
Síntesis de quinolina y tetrahydroquinolina.....	178
Síntesis de pirroles.....	181
Síntesis de 3-arilpirrolidinas.....	185
Conclusiones.....	191
Referencias.....	193

Índice

CONCLUSIONES.....pág. 199

ANEXOS.....pág. 203

Síntesis y caracterización de los materiales.....203

Estudio cinético de reacciones químicas catalizadas por
MOFs.....221

Caracterización de los productos de la reacción en
cascada.....234

Referencias.....243

PUBLICACIONES.....pág. 247

INTRODUCCIÓN

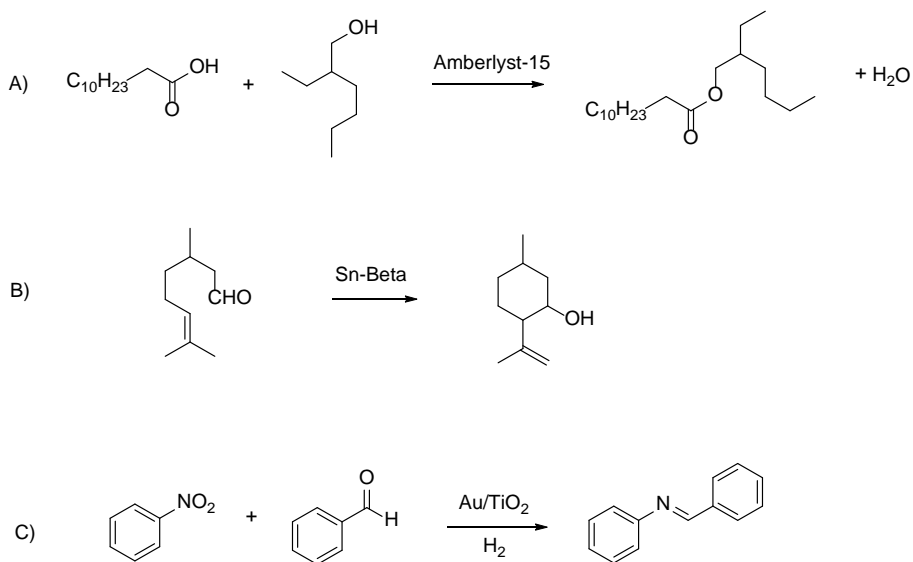
1. Hacia una química sostenible

La química ha ayudado a la humanidad proporcionando soluciones a enfermedades infecciosas, plagas agrícolas o escasez de recursos alimenticios, por lo que es responsable de haber elevado enormemente nuestra esperanza de vida. No obstante, la producción, uso y gestión de los compuestos químicos sintéticos causan problemas en la salud humana y en el medio ambiente, lo que contribuye a atribuir a la química una mala imagen. Este hecho, junto a la presión social, política y jurídica, hizo que a finales del siglo pasado naciera un movimiento conocido como “química sostenible¹”, entendiéndose como sostenible la capacidad de mejorar la calidad de vida de la población actual, sin comprometer las necesidades de las generaciones futuras.

Al trabajar de manera sostenible se han de considerar las implicaciones medioambientales y de salud pública que tiene la síntesis química ideada, junto al producto objeto de la misma. Por tanto, la química sostenible implica el diseño (y rediseño) de la ruta sintética, de forma que permita la obtención de la molécula deseada de la manera más eficiente y respetuosa con el medio ambiente y la salud humana. Para lograr estos objetivos, es necesario explorar nuevas transformaciones químicas que reduzcan al máximo el número de etapas, utilizando catalizadores capaces de llevar a cabo la síntesis del producto de interés de una manera rápida y selectiva. Las aplicaciones de estos descubrimientos supondrán un avance en el conocimiento científico y una mejora en la economía del proceso.

Introducción

La catálisis desempeña un importante papel en la química sostenible. En particular, los procesos en los que el catalizador se encuentra en una fase diferente de los reactivos y productos permiten la fácil separación y reuso del catalizador heterogéneo de la mezcla de reacción. En el Esquema 1 se muestran algunos ejemplos de procesos en los que se emplean catalizadores heterogéneos.



Esquema 1: Ejemplos de procesos químicos en los que se emplean catalizadores heterogéneos para obtener elevados rendimientos del producto de interés minimizando la formación de subproductos.

En primer lugar, se muestra la reacción (A) en donde se emplea una resina polimérica de intercambio iónico como catalizador para la esterificación de ácidos grasos que dan lugar a biocombustibles.² El uso de este catalizador heterogéneo permite alcanzar rendimientos similares a los obtenidos empleando ácido sulfúrico, evitando problemas de corrosión de los equipos y de separación del catalizador. También se eliminan estos inconvenientes al emplear la zeolita Sn-beta en la reacción de ciclación del

Introducción

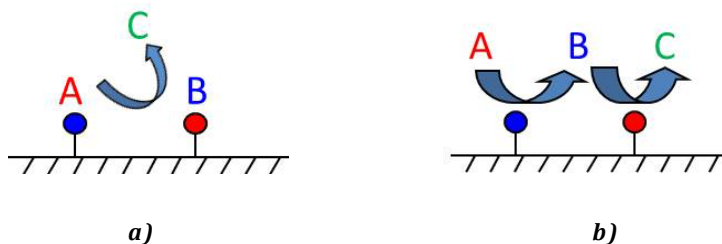
citronelal (B),³ la primera etapa del proceso de síntesis del mentol, el cual se emplea en la industria alimentaria y farmacéutica. El uso de la Sn-beta supone una mejora frente al catalizador comercial homogéneo ZnBr_2 , que se emplea en cantidades estequiométricas y se desactiva en presencia de agua.⁴ Por último, se muestra un procedimiento para preparar iminas utilizando catalizadores heterogéneos de oro (C), el cual permite hidrogenar quimiosselectivamente el grupo nitro en presencia de otros grupos funcionales reducibles como el grupo aldehído, mejorando la selectividad al producto deseado.⁵

A medida que la complejidad molecular del compuesto de interés aumenta, también lo hace el número de etapas de su síntesis, con los consiguientes pasos de separación y purificación de intermedios. Esto incrementa el coste de la ruta sintética, disminuye la eficiencia del proceso global y aumenta el volumen de residuos generados. Por consiguiente, llevar a cabo distintas etapas de reacción en el mismo recipiente y bajo las mismas condiciones supone una gran ventaja desde el punto de vista de la sostenibilidad. Los esfuerzos para llevar a cabo estos procesos de varias etapas acopladas en un mismo recipiente “*one-pot*”, se centran en el desarrollo de catalizadores altamente selectivos y que contienen simultáneamente los distintos tipos de centros catalíticos necesarios para llevar a cabo cada etapa.

Sin embargo, la interacción de los distintos centros catalíticos entre ellos o con otros componentes del medio de reacción puede dar lugar a la desactivación del catalizador, especialmente cuando se trata de centros incompatibles (como ácidos y bases), por lo que se hace necesario inmovilizar estos centros en un soporte de forma que se encuentren aislados entre sí. Los centros activos pueden actuar de forma cooperativa en el estado de transición (por ejemplo, un centro ácido y otro básico) o

Introducción

secuencial, donde cada centro activo catalice una etapa diferente, lo que da lugar a procesos en cascada.



Esquema 2: Ejemplos de dos centros activos aislados y selectivos a los compuestos A y B. a) Los centros actúan de forma cooperativa en el estado de transición $[A\cdot B]^{\ddagger}$. b) Cada centro cataliza una etapa diferente dando lugar a la reacción en cascada $A \rightarrow B \rightarrow C$.

En este sentido, los catalizadores heterogéneos son unos prometedores candidatos a catalizadores multifuncionales para este tipo de procesos sintéticos⁶ y es, en este punto, donde los materiales metal-orgánicos podrían jugar un papel importante debido a las propiedades que se describen en el siguiente apartado.

2. Redes Metal-Orgánicas (MOFs)

En las últimas décadas se ha generado un notable interés en el campo de los materiales metal-orgánicos conocidos como “MOFs” (siglas del inglés *Metal Organic Framework*). Los MOFs son materiales sólidos híbridos cristalinos formados por una red de iones metálicos enlazados a moléculas orgánicas multidentadas mediante enlaces de coordinación. La combinación de unidades de construcción orgánicas e inorgánicas da lugar a estructuras cristalinas, en muchos casos porosas, y con una elevada variabilidad en cuanto a composición química, tamaño de poro y grupos funcionales presentes en el ligando orgánico. Los primeros materiales de este tipo se describieron a mediados del siglo pasado,⁷ aunque no fue hasta la década de los noventa cuando se impulsó este campo de investigación por los grupos de Yaghi,⁸ Ferey⁹ y Kitagawa¹⁰ entre otros.

Se han descrito numerosos métodos de síntesis de MOFs,¹¹ siendo la cristalización solvotermal el más empleado. Este método consiste en la combinación del ligando orgánico y el precursor metálico en un disolvente coordinante (agua, dimetilformamida “DMF”, tetrahidrofurano “THF”, etc.) a una determinada temperatura durante un cierto tiempo. En estas condiciones tiene lugar la cristalización del MOF mediante procesos de autoensamblaje de las unidades metálicas y orgánicas a través de enlaces de coordinación. Estas interacciones, a pesar de ser más débiles que los enlaces covalentes, son más fuertes y poseen una mayor direccionalidad que otras uniones débiles como el apilamiento π - π o los enlaces de hidrógeno.

Introducción

En biología molecular se encuentran múltiples ejemplos de interacciones de este tipo entre un catión metálico y porciones cargadas negativamente de aminoácidos del esqueleto polipeptídico. Además, mientras que en las proteínas la estructura primaria se define mediante los enlaces peptídicos entre los diferentes aminoácidos, en los MOFs, ésta se genera a través del enlace de coordinación entre el ligando orgánico y el ión metálico. Se forma así un agregado metálico con una determinada geometría de coordinación (unidad de construcción secundaria, SBU). Algunos ejemplos de SBU se muestran en la Fig. 1.

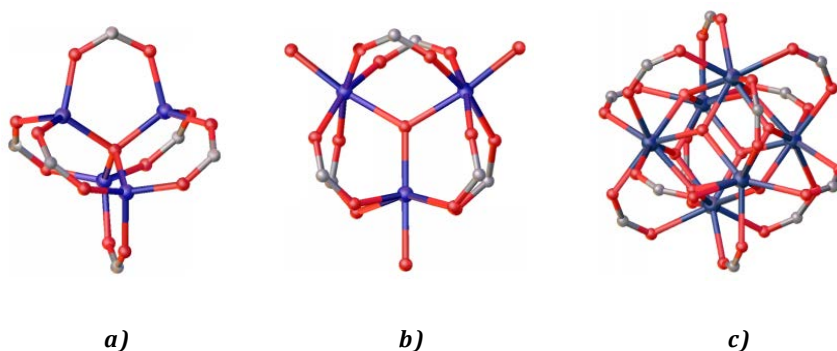


Figura 1. Diferentes tipos de SBU.:a) Zn_4O del MOF-5, b) Cr_3O del MIL-101 y c) Zr_6O_8 del UiO-66. Figura adaptada de la referencia 12.

Por otro lado, si el siguiente nivel jerárquico en la estructura de la proteína corresponde a la conformación local de las cadenas polipeptídicas (hélices- α , láminas- β , etc.), en los MOFs la estructura 3D se genera al ensamblar las SBU a través de su unión con los ligandos orgánicos. Este tercer nivel estructural da lugar con mucha frecuencia a la existencia de polimorfismo en los MOFs. Es decir, existen materiales metal-orgánicos en los que para su construcción se emplea la misma SBU y el mismo ligando orgánico pero la conectividad entre ambos es diferente. A modo de ejemplo, la fase de baja densidad MIL-101 se transforma en la fase

Introducción

MIL-88B y esta, en la más densa y termodinámicamente más estable MIL-47 a altas temperaturas, tal y como se ilustra en la Fig. 2. Las propiedades del MIL-88B y MIL-101 son muy distintas, ya que mientras que el MIL-88B tiene una estructura flexible y es sensible al tipo de disolvente, el MIL-101 es rígido, contiene cavidades mesoporosas y posee una elevada área superficial específica.

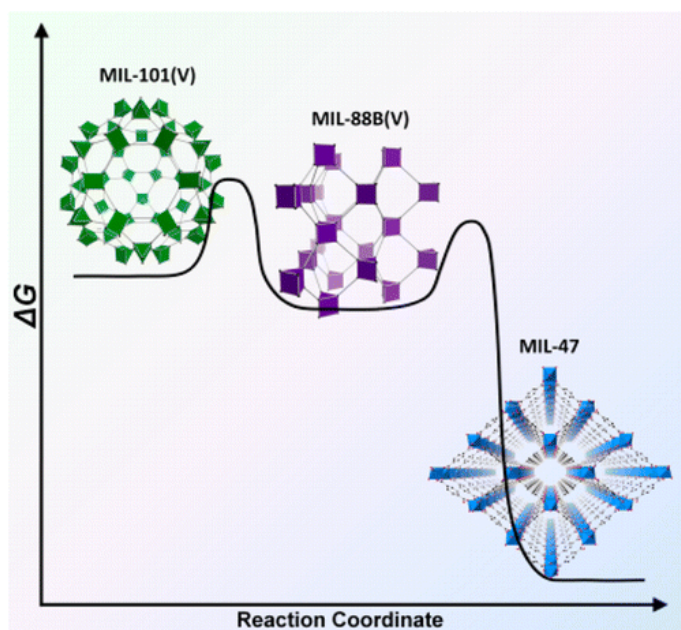
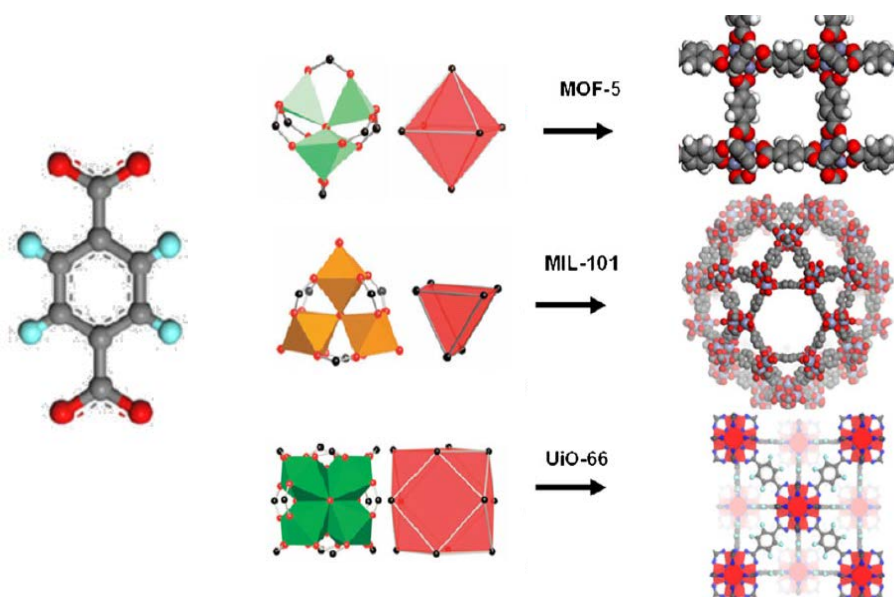


Figura 2. Dependiendo de la temperatura, tiempo y pH de la síntesis, se obtienen diferentes familias de MOFs para una misma combinación de metal y ligando orgánico. Figura reproducida con permiso de la referencia 13, Copyright (2013) American Chemical Society.

En el siguiente apartado se muestra de forma concreta cómo se autoensamblan los componentes metálico y orgánico para generar las diferentes estructuras de los MOFs utilizados en esta tesis doctoral: MOF-5, MIL-101 y UiO-66.

3. MOFs empleados en el presente trabajo

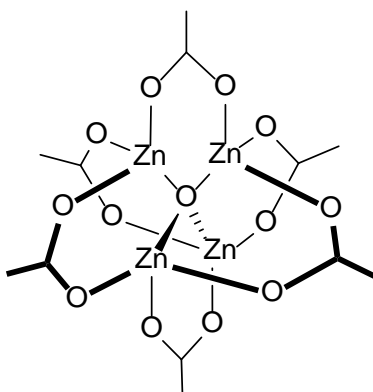
Los MOFs empleados en esta tesis están formados por ligandos orgánicos lineales bidentados con grupos carboxilato y cationes de metales con estados de oxidación II (Zn^{2+}), III (Cr^{3+}) y IV (Zr^{4+}), dando lugar a estructuras cristalinas con topologías de red diferentes: MOF-5, MIL-101 y UiO-66, respectivamente. A continuación se describen las principales características estructurales de estos MOFs.



Esquema 3. Variaciones en la coordinación del catión metálico en las SBUs (octaédrica, prismática trigonal y cubooctaédrica) generan diferentes estructuras metal-orgánicas (MOF-5, MIL-101 y UiO-66, respectivamente). MOF = Metal Organic Framework, MIL = Material del Instituto Lavoisier; UiO = material de la Universidad de Oslo. Esquema reproducido con permiso de la referencia 14.

MOFs basados en carboxilatos de metales divalentes: MOF-5

La estructura del MOF-5 deriva de una red cúbica simple en donde los nodos (vértices) de la red son las SBUs $\{Zn_4O\}^{6+}$ y los ligandos espaciadores (aristas) son moléculas de BDC (benceno-1,4-dicarboxilato).¹⁵ El núcleo de la SBU corresponde a un átomo de oxígeno, μ_4-O , enlazado a cuatro átomos de zinc formando un tetraedro regular. Estos iones Zn^{2+} se encuentran unidos mediante puentes carboxilato de moléculas de BDC, formando agregados del tipo $Zn_4(\mu_4-O)(CO_2)_6$:



El carácter rígido y divergente de las moléculas espaciadoras $O_2C-C_6H_4-CO_2$ da lugar a una red extendida con un sistema tridimensional de cavidades cúbicas, con un espacio de 12.9 Å entre los centros de dos SBUs adyacentes y con ventanas de poro de unos 8 Å.

Introducción

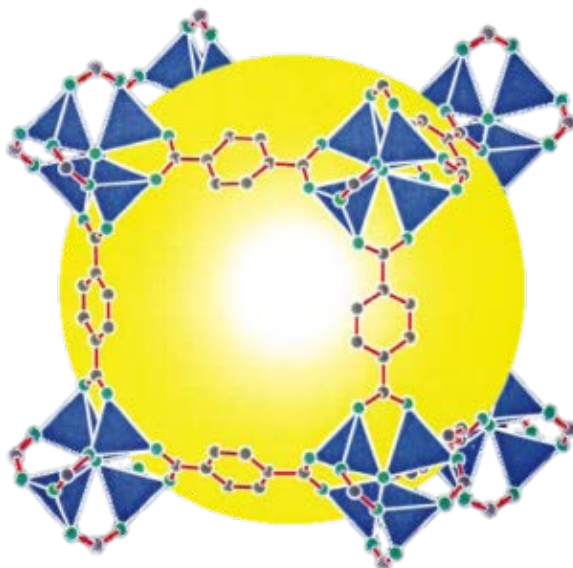
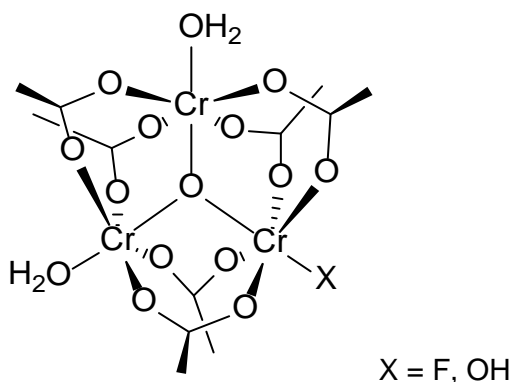


Figura 3. Ocho agregados en disposición cúbica constituyen la celda unidad del MOF-5 y encierran una gran cavidad indicada por una esfera amarilla de 18.5 Å de diámetro. Reproducido con el permiso de la referencia 15a, copyright (1998), American Chemical Society.

Tres años después de preparar por primera vez el MOF-5, Yaghi y colaboradores¹⁶ publicaron la síntesis de una serie de redes metal-orgánicas en las que se consiguió variar sistemáticamente los ligandos BDC por otros dicarboxilatos lineales que presentaban grupos funcionales (halógeno, alcoxi, hidroxilo y amino) en el anillo bencénico, o en los que los anillos bencénicos se sustituían por naftalenos, bifenilos, etc. De esta manera, estos autores desarrollaron una estrategia sintética (denominada síntesis isoreticular) que permitía modificar a voluntad las dimensiones de los poros del material sin variar la topología de la red cristalina. Así, por ejemplo, el material isoreticular conocido como IRMOF-3 contiene grupos amino en el ligando orgánico. El principio de síntesis isoreticular también se ha aplicado posteriormente con éxito a otros materiales, como el $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{BDC})_6]_n$ (UiO-66).

MOFs basados en carboxilatos de metales trivalentes: MIL-101

El tereftalato de cromo MIL-101¹⁷ se forma a partir de la unión entre aniones BDC y SBUs basadas en trímeros inorgánicos $\{\text{Cr}_3(\mu_3\text{-O})(\text{X})(\text{H}_2\text{O})_2\}^{6+}$, donde $\text{X} = \text{F}, \text{OH}$. La unidad de construcción secundaria consiste en tres iones Cr^{3+} , cada uno coordinado a cuatro átomos de oxígeno de ligandos BDC y a un átomo $\mu_3\text{-O}$ central, en coordinación octaédrica. La sexta posición de coordinación apical (opuesta al $\mu_3\text{-O}$) está ocupada por una molécula de H_2O en dos de los átomos de Cr de las unidades triméricas, mientras que el último átomo de cromo está unido a un grupo OH^- (F^- si en la síntesis se usa HF) para mantener la neutralidad eléctrica en la red:



La unión de estos trímeros (SBU) a través de 6 ligandos tereftalato forma supertetraedros (unidad de construcción híbrida supertetraédrica), los cuales están conectados formando una red extendida tipo MTN.

En la Fig. 4 se observa cómo la red cristalina del material da lugar a dos tipos de cavidades mesoporosas esféricas, con diámetros internos de aproximadamente 29 y 34 Å, respectivamente. Las cavidades pequeñas son accesibles a través de ventanas pentagonales con una apertura de alrededor de 12 x 16 Å, mientras que en las cavidades mayores, las ventanas son hexagonales y de un tamaño entorno a 14.5 x 16 Å.

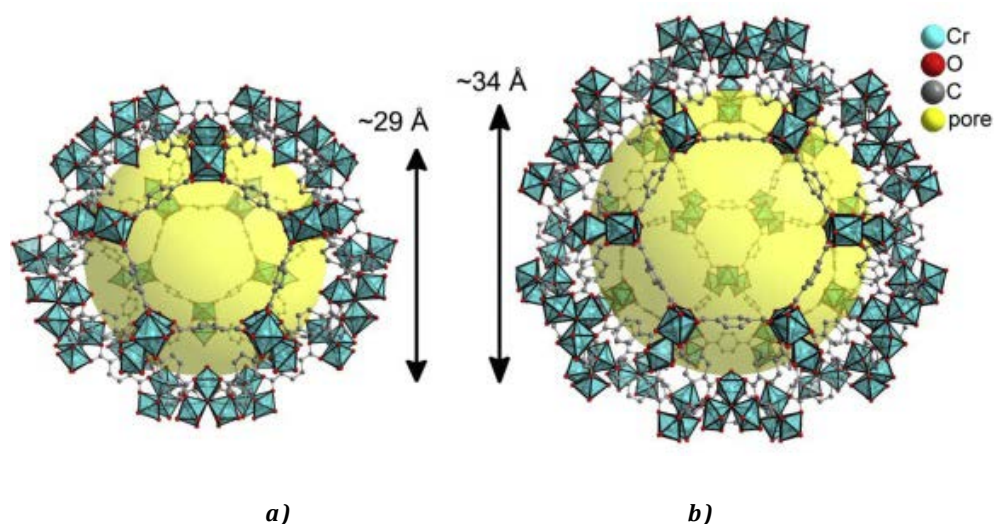
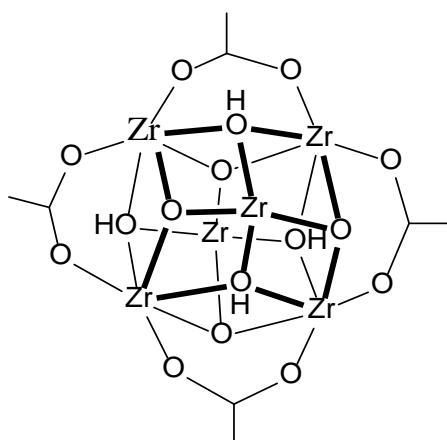


Figura 4. Red mesoporosa tridimensional del MIL-101 donde se muestra la cavidad pequeña con ventanas pentagonales (a) y la cavidad grande con ventanas pentagonales y hexagonales (b). Reproducido con el permiso de la referencia 18. Copyright (2014), Elsevier.

**MOFs basados en carboxilatos de metales tetravalentes:
UiO-66**

Los elementos del grupo 4 (grupo IV B) de la tabla periódica en su estado de oxidación +4 (Ti^{4+} , Zr^{4+} y Hf^{4+}) interactúan fuertemente con el oxígeno, por lo que es de esperar que estos iones metálicos den lugar a MOFs estables cuando se unen a ligandos oxigenados, como el BDC. En el caso del Zr se han descrito MOFs basados en cadenas infinitas de unidades $\{\text{ZrO}\}^{2+}$, como en el MIL-140, donde cada cadena está conectada a otras seis a través de los ligandos dicarboxilato, dando lugar a canales triangulares unidimensionales.¹⁹ Por otra parte, la unidad de construcción secundaria $\{\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4\}^{12+}$, en donde se tienen agregados metálicos hexanucleares en disposición octaédrica conectados a través de doce ligandos carboxilato, da lugar a una familia de materiales con un sistema cúbico de microporos tridimensional, como el UiO-66:



Introducción

Cavka y colaboradores²⁰ sintetizaron a partir de cloruro de zirconio y BDC el MOF de zirconio conocido como UiO-66. Su estructura consiste en un núcleo octaédrico $Zr_6O_4(OH)_4$ (con grupos μ_3-O y μ_3-OH en caras triangulares alternadas), que a su vez se encuentra rodeado de 12 ligandos BDC, uno por cada arista del octaedro, de tal forma que todos sus vértices están puenteados por carboxilatos procedentes de los ácidos dicarboxílicos. Cada ligando está conectado a su vez a otra unidad $Zr_6O_4(OH)_4$, dando lugar a una red cúbica centrada en las caras con un sistema de poros caracterizado por dos tipos de cavidades de distinto tamaño: octaédricas grandes (11 Å) y tetraédricas pequeñas (8 Å), las cuales están unidas por compartición de caras triangulares, con ventanas de unos 6 Å de apertura.

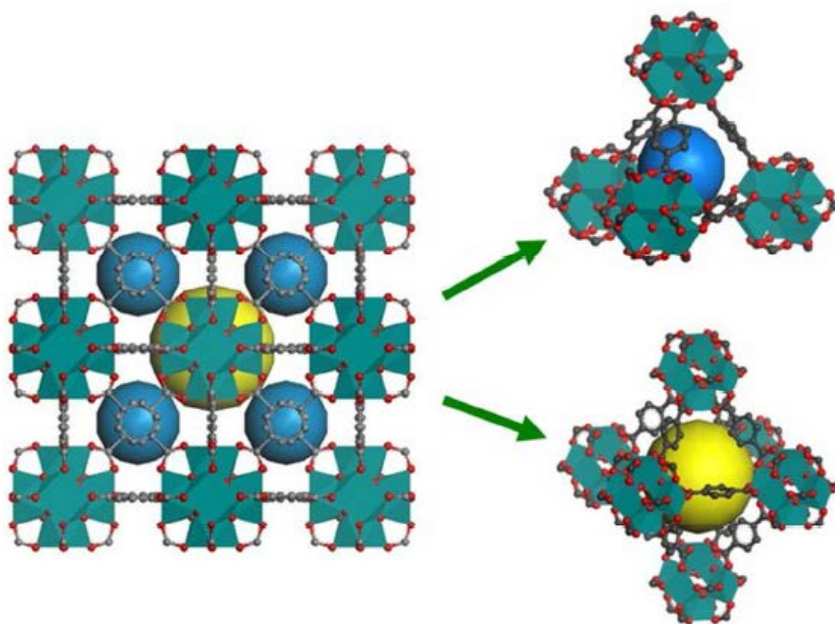


Figura 5. La estructura del UiO-66 se construye mediante dos tipos de cajas, las cuales se muestran en la parte superior (super-tetraedro) e inferior (super-octaedro) de la parte derecha de la figura. Reproducida con permiso de la referencia 21, Copyright (2014) American Chemical Society.

Introducción

El elevado número de coordinación (12) de la SBU, $Zr_6O_4(OH)_4(CO_2)_{12}$, análogo al de un átomo en un sólido metálico con una estructura compacta, resulta en una elevada estabilidad térmica e hidrolítica del MOF.²² De hecho, el punto más débil de la estructura no es el enlace de coordinación entre el oxígeno del ligando y el Zr del agregado inorgánico sino el enlace entre el anillo bencénico y el grupo carboxílico terminal. Otros MOFs isoreticulares al UiO-66 presentan una menor estabilidad, como el UiO-67, que no es estable en presencia de agua debido a que la tensión torsional produce la pérdida de planaridad de la molécula, y favorece el colapso de la estructura.²³ Al igual que se ha descrito anteriormente para el caso del MOF-5, también es posible preparar materiales isoreticulares del UiO-66 por sustitución del tereftalato por otros ligandos dicarboxílicos lineales. De esta forma es posible preparar, por ejemplo, el material denominado UiO-66-NH₂, utilizando aminotereftalato como ligando orgánico en lugar del BDC.

4. MOFs como catalizadores heterogéneos

Como ya se ha comentado anteriormente, los MOFs han despertado mucho interés en el ámbito de la catálisis heterogénea durante los últimos años.²⁴ Por una parte, la naturaleza cristalina de los MOFs permite conocer con precisión la posición que ocupa cada átomo dentro de la red cristalina y, por tanto, su entorno de coordinación, distancias de enlace, propiedades electrónicas de los iones metálicos, etc. Esto a su vez permite la aplicación de métodos computacionales para entender o incluso predecir las propiedades y reactividad de un material (real o hipotético), así como establecer relaciones estructura-actividad. Por otra parte, las excelentes propiedades texturales de algunos MOFs con superficies específicas y volúmenes de poro excepcionalmente elevados, facilitan la difusión de los reactivos desde la disolución a los centros activos y, a su vez, permite depositar especies catalíticamente activas en el interior de los poros del material.

En particular, gran parte del potencial de los MOFs como catalizadores reside en la posibilidad de ajustar su composición química, dimensiones de poro y entorno químico dentro de los poros, lo que se consigue seleccionando las unidades de construcción apropiadas (metal y ligando) o mediante modificaciones post síntesis del material sólido.²⁵ La posibilidad de ajustar el tamaño y forma de los poros confieren a los MOFs propiedades de selectividad de forma, permitiendo la difusión de las moléculas menores que las aperturas de poro hacia el interior del sólido. Además, cuando las moléculas que reaccionan tienen dimensiones

Introducción

similares a las de los poros, la existencia de interacciones secundarias entre las moléculas adsorbidas y las paredes del MOF, así como la posibilidad de ajustarlas oportunamente, pueden ayudar a la orientación del sustrato respecto al centro activo del MOF y disminuir la energía del estado de transición. Este hecho puede traducirse en un aumento considerable de la velocidad de reacción o de la selectividad hacia un producto determinado de entre varios posibles.

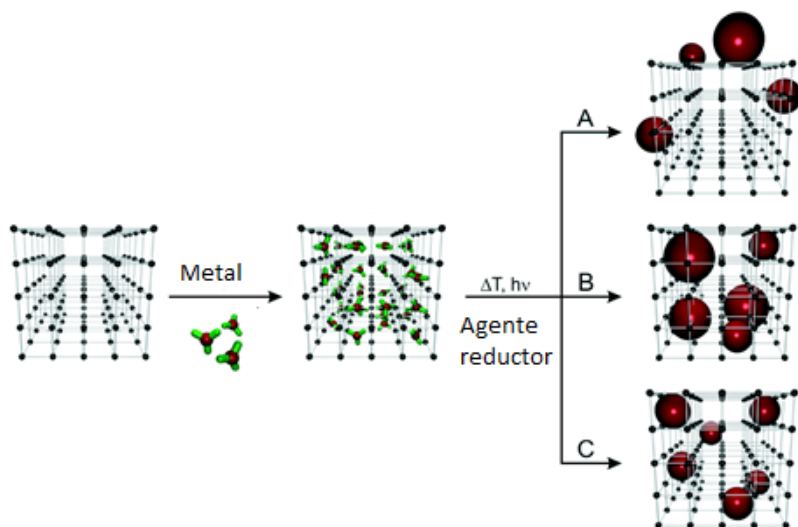
Por otra parte, la elevada flexibilidad en el diseño de los MOFs facilita la introducción en el material de centros catalíticamente activos de diversa naturaleza.²⁶ Por un lado la actividad catalítica puede residir en el agregado metálico, como es el caso de los iones metálicos con insaturación coordinativa.²⁷ En este caso, el componente metálico del MOF se encuentra débilmente coordinado a moléculas de ligando o disolvente que, tras eliminarse térmicamente, dejan posiciones libres para la interacción con los reactivos. Esto otorga a los MOFs propiedades ácidas de Lewis y/o redox y les confiere la consecuente actividad catalítica. Además, estos cationes con insaturación coordinativa pueden emplearse como puntos de anclaje para la introducción de grupos funcionales adicionales.²⁸ Por otra parte, los ligandos orgánicos del MOF pueden además contener grupos funcionales catalíticamente activos²⁹ o diseñarse para el anclaje de centros activos metálicos.³⁰ Finalmente, la posibilidad de diseñar MOFs que contengan centros catalíticos quirales mediante el empleo de ligandos orgánicos quirales durante la síntesis del MOF da lugar a un número elevado de nuevos catalizadores asimétricos heterogéneos.³¹

Además de la posibilidad de tener centros activos en los componentes metálico o ligando orgánico, también es posible introducir especies catalíticamente activas ajenas al MOF, alojadas en el interior de su sistema poroso. De hecho, la elevada área superficial junto a la

Introducción

estructura porosa en forma de cavidades tridimensionales interconectadas, convierte a estos materiales en soportes ideales en los que dispersar especies catalíticamente activas.³² Debido al elevado precio de los metales nobles con actividad catalítica (como Pd, Pt, Au), es muy importante tener un medio poroso donde dispersar adecuadamente el metal para maximizar su interacción con los sustratos de reacción y evitar la agregación e inactivación de las nanopartículas. Así, el MOF puede actuar como un simple medio de alta área para dispersar las especies catalíticas o también puede intervenir en la reacción, estabilizando estados de transición o aportando centros activos adicionales. De esta forma, los MOFs ofrecen la posibilidad de diseñar catalizadores multifuncionales que permitan llevar a cabo procesos “*one-pot*” que impliquen múltiples etapas empleando un solo catalizador y recipiente de reacción, evitando etapas de separación y purificación de los productos intermedios, como se señaló en el apartado primero y se mostrará en el bloque 2 de la presente tesis doctoral.

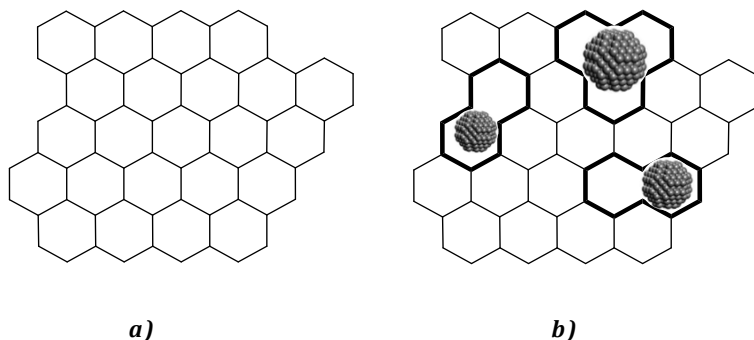
En particular, la introducción de nanopartículas metálicas en el interior de los poros del MOF ha atraído un considerable interés en los últimos años. Según Fischer y colaboradores,^{32a, 32d} cuando el tamaño de las nanopartículas es significativamente mayor que las dimensiones de la cavidad (debido a que los precursores metálicos no difunden de manera adecuada hacia el interior de la red cristalina del MOF, sino que se depositan preferentemente en la superficie externa de los cristales) las nanopartículas se encontrarían en la superficie externa del MOF como se muestra en el caso A del esquema 4. Por otro lado, en el caso C, el tamaño de la cavidad y el de las nanopartículas coinciden de tal manera que se distribuyen homogéneamente a través del MOF, manteniendo intacta su estructura cristalina.



Esquema 4. Métodos de síntesis empleados para la generación de nanopartículas en MOFs y su clasificación en los casos A, B y C (explicados en el texto). Reproducido a partir de la referencia 32d con el permiso de la Royal Society of Chemistry.

Esto no es nada fácil de lograr debido a la elevada movilidad de las nanopartículas, lo que da lugar a la difusión hacia el exterior de los canales y cavidades favoreciendo el crecimiento de las nanopartículas. No obstante, se puede conseguir una aproximación al caso ideal C si se emplea un MOF con una elevada estabilidad estructural y un metal con baja tendencia a la aglomeración, preferiblemente en pequeñas cantidades, evitando así el rápido crecimiento de las nanopartículas. Existe un caso intermedio B, en donde las nanopartículas se encuentran mayoritariamente en el interior del MOF con una distribución de tamaños más amplia que en el caso C, lo que refleja la destrucción parcial de la red cristalina y la formación de cavidades intracristalinas de tamaño mayor al esperado para la estructura ideal del MOF, como se muestra en el esquema 5.

Introducción



Esquema 5. (a) Red cristalina ideal de un hipotético MOF bidimensional con cavidades hexagonales, todas ellas del mismo tamaño. (b) La destrucción parcial del retículo cristalino del MOF da lugar a cavidades grandes, en las que se podrían alojar las nanopartículas metálicas de mayor tamaño (esferas grises), mostradas en el esquema 4 (caso B).

Sin embargo, al considerar la posible aplicación de los MOFs como catalizadores heterogéneos, debe tenerse en cuenta que una limitación importante es su baja estabilidad química bajo ciertas condiciones (ácidos, bases o incluso algunos grupos funcionales orgánicos) que pueden originar el lixiviado del componente orgánico o metálico desde el sólido hasta el medio de reacción. Este hecho compromete la estructura cristalina del material y favorece la pérdida progresiva de actividad catalítica. No obstante, a pesar de que los MOFs poseen una menor estabilidad respecto a los aluminosilicatos (lo que impide su uso en reacciones a elevada temperatura y/o presión) existen MOFs lo suficientemente estables como para ser empleados en reacciones a temperaturas inferiores a 200°C, típicas de la mayoría de procesos de química fina.

De esta forma, iones pequeños con una elevada densidad de carga como el Cr^{3+} o el Zr^{4+} se enlazarán con más fuerza al oxígeno de los carboxilatos de los ligandos orgánicos, que iones como el Zn^{2+} . Esto explica la mayor estabilidad térmica y química de los tereftalatos de cromo

Introducción

y zirconio (MIL-101 y UiO-66, respectivamente). Así, mientras que estos MOFs presentan una elevada estabilidad hidrotermal, el tereftalato de zinc MOF-5 es inestable cuando se expone a vapor de agua³³ o a agua líquida,³⁴ ya que puede sufrir un desplazamiento del ligando orgánico y/o una hidrólisis.³⁵ A modo de comparativa, en la Tabla 1 se muestran las energías calculadas para la reacción de desplazamiento de ligando con vapor de agua en modelos de los agregados metálicos presentes en el MOF-5 y en el MIL-101, junto con su estabilidad hidrotermal determinada experimentalmente.³⁶

Tabla 1. Energías de activación de la reacción de desplazamiento de ligando con vapor de agua, ΔE_{desp} (kcal/mol).

MOF	SBU	Complejo	ΔE_{desp}	H ₂ O (g), T (*)
MOF-5	Zn ₄ O ⁶⁺	Zn ₄ O(O ₂ CCH ₃) ₆	11.6	2%, 40 °C
MIL-101	Cr ₃ O ⁶⁺	Cr ₃ O(CO ₂ CH ₃) ₆ F	35.8	50%, 325 °C

(*)Condiciones experimentales más severas para las que no se observa pérdida de la estructura cristalina.

Es importante destacar que aunque la fortaleza del enlace metal-oxígeno en el caso del ZnO (365 kJ/mol) es sólo ligeramente menor que para el Cr₂O₃ (465 kJ/mol), la mayor estabilidad del MIL-101 se debe sobre

Introducción

todo a la menor barrera energética para la sustitución del ligando orgánico por el agua en el MOF-5.

Por último, otro aspecto importante que parece limitar la estabilidad de los MOFs es su resistencia mecánica cuando se requiere comprimir o modelar en distintas formas y tamaños para introducirlos en un reactor.³⁷ Por consiguiente, es necesario comprobar que el material permanece intacto en las condiciones de reacción, lo que suele determinarse por comparación del patrón de rayos X, la composición química y las propiedades texturales del MOF recién preparado con las medidas para el sólido recuperado tras la reacción química o el proceso de conformado.

5. Defectos en MOFs

El conocimiento de la estructura cristalina ideal del MOF, en la que los centros catalíticos (metal, ligando orgánico o cavidades) se disponen de forma periódica y regular en toda la red metal-orgánica, permite predecir la reactividad de estos materiales en base a modelos que representen estos centros activos ideales. De esta forma, se ha correlacionado la actividad catalítica experimental con cálculos teóricos de la acidez³⁸ o basicidad³⁹ del MOF ideal. No obstante, cuando esta estructura regular se interrumpe por la introducción (espontánea o controlada) de defectos, las propiedades catalíticas y de adsorción se modifican debido a la presencia de otras fases (cristalinas o amorfas) o a las vacantes que dejan los ligandos orgánicos o SBUs ausentes. Así, al emplear el MOF de zinc-imidazol conocido como ZIF-8, como catalizador para la transesterificación de aceites vegetales⁴⁰ se propuso que los centros activos del material eran debidos a la presencia de grupos con carácter ácido-base en la superficie externa o en los defectos del MOF.

Por otra parte, el método de síntesis influye en el número de defectos que presenta el material final, como se vio para el MOF-5. Al prepararlo mediante precipitación rápida con trietilamina (TEA)³⁴ se genera un mayor contenido de impurezas de ZnO y/o Zn(OH)₂, las cuales disminuyen el área superficial (~700 m²g⁻¹) con respecto al MOF-5 preparado por el método solvotermal (~4000 m²g⁻¹) debido al bloqueo de los microporos.⁴¹ Además, también es posible aumentar intencionadamente el contenido de defectos mediante el uso de ligandos

monocarboxílicos (como ácido benzoico) en adición a los ligandos dicarboxílicos durante la síntesis del MOF-5 creándose defectos estructurales⁴² en forma de grupos -OH, tal y como sucede tras la exposición del material a la humedad.³⁴ Así, el empleo de ligandos monocarboxílicos o bien la síntesis del MOF-5 mediante precipitación con TEA genera un material con un mayor contenido de defectos estructurales Zn-OH, que pueden evidenciarse mediante DRIFT y ¹H RMN, los cuales se comportan como centros ácidos activos en reacciones de alquilación de aromáticos.⁴²

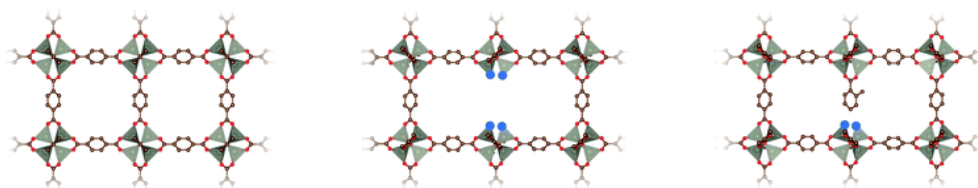


Figura 6. Estructura del MOF-5 sin defectos (izquierda) y con defectos introducidos mediante el método de precipitación con TEA (centro) o el empleo de ligandos monocarboxilato (derecha). Figura reproducida con el permiso de la referencia 43. Copyright (2013) Royal Society of Chemistry.

Análogamente, mediante análisis termogravimétricos se ha observado que el MOF de zirconio UiO-66 por lo general contiene deficiencia de ligando.⁴⁴ En concreto, mientras que en la estructura cristalina ideal cada SBU está unida a 12 ligandos BDC, en el material real existen defectos de coordinación debido a que algunos de los ligandos tereftalato enlazados al agregado inorgánico $Zr_6O_4(OH)_4$ se hallan ausentes, conocido como “deficiencia de ligando”. Se ha visto, además, que el contenido de defectos disminuye en proporción al aumento de la temperatura o de la relación BDC:Zr usadas en la síntesis.⁴⁵ Sin embargo, a diferencia del MOF-5, la deficiencia de ligando no compromete la estabilidad del material debido a la elevada conectividad del agregado

Introducción

metálico del UiO-66, por lo que a pesar de contener este tipo de defectos, el material presenta una estabilidad térmica (y mecánica) notable.

Por último, en la síntesis del UiO-66 se pueden emplear, en adición a los ligandos orgánicos dicarboxílicos, ácidos monocarboxílicos que actúan como moduladores de la velocidad de cristalización. Así, mediante el empleo de ácido trifluoroacético (TFA) como ligando monocarboxílico que se une competitivamente al agregado metálico y su posterior eliminación a 320°C, se puede controlar la deficiencia de ligando dicarboxílico (defectos) en el UiO-66-TFA, los cuales presentan carácter ácido de Lewis con actividad en la reacción de ciclación del citronelal, como se muestra en la Fig. 7.⁴⁶

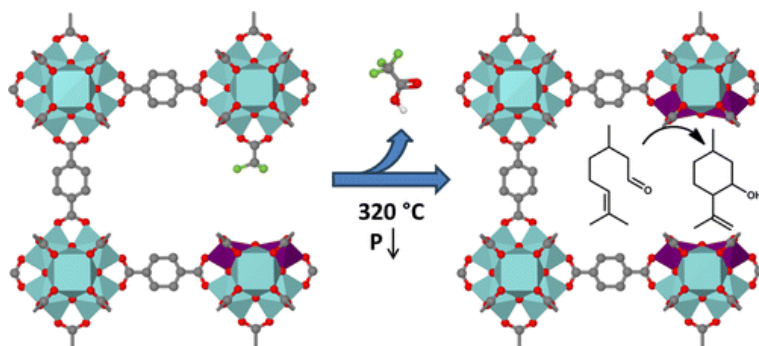
El diagrama ilustra el proceso de activación de un MOF. A la izquierda, se muestra una estructura de UiO-66-TFA, donde los nodos metálicos (representados por poliedros azules) están parcialmente ocupados por ligandos dicarboxílicos (estructuras orgánicas grises) y otros por ácidos monocarboxílicos (TFA, representados por moléculas verdes y rojas). Una flecha azul con un símbolo de vacío indica un tratamiento térmico a 320 °C. A la derecha, se muestra la estructura resultante de UiO-66, donde los sitios de coordinación de los nodos metálicos ahora están vacantes (representados por poliedros azules con un espacio vacío). Estas vacantes actúan como centros catalíticos para la reacción carbonil-eno del citronelal. Se muestran las estructuras químicas del citronelal (un aldehído con un grupo alqueno) y su producto, un alcohol terciario con un grupo alqueno, con flechas que indican el mecanismo de la reacción catalizada por las vacantes.

Figura 7. El tratamiento térmico a vacío del UiO-66-TFA genera vacantes de coordinación activas en la reacción carbonil-eno. Reproducido con el permiso de la referencia ^{46a}. Copyright (2013) American Chemical Society.

Es evidente que los defectos presentes en los MOFs, generados durante la síntesis o creados posteriormente, tanto accidental como intencionadamente, pueden alterar significativamente las propiedades del material: estabilidad térmica, química o mecánica, propiedades texturales o actividad catalítica. Por tanto, entender cómo se forman estos defectos y

25

Introducción

cómo puede controlarse su concentración proporciona una herramienta muy potente para el diseño y optimización de catalizadores heterogéneos basados en este tipo de compuestos.⁴⁷

Referencias

1. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M., *Accounts of Chemical Research* **2002**, 35 (9), 686-694.
2. Kiss, A. A.; Dimian, A. C.; Rothenberg, G., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348 (1-2), 75-81.
3. Corma, A.; Renz, M., *Chemical Communications* **2004**, 0 (5), 550-551.
4. Nakatani, Y.; Kawashima, K., *Synthesis* **1978**, 1978 (02), 147-148.
5. Santos, L. L.; Serna, P.; Corma, A., *Chemistry – A European Journal* **2009**, 15 (33), 8196-8203.
6. (a) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S., *Chemical Reviews* **2011**, 111 (2), 1072-1133; (b) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S., *RSC Advances* **2012**, 2 (1), 16-58; (c) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Sabater, M. J., *ACS Catalysis* **2014**, 4 (3), 870-891.
7. (a) Knobloch, F. W.; Rauscher, W. H., *Journal of Polymer Science* **1959**, 38 (133), 261-262; (b) Berlin, A. A.; Matveeva, N. G., *Russian Chemical Reviews* **1960**, 29 (3), 119; (c) Kubo, M.; Kishita, M.; Kuroda, Y., *Journal of Polymer Science* **1960**, 48 (150), 467-471; (d) Block, B. P.; Rose, S. H.; Schaumann, C. W.; Roth, E. S.; Simkin, J., *Journal of the American Chemical Society* **1962**, 84 (16), 3200-3201; (e) Kinoshita, Y.; Matsubara, I.; Higuchi, T.; Saito, Y., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1959**, 32 (11), 1221-1226; (f) Tomic, E. A., *Journal of Applied Polymer Science* **1965**, 9 (11), 3745-3752.
8. Yaghi, O. M.; Li, H., *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117 (41), 10401-10402.
9. Riou, D.; Ferey, G., *Journal of Materials Chemistry* **1998**, 8 (12), 2733-2735.

Introducción

10. (a) Kitagawa, S.; Matsuyama, S.; Munakata, M.; Emori, T., *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1991**, (11), 2869-2874; (b) Kitagawa, S.; Kawata, S.; Nozaka, Y.; Munakata, M., *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1993**, (9), 1399-1404.
11. (a) Lin, Z.; Slawin, A. M. Z.; Morris, R. E., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (16), 4880-4881; (b) Tabares, L. C.; Navarro, J. A. R.; Salas, J. M., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123 (3), 383-387; (c) Tranchemontagne, D. J.; Hunt, J. R.; Yaghi, O. M., *Tetrahedron* **2008**, 64 (36), 8553-8557; (d) Kandiah, M.; Nilsen, M. H.; Usseglio, S.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Tilset, M.; Larabi, C.; Quadrelli, E. A.; Bonino, F.; Lillerud, K. P., *Chemistry of Materials* **2010**, 22 (24), 6632-6640; (e) Kuang, X.; Ma, Y.; Su, H.; Zhang, J.; Dong, Y.-B.; Tang, B., *Analytical Chemistry* **2014**, 86 (2), 1277-1281.
12. Bosch, M.; Zhang, M.; Zhou, H. C., *Advances in Chemistry* **2014**, 2014, 8.
13. Carson, F.; Su, J.; Platero-Prats, A. E.; Wan, W.; Yun, Y.; Samain, L.; Zou, X., *Crystal Growth & Design* **2013**, 13 (11), 5036-5044.
14. Lillerud, K.; Olsbye, U.; Tilset, M., *Topics in Catalysis* **2010**, 53 (13-14), 859-868.
15. (a) Li, H.; Eddaoudi, M.; Groy, T. L.; Yaghi, O. M., *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120 (33), 8571-8572; (b) Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Nature* **1999**, 402 (6759), 276-279.
16. Eddaoudi, M.; Kim, J.; Rosi, N.; Vodak, D.; Wachter, J.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Science* **2002**, 295 (5554), 469-472.
17. Ferey, G.; Mellot-Draznieks, C.; Serre, C.; Millange, F.; Dutour, J.; Surble, S.; Margiolaki, I., *Science* **2005**, 309 (5743), 2040-2042.
18. Saha, B. B.; El-Sharkawy, I. I.; Miyazaki, T.; Koyama, S.; Henninger, S. K.; Herbst, A.; Janiak, C., *Energy* **2015**, 79 (0), 363-370.
19. Guillermin, V.; Ragon, F.; Dan-Hardi, M.; Devic, T.; Vishnuvarthan, M.; Campo, B.; Vimont, A.; Clet, G.; Yang, Q.; Maurin, G.; Férey, G.; Vittadini, A.; Gross, S.; Serre, C., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (37), 9267-9271.

Introducción

20. Cavka, J. H.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Guillou, N.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P., *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (42), 13850-13851.
21. Ramsahye, N. A.; Gao, J.; Jobic, H.; Llewellyn, P. L.; Yang, Q.; Wiersum, A. D.; Koza, M. M.; Guillerm, V.; Serre, C.; Zhong, C. L.; Maurin, G., *The Journal of Physical Chemistry C* **2014**, *118* (47), 27470-27482.
22. (a) Wu, H.; Yildirim, T.; Zhou, W., *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2013**, *4* (6), 925-930; (b) Furukawa, H.; Gándara, F.; Zhang, Y.-B.; Jiang, J.; Queen, W. L.; Hudson, M. R.; Yaghi, O. M., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (11), 4369-4381.
23. DeCoste, J. B.; Peterson, G. W.; Jasuja, H.; Glover, T. G.; Huang, Y.-g.; Walton, K. S., *Journal of Materials Chemistry A* **2013**, *1* (18), 5642-5650.
24. (a) Farrusseng, D.; Aguado, S.; Pinel, C., *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (41), 7502-7513; (b) Corma, A.; García, H.; Llabrés i Xamena, F. X., *Chemical Reviews* **2010**, *110* (8), 4606-4655; (c) Gascon, J.; Corma, A.; Kapteijn, F.; Llabrés i Xamena, F. X., *ACS Catalysis* **2014**, *4* (2), 361-378; (d) Lee, J.; Farha, O. K.; Roberts, J.; Scheidt, K. A.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T., *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (5), 1450-1459.
25. Wang, Z.; Cohen, S. M., *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (5), 1315-1329.
26. Llabrés i Xamena, F. X.; Luz, I.; Cirujano, F. G., CHAPTER 7, *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts*, The Royal Society of Chemistry: 2013; pp 237-267.
27. (a) Chui, S. S.-Y.; Lo, S. M.-F.; Charmant, J. P. H.; Orpen, A. G.; Williams, I. D., *Science* **1999**, *283* (5405), 1148-1150; (b) Vermoortele, F.; Valvekens, P.; De Vos, D., CHAPTER 8, *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts*, The Royal Society of Chemistry: 2013; pp 268-288.
28. Banerjee, M.; Das, S.; Yoon, M.; Choi, H. J.; Hyun, M. H.; Park, S. M.; Seo, G.; Kim, K., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (22), 7524-7525.
29. (a) Hasegawa, S.; Horike, S.; Matsuda, R.; Furukawa, S.; Mochizuki, K.; Kinoshita, Y.; Kitagawa, S., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (9), 2607-2614; (b) Gascon, J.; Aktay, U.; Hernandez-Alonso, M. D.; van Klink, G. P. M.; Kapteijn, F.,

Introducción

- Journal of Catalysis* **2009**, 261 (1), 75-87; (c) Mondloch, J. E.; Farha, O. K.; Hupp, J. T., Capítulo 9, *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts*, The Royal Society of Chemistry: 2013; pp 289-309.
30. (a) Zhang, X.; Llabrés i Xamena, F. X.; Corma, A., *Journal of Catalysis* **2009**, 265 (2), 155-160; (b) Cho, S.-H.; Ma, B.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T.; Albrecht-Schmitt, T. E., *Chemical Communications* **2006**, (24), 2563-2565.
31. (a) Yoon, M.; Srirambalaji, R.; Kim, K., *Chemical Reviews* **2012**, 112 (2), 1196-1231; (b) Falkowski, J. M.; Liu, S.; Lin*, W., CHAPTER 11, *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts*, The Royal Society of Chemistry: 2013; pp 344-364.
32. (a) Esken, D.; Turner, S.; Lebedev, O. I.; Van Tendeloo, G.; Fischer, R. A., *Chemistry of Materials* **2010**, 22 (23), 6393-6401; (b) Pan, Y.; Yuan, B.; Li, Y.; He, D., *Chemical Communications* **2010**, 46 (13), 2280-2282; (c) Juan-Alcaniz, J.; Gascon, J.; Kapteijn, F., *Journal of Materials Chemistry* **2012**, 22 (20), 10102-10118; (d) Rosler, C.; Fischer, R. A., *CrystEngComm* **2015**, 17 (2), 199-217.
33. Kaye, S. S.; Dailly, A.; Yaghi, O. M.; Long, J. R., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (46), 14176-14177.
34. Huang, L.; Wang, H.; Chen, J.; Wang, Z.; Sun, J.; Zhao, D.; Yan, Y., *Microporous and Mesoporous Materials* **2003**, 58 (2), 105-114.
35. Low, J. J.; Benin, A. I.; Jakubczak, P.; Abrahamian, J. F.; Faheem, S. A.; Willis, R. R., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131 (43), 15834-15842.
36. De Toni, M.; Jonchiere, R.; Pullumbi, P.; Coudert, F.-X.; Fuchs, A. H., *ChemPhysChem* **2012**, 13 (15), 3497-3503.
37. Van de Voorde, B.; Stassen, I.; Bueken, B.; Vermoortele, F.; De Vos, D.; Ameloot, R.; Tan, J.-C.; Bennett, T. D., *Journal of Materials Chemistry A* **2015**, 3 (4), 1737-1742.
38. (a) Vermoortele, F.; Vandichel, M.; Van de Voorde, B.; Ameloot, R.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D. E., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (20), 4887-4890; (b) Vandichel, M.; Vermoortele, F.; Cottenie, S.; De Vos, D. E.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V., *Journal of Catalysis* **2013**, 305 (0), 118-129.

Introducción

39. (a) Cortese, R.; Duca, D., *Physical Chemistry Chemical Physics* **2011**, *13* (35), 15995-16004; (b) Timofeeva, M. N.; Panchenko, V. N.; Jun, J. W.; Hasan, Z.; Matrosova, M. M.; Jhung, S. H., *Applied Catalysis A: General* **2014**, *471* (0), 91-97.
40. Chizallet, C.; Lazare, S.; Bazer-Bachi, D.; Bonnier, F.; Lecocq, V.; Soyer, E.; Quoineaud, A.-A.; Bats, N., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (35), 12365-12377.
41. (a) Calleja, G.; Botas, J.; Orcajo, M. G.; Sánchez-Sánchez, M., *Journal of Porous Materials* **2010**, *17* (1), 91-97; (b) Hafizovic, J.; Bjørgen, M.; Olsbye, U.; Dietzel, P. D. C.; Bordiga, S.; Prestipino, C.; Lamberti, C.; Lillerud, K. P., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (12), 3612-3620.
42. Ravon, U.; Savonnet, M.; Aguado, S.; Domine, M. E.; Janneau, E.; Farrusseng, D., *Microporous and Mesoporous Materials* **2010**, *129* (3), 319-329.
43. Valvekens, P.; Vermoortele, F.; De Vos, D., *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (6), 1435-1445.
44. Valenzano, L.; Civalleri, B.; Chavan, S.; Bordiga, S.; Nilsen, M. H.; Jakobsen, S.; Lillerud, K. P.; Lamberti, C., *Chemistry of Materials* **2011**, *23* (7), 1700-1718.
45. Shearer, G. C.; Chavan, S.; Ethiraj, J.; Vitillo, J. G.; Svelle, S.; Olsbye, U.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P., *Chemistry of Materials* **2014**, *26* (14), 4068-4071.
46. (a) Vermoortele, F.; Bueken, B.; Le Bars, G.; Van de Voorde, B.; Vandichel, M.; Houthoofd, K.; Vimont, A.; Daturi, M.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; Kirschhock, C.; De Vos, D. E., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (31), 11465-11468; (b) Wu, H.; Chua, Y. S.; Krungleviciute, V.; Tyagi, M.; Chen, P.; Yildirim, T.; Zhou, W., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (28), 10525-10532.
47. (a) Kozachuk, O.; Luz, I.; Llabrés i Xamena, F. X.; Noei, H.; Kauer, M.; Albada, H. B.; Bloch, E. D.; Marler, B.; Wang, Y.; Muhler, M.; Fischer, R. A., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (27), 7058-7062; (b) Fang, Z.; Bueken, B.; De Vos, D. E.; Fischer, R. A., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (25), 7234-7254.

OBJETIVOS

Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos anteriormente y el estado del tema en el momento de iniciar esta tesis doctoral, los objetivos generales de este trabajo son ***contribuir al estudio de las propiedades catalíticas de algunos materiales metal-orgánicos (MOFs), con el objetivo de emplearlos como catalizadores heterogéneos en reacciones químicas de interés***, así como ***desarrollar nuevos MOFs multifuncionales con distintos centros activos para la obtención de productos químicos de alto valor añadido***. Más concretamente, los objetivos que se plantean en el presente trabajo de investigación son:

- Valorar el posible uso de los MOFs como catalizadores heterogéneos atendiendo a su actividad catalítica, a su estabilidad en el medio de reacción y a la naturaleza de sus centros catalíticos. De esta forma, la presencia de centros ácidos en los MOFs se empleará para la obtención de productos químicos de interés a partir de moléculas derivadas de la biomasa.
- Preparar catalizadores bifuncionales (hidrogenante/ácido) mediante la introducción de nanopartículas metálicas o complejos de metales de transición en las cavidades del MOF como centros catalíticos adicionales a los centros ácidos del agregado metálico.

En esta tesis se estudiarán diferentes reacciones usando los MOFs como catalizadores sólidos multifuncionales. Se han separado los distintos procesos de acuerdo al número de etapas consecutivas que tienen lugar: los que se dan en una sola etapa y aquellos constituidos de varias etapas. En base a esta clasificación, los resultados de esta tesis se dividen en dos bloques:

Objetivos

A) Reacciones en una etapa:

El objetivo específico dentro de este bloque es estudiar la actividad catalítica de MOFs de Zn^{2+} o de Zr^{4+} como catalizadores heterogéneos mono- o bifuncionales. En cada caso se evaluará la estabilidad y reusabilidad del material y su actividad en comparación con otros catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos. En particular se estudiarán las siguientes reacciones:

1) Condensación de Knoevenagel usando MOFs de Zn^{2+} [**Capítulo 1**].

2) Esterificación de ácidos grasos con varios alcoholes usando MOFs de Zr^{4+} [**Capítulo 2**]; y

3) Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés usando MOFs de Zr^{4+} [**Capítulo 3**].

B) Reacciones multietapa

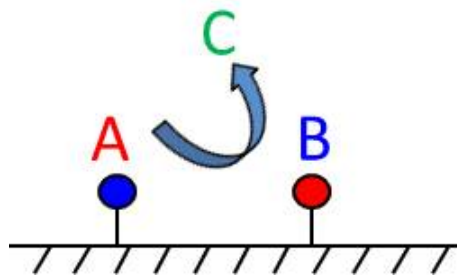
El objetivo de este bloque de resultados es utilizar catalizadores bifuncionales basados en nanopartículas metálicas o complejos metálicos encapsulados en MOFs ácidos en las siguientes reacciones multietapa:

4) Ciclación de citronelal a isopulegol seguida de hidrogenación a mentol [**Capítulo 4**]

5) Reducción de compuestos nitroaromáticos seguida de aminación reductiva para la síntesis de aminas secundarias y compuestos heterocíclicos de nitrógeno: quinolinas, pirroles y pirrolidinas [**Capítulo 5**].

BLOQUE A:

REACCIONES EN UNA ETAPA

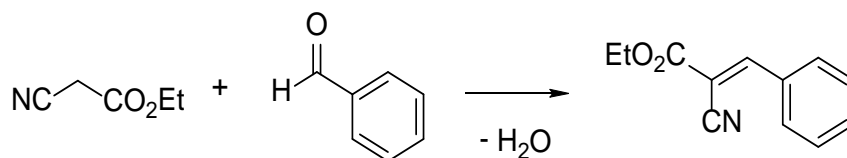


CAPÍTULO 1:

CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL (*)

(*)Los resultados discutidos en este capítulo se recogen en parte en el artículo: F.X. Llabrés i Xamena, F.G. Cirujano, A. Corma, *Microporous and Mesoporous Materials* **2012**, 157, 112-117.

La reacción de condensación de Knoevenagel es un método de formación de enlaces carbono-carbono ampliamente empleado en la síntesis de importantes intermedios o productos finales.¹ Esta reacción consiste en la condensación de un compuesto con un hidrógeno ácido en α y aldehídos o cetonas, dando lugar a la formación de un enlace carbono-carbono y a la eliminación de una molécula de agua. Por ejemplo, la condensación entre el cianoacetato de etilo y el benzaldehído da lugar, tras la eliminación de una molécula de agua, al (*E*)-2-cianocinamato de etilo.



Esquema 1. Reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo para dar el (*E*)-2-cianocinamato de etilo.

La reacción de condensación de Knoevenagel suele llevarse a cabo en presencia de una base orgánica, como aminas o piridina. Sin embargo, existen también numerosos precedentes sobre el uso de catalizadores sólidos básicos. Así, Corma y colaboradores^{1b, 2} emplearon zeolitas intercambiadas con cationes alcalinos y demostraron que la actividad catalítica aumenta a la par que la fortaleza básica, que depende del carácter electropositivo del catión de intercambio (Li<Na<K<Cs). Además, estos autores mostraron que la actividad de la faujasita en su forma sódica se incrementaba al sustituir átomos de Si por Ge en la red, lo que asociaron a la distorsión del ángulo T-O-T (T = Si, Ge). Tanto la faujasita de Si y Ge como la CsX mostraron una actividad para la reacción de

Knoevenagel intermedia entre la piridina y la piperidina, lo que indicó que los centros básicos de ambas zeolitas poseen baja fortaleza. Por otra parte, empleando agregados de óxido de cerio y lantano dispersos en los poros del material mesoporoso MCM-41 se obtuvo un 95% de rendimiento al producto de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo, mientras que al usar la forma ácida o sódica de la MCM-41 únicamente se obtenía el acetal del benzaldehído.³ En otros precedentes de catalizadores sólidos básicos, se describe el anclaje de guanidinas⁴ o de hidróxido de tetraalquilamonio en sílices,⁵ lo que resultó en una elevada actividad para la reacción de Knoevenagel, aunque menor que cuando estas bases se encuentran libres en disolución.

Mejores resultados⁶ se obtuvieron con hidróxidos laminares de Mg y Al, cuya actividad superaba a la zeolita CsX. Estos materiales consisten en láminas de tipo brucita entre las que se encuentran aniones CO_3^{2-} y OH^- . Al calcinar el material se produce la eliminación de agua por la deshidroxilación de dos grupos $-\text{OH}$ vecinos de las capas de brucita, y se genera un óxido mixto poroso con un área superficial específica mayor que la del material de partida, el cual contiene centros básicos de Lewis además de los grupos hidroxilo de la estructura. Estos centros básicos de Lewis son átomos de oxígeno cuya fortaleza básica varía en función del número de coordinación del oxígeno; es decir, dependiendo de su localización en caras, aristas o vértices del cristal.

En la Fig. 1a se muestra una representación esquemática de la hidrotalcita,⁷ donde $\text{M(II)} = \text{Mg}^{2+}$, $\text{M(III)} = \text{Al}^{3+}$ y $\text{A}^{\text{n-}} = \text{CO}_3^{2-}$, OH^- ; la cual al calcinarse genera centros O^{2-} de baja coordinación, similares a los encontrados en el MgO^{b} (Fig. 1b). La fuerza básica de los centros básicos O^{2-} de la superficie aumenta al disminuir el número de coordinación, de tal forma que, en orden creciente de basicidad se tienen $\text{O}^{2-}_{5\text{c}}$ en las caras,

O^{2-}_{4c} en las aristas y O^{2-}_{3c} en los vértices. M. J. Climent y colaboradores⁹ descubrieron que existía una correlación entre el área superficial y la actividad catalítica de la hidrotalcita calcinada en la condensación de Knoevenagel, ya que el número total de centros básicos (y por tanto, la actividad catalítica del material) aumentaba con el área superficial del sólido. Además, los materiales con elevada área superficial poseían un menor tamaño de cristal, lo que favorecía la presencia de centros con una basicidad Lewis fuerte (aniones O^{2-} con un bajo número de coordinación).

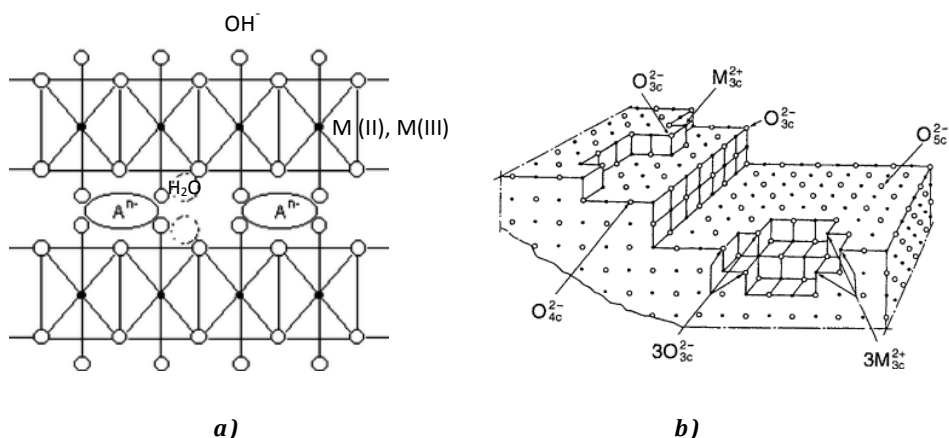


Figura 1. Representación esquemática de la hidrotalcita (a) y del MgO (b). Parte (a) reproducida con permiso de la referencia 7, Copyright (2006) Springer Science and Business Media. Parte (b) reproducida con permiso de la referencia 8, Copyright (1995) American Chemical Society.

Estos centros básicos (aniones O^{2-} con bajo índice de coordinación) también pueden generarse en materiales tipo MOF. Así, de Vos y colaboradores¹⁰ han descrito recientemente la generación de centros básicos O^{2-} tras la activación a 320°C del material metal-orgánico

$Ba_2(BTC)(NO_3)_2$, donde BTC es el ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico. Estos aniones O^{2-} se generan tras la descomposición de los aniones nitrato del material (como se muestra en la Figura 2), que va acompañada de la emisión de especies NO_x (principalmente N_2O y NO_2). La presencia de los iones O^{2-} en los materiales tratados térmicamente pudo demostrarse mediante espectroscopía EPR, y su presencia confería al material resultante propiedades básicas. Así, mientras que el MOF de partida $Ba_2(BTC)(NO_3)_2$ resulta prácticamente inactivo para las reacciones de Knoevenagel o de Michael, el material tratado térmicamente a $320^\circ C$ presenta una notable actividad como catalizador básico.

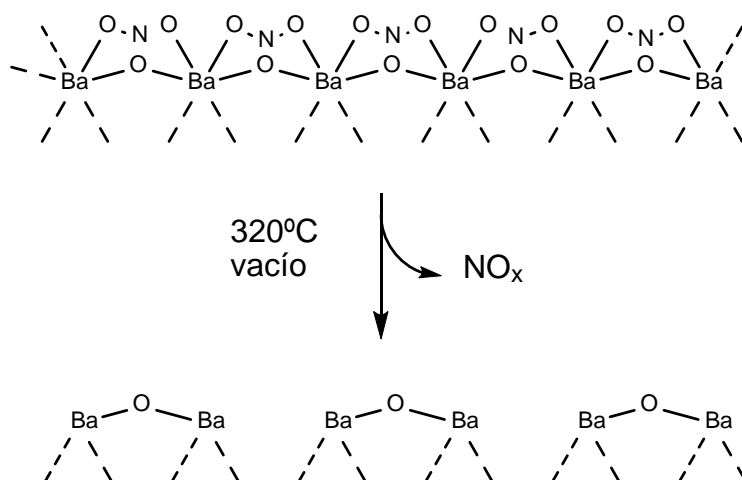
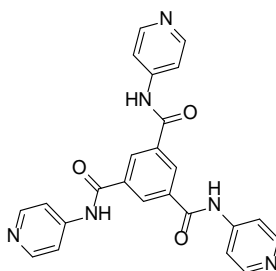


Figura 2. Representación esquemática de las hebras $Ba^{2+}-O^{2-}-Ba^{2+}$ a lo largo de los canales formados tras la activación del $Ba_2(BTC)(NO_3)_2$. Figura reproducida con el permiso de la referencia 10. Copyright (2014) Royal Society of Chemistry.

A parte de la generación de centros O^{2-} con propiedades básicas, otra fuente de basicidad más comúnmente explorada en el caso de los

MOFs es la preparación de materiales que contienen ligandos orgánicos con grupos funcionales básicos, generalmente basados en especies nitrogenadas. Así, el primer MOF descrito con propiedades básicas fue el POST-1 (*Pohang University of Science and Technology*), formado por iones Zn^{2+} y ligandos derivados del ácido D- tartárico y con grupos piridina libres.¹¹ La actividad de este material como catalizador básico se demostró para reacciones de transesterificación. Otro ejemplo relevante presentado por Hasegawa y colaboradores consistió en un MOF de Cd y el ligando ácido tris-[N-(4-piridilamida)]-1,3,5-tricarboxílico.¹² En este material, los grupos piridina del ligando se coordinan a los cationes Cd^{2+} para formar la estructura del MOF, mientras que los grupos amida quedan libres y confieren propiedades básicas al material. Los autores demostraron la capacidad de este MOF para catalizar la reacción de condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo y benzaldehído. A pesar de ello, la débil basicidad de los grupos amida se puso claramente de manifiesto al substituir el malononitrilo por otros compuestos con H en α menos ácidos (como el cianoacetato de etilo), ya que en este caso no se observó el correspondiente producto de condensación de Knoevenagel con el benzaldehído.



Ácido tris-[N-(4-piridilamida)]-1,3,5-tricarboxílico

Sin duda los MOFs con propiedades básicas derivadas de ligandos nitrogenados que más ampliamente se han estudiado hasta la fecha son

materiales que contienen el ácido aminotereftálico, y entre ellos el MOF de zinc, IRMOF-3. Gascon y colaboradores¹³ fueron los primeros en describir la actividad catalítica de este material para la reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo. En comparación con la anilina, el IRMOF-3 presentaba una actividad catalítica superior, lo que se atribuyó a la existencia, en el IRMOF-3, de interacciones por puente de hidrógeno internos entre los grupos NH₂ y los oxígenos de los ligandos carboxilato del aminotereftalato (ver Fig. 3), lo que aumentaría el carácter básico del nitrógeno.

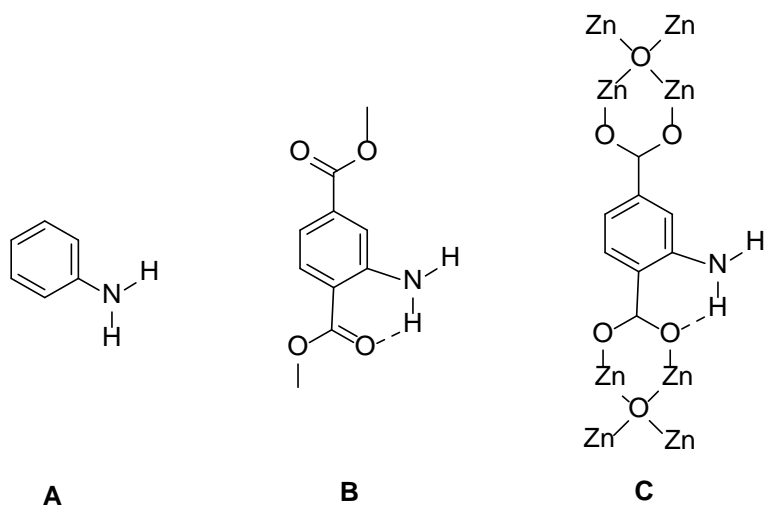
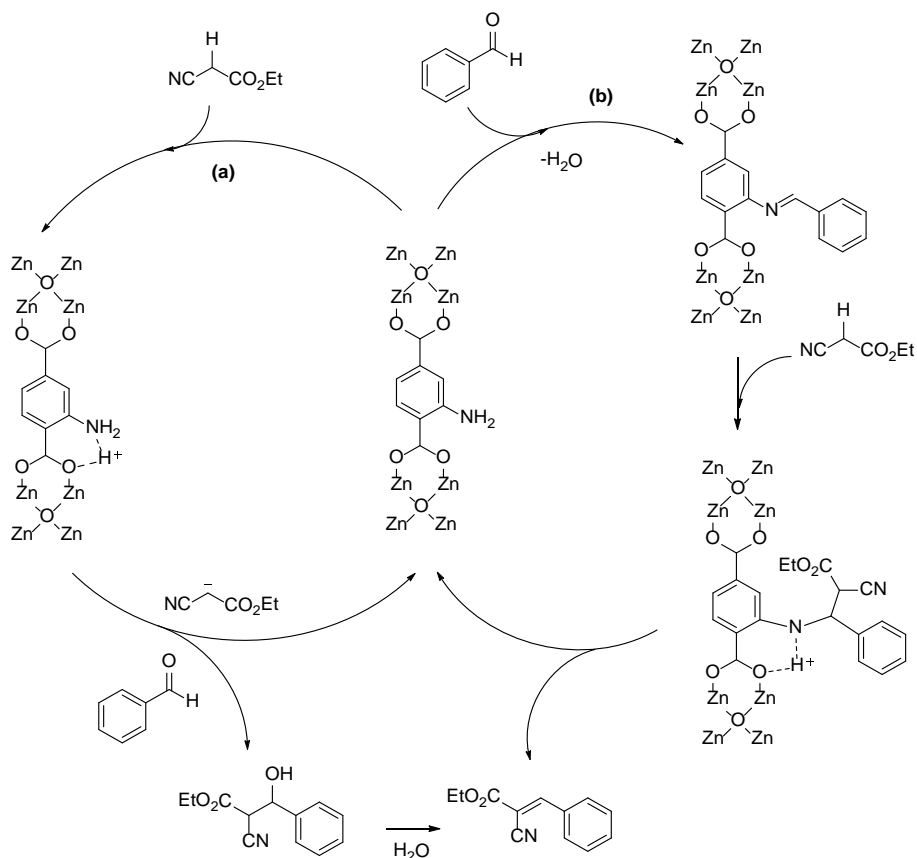


Figura 3. El incremento en la basicidad en el orden $A < B < C$ se debe a la formación de enlaces de hidrógeno en B (dimetilaminotereftalato) y en C (IRMOF-3) en comparación con A (anilina).

En este trabajo, Gascon y col. propusieron que los centros activos en la reacción de Knoevenagel eran los grupos amino del MOF, que actuarían ya sea desprotonando el cianoacetato de etilo (ruta a del esquema 2) o mediante la formación del intermedio imina entre el benzaldehído y los grupos amino del catalizador (ruta b).^{14,15}

Capítulo 1: Condensación de Knoevenagel



Esquema 2. Mecanismos de reacción planteados en la literatura en donde únicamente se considera la participación de los grupos amino como centros catalíticos.

Cálculos teóricos posteriores a nivel DFT (*teoría del funcional de la densidad*)¹⁵ sobre la reacción de Knoevenagel catalizada por el IRMOF-3 sugerían por una parte que se produce un aumento de basicidad de los grupos amino al pasar de la anilina al IRMOF-3, y que esto era debido a la existencia de enlaces de hidrógeno en la forma protonada del IRMOF-3 que da lugar a un anillo de seis miembros *cuasi*-plano (ver esquema 2a).

Sin embargo, los cálculos también sugerían que, a pesar de su mayor basicidad con respecto a la anilina, los grupos amino del IRMOF-3 no serían capaces de abstraer un protón al cianoacetato de etilo, por lo que la ruta a) del esquema 2 no parece probable. De acuerdo con los cálculos teóricos, la especie más básica sería la imina (debido a la formación del enlace de hidrógeno O-H tras desprotonar el cianoacetato de etilo) formada por reacción de los grupos amino del IRMOF-3 y el benzaldehído, lo que parece reforzar la hipótesis de la ruta b del esquema 2. A pesar de ello, el cálculo del perfil energético de la reacción catalizada por IRMOF-3, anilina y dimetilaminotereftalato (DMATA) mostró que la basicidad del grupo amino por sí solo no es capaz de explicar las diferencias de actividad catalítica observadas experimentalmente.

Este mismo estudio también sugería que los oxoagregados del material (Zn_4O) podrían desempeñar un papel crucial en el proceso catalítico al ser capaces de coordinar la molécula de agua que se desprende en la reacción de condensación a través de una interacción entre el oxígeno del agua y los átomos de Zn de la SBU. Esto evitaría la desactivación progresiva de los grupos amino del material (y su consiguiente pérdida de actividad catalítica), lo que sería la razón principal de que el IRMOF-3 presentara una actividad superior a la de la anilina o el DMATA. Sin embargo, es evidente que esta misma interacción entre el H_2O y las unidades Zn_4O del material también pueden provocar la hidrólisis parcial de la red y la consiguiente creación de defectos en el MOF.

Dado el gran potencial del IRMOF-3 como catalizador básico, y con el fin de entender mejor su funcionamiento y evaluar su viabilidad como catalizador para otras reacciones químicas, decidimos reexaminar en mayor detalle las propiedades catalíticas de este material en la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y cianoacetato de etilo.

Condensación de Knoevenagel catalizada por los tereftalatos de zinc IRMOF-3 y MOF-5

Para confirmar en primer lugar la reproducibilidad de los resultados descritos por Gascón y colaboradores,¹³ se llevó a cabo la condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo en etanol a 60°C en presencia del IRMOF-3 (ver Fig. 4). Este material se preparó mediante síntesis solvotermal, como se describe en el Anexo 1, mientras que la reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas en el Anexo 2. Tras 4h de reacción se obtuvo una conversión máxima del 90% del benzaldehído, con un 100% de selectividad al producto de condensación de Knoevenagel, mientras que en ausencia de catalizador la conversión fue sólo de un 7%.

Los ensayos de filtrado en caliente (ver recuadro en la Fig. 4) mostraron que el proceso catalítico es heterogéneo. Este ensayo consiste en llevar a cabo la reacción de la forma habitual hasta una conversión parcial. En este punto, el catalizador sólido se retira del medio de reacción por filtración y se continúa la evolución de la reacción en el filtrado. Así, si los centros activos que catalizan la reacción se encuentran en el sólido (proceso catalítico heterogéneo), al retirar éste del medio de reacción es de esperar que la reacción se detenga por completo, por lo que no se debería apreciar ulterior conversión en el filtrado. Si por el contrario los centros activos responsables (al menos en parte) de la reacción consisten en especies solubles liberadas por el sólido al medio de reacción (proceso conocido como *lixiviado*), es de esperar que la reacción en el filtrado continúe (si bien a menor velocidad) a pesar de haber eliminado el catalizador sólido del medio. Al realizar este tipo de ensayo, es importante

que el filtrado del catalizador se lleve a cabo a la temperatura de la reacción (*filtrado en caliente*), para evitar que las eventuales especies lixiviadas al medio de reacción precipiten de nuevo sobre el catalizador sólido al enfriarse (proceso conocido como *efecto bumerán*).¹⁶

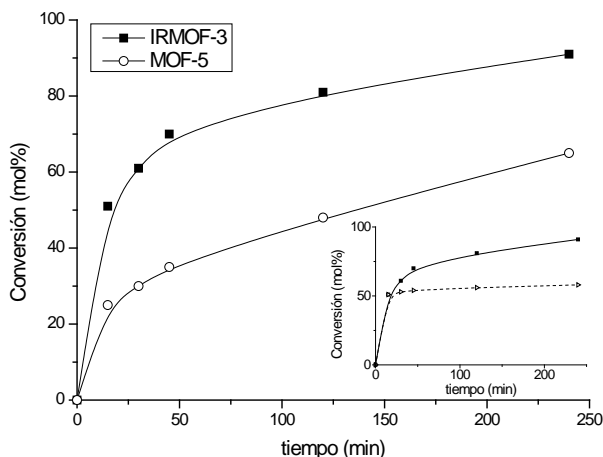


Figura 4. Conversión del cianoacetato de etilo a 60°C empleando IRMOF-3 y MOF-5. La figura insertada muestra el test de filtrado en caliente para el IRMOF-3 (línea de puntos).

Sin embargo, aunque nuestros resultados están de acuerdo con la literatura precedente, también pudimos observar que cuando se sustituía el IRMOF-3 por el MOF-5 (el cual tiene la misma estructura cristalina pero sin grupos amino en el ligando orgánico) como catalizador para la reacción de Knoevenagel, se obtenían conversiones casi tan elevadas como en el caso del IRMOF-3 (65% de conversión tras 4h de reacción), tal y como se observa en la Fig. 4. Estos resultados indican claramente que además de los grupos amino del IRMOF-3, otros centros activos presentes en el MOF-5 son capaces también de catalizar la reacción de condensación. Por

consiguiente, en el presente capítulo se pretende dar respuesta a cuáles son los centros activos del MOF-5 y si estos están presentes y actúan también en el IRMOF-3.

Para entender mejor cuál es el papel de los grupos amino en las propiedades catalíticas del IRMOF-3, se llevó a cabo la reacción de Knoevenagel en presencia de una molécula con grupos amino como catalizador homogéneo, como la anilina o el DMATA. La cinética de reacción obtenida se muestra en la Figura 5, en la que también se representan los datos obtenidos con el IRMOF-3 como catalizador a modo de comparación. Como puede observarse, al emplear anilina como catalizador, tanto la velocidad inicial de reacción como la conversión tras 4h es sensiblemente menor que con el IRMOF-3. Como ya se ha comentado en la introducción de este capítulo, se ha propuesto que la basicidad de los grupos amino del IRMOF-3 se incrementa con respecto a los de la anilina debido a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares en los que participan los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato.^{13,15} Para tener esto en cuenta, la reacción se llevó a cabo usando el aminotereftalato de dimetilo (DMATA), en el que también pueden formarse interacciones similares a las presentes en el IRMOF-3. Sin embargo, como se aprecia en la Figura 5, no se observaron diferencias significativas en la velocidad inicial de reacción ni en la conversión tras 4h con respecto a la anilina, y también en este caso la actividad catalítica fue sensiblemente menor que la del IRMOF-3.

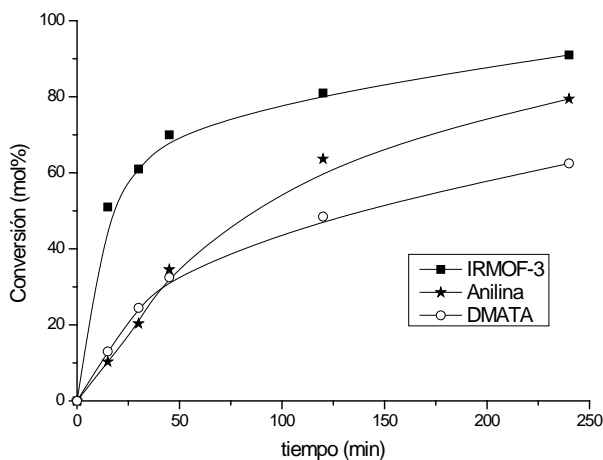


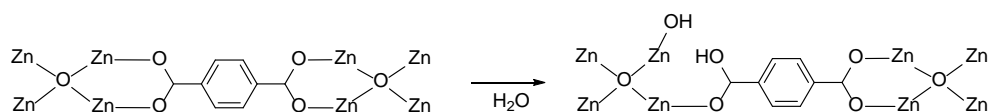
Figura 5. *Conversión del cianoacetato de etilo a 60°C empleando IRMOF-3, anilina y aminotereftalato de dimetilo (DMATA). La comparación se hizo empleando la misma proporción molar de sustrato a grupos amino en los tres catalizadores.*

Cuando se empleó el MOF-5 (que no contiene grupos amino) como catalizador heterogéneo, la velocidad inicial de reacción fue aproximadamente la mitad que con el IRMOF-3 (que sí contiene grupos $-NH_2$). Este resultado resulta algo inesperado si se asume que los grupos amino son los únicos centros capaces de catalizar esta reacción. Por tanto, a pesar de que la actividad catalítica del MOF-5 resulta significativamente menor que la del IRMOF-3, estos resultados indican que en el MOF-5 deben existir otros centros activos para la condensación de Knoevenagel y, dada la similitud existente entre el MOF-5 y el IRMOF-3, es posible que tales centros sean también los responsables, al menos en parte, de la actividad catalítica del IRMOF-3. Por tanto, aunque no se descarta la participación de los grupos amino del IRMOF-3 en la condensación de Knoevenagel, es razonable pensar que debe haber algún otro centro activo

en el material metal-orgánico de zinc responsable de la mayor velocidad inicial de la reacción con respecto a la anilina o al DMATA. De hecho, como para la zeolita beta y el MOF CuBTC es sabido que la presencia de centros ácidos con una fortaleza moderada pueden catalizar la reacción de condensación de Knoevenagel,¹⁷ nuestra primera hipótesis de trabajo fue que en el MOF-5 e IRMOF-3 podríamos tener también centros activos asociados a defectos en la estructura que se generan durante la síntesis de los MOFs.^{18,19}

Influencia de centros activos asociados a defectos

Es sabido que durante la síntesis del MOF-5 se pueden generar nanopartículas de ZnO^{18,19} que aparecen como impurezas junto con el MOF. Además, como ya comentamos en la introducción, puede producirse también una hidrólisis parcial de la red que da lugar a grupos hidroxilo tras la reacción del agua con los enlaces metal-ligando.¹⁸ La presencia de este tipo de defectos puede evaluarse a partir de los espectros de IR del material, debido a bandas de absorción de los correspondientes grupos Zn-OH ($\nu_{\text{O-H}} = 3600 \text{ cm}^{-1}$) y ácido carboxílico ($\nu_{\text{O-C-O}} = 1715 - 1680 \text{ cm}^{-1}$) formado tras la hidrólisis de los enlaces Zn - carboxilato.



Esquema 3. Grupos CO-OH y Zn-OH generados tras la reacción del MOF con el agua.

En principio, los grupos $-\text{COOH}$ asociados a este tipo de defectos podrían actuar como centros catalíticos para la condensación de Knoevenagel. Para comprobar esta posibilidad, se llevó a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en las mismas condiciones que con el MOF-5 pero con una cantidad equivalente de ácido tereftálico, aunque no se observó ninguna actividad catalítica (Fig. 6). Por tanto, se puede considerar que la contribución de los grupos ácido carboxílico a la catálisis de esta reacción es nula.

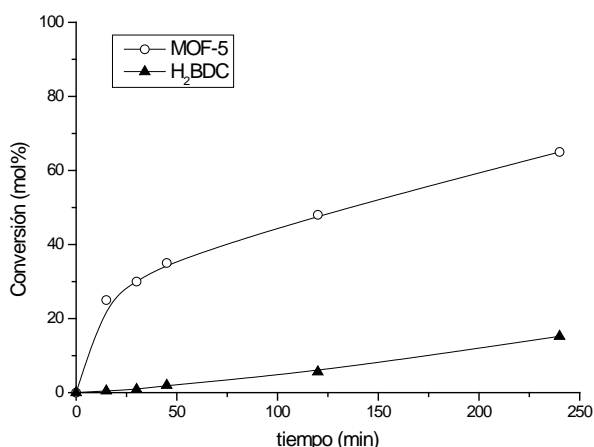


Figura 6. Cinética de reacción empleando ácido tereftálico (H_2BDC) como catalizador para la reacción de Knoevenagel y comparación con la obtenida al emplear el MOF-5.

Otro tipo de defectos que pueden generarse durante la síntesis del MOF-5 es la presencia de fases adicionales durante la construcción de la red metal-orgánica. G. Calleja y colaboradores^{18c} dedujeron a partir de medidas de difracción de rayos X que se generan nanopartículas de ZnO , con unas dimensiones de unos 15-20 nm, durante la síntesis del MOF-5 (y presumiblemente también del IRMOF-3). Así pues, como los materiales

que preparamos probablemente contienen una cierta cantidad de óxido de zinc, se puede plantear la hipótesis de que parte de la actividad catalítica del material sea en realidad atribuible a la presencia de estas nanopartículas.

El contenido de nanopartículas de ZnO en nuestro MOF se estimó mediante análisis termogravimétrico. De esta forma, se pudo observar que la cantidad de óxido de zinc residual que queda tras la combustión de la muestra a 600°C con respecto a la pérdida de masa debida al ligando BDC era sensiblemente superior a la que cabría esperar según la estequiometría del MOF ideal. Además, el contenido de este tipo de impurezas depende del método de síntesis utilizado. Así, al comparar una muestra muy defectiva (obtenida mediante precipitación rápida con trietilamina) y una poco defectiva (obtenida mediante síntesis solvotermal) se vio que el contenido de impurezas de nanopartículas de ZnO era significativamente mayor en el primer caso: 24% en peso de ZnO frente a 11%. De acuerdo con este mayor contenido de impurezas, pudimos comprobar que la actividad catalítica del MOF-5 más defectivo era superior a la de la muestra menos defectiva (velocidad inicial de conversión de cianoacetato de etilo de $1.9 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ vs $1.3 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), como se aprecia en la Figura 7. Esto refuerza la hipótesis de que la actividad catalítica del material sea debida (al menos en parte) a estas impurezas en forma de óxidos o hidróxidos de zinc. A pesar de que la actividad catalítica del MOF-5 se encuentra siempre por debajo de la del IRMOF-3, se puede apreciar que el MOF-5 defectivo presenta una actividad similar ($2.6 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ vs $1.9 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$).

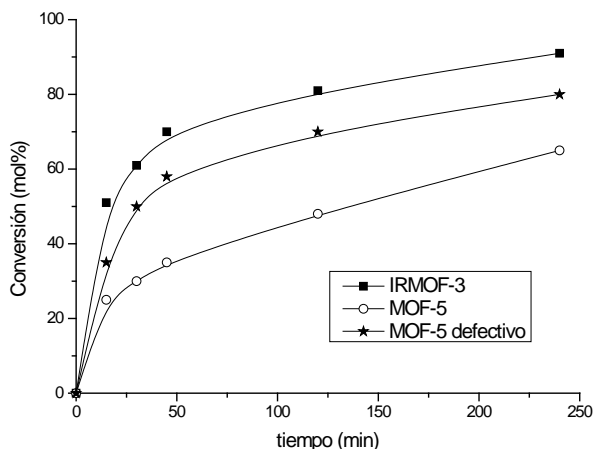


Figura 7. Reacción de Knoevenagel empleando MOF-5 e IRMOF-3 sintetizados de forma solvotermal en comparación con el uso del MOF-5 preparado por el método de precipitación rápida (MOF-5 defectivo).

Con el fin de corroborar la hipótesis de que las nanopartículas de ZnO presentes en el MOF-5 eran las responsables (en mayor parte) de la actividad catalítica observada, comparamos la actividad catalítica de la muestra de MOF-5 defectiva con una muestra comercial de nanopartículas de ZnO, de unos 100nm de diámetro. Para llevar a cabo esta comparación, asumimos que las nanopartículas de ZnO presentes en el MOF-5 eran de 15-20nm de diámetro, en línea con las conclusiones de Calleja y colaboradores.^{18c} Por tanto, a fin de tener en cuenta el menor tamaño de estas nanopartículas con respecto a la muestra comercial, es decir, una relación superficie externa - volumen seis veces superior, adaptamos la cantidad de ambos catalizadores en esa misma proporción para disponer aproximadamente de la misma cantidad de centros activos expuestos. Esta estimación puede efectuarse fácilmente mediante simples consideraciones geométricas, asumiendo que en ambos materiales las nanopartículas son

esféricas. Así, se comparó la actividad catalítica de 100mg de MOF-5 defectivo, que contienen 24mg de ZnO de 15-20nm, con 144mg ($24 \times 6 = 144$ mg) de muestra comercial de ZnO con partículas de 100nm. Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. 8. En ambos casos, las velocidades iniciales obtenidas fueron muy similares ($1.9 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ vs $1.7 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) lo que claramente demuestra que las nanopartículas de ZnO puro pueden catalizar la reacción de Knoevenagel en estas condiciones²⁰ y que, por tanto, también es de esperar que las nanopartículas de ZnO generadas durante la síntesis del MOF-5 contribuyan a la actividad catalítica observada. Es más, el hecho de que las velocidades iniciales de reacción obtenidas para ambos materiales sean muy similares (al hacer la comparación a igualdad de centros activos expuestos en la superficie del ZnO) sugiere que estas nanopartículas sean el origen más probable de los centros activos, aunque no puede descartarse la participación (minoritaria) de grupos Zn-OH asociados a defectos cristalinos en la red del MOF-5 similares a los mostrados en el Esquema 3.

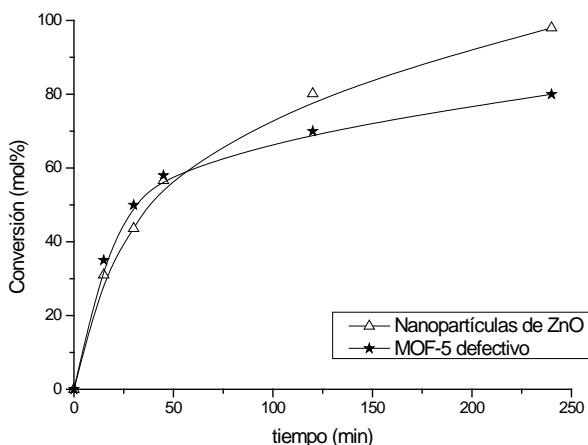


Figura 8. Comparación entre las nanopartículas de ZnO comerciales y el MOF-5 defectivo.

IRMOF-3 como catalizador bifuncional

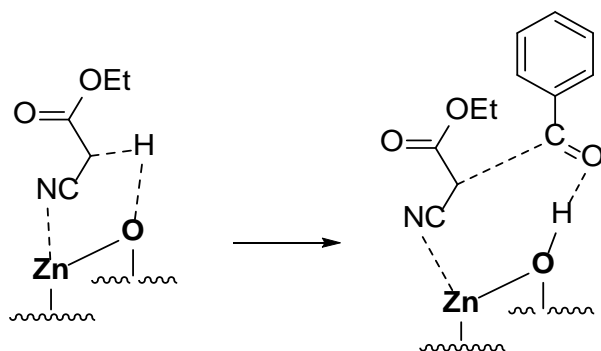
Llegados a este punto, se hace necesario reinterpretar la actividad catalítica del IRMOF-3 en la reacción de condensación de Knoevenagel. En principio, se han considerado los grupos amino (NH_2) como los únicos centros activos presentes en el MOF, sin tener en cuenta el posible papel de los agregados metálicos (Zn_4O) o la eventual presencia de defectos, tanto debidos a la hidrólisis parcial de la red como a la formación de impurezas de nanopartículas de ZnO . No obstante, debido a la actividad del MOF-5 (sin grupos amino) y especialmente a la correlación entre el grado de defectos del material en forma de impurezas de ZnO y la actividad catalítica para la reacción de Knoevenagel, es razonable pensar que también en el IRMOF-3 pueden participar centros activos adicionales a los grupos amino. Estos centros activos defectivos se generan durante la síntesis de los materiales, y su aparición se favorece mediante el método de precipitación con TEA. Por otro lado, debido a que los MOFs de zinc presentan una baja estabilidad hidrolítica y se forma agua en la reacción de condensación de Knoevenagel, también se pueden generar durante el transcurso de la reacción centros ácidos adicionales asociados a los agregados metálicos en forma de grupos Zn-OH .

La mayor actividad del IRMOF-3 respecto al MOF-5 se podría explicar entonces debido a que los grupos NH_2 podrían participar a través de la formación del intermedio imina en adición a la participación de los centros ácidos, dando lugar a una activación dual por parte del catalizador tanto del electrófilo (benzaldehído) como del nucleófilo (cianoacetato de etilo) de forma simultánea.²¹ De hecho, la activación dual de ambos reactivos en la reacción de Knoevenagel se ha descrito en aluminofosfatos

(AIPO),^{9a} en donde sólo participan grupos P–OH en un mecanismo bifuncional ácido-base, o en AIPONs,²² donde los centros activos son grupos –NH₂⁻, –NH- o NH₃ adsorbido fuertemente en la superficie.

Por otro lado, mediante cálculos computacionales se ha sugerido que en el material metal-orgánico estructurado CuBTC, los pares ácido de Lewis (Cu²⁺)-ácido de Brønsted (COOH) adyacentes activan el benzaldehído y el malononitrilo simultáneamente, facilitando la disposición espacial de estos en el estado de transición.²³ Además, se ha descrito una activación dual similar mediante pares ácido-base en el MOF-74, donde el ligando posee grupos fenolato cuyos oxígenos se encuentran coordinados a los iones metálicos. De esta forma, la etapa limitante de desprotonación del cianoacetato de etilo se basa en la adsorción de éste (por el nitrógeno del grupo ciano) al centro metálico con coordinación insaturada y la subsecuente desprotonación del hidrógeno en alfa al grupo carbonilo por parte de los átomos O²⁻ adyacentes (Esquema 4).²⁴ Análogamente a lo que ocurre en el MOF-74, y como alternativa a la formación del intermedio imina, la presencia de grupos NH₂ en el IRMOF-3 podría tener un efecto adicional al aumentar, a través de efectos inductivos, la basicidad de los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato lo que también permitiría explicar la mayor actividad del IRMOF-3 con respecto al MOF-5.

Capítulo 1: Condensación de Knoevenagel



Esquema 4. Pares ácido-base de fortaleza moderada resultan en una mayor actividad catalítica en el IRMOF-3, tal y como se propone para el MOF-74²⁴ y el ZnO.²⁵

Conclusiones

En este capítulo hemos reexaminado la actividad catalítica de los MOFs de zinc IRMOF-3 y MOF-5 para la reacción de condensación de Knoevenagel. Una primera conclusión principal es que la actividad catalítica del MOF-5 está asociada a la presencia de defectos, de tal forma que muestras preparadas mediante diferentes métodos de síntesis pueden contener una cantidad variable de defectos y, por tanto, una actividad catalítica distinta. Debido a la actividad del MOF-5 (sin grupos amino) y especialmente al aumento de la actividad catalítica con el grado de defectos del material en forma de impurezas de ZnO, es muy probable que también en el caso del IRMOF-3 se dé una participación de centros activos adicionales a los grupos amino.

Estos centros activos se generarían durante la síntesis de los materiales, favoreciendo su aparición mediante el método de precipitación con TEA. Por otro lado, debido a que los MOFs de zinc presentan una baja estabilidad hidrolítica y se forma agua en la reacción, se pueden generar centros ácidos asociados a los agregados metálicos en forma de grupos Zn-OH, en adición a los presentes en las nanopartículas de ZnO. Por otra parte, experimentos control realizados con ácido tereftálico puro nos permiten descartar la contribución de los protones del ácido carboxílico de los ligandos orgánicos a la actividad catalítica del material.

Capítulo 1: Condensación de Knoevenagel

Por tanto, la presencia de grupos hidroxilo asociados al Zn en posiciones de red parcialmente hidrolizadas y de las nanopartículas de óxido de zinc ocluidas pueden contribuir junto con los grupos amino a la actividad final observada en el IRMOF-3 y lo que es más importante, esta contribución puede tener lugar por medio de una ruta catalítica independiente o mediante un efecto sinérgico, en donde los grupos amino o los átomos de oxígeno serían los centros básicos y los defectos Zn-OH o Zn²⁺ de las nanopartículas de ZnO los centros ácidos, dando lugar a una activación dual que aumentaría simultáneamente la electrofilia del benzaldehído y facilitaría el ataque nucleófilo del cianoacetato de etilo.

Referencias

1. (a) Ono, Y.; Baba, T., *Catalysis Today* **1997**, 38 (3), 321-337; (b) Corma, A.; Fornés, V.; Martín-Aranda, R. M.; García, H.; Primo, J., *Applied Catalysis* **1990**, 59 (1), 237-248.
2. Corma, A.; Martín-Aranda, R. M.; Sánchez, F., *Journal of Catalysis* **1990**, 126 (1), 192-198.
3. Kloetstra, K. R.; van Bekkum, H., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, (10), 1005-1006.
4. (a) Rao, Y. V. S.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A., *Angewandte Chemie* **1997**, 109 (23), 2776-2778; (b) Blanc, A. C.; Macquarrie, D. J.; Valle, S.; Renard, G.; Quinn, C. R.; Brunel, D., *Green Chemistry* **2000**, 2 (6), 283-288.
5. Rodriguez, I.; Iborra, S.; Rey, F.; Corma, A., *Applied Catalysis A: General* **2000**, 194-195 (0), 241-252.
6. Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J.; Rey, F., *Applied Catalysis A: General* **1994**, 114 (2), 215-225.
7. Kannan, S., *Catalysis Surveys from Asia* **2006**, 10 (3-4), 117-137.
8. Hattori, H., Heterogeneous Basic Catalysis. *Chemical Reviews* **1995**, 95 (3), 537-558.
9. (a) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2002**, 182-183 (0), 327-342; (b) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Epping, K.; Velty, A., *Journal of Catalysis* **2004**, 225 (2), 316-326.
10. Valvekens, P.; Jonckheere, D.; De Baerdemaeker, T.; Kubarev, A. V.; Vandichel, M.; Hemelsoet, K.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; Smolders, E.; Depla, D.; Roeffaers, M. B. J.; De Vos, D., *Chemical Science* **2014**, 5 (11), 4517-4524.

Capítulo 1: Condensación de Knoevenagel

11. Seo, J. S.; Whang, D.; Lee, H.; Jun, S. I.; Oh, J.; Jeon, Y. J.; Kim, K., *Nature* **2000**, *404* (6781), 982-986.
12. Hasegawa, S.; Horike, S.; Matsuda, R.; Furukawa, S.; Mochizuki, K.; Kinoshita, Y.; Kitagawa, S., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (9), 2607-2614.
13. Gascon, J.; Aktay, U.; Hernandez-Alonso, M. D.; van Klink, G. P. M.; Kapteijn, F., *Journal of Catalysis* **2009**, *261* (1), 75-87.
14. Wirz, R.; Ferri, D.; Baiker, A., *Langmuir* **2006**, *22* (8), 3698-3706.
15. Cortese, R.; Duca, D., *Physical Chemistry Chemical Physics* **2011**, *13* (35), 15995-16004.
16. (a) Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (41), 10139-10140; (b) Lipshutz, B. H.; Tasler, S.; Chrisman, W.; Spliethoff, B.; Tesche, B., *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (4), 1177-1189.
17. Opanasenko, M.; Dhakshinamoorthy, A.; Shamzhy, M.; Nachtigall, P.; Horacek, M.; Garcia, H.; Cejka, J., *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (2), 500-507.
18. (a) Huang, L.; Wang, H.; Chen, J.; Wang, Z.; Sun, J.; Zhao, D.; Yan, Y., *Microporous and Mesoporous Materials* **2003**, *58* (2), 105-114; (b) Chizallet, C.; Lazare, S.; Bazer-Bachi, D.; Bonnier, F.; Lecocq, V.; Soyer, E.; Quoineaud, A.-A.; Bats, N., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (35), 12365-12377; (c) Calleja, G.; Botas, J.; Orcajo, M. G.; Sánchez-Sánchez, M., *Journal of Porous Materials* **2010**, *17* (1), 91-97; (d) Patrick L. Feng, John J. Perry IV, Stefan Nikodemski, Benjamin W. Jacobs, Scott T. Meek, and Mark D. Allendorf, *Journal of the American Chemical*, **2010**, *132* (44), 15487–15489 (e) Lei Zhang, Yun Hang Hu, *Physics Letters A* **2011**, *375*, 1514–1517
19. Hafizovic, J.; Bjørgen, M.; Olsbye, U.; Dietzel, P. D. C.; Bordiga, S.; Prestipino, C.; Lamberti, C.; Lillerud, K. P., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (12), 3612-3620.
20. Hosseini-Sarvari, M.; Sharghi, H.; Etemad, S., *Helvetica Chimica Acta* **2008**, *91* (4), 715-724.
21. (a) Corma, A.; Iborra, S.; Rodríguez, I.; Sánchez, F., *Journal of Catalysis* **2002**, *211* (1), 208-215; (b) Climent, M. J.; Corma, A.;

Capítulo 1: Condensación de Knoevenagel

- Domínguez, I.; Iborra, S.; Sabater, M. J.; Sastre, G. *Journal of Catalysis* **2007**, *246* (1), 136-146.
22. Climent, M. J.; Corma, A.; Guil-Lopez, R.; Iborra, S.; Primo, J., *Catalysis Letters* **1999**, *59* (1), 33-38.
23. Položij, M.; Rubeš, M.; Čejka, J.; Nachtigall, P., *ChemCatChem* **2014**, *6* (10), 2821-2824.
24. Valvekens, P.; Vandichel, M.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D., *Journal of Catalysis* **2014**, *317* (0), 1-10.25.
25. Li, J.P.H.; Stockenhuber, M., *Catalysis Today* **2015**, *245*, 108–115.

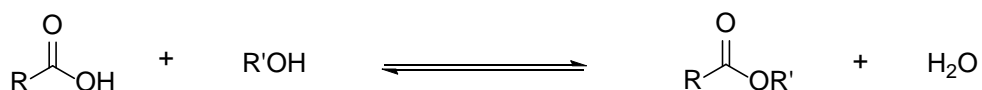
CAPÍTULO 2:

ESTERIFICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS (*)

(*)Los resultados discutidos en este capítulo se recogen en parte en el artículo F. G. Cirujano, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, *Catalysis Today* **2015**, 257, 213-220.

El proceso industrial más extendido para la preparación de biodiesel consiste en la transesterificación de triglicéridos con metanol o etanol empleando cantidades estequiométricas de bases de Brønsted fuertes, como el metóxido de sodio o hidróxidos de sodio/potasio.¹ Sin embargo, este proceso presenta algunas desventajas. Por ejemplo, los compuestos de partida deben tener un bajo contenido de agua, para limitar la dilución o la neutralización de la base, así como una baja concentración de ácidos grasos libres (FFA, del inglés *Free Fatty Acids*), ya que éstos aumentan la acidez del biodiesel final y dan lugar a la formación de jabones al reaccionar con la base (saponificación). La generación de estos subproductos consume la base de Brønsted (disminuyendo los rendimientos de biodiesel) y complica la separación de los ésteres debido a la formación de emulsiones.

Cuando los materiales de partida son ricos en FFA, como en el caso de residuos y subproductos del procesado industrial de la biomasa o de plantas de procesado de alimento,² resulta más conveniente llevar a cabo la esterificación directa de los FFA con alcoholes de bajo peso molecular (metanol o etanol), tal y como se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1. Esquema general para la esterificación directa de ácidos grasos con alcoholes.

Para esta reacción se emplea como catalizador un ácido mineral como el sulfúrico, fosfórico, clorhídrico o ácidos sulfónicos orgánicos,³ que

presentan serios problemas de manipulación, corrosión de equipos y medioambientales (asociados principalmente a su neutralización).

Una alternativa al uso de ácidos minerales consiste en el empleo de sólidos ácidos. De entre estos cabe destacar las zeolitas,⁴ arcillas impregnadas con ácido,⁵ heteropoliácidos soportados,⁶ óxidos inorgánicos sulfatados⁷ o resinas de intercambio iónico.⁸ Una estrategia para reducir los problemas difusionales que presentan las pequeñas dimensiones de los poros de las zeolitas, consiste en la generación de mesoporos mediante tratamiento con NaOH, lo que se traduce en una elevada actividad catalítica para la esterificación del ácido levulínico con butanol.⁴ Por otro lado, el tratamiento de las arcillas con ácido mineral reemplaza los cationes intercalados por protones hidratados, mejorando la acidez de Brønsted del material. Así mismo, el intercambio de las especies catiónicas intercaladas en el espacio interlaminar de arcillas por otras altamente polarizantes como cationes M^{3+} aumentan su acidez de Brønsted y su actividad en reacciones de esterificación.⁹ De esta forma, se obtienen rendimientos cuantitativos del éster cuando se intercambian los cationes Na^+ interlaminares por cationes Al^{3+} en la arcilla montmorillonita. La relevancia de estas moléculas de H_2O fuertemente polarizadas por cationes Al^{3+} se pone de manifiesto al tratar la muestra térmicamente por debajo de $200^{\circ}C$, lo que produce una disminución de la acidez del material y, por tanto, de su actividad catalítica debido a la pérdida de moléculas de agua de hidratación del catión.

Por otra parte, los grupos de Gascon¹⁰ y de Yaghi¹¹ mostraron que los materiales metal-orgánicos (MOFs) Cr-MIL-101 y Zr-MOF-88 eran estables frente a un tratamiento de sulfatación post-síntesis que generaba grupos sulfóxido anclados al anillo aromático de los ligandos. Estos

autores demostraron que los MOFs sulfatados presentaban actividad catalítica en la esterificación de ácidos carboxílicos. En el presente capítulo se describe el uso de MOFs de zirconio, formados a partir de los ligandos terftalato (UiO-66) y aminotereftalato (UiO-66-NH₂), como catalizadores heterogéneos para la esterificación de varios ácidos grasos saturados e insaturados con metanol (MeOH) o etanol (EtOH). La elección de estos materiales como catalizadores se ha basado en trabajos anteriores en los que se puso de manifiesto sus propiedades ácidas y su potencial como catalizadores en reacciones de catálisis ácida, tales como la condensación aldólica de benzaldehído y heptanal,¹² isomerización del citronelal¹³ y acetalización de benzaldehído.¹⁴ Además, en este capítulo se evalúa la posible aplicación de estos materiales como catalizadores ácidos sólidos para la obtención de otros compuestos de interés industrial, como el oleato de oleílo o el palmitato de isopropilo.

Esterificación de ácido láurico

Para iniciar el estudio de la actividad catalítica de los MOFs de Zr tipo UiO-66 en la esterificación de ácidos grasos libres, se consideró en primer lugar el ácido láurico (ácido dodecanoico o abreviadamente C12) como compuesto modelo. Los resultados obtenidos para la esterificación de este ácido con metanol (MeOH) y etanol (EtOH), usando UiO-66, UiO-66-NH₂ y otros catalizadores tomados como referencia se muestran en la Fig. 1 y Tablas 1 y 2. Para dar una idea de los resultados obtenidos con estos dos MOFs, en la Fig. 1 se comparan los MOFs con ácidos, sales, óxidos y compuestos organometálicos.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

En todos los experimentos realizados en nuestro laboratorio empleamos un 8 %mol de Zr (8 %mol de H^+ en el caso del H_2SO_4) con respecto al C12 y una relación molar C12:EtOH de 1:18 ó C12:MeOH de 1:26.

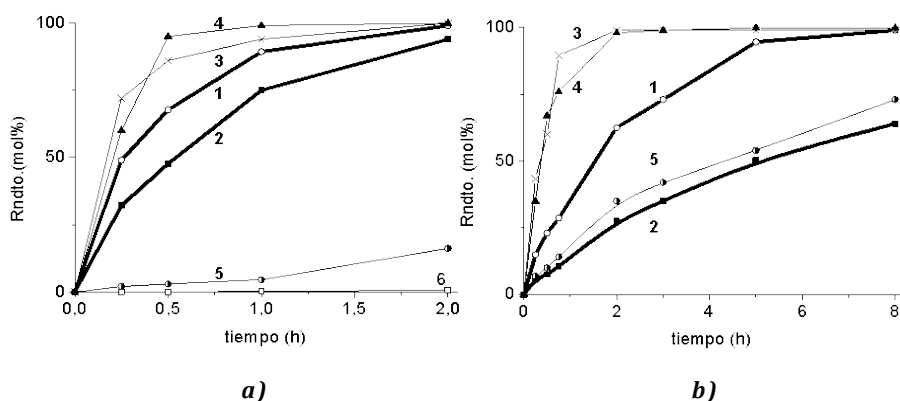
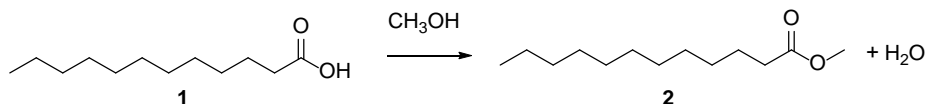


Figura 1. Esterificación de ácido láurico (C12) con metanol a 60°C (a) o etanol a 78°C (b) empleando: UiO-66-NH₂ (curva 1), UiO-66 (2), ZrCp₂Cl₂ (3), H₂SO₄ (4) y Zr(acac)₄ (5). Rndto. = Rendimiento; Cp = ciclopentadienilo; acac = acetilacetionato.

Hay que tener en cuenta que la actividad (expresada como *Turnover Frequency*, TOF) no puede calcularse para muchos de los catalizadores que aparecen en la literatura, ya que no se proporcionan datos suficientes de conversiones a tiempos cortos de reacción. Por tanto, para poder comparar las propiedades catalíticas de los UiOs y de otros catalizadores ácidos, en la tabla se incluye también la productividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, a tiempos más largos de reacción, ya que este dato sí puede calcularse en todos los casos considerados.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

Tabla 1. Esterificación del ácido láurico (C12) con metanol para obtener laurato de metilo (2):

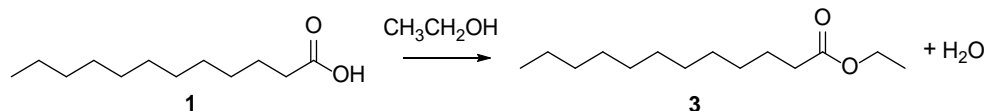


	Catalizador	C12:MeOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto a 2(%mol)	TOF ^a / Product. ^b (h ⁻¹)	Ref.
1	Blanco	1:26	24	60	-	56	-	
2	UiO-66	1:26	2	60	8	94	16 / 6	
3	UiO-66-NH ₂	1:26	2	60	8	> 99	25 / 6	
4	H ₂ SO ₄	1:26	2	60	8	> 99	30 / 6	
5	ZrO ₂ t(1µm)	1:26	2	60	8	< 1	nil	
6	Zr(acac) ₄	1:26	2	60	8	20	1 / 1	
7	Zr(Cp) ₂ Cl ₂	1:26	2	60	8	> 99	36 / 6	
8	Zr-Oxofosfato	1:10	10	65	5	72	1 / 1	15
9	Zn ₅ (OH) ₈ (NO ₃) ₂	1:6	2	100	3	39	- / 6	16
10	Zn ₅ (OH) ₈ (NO ₃) ₂	1:6	2	140	10	96	- / 5	16
11	Mn(Laurato) ₂	1:14	2	100	4	19	- / 2	17
12	Mn(Laurato) ₂	1:14	2	140	4	79	- / 10	17
13	SiO ₂ -SO ₃ H	1:35	6	65	1	99	- / 12	18
14	Haloisita	1:12	2	160	16	95	- / 3	5
15	ZS	1:20	8	50	3	95	- / 18	7b
16	ZS-LI	1:30	8	60	-	93	12 / -	7c

^aLa actividad (TOF) no puede calcularse para muchos de los catalizadores que aparecen en la literatura ya que no se proporcionan conversiones para tiempos cortos de reacción. ^bProductividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción. ^cEl TOF se estimó a partir de los datos proporcionados en la Fig. 7 de la referencia 15. ZS=zirconia sulfatada nanocrystalina. LI=líquido iónico.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

Tabla 2. Esterificación del ácido láurico (C12) con etanol para obtener laurato de etilo (3):



	Catalizador	C12:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (mol%)	Rndto. a 3 (mol%)	TOF ^a / Product. ^b (h ⁻¹)	Ref.
1	Blanco	1:18	24	78	-	12	-	
2	UiO-66	1:18	8(20)	78	8	64(80)	3 / 1	
3	UiO-66-NH ₂	1:18	8	78	8	99	7 / 2	
4	UiO-66-NH ₂ ^c	1:18	8	78	8	60	2 / 1	
5	UiO-66-NH ₂	1:5	8(20)	78	8	42(55)	1 / <1	
6	H ₂ SO ₄	1:18	2	78	8	94	17 / 6	
7	ZrO ₂ t(1 μm)	1:18	20	78	8	7	-	
8	Zr(acac) ₄	1:18	8	78	8	72	3 / 1	
9	Zr(Cp) ₂ Cl ₂	1:18	2	78	8	99	22 / 6	
10	Zr-Beta	1:18	20	78	2	34	< 1	
11	Zn ₅ (OH) ₈ (NO ₃) ₂	1:6	2	100	3	23	- / 4	16
12	Zn ₅ (OH) ₈ (NO ₃) ₂	1:6	2	140	3	77	- / 12	16
13	Mn(Laurato) ₂	1:14	2	140	4	75	- / 10	17
14	SiO ₂ -SO ₃ H	1:35	7	80	1	99	- / 12	18
15	Haloisita	1:12	2	160	16	87	- / 3	5
16	HPA/Ta ₂ O ₅	1:3	3	78	<1	66	- / 219	19

^aLa actividad (TOF) no puede calcularse para muchos de los catalizadores que aparecen en la literatura ya que no se proporcionan conversiones para tiempos cortos de reacción. ^bProductividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción. ^cSe partió de una relación molar H₂O:C12 de 15:1 al principio de la reacción. HPA=heteropoliácido.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

En todos los casos, la esterificación de C12 con MeOH es considerablemente más rápida que con EtOH, tal y como es de esperar debido a la mayor nucleofilia del MeOH. Los experimentos control realizados sin catalizador (blancos) revelaron que la reacción de esterificación se encuentra autocatalizada hasta cierto punto por el ácido graso, C12, obteniéndose hasta un 56% de laurato de metilo y un 12% de laurato de etilo respectivamente tras 24h de reacción en las condiciones utilizadas (ver entrada 1 en tablas 1 y 2). No obstante, las reacciones catalizadas por el MOF son considerablemente más rápidas que el proceso autocatalítico (comparar entrada 1 con entradas 2 y 3 en tablas 1 y 2). Experimentos adicionales en presencia de ácido tereftálico o aminotereftálico indicaron que la contribución a la catálisis por trazas eventuales de ligando libre que puedan estar presentes en los MOFs es despreciable, por lo que el efecto catalítico del UiO-66 y UiO-66-NH₂ no puede atribuirse a este tipo de impurezas.

En las tablas 1 y 2 se observa que las actividades de los MOFs de Zr para la esterificación del C12 con MeOH y EtOH son intermedias entre las arcillas y los heteropoliácidos soportados, por lo que los centros presentes en el MOF presentan una actividad catalítica moderada. Por otra parte, mientras que ambos materiales son activos para la esterificación del C12 con MeOH y EtOH, el UiO-66-NH₂ presenta mayores actividades (TOFs) y rendimientos finales que el UiO-66. De acuerdo con los grupos de Ahn,²⁰ de Vos¹²⁻¹³ y Timofeeva,¹⁴ las propiedades catalíticas de los UiOs son fuertemente dependientes del carácter ácido de estos materiales y su acidez se puede modular debido a la presencia de grupos funcionales en los ligandos orgánicos que conforman la estructura del MOF. Según estos autores, la introducción de grupos atrectores de electrones en los ligandos

tereftalato (como grupos nitro) aumentaría la fortaleza ácida de los agregados de Zr. Por el contrario, la presencia de grupos dadores (como grupos amino) producirían el efecto opuesto y, por tanto, una disminución en la actividad catalítica (como se discute en la Fig. A8 del Anexo 1.2).

Sin embargo, esta no es la tendencia de reactividad que se ha observado para la esterificación del C12 empleando el UiO-66 y el UiO-66-NH₂. Una posible explicación para esta discrepancia es que, de acuerdo con Morris y colaboradores,²¹ alrededor de un tercio de los grupos amino del UiO-66-NH₂ se encontrarían en forma -NH₃⁺ Cl⁻, debido a que el HCl liberado tras la hidrólisis del precursor ZrCl₄ durante la síntesis del MOF podría protonar los grupos amino del MOF. De ser así, los grupos NH₃⁺ actuarían como grupos atractores, aumentando la acidez de los oxoagregados de zirconio, mientras que los grupos -NH₂ operarían disminuyendo la acidez, anulándose en cierta medida ambos efectos.

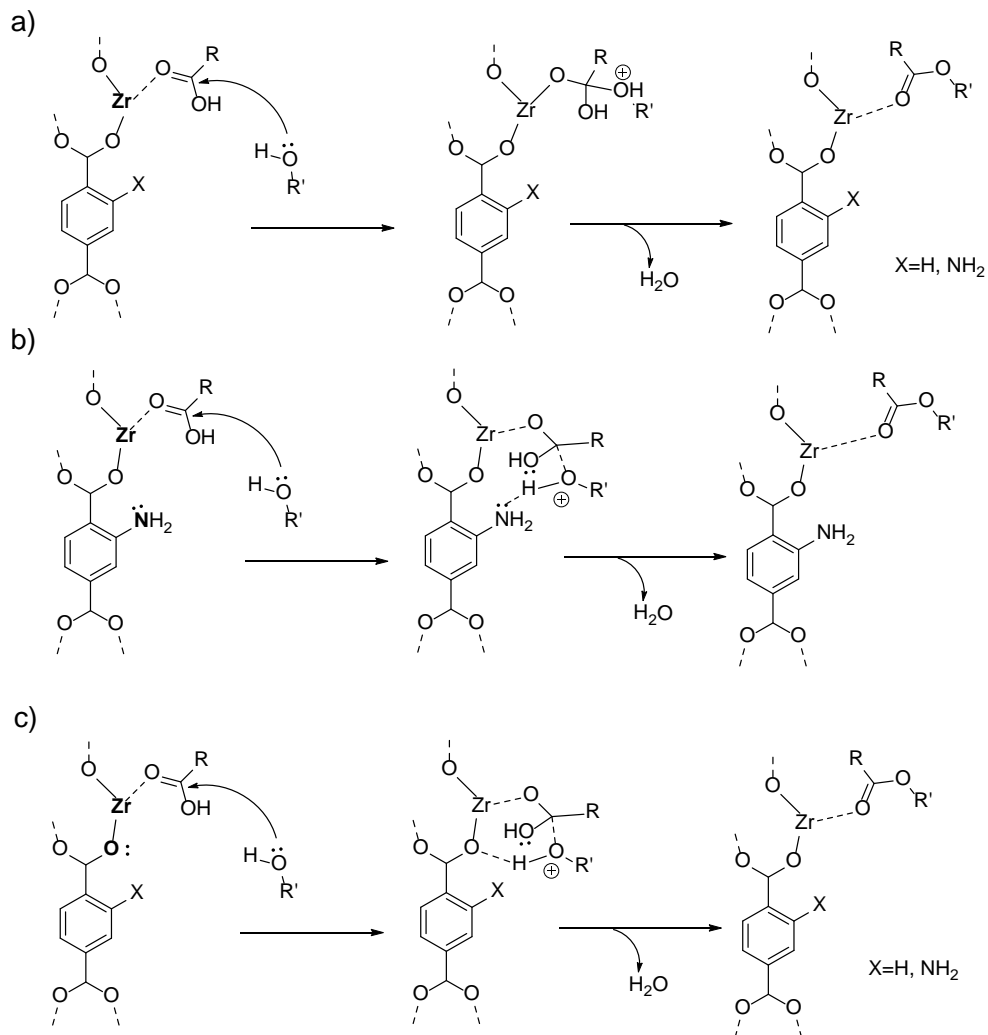
Por otra parte, una hipótesis alternativa a los efectos electrónicos para justificar la mayor actividad del UiO-66-NH₂ implicaría la participación directa de los grupos amino en la activación de los sustratos de reacción. De acuerdo con un mecanismo de activación dual, no sería tan necesario disponer de centros ácidos o básicos fuertes de forma individual, sino que resultaría más conveniente que el material poseyera pares ácido-base con una fortaleza moderada, pero cercanos entre sí. En línea con esta hipótesis, recientemente se ha descrito la mayor actividad del UiO-66-NH₂ respecto al UiO-66 para la cicloadición de CO₂ al óxido de estireno,²⁰ condensación aldólica del benzaldehído con heptanal^{12a} y condensación de Knoevenagel,^{22a} lo que se ha atribuido de forma análoga a la existencia de un mecanismo de activación dual por parte del catalizador.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

En el esquema 2a) se muestran centros ácidos presentes tanto en el UiO-66 como en el UiO-66-NH₂, asociados a átomos de zirconio con coordinación insaturada capaces de activar el ácido graso, lo que aumentaría el carácter electrófilo del átomo de carbono carboxílico. Además, el UiO-66-NH₂ también dispone de grupos amino que, si bien no son lo suficientemente básicos para desprotonar el alcohol, sí que podrían aumentar en cierta medida su carácter nucleófilo, a través de enlaces de hidrógeno (esquema 2b), dando lugar al antes mencionado mecanismo de activación dual. Por otra parte, experimentos TPD de CO₂ adsorbido²⁰ y de espectroscopía FTIR de CDCl₃ adsorbido^{14, 22a} revelaron la presencia de centros básicos de fortaleza media tanto en el UiO-66 como en el UiO-66-NH₂, aunque en este segundo material la fortaleza básica era mayor. Estos centros básicos se atribuyeron en ambos materiales a los átomos de oxígeno de los ligandos orgánicos conectados a los agregados metálicos, tal y como se propone en el esquema 2c). De acuerdo con los estudios de TPD y FTIR, la mayor fortaleza de estos oxígenos carboxilato en el caso del UiO-66-NH₂ en comparación con el UiO-66 es debida a que el grupo amino cede densidad de carga al anillo aromático.

No obstante, cálculos teóricos recientes sugieren que los oxígenos de las caras triangulares poseen una mayor fortaleza básica que los átomos de oxígeno carboxilato,^{12b} por lo que serían estos oxígenos μ_3 -O los que activarían la molécula de alcohol. En cualquier caso, tanto si los átomos de oxígeno que participan son los μ_3 -O de las caras triangulares o los de los grupos carboxilato del MOF, en cierto modo este tipo de activación puede considerarse también un mecanismo dual debido a pares ácido-base (Zr con insaturación coordinativa y oxígenos carboxilato),

análogo al que encontramos en óxidos metálicos²³ o al propuesto recientemente para explicar la actividad catalítica de ciertos MOFs.^{12,14,22}



Esquema 2. Mecanismos que ilustran la activación dual del ácido y el alcohol empleando el catalizador bifuncional ácido-base UiO-66-X, (X=H, NH₂).

Con el fin de completar el estudio catalítico y de evaluar en mayor detalle la aplicabilidad práctica de materiales tipo UiO-66 como catalizadores para la esterificación de ácidos grasos, estudiamos el efecto de dos factores relevantes en la velocidad de reacción y rendimiento final al éster: i) la presencia de agua en el medio de reacción; y ii) la relación molar C12:alcohol. Debido a que el H₂O es un subproducto de la reacción de esterificación, su presencia favorece la reacción inversa que conduce a la hidrólisis del éster, lo que disminuye su rendimiento final. Por consiguiente, cuando se añadió un gran exceso de H₂O (15 equivalentes con respecto al C12), el rendimiento final a laurato de etilo tras 8h pasó de 99 a 60% (compárense las entradas 3 y 4 en la Tabla 2), resultando en una disminución del *TOF* correspondiente de 7 a 2h⁻¹. A pesar de la disminución de actividad observada, un hecho notable es que los materiales UiO-66 estudiados en el presente capítulo demostraron una tolerancia notable a la presencia de agua en el medio de reacción, ya que son capaces de catalizar la reacción de esterificación aún cuando el ácido graso se encuentra como reactivo minoritario en un medio mayoritariamente acuoso. Por otra parte, cuando se reduce la relación molar C12:EtOH, el equilibrio de la reacción de esterificación se desplaza menos hacia la formación de los productos. Por tanto, como era de esperar, cuando se disminuyó la relación molar C12:EtOH de 1:18 a 1:5, el rendimiento al éster pasó de 99% a las 8h a 55% tras 20h, mientras que el *TOF* disminuyó hasta 1h⁻¹ (compárense las entradas 3 y 5 en la Tabla 2).

La estabilidad del UiO-66 y el UiO-66-NH₂ bajo las condiciones de reacción se comprobó, en primer lugar, mediante la comparación de los difractogramas de rayos X de los materiales frescos y de los sólidos

recuperados tras la reacción. En todos los casos el material mantenía su cristalinidad (ver Fig. 2) y los sólidos recuperados se pudieron reusar durante al menos dos ciclos catalíticos adicionales sin cambios importantes en la actividad (ver Fig. 3a).

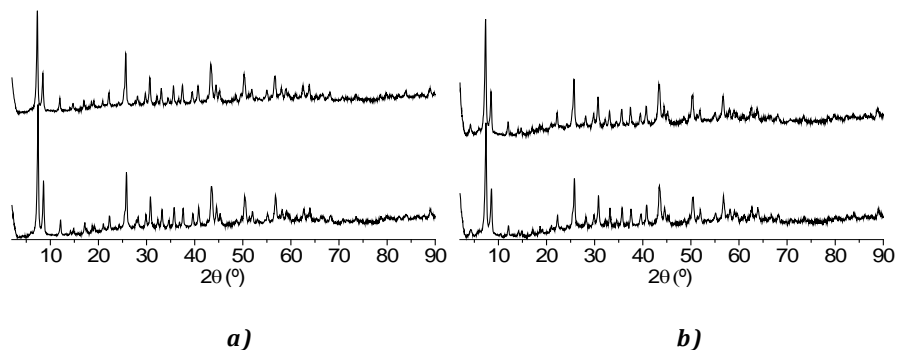


Figura 2. Patrones de DRX (radiación $K\alpha$ del Cu) del UiO-66 (a) y UiO-66-NH₂ (b) antes (abajo) y después (arriba) de la reacción de esterificación del ácido láurico con etanol.

Por otra parte, el análisis elemental mediante ICP de los catalizadores sólidos antes y después de la reacción mostró el mismo contenido de Zr, mientras que el análisis del filtrado por ICP tras la reacción no reveló la presencia de trazas de Zr, evidenciando la ausencia de lixiviado apreciable desde el sólido durante la reacción. En línea con estos resultados, al realizar un experimento de filtrado en caliente se observó una disminución muy importante de la velocidad de reacción de esterificación, como se observa en la Fig. 3b.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

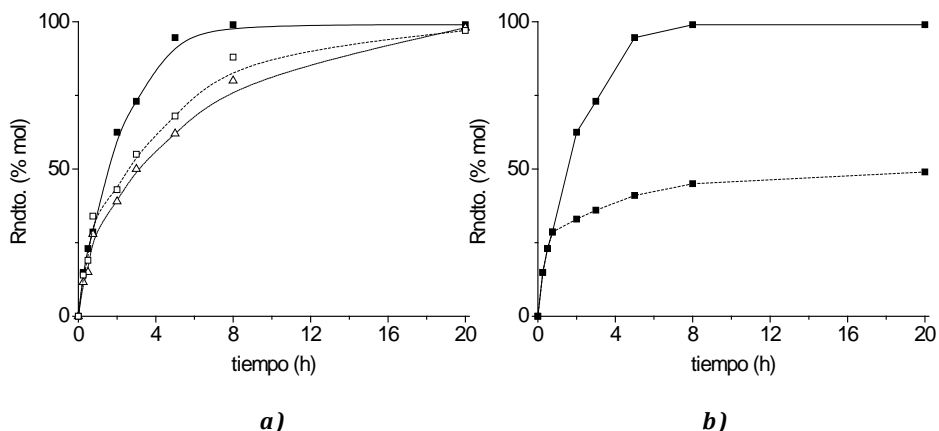
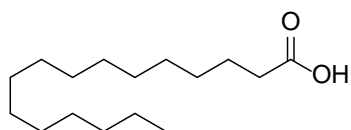


Figura 3. a) primer (cuadrado blanco) y segundo (triángulo blanco) reuso del catalizador UiO-66-NH₂ en la reacción de esterificación de C12 con EtOH y comparación con el material fresco (cuadrado negro). b) test de filtrado en caliente llevado a cabo a 1 hora de reacción, filtrando la mezcla de reacción con tierra de diatomeas y volviéndola a dejar reaccionar en ausencia de catalizador.

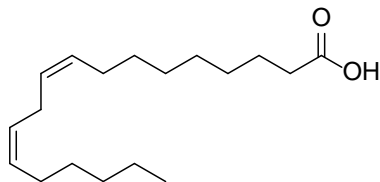
Esterificación de otros ácidos grasos saturados (C16, C18) e insaturados (C18:1, C18:2, C18:3)

Por otro lado, se estudió la esterificación con MeOH y EtOH de ácidos grasos con longitud de cadena y grado de insaturación variable: ácidos palmítico (C16), esteárico (C18), oleico (C18:1), linoleico (C18:2) y α -linolénico (C18:3). La estructura de estos ácidos grasos se muestra en el esquema 3.

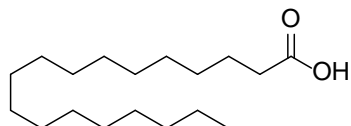
Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos



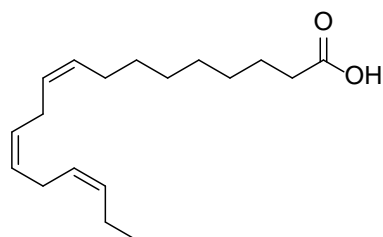
C16



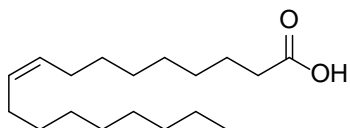
C18:2



C18



C18:3



C18:1

Esquema 3. Estructura de los ácidos grasos C16, C18, C18:1, C18:2 y C18:3.

A modo de comparativa, se muestran los resultados de la esterificación del ácido oleico con metanol (Tabla 3) usando muestras de UiOs y otros materiales como catalizadores, mientras que los resultados obtenidos con otros ácidos grasos se resumen en forma de tabla en el Anexo 2 (Tablas A2-A10).

Tabla 3. Esterificación del ácido oleico (C18:1) con MeOH

	Catalizador	C18:1: MeOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF ^a / Product. ^b (h ⁻¹)	Ref.
1	Blanco	1:26	24	60	-	35	-	
2	UiO-66	1:26	2(8)	60	8	83(99)	15 / 5	
3	UiO-66-NH ₂	1:26	2	60	8	93	25 / 6	
4	H ₂ SO ₄	1:26	2	60	8	99	17 / 6	
5	ZrO ₂ t (1µm)	1:26	2	60	8	1	-	
6	SiO ₂ -SO ₃ H	1:35	8	64	1.4	99	- / 9	18
7	Caolinita	1:60	2	130	2.6	84	23 ^c / 16	24
8	WO ₃ -Zr-MCM-41	1:67	24	65	3.2	95	1 ^d / 1	25
9	H-ZSM-5	1:20	7	75	-	10	1 / <1	2
10	S/La/HZSM-5	1:5	7	75	-	75	12 / 2	2
11	Zn(AcO) ₂	1:30	2	140	5	80	24 ^e / 8	26
12	MIL-101-SO ₃					95	30 ^f / 15	
13	MIL-101	1:78	0.5	90	12	10	1 ^f / -	27
14	MOF-808-SO ₄	1:70	6	65	10	80	- / 1	11
15	SZ _{np}	1:20	8	50	2	99	- / 18	7b
16	SZ _{np} -IL	1:30	8	60	-	75	10 / -	7c

^aLa actividad (TOF) no puede calcularse para muchos de los catalizadores que aparecen en la literatura ya que no se proporcionan conversiones para tiempos cortos de reacción. ^bProductividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción. ^cEl TOF se estimó a partir de los datos proporcionados en la Fig. 12c de la referencia 24. ^dEl TOF se estimó a partir de los datos proporcionados en la Fig. 7 de la referencia 25. ^eEl TOF se estimó a partir de los datos proporcionados en la Fig. 10 de la referencia 26. ^fEl TOF se estimó a partir de los datos proporcionados en la Fig. 2b de la referencia 27.

En la Fig. 4 se muestra la dependencia de las constantes cinéticas, k , para la reacción de esterificación de varios ácidos grasos (de diferente longitud de cadena y grado de insaturación) con etanol a 78°C (FFA:EtOH = 1:18) empleando el UiO-66-NH₂ (8 mol% Zr con respecto al ácido graso, 78°C). Para el cálculo de estas constantes se ha considerado una ecuación de velocidad de pseudo-primer orden, ya que el alcohol se encuentra siempre en gran exceso. La bondad de los datos experimentales a este modelo cinético puede apreciarse en los gráficos recogidos en la Fig. A11 del Anexo 2.

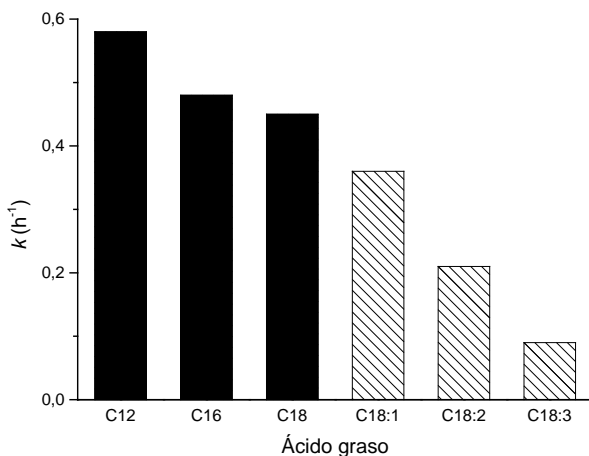


Figura 4. Constante cinética de pseudo-primer orden (k) para la esterificación de varios ácidos grasos saturados e insaturados con EtOH empleando el UiO-66-NH₂ como catalizador.

La misma tendencia se observó para el UiO-66, aunque este material fue en general menos activo que el UiO-66-NH₂ (tal y como ocurre para la esterificación de C12). Del gráfico mostrado en la Fig. 4 se desprende que la velocidad de reacción disminuye gradualmente con el

aumento del tamaño de la cadena y el grado de insaturación del ácido graso. Esto puede ser debido a que a medida que el tamaño de la cadena alquílica aumenta, las interacciones intermoleculares entre las cadenas se vuelven más importantes, dificultando el ataque nucleófilo del alcohol al grupo carboxilo del ácido. Por otra parte, la menor velocidad de esterificación obtenida en el caso de los ácidos grasos insaturados puede ser debida a la mayor adsorción de éstos (o de sus ésteres) en la superficie del UiO, lo que causa la desactivación progresiva del catalizador. Sin embargo esta desactivación es reversible ya que el catalizador recupera buena parte de su actividad al lavarlo simplemente con EtOH, como se muestra en la Fig. 5 para el caso del C18.1.

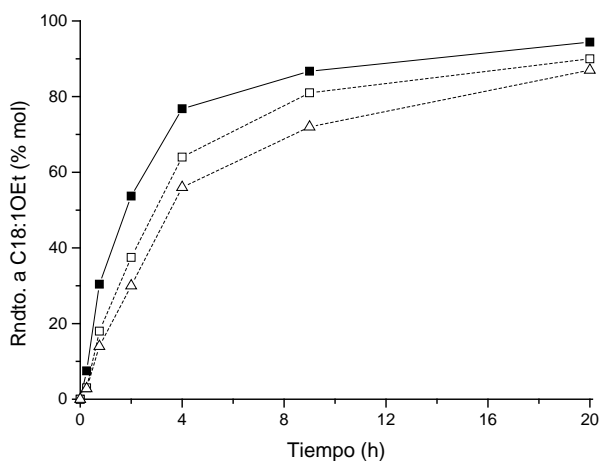


Figura 5. Primer (cuadrado blanco) y segundo (triángulo blanco) reuso del catalizador UiO-66-NH₂ en la reacción de esterificación de C18.1 con EtOH y comparación con el material fresco (cuadrado negro).

Esterificación de FFA para la producción de otros compuestos de interés

A parte de la formación de productos de biodiesel, la esterificación de FFA da lugar a otros compuestos con aplicaciones en alimentación, como emulgentes en cosméticos, lubricantes, disolventes, surfactantes, aditivos de detergentes, etc. En particular, la esterificación de ácidos grasos con alcoholes de cadena larga da lugar a ésteres de elevado peso molecular conocidos como ceras. Por ello, dados los buenos resultados obtenidos en la esterificación de ácidos grasos con MeOH y EtOH, consideramos también interesante estudiar la aplicabilidad de los MOFs de zirconio como catalizadores para la obtención de ceras. Así por ejemplo, el oleato de oleilo, un análogo sintético del aceite de jojoba, encuentra aplicaciones como lubricante para maquinaria de alta velocidad,²⁸ en cosméticos, fármacos, pinturas, recubrimientos para madera y perfumes.²⁹ Los resultados obtenidos para la esterificación del ácido oleico (C18:1) con un equivalente de *cis*-9-octadecan-1-ol (C18:1-OH) en presencia de UiO-66-NH₂ se muestran en la Fig. 6 (resultados análogos se obtuvieron empleando el UiO-66 como catalizador).

En esta figura se observa que la presencia del MOF de Zr mejora la velocidad de reacción de esterificación y aumenta el rendimiento obtenido con respecto a la reacción autocatalítica. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a 80°C (Fig. 6a) sólo se alcanza un 34% de rendimiento máximo tras 2-3h de reacción. Este resultado se puede mejorar al aumentar ligeramente la temperatura hasta 110°C, con lo que se obtiene un 88% de rendimiento tras 20h.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

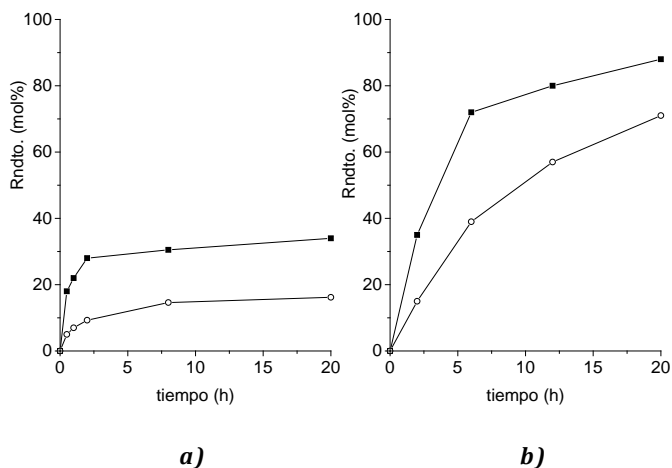


Figura 6. Esterificación de C18.1 con C18:1-OH, a) 80°C y b) 110°C, empleando UiO-66-NH₂ (—■—) (10 mol% Zr) y en ausencia de catalizador (—○—).

A modo comparativo, empleando una combinación de líquido iónico y ácido de Lewis (Cloruro de colina y ZnCl₂) como catalizador³¹ se obtuvo el oleato de oleilo con un rendimiento del 98% a las 12h trabajando a 110°C y empleando un equivalente de catalizador (100mol% de catalizador, lo que representa diez veces más catalizador del que se emplea en el presente estudio).

Otro producto de interés industrial que puede obtenerse mediante la esterificación de ácidos grasos libres es el palmitato de isopropilo, preparado a partir de ácido palmítico e isopropanol. Este compuesto es un emulgente seco y blando con unas propiedades de adsorción adecuadas para su empleo en cosméticos,^{30,31} lubricantes y como disolvente para aceites minerales, silicona y lanolina.³² Para determinar la aplicabilidad de los MOFs de Zr en la producción de palmitato de isopropilo, se mezcló ácido palmítico con cinco equivalentes de isopropanol en presencia de UiO-66-NH₂ (8 %mol) a 100°C. En estas condiciones se obtuvo de forma

cuantitativa el palmitato de isopropilo tras 20h de reacción, mientras que en un experimento control sin catalizador solo se obtuvo un 9% de rendimiento en las mismas condiciones. Tal y como se observa en la Fig. 7, la actividad del UiO-66-NH₂ es comparable a la del H₂SO₄ medido en las mismas condiciones y supera los resultados obtenidos con acetato de zinc soportado en SiO₂ (aunque en este caso, la cantidad de catalizador empleado fue sensiblemente menor 0.2 %mol).³³ En cualquier caso, estos resultados demuestran que los MOFs tipo UiO pueden ser empleados como catalizadores heterogéneos eficientes para la producción de palmitato de isopropilo. Tal y como ocurre en el caso de la esterificación de ácido láurico, el material es capaz de soportar las condiciones de reacción ya que se mantiene la estructura cristalina y la actividad catalítica tras el reuso.

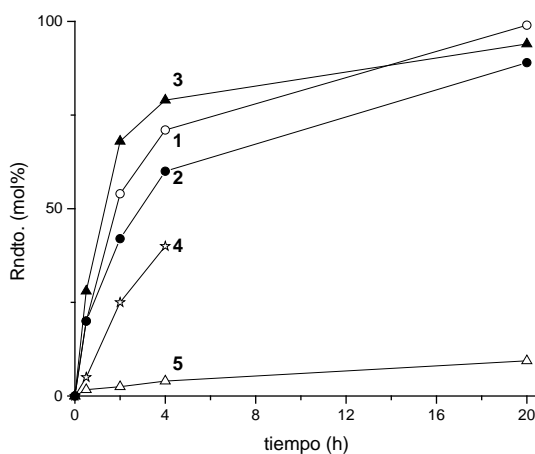


Figura 7. Esterificación de ácido palmítico con alcohol isopropílico a 100°C en presencia de distintos catalizadores: 1) UiO-66-NH₂ (8 %mol Zr), 2) UiO-66-NH₂ reusado (8 %mol Zr), 3) H₂SO₄ (8 %mol H⁺), 4) acetato de zinc soportado en sílice modificada con ácido succínico (0.2 %mol Zn)³² y 5) en ausencia de catalizador.

Conclusiones

A lo largo de este capítulo hemos demostrado que los MOFs de Zr, UiO-66 y UiO-66-NH₂, son catalizadores ácidos activos, estables y reusables para la esterificación de ácidos grasos libres (FFA) con varios alcoholes. La mayor actividad catalítica del UiO-66-NH₂ respecto al UiO-66 indica la posible actuación de una catálisis cooperativa ácido-base, dando lugar a la activación dual del ácido en las vacantes de Zr con coordinación insaturada, junto con la activación del alcohol en los centros básicos del material. De esta forma, utilizando estos materiales tipo UiO-66 como catalizadores, ha sido posible llevar a cabo la esterificación con metanol y etanol de varios FFA con longitud de cadena y grado de insaturación variable. Se ha visto que al aumentar tanto la longitud de cadena alifática como del número de dobles enlaces, la velocidad de reacción disminuye gradualmente. Esto se ha atribuido, por una parte, al aumento de las interacciones intermoleculares entre moléculas de FFA que dificultan el ataque nucleófilo por parte del alcohol, así como a un aumento progresivo de la cantidad de ácido (y éster correspondiente) adsorbido sobre el catalizador sólido que conduce al envenenamiento (reversible) de los centros activos del material.

Además de la producción de los correspondientes metil y etil ésteres (relevantes para la producción de compuestos de biodiesel), los materiales tipo UiO-66 también se han utilizado como catalizadores de esterificación para la fabricación de otros productos de relevancia industrial: oleato de oleilo y palmitato de isopropilo. Las actividades catalíticas y productividades obtenidas con estos materiales han resultado

ser comparables (y en algunos casos superiores) a otros catalizadores sólidos ácidos descritos con anterioridad en la literatura.

En todas las reacciones estudiadas, los MOFs de Zr resultaron ser estables en las condiciones de reacción, lo que ha permitido reusar los materiales en sucesivos ciclos catalíticos sin pérdida notable de la actividad.

Referencias

1. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A., *Chemical Reviews* **2007**, *107* (6), 2411-2502.
2. Vieira, S. S.; Magriotis, Z. M.; Santos, N. A. V.; Saczk, A. A.; Hori, C. E.; Arroyo, P. A., *Bioresource Technology* **2013**, *133*, 248-255.
3. Ma, F.; Hanna, M. A., *Bioresource Technology* **1999**, *70* (1), 1-15.
4. Nandiwale, K. Y.; Bokade, V. V., *Chemical Engineering & Technology* **2015**, *38* (2), 246-252.
5. Zatta, L.; Ramos, L. P.; Wypych, F., *Applied Clay Science* **2013**, *80-81*, 236-244.
6. Dharne, S.; Bokade, V. V., *Journal of Natural Gas Chemistry* **2011**, *20* (1), 18-24.
7. (a) Saravanan, K.; Tyagi, B.; Shukla, R. S.; Bajaj, H. C., *Applied Catalysis B: Environmental* **2015**, *172-173*, 108-115; (b) A Swapan K. Das, Sherif A. El-Safty, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3050-3059; (c) B Banerjee, Biplab; Bhunia, Subhajit; Bhaumik, Asim; *Applied Catalysis, A: General* **2015**, *502*, 380-387.
8. Özbay, N.; Oktar, N.; Tapan, N. A., *Fuel* **2008**, *87* (10-11), 1789-1798.
9. (a) Reddy, C. R.; Vijayakumar, B.; Iyengar, P.; Nagendrappa, G.; Jai Prakash, B. S., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, *223* (1-2), 117-122; (b) Ravindra Reddy, C.; Nagendrappa, G.; Jai Prakash, B. S., *Catalysis Communications* **2007**, *8* (3), 241-246.
10. Goesten, M. G.; Juan-Alcañiz, J.; Ramos-Fernandez, E. V.; Sai Sankar Gupta, K. B.; Stavitski, E.; van Bekkum, H.; Gascon, J.; Kapteijn, F., *Journal of Catalysis* **2011**, *281* (1), 177-187.
11. Jiang, J.; Gándara, F.; Zhang, Y.-B.; Na, K.; Yaghi, O. M.; Klemperer, W. G., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (37), 12844-12847.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

12. (a) Vermoortele, F.; Ameloot, R.; Vimont, A.; Serre, C.; De Vos, D., *Chemical Communications* **2011**, 47 (5), 1521-1523; (b) Hajek, J.; Vandichel, M.; Van de Voorde, B.; Bueken, B.; De Vos, D.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V., *Journal of Catalysis* **2015**, 331, 1-12.
13. (a) Vermoortele, F.; Vandichel, M.; Van de Voorde, B.; Ameloot, R.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D. E., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (20), 4887-4890; (b) Vermoortele, F.; Bueken, B.; Le Bars, G.; Van de Voorde, B.; Vandichel, M.; Houthoofd, K.; Vimont, A.; Daturi, M.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; Kirschhock, C.; De Vos, D. E., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135 (31), 11465-11468.
14. Timofeeva, M. N.; Panchenko, V. N.; Jun, J. W.; Hasan, Z.; Matrosova, M. M.; Jhung, S. H., *Applied Catalysis A: General* **2014**, 471, 91-97.
15. Das, S. K.; Bhunia, M. K.; Sinha, A. K.; Bhaumik, A., *Synthesis, ACS Catalysis* **2011**, 1 (5), 493-501.
16. Cordeiro, C. S.; Arizaga, G. G. C.; Ramos, L. P.; Wypych, F., *Catalysis Communications* **2008**, 9 (11-12), 2140-2143.
17. Lisboa, F. d. S.; Gardolinski, J. E. F. d.; Cordeiro, C. S.; Wypych, F., *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, 23, 39-45.
18. Bugrayev, A.; Al-Haq, N.; Okopie, R. A.; Qazi, A.; Suggate, M.; Sullivan, A. C.; Wilson, J. R. H., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, 280 (1-2), 96-101.
19. Xu, L.; Wang, Y.; Yang, X.; Yu, X.; Guo, Y.; Clark, J. H., *Green Chemistry* **2008**, 10 (7), 746-755.
20. Kim, J.; Kim, S.-N.; Jang, H.-G.; Seo, G.; Ahn, W.-S., *Applied Catalysis A: General* **2013**, 453, 175-180.
21. Morris, W.; Doonan, C. J.; Yaghi, O. M., *Inorganic Chemistry* **2011**, 50 (15), 6853-6855.
22. (a) Panchenko, V. N.; Matrosova, M. M.; Jeon, J.; Jun, J. W.; Timofeeva, M. N.; Jhung, S. H., *Journal of Catalysis* **2014**, 316, 251-259. (b) Valvekens, P.; Vandichel, M.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D., *Journal of Catalysis* **2014**, 317 (0), 1-10.

Capítulo 2: Esterificación de ácidos grasos

23. (a) Wein An, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 22529-22532. (b) Lee, H.V.; Juan, J.C.; Taufiq-Yap, Y.H., *Renewable Energy* **2015** 74, 124-132. (c) Tzompantzi, Carrera, Y.; Morales-Mendoza, Valverde-Aguilar, G.; Mantilla, A., *Catalysis Today* **2013**, 212, 164-168. (d) Komanoya, T.; Nakajima, K.; Kitano, M.; Hara, M., *The Journal of Physical Chemistry C* **2015**, 119 (47), 26540-26546.
24. do Nascimento, L. A. S.; Tito, L. M. Z.; Angélica, R. S.; da Costa, C. E. F.; Zamian, J. R.; da Rocha Filho, G. N., *Applied Catalysis B: Environmental* **2011**, 101 (3-4), 495-503.
25. Jiménez-Morales, I.; Santamaría-González, J.; Maireles-Torres, P.; Jiménez-López, A., *Applied Catalysis A: General* **2010**, 379 (1-2), 61-68.
26. Reinoso, D. M.; Damiani, D. E.; Tonetto, G. M., *Applied Catalysis A: General* **2012**, 449, 88-95.
27. Hasan, Z.; Jun, J. W.; Jhung, S. H., *Chemical Engineering Journal* **2015**, 278, 265-271.
28. Kubie, W. L., US Patent 2921874, **1960**.
29. (a) Martinez, M.; Torrano, E.; Aracil, J., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1988**, 27 (11), 2179-2182; (b) Sanchez, N.; Coteron, A.; Martinez, M.; Aracil, J., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1992**, 31 (8), 1985-1988; (c) Bhatia, V. K.; Chaudhry, A.; Sivasankaran, G. A.; Bisht, R. P. S.; Kashyap, M., *J Am Oil Chem Soc* **1990**, 67 (1), 1-7.
30. Sunitha, S.; Kanjilal, S.; Reddy, P. S.; Prasad, R. B. N., *Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (39), 6962-6965.
31. Craig, J.L; Subramanian, G., WO 2013087555, **2011**.
32. Chin, S. Y.; Ahmad, A. L.; Mohamed, A. R.; Bhatia, S., *Applied Catalysis A: General* **2006**, 297 (1), 8-17.

CAPÍTULO 3:

TRANSFORMACIÓN DEL ÁCIDO LEVULÍNICO EN COMPUESTOS DE INTERÉS (*)

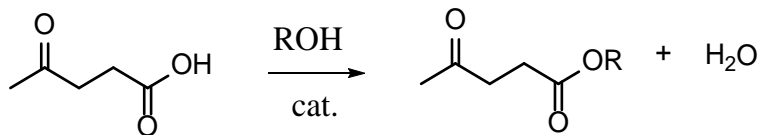
(*)Los resultados discutidos en este capítulo se recogen en parte en el artículo F.G. Cirujano, A. Corma, F.X. Llabrés i Xamena, *Chemical Engineering Science* **2015**, 124, 52-60.

El ácido levulinico (LA) es un compuesto relevante proveniente de la biomasa.¹ Además es una molécula plataforma versátil para la síntesis de otros productos químicos importantes, como los alquil levulinatos.² Su baja toxicidad, inflamabilidad y viscosidad hacen de los ésteres del ácido levulínico unos aditivos de combustible diésel y gasolina adecuados ya que tienen propiedades similares a los ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME), aunque no presentan el inconveniente de una baja fluidez a bajas temperaturas.³ Por ejemplo, el levulinato de etilo (EL) se emplea como aditivo oxigenado en diésel, en cantidades de hasta un 20%. Además, el EL es un material de mezcla adecuado en gasolina, debido a sus propiedades lubricantes y por poseer una solubilidad y volatilidad compatibles con el rango de la gasolina. Los levulinatos alquílicos también se emplean en fragancias, como compuestos saborizantes o plastificantes.^{1,2}

Los ésteres del ácido levulínico pueden obtenerse a partir de derivados de la biomasa como el ácido levulínico, el alcohol furfurílico o de residuos de lignocelulosa (celulosa, glucosa, fructosa, etc.) empleando el alcohol deseado como disolvente y un catalizador ácido. Sin embargo, al partir de alcohol furfurílico o de residuos de lignocelulosa, la gran parte de los catalizadores sólidos descritos se envenenan debido a la adsorción de especies carbonosas (polisacáridos insolubles, huminas, compuestos furánicos bi y tricíclicos de alto peso molecular) que disminuyen considerablemente la actividad del catalizador en los sucesivos reusos.^{3,4}

Por consiguiente, la ruta más conveniente para la preparación de levulinatos de alquilo es la esterificación del LA con alcoholes en

condiciones de catálisis ácida, tradicionalmente mediante el empleo de ácidos minerales, como el H₂SO₄ concentrado y el ácido *p*-toluensulfónico.⁵



Esquema 1. Reacción general de esterificación del ácido levulínico con un alcohol, ROH, en presencia de un catalizador ácido.

Sin embargo, como ya comentamos en el capítulo anterior, el manejo de ácidos minerales tiene varios inconvenientes, como su reciclado, separación de los productos, corrosión de los equipos, además de otros problemas medioambientales asociados a su neutralización y gestión de residuos. Como ya se ha mencionado, la tendencia actual es sustituirlos por catalizadores sólidos ácidos, los cuales evitan en gran medida estos problemas. Ejemplos de estos sólidos ácidos propuestos para la esterificación del ácido levulínico son zeolitas,^{6,7} resinas poliméricas de intercambio iónico,⁶ heteropoliácidos,⁸ arcillas⁹ y zirconia sulfatada.³

En este capítulo se demostrará que los materiales metal-orgánicos de zirconio UiO-66 y UiO-66-NH₂ son también catalizadores eficientes, estables y reutilizables para la esterificación del LA con etanol y *n*-butanol. Se han elegido estos dos alcoholes debido al interés industrial de los correspondientes etil y *n*-butil levulinatos. Además, también se mostrará la utilidad de estos materiales como catalizadores para la esterificación de LA con alcoholes de cadena larga para dar lugar a compuestos que tienen interés industrial como plastificantes biodegradables.

Producción de levulinato de etilo: Esterificación de ácido levulínico con etanol empleando MOFs de zirconio tipo UiO-66

Con el fin de evaluar la aplicabilidad de materiales metal-orgánicos de Zr como catalizadores ácidos para la esterificación de ácido levulínico, se llevó a cabo en primer lugar la reacción del LA con 15 equivalentes de etanol (EtOH) en presencia de UiO-66 o UiO-66-NH₂ a 78°C. La cantidad de catalizador se ajustó en cada caso para que la relación molar LA:Zr fuera de 1.8%mol.

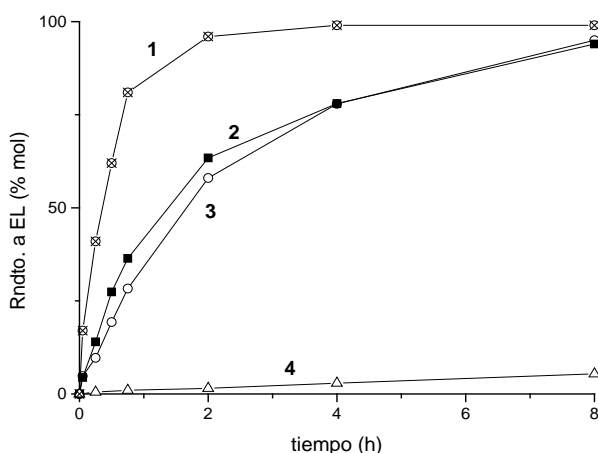


Figura 1. Rendimientos de levulinato de etilo (EL) obtenidos a partir de ácido levulínico empleando pTSA (1), UiO-66 (2), UiO-66-NH₂ (3) y un experimento sin catalizador (4).

Tanto el UiO-66 como el UiO-66-NH₂ presentaron una elevada actividad y selectividad para la esterificación del LA con etanol, obteniendo rendimientos cuantitativos al levulinato de etilo (EL) tras ocho horas de

reacción (ver Fig. 1 y Tabla 1, entradas 3 y 5). A modo comparativo, en el experimento sin catalizador (blanco) se obtuvo un 5% del éster a las ocho horas de reacción en las mismas condiciones (Tabla 1, entrada 1). Esta ligera conversión proviene del carácter ácido del LA, el cual puede autocatalizar la reacción de esterificación hasta cierto punto, como ya se vio en el capítulo anterior para el caso de la esterificación de ácidos grasos.

De acuerdo con los correspondientes difractogramas de rayos X mostrados en la Fig. 2, los catalizadores fueron estables bajo las condiciones de reacción y se pudieron reusar durante al menos tres ciclos catalíticos sin pérdida considerable de actividad (Tabla 1, entradas 4 y 6). La determinación mediante ICP-OES del contenido de Zr de los catalizadores usados mostró que durante la reacción no se produce lixiviado importante de Zr al medio de reacción (~0.1 %mol del Zr inicial).

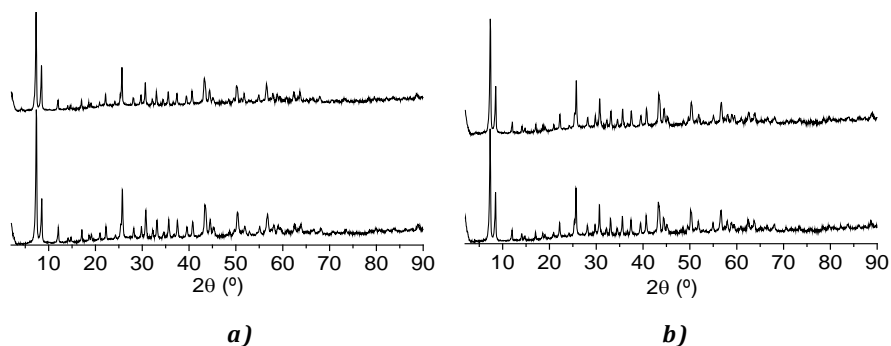


Figura 2. Patrones de difracción de rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu) del UiO-66 (a) y UiO-66-NH₂ (b) antes (abajo) y después (arriba) de la esterificación de ácido levulínico con etanol.

En la Tabla 1 se resumen las propiedades catalíticas de los materiales tipo UiO-66 en varias condiciones de reacción, junto con los

datos obtenidos con otros catalizadores, tanto en medidas realizadas en nuestro laboratorio como a partir de datos bibliográficos. Para poder evaluar la actividad catalítica de los MOFs, es necesario referirla a la de otros sistemas catalíticos. Esta comparación no resulta siempre fácil, ya que en la literatura se encuentran datos de actividad medidos en condiciones de reacción muy distintas (temperatura, cantidad de catalizador, exceso de alcohol, etc.), lo que hace que los datos catalíticos no puedan compararse de forma directa. Además, como ya se comentó en el capítulo anterior, al considerar estudios bibliográficos previos, en muchos casos no disponemos de datos cinéticos suficientes para calcular los correspondientes valores de TOF con los que poder establecer comparaciones entre catalizadores. Por tanto, recurrimos (cuando esto resulta posible) a datos de productividad; definida como moles de producto formado por mol de catalizador y por unidad de tiempo, considerando para el cálculo los valores de máxima conversión.

En primer lugar comparamos la actividad catalítica de los MOFs con la del ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TSA), manteniendo constante la temperatura, la relación EtOH:LA y usando una cantidad de ácido para que la relación molar LA:H⁺ fuera la misma que la relación molar LA:Zr⁴⁺ usada en el caso de los MOFs. Como puede verse en la Tabla 1 y en la Figura 1, la reacción es mucho más rápida en el caso del *p*-TSA, con un TOF de 120h⁻¹ frente a ~30h⁻¹ obtenido en el caso del UiO-66 y UiO-66-NH₂ considerando el contenido total de Zr presente en el sólido (Tabla 1, entradas 2, 3 y 5). Más adelante se volverá sobre este punto cuando se considere el efecto de los defectos de la red cristalina en la actividad catalítica de los materiales tipo UiO-66.

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

Como se observó también en el capítulo anterior para la esterificación de FFA, cuando se reduce el exceso de etanol empleado para la esterificación del LA de 15:1 a 5:1, la reacción se ralentiza considerablemente: 78% vs 49% de rendimiento a EL después de 4h, respectivamente (entrada 7 de la Tabla 1). Esta disminución de la velocidad de reacción se puede compensar mediante el incremento de temperatura desde 78°C hasta 100°C (entrada 8). En estas condiciones, la actividad de los MOFs es comparable con la de la resina Amberlyst-15 (entrada 9).

Por otra parte, se ha descrito que al usar oxiclورو de zirconio como precursor en la síntesis de silicatos de zirconio sulfatados (con estructura de sílices mesoporosas) en condiciones suaves, se favorece la dispersión del Zr en la matriz de sílice, dando lugar al material S-ZrSBA15³ (entrada 11), mientras que bajo condiciones más severas de reacción y empleando alcóxidos de zirconio en elevadas cantidades se generan especies de ZrO₂ agregadas (entrada 12). La mayor dispersión de los centros activos de zirconio sulfatado en la S-ZrSBA15 hace que éstos se encuentren más accesibles a los reactivos, lo que junto con su estructura mesoporosa, aumenta la actividad catalítica con respecto a la zirconia sulfatada convencional (entrada 13). Para concluir con la comparación con otros materiales descritos en la literatura, en el caso de la zeolita HZSM-5 (entrada 14) se ha visto que la eliminación parcial del silicio de la red mediante tratamiento con NaOH genera mesoporos en la estructura.¹⁰ Además, se produce un incremento en el área superficial, acidez y actividad catalítica para la reacción de esterificación de ácido levulínico (entrada 15), aunque este aumento de acidez no es tan elevado como en el caso de soportar un heteropoliácido en dicha zeolita (entrada 16).

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

Tabla 1. Resumen de los resultados catalíticos obtenidos para la esterificación de ácido levulínico (LA) con etanol empleando los MOFs de Zr y otros catalizadores heterogéneos descritos en la literatura^a.

	Catalizador	EtOH:LA	T (°C)	Rndto.EL(mol%)	TOF/Product.(h ⁻¹) ^b	Ref.
1	Blanco	15:1	78	3/5 (4h/8h)	-	
2	<i>p</i> -TSA	15:1	78	96/99 (4h/8h)	120/7	
3	UiO-66-NH ₂	15:1	78	78/95 (4h/8h)	29(230) ^c /7	
4	UiO-66-NH ₂ (3 ^o uso)	15:1	78	69/92 (4h/8h)	15(119) ^c /6	
5	UiO-66	15:1	78	78/94 (4h/8h)	31(117) ^c /7	
6	UiO-66 (3 ^o uso)	15:1	78	74/93 (4h/8h)	16(61) ^c /6	
7	UiO-66	5:1	78	49 (4h)	n.d./7	
8	UiO-66	5:1	100	73 (4h)	n.d./10	
9	Amberlyst-15	5:1	70	55 (5h)	-	6
10	SBA-15	10:1	70	6 (24h)	-	3
11	S-ZrSBA15	10:1	70	79 (24h)	34/19	"
12	mesoS-ZrO ₂	10:1	70	63 (24h)	74/39	"
13	S-ZrO ₂	10:1	70	32 (24h)	-/12	"
14	H-ZSM-5	8:1	90	30 (3h)	-	10
15	ZSM-5 desilicada	8:1	90	90 (3h)	-	"
16	HPA/ZSM-5 desilicada	6:1	78	82 (4h)	-	11

^aCarga de catalizador: 1.8 mol% Zr con respecto al LA. Otras condiciones de reacción (relación molar EtOH:LA y temperatura) se indican en la tabla. Los datos para el UiO-66 y el UiO-66-NH₂ corresponden a las muestras B1 y A1, respectivamente (ver texto para más detalles). ^bProductividad del catalizador, como moles de producto formado por moles de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción, cuando se dispone de datos suficientes en la literatura. ^cTOFs recalculados considerando que solo los Zr asociados a defectos catalizan la reacción.

En el caso de los MOFs de Zr tipo UiO-66 estudiados en el presente trabajo, pudimos comprobar que los datos de actividad catalítica obtenidos fueron reproducibles siempre que se emplease la misma muestra de catalizador. Sin embargo, se detectó una gran variación en las propiedades catalíticas de una muestra a otra, incluso al preparar los materiales mediante el mismo procedimiento de síntesis.¹² Estas variaciones fueron más pronunciadas en el caso de las muestras de UiO-66 que en las del UiO-66-NH₂, tal y como evidencia la Fig. 3, en la que se recogen los datos cinéticos obtenidos para cuatro muestras distintas de UiO-66 (muestras denominadas B1 a B4, en orden de actividad catalítica decreciente) y cuatro muestras de UiO-66-NH₂ (muestras A1 a A4); todas ellas preparadas siguiendo el mismo método de síntesis en dos etapas,¹² como se describe en detalle en el Anexo 1.2. Así, en el caso del UiO-66 se aprecian diferencias en las constantes cinéticas de hasta nueve veces entre la muestra más activa (B1) y la menos activa (B4); mientras que en el caso del UiO-66-NH₂ hay mucha menor dispersión en los valores de las constantes. En el caso de la esterificación de ácidos grasos (Capítulo 2), la variación de actividad de las muestras de UiO-66 no fue tan pronunciada como en el caso del ácido levulínico.

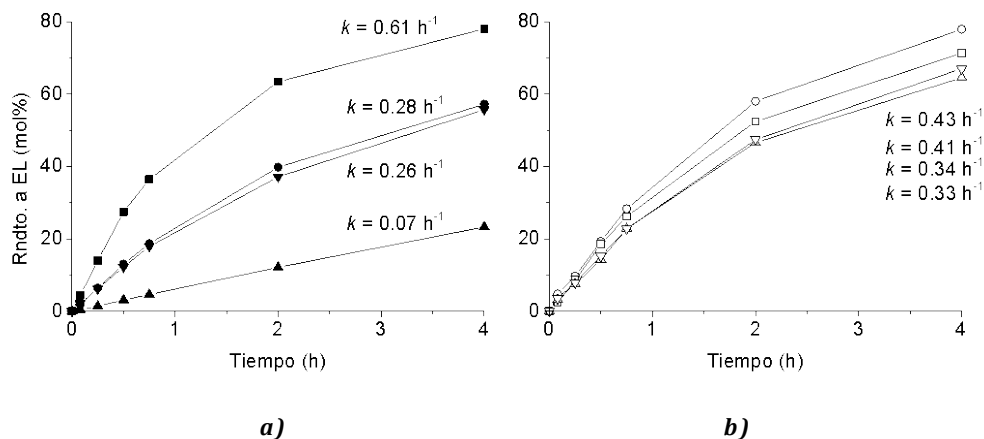


Figura 3. Rendimiento a levulinato de etilo (EL) obtenido con a) UiO-66, muestras B1 a B4 (de arriba abajo), y b) UiO-66-NH₂, muestras A1 a A4 (de arriba abajo). Para cada curva, se indica la constante de velocidad de pseudo-primer orden.

Los valores de las constantes cinéticas se calcularon usando los datos experimentales y considerando una ecuación de velocidad de pseudo primer orden, como se describe en detalle en las Fig. A12 y A13 del Anexo 2.2). Aunque no disponemos de una explicación completa acerca de la causa que genera estas grandes diferencias entre muestras preparadas siguiendo el mismo procedimiento de síntesis, creemos que el grado de hidratación de la sal de zirconio ZrCl₄ empleada en la síntesis del UiO-66 así como la humedad ambiental o el contenido de agua de los disolventes usados en la síntesis y lavados posteriores, pueden influir en la generación de SBUs con un grado variable de defectos que, como discutimos más adelante, afectan en gran medida a la actividad catalítica del material.

Es importante destacar que las diferencias observadas en la actividad catalítica no son atribuibles a una baja cristalinidad de las muestras, ya que en todos los casos se obtuvieron materiales altamente cristalinos (ver Fig. A3 del Anexo 1.2). Sin embargo, sí que se apreciaron diferencias significativas en el contenido de defectos de red que contenían estas muestras. Así, como ya apuntaron Lamberti y colaboradores,¹³ en los materiales tipo UiO-66 el contenido de ligando determinado a partir de los correspondientes termogramas resulta ser por lo general inferior al esperable a partir de la estequiometría del compuesto ideal, lo que indica la existencia de defectos asociados a deficiencia de ligando orgánico. Así, siguiendo el método propuesto por estos autores,¹³ pudimos determinar que la deficiencia de ligando variaba de una muestra a otra, desde el 2% hasta 13% en el caso de las muestras de UiO-66, y entre el 2% y el 8% en las muestras de UiO-66-NH₂. Teniendo en cuenta la estequiometría del sólido ideal, las deficiencias de ligando determinadas corresponden a relaciones ligando - agregado metálico entre 11.7 (para el material UiO-66-NH₂ menos defectivo) y 10.4 (para el material UiO-66 más defectivo), encontrándose por debajo del valor esperado de 12 para la estructura ideal. La Tabla 2 resume los datos obtenidos para cada muestra, incluyendo la constante cinética de velocidad y las correspondientes deficiencias de ligando (% *def*) y el número de coordinación promedio ($\overline{n.c.}$), calculado a partir de los termogramas correspondientes. Para cada muestra también se determinó el tamaño medio de cristal (d_c) a partir de micrografías TEM, pues este es otro parámetro que debe tenerse en cuenta al realizar la comparación entre varios catalizadores. En el Anexo 1.2 se detalla el procedimiento adoptado para la obtención de estos parámetros.

Tabla 2. % *def*, $\overline{c.n.}$ y d_c de las nueve muestras de UiO empleadas en la esterificación del ácido levulínico con etanol.

Material	Muestra	k (h^{-1})	% <i>def</i>	$\overline{c.n.}$	d_c (nm)
UiO-66	B1	0.61	13.2	10.42	120±5
	B2	0.28	7.2	11.14	65±5
	B3	0.26	4.8	11.42	200±10
	B4	0.06	2.5	11.70	95±5
UiO-66-NH ₂	A1	0.43	6.3	11.24	45±10
	A2	0.41	8	11.04	65±5
	A3	0.34	2.5	11.70	110±5
	A4	0.33	2.1	11.75	100±10
UiO-66-NO ₂	N1	0.07	0.4	11.95	95±5

Con el fin de obtener una mayor comprensión del origen de la actividad catalítica de los materiales tipo UiO-66 y su elevada variabilidad de una muestra a otra, intentamos analizar si existía alguna relación entre la actividad catalítica y el contenido de defectos o el tamaño de partícula de cada muestra. En primer lugar pudimos observar que no existía ninguna relación aparente entre el contenido de defectos y el tamaño de partícula de cada material (ver Fig. 4). Esto sugiere que la distribución de defectos de ligando entre la superficie interna y externa del sólido se produce de forma aleatoria. De lo contrario, si los defectos tuvieran una mayor tendencia a distribuirse, por ejemplo, en la superficie externa de las partículas, deberíamos observar una disminución gradual de estos

defectos al aumentar el tamaño de partícula; y al contrario si se situaran preferentemente en la superficie interna.

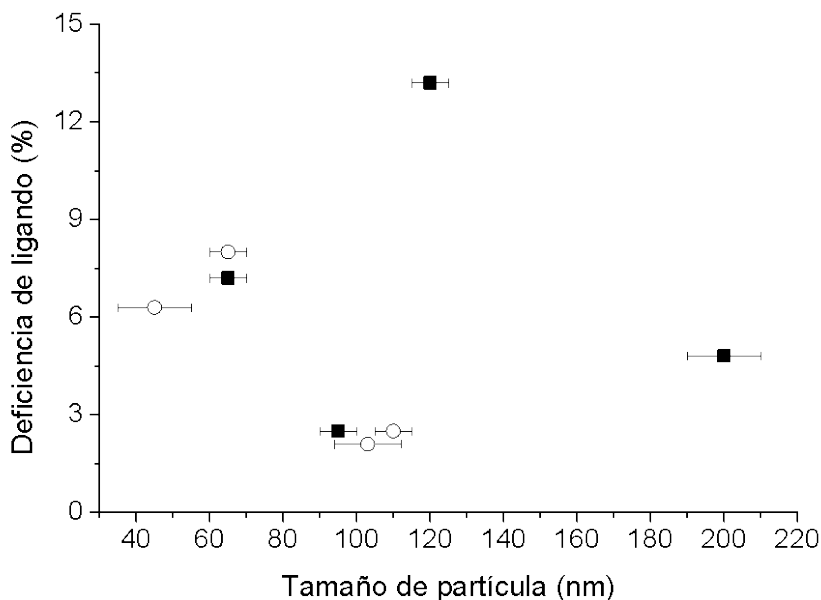


Figura 4. Dependencia de la deficiencia de ligando con el tamaño de partícula de los materiales UiO-66 (■), muestras B1 a B4 y UiO-66-NH₂ (○), muestras A1 a A4.

Sin embargo, sí que se aprecia una clara dependencia de la constante de velocidad de esterificación del LA (k) con la deficiencia de ligando en el UiO-66 y el UiO-66-NH₂, tal y como se muestra en la Fig. 5. En particular, los valores de k aumentan gradualmente en consonancia con la deficiencia de ligando, siguiendo una tendencia lineal. Además, el UiO-66-NH₂ parece ser menos sensible a la deficiencia de ligando del material, tal y como se deduce de la menor pendiente de la línea recta en la Fig. 5 con respecto al UiO-66.

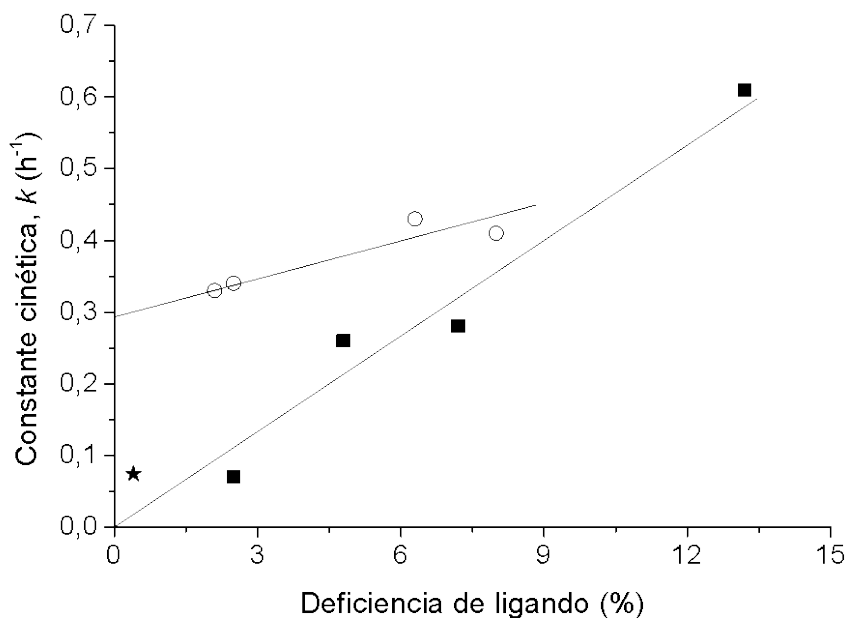


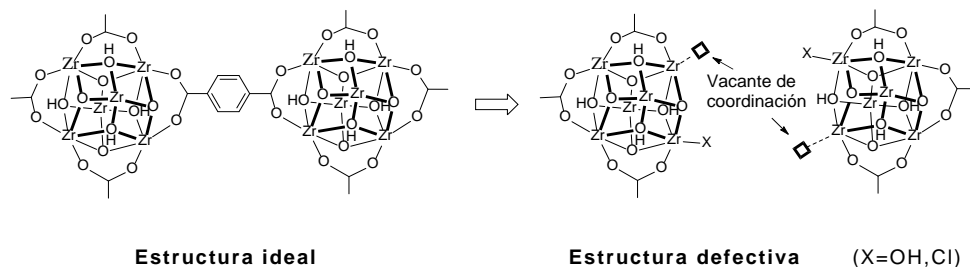
Figura 5. Dependencia de la constante de velocidad de esterificación de ácido levulínico (k) con la deficiencia de ligando de los materiales UiO-66 (■), muestras B1 a B4 y UiO-66-NH₂ (○), muestras A1 a A4. (*) Corresponde a una muestra de UiO-66-NO₂.

Con el fin de determinar si la tendencia lineal observada para el UiO-66 y UiO-66-NH₂ se mantenía también para otros materiales de la serie isoreticular, preparamos un material adicional, UiO-66-NO₂, siguiendo el mismo procedimiento sintético que el empleado para el UiO-66 y el UiO-66-NH₂ pero utilizando nitrotereftalato como ligando. Esta muestra de UiO-66-NO₂ presentó un contenido muy bajo de defectos, con una deficiencia de ligando de un 0,4%, correspondiente a una relación ligando-agregado metálico de 11,9, muy cercano al valor ideal de 12. La actividad medida para la esterificación de LA utilizando este material como catalizador fue muy baja, siguiendo la tendencia general encontrada para

los otros materiales isoreticulares (símbolo * en la Figura 5). Todos nuestros intentos de preparar muestras de UiO-66-NO₂ con un contenido variable de defectos produjeron siempre materiales con deficiencias de ligando muy bajas, haciendo por tanto difícil confirmar si la dependencia de la constante cinética con la concentración de defectos obedece también una tendencia lineal, como en el caso del UiO-66 y el UiO-66-NH₂, ya que sólo disponemos de un punto en el gráfico de la Fig. 5. En cualquier caso, la baja actividad catalítica en consonancia con el bajo contenido de defectos del material coincide con la hipótesis de que debe existir una relación directa entre los centros catalíticamente activos y los defectos presentes en los materiales tipo UiO-66.

Dada esta aparente dependencia entre el contenido de defectos de las muestras y su actividad catalítica, decidimos reexaminar los datos proporcionados en la Tabla 1. Como se comentó anteriormente, cuando se calcularon los valores de *TOFs* se tuvo en cuenta el contenido total de zirconio del catalizador, con lo que los *TOFs* obtenidos fueron 31 y 29h⁻¹ para los materiales UiO-66 y UiO-66-NH₂ más activos (es decir, muestras B1 y A1, respectivamente). Sin embargo, la dependencia de la actividad catalítica con el contenido de defectos de cada muestra parece sugerir que no todos los átomos de Zr participan en la reacción, sino que los verdaderos centros activos del sólido son aquellos asociados a posiciones defectivas. Así, si consideramos únicamente los Zr asociados a deficiencias de ligando como centros activos para la reacción de esterificación, los valores de *TOF* se deberían recalculer teniendo en cuenta que en la estructura del MOF, cada ligando tereftalato (o aminotereftalato) se encuentra conectado a 4 iones de Zr. Si en la red cristalina del sólido falta una molécula de ligando, dos de los cuatro iones

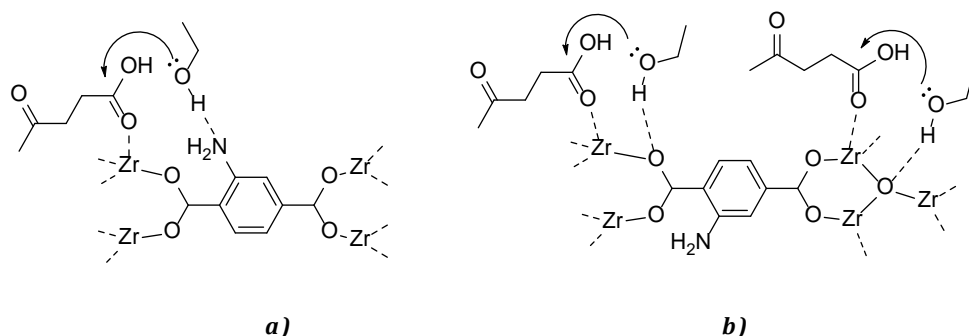
de Zr deben estar saturados con aniones (OH^- , Cl^-) para preservar la electroneutralidad del material,^{14,15} dejando dos centros coordinativamente insaturados por molécula de ligando ausente. Por tanto, una estructura plausible para los defectos asociados a deficiencias de ligando sería la mostrada en el Esquema 2.



Esquema 2. Posible estructura de los defectos asociados a deficiencias de ligando.

Por consiguiente, si consideramos que los centros activos son solo los iones Zr^{4+} con insaturación coordinativa creados por la deficiencia de ligando y que se crean dos de estos centros por molécula de ligando ausente, el *TOF* recalculado para la muestra más activa de UiO-66 (con deficiencias de ligando del 13.2% y el doble de centros coordinativamente insaturados) sería 117h^{-1} . Este valor se encuentra muy próximo al obtenido empleando *p*-TSA: 120h^{-1} (ver entrada 2 en Tabla 1). Para el UiO-66- NH_2 , con un 6.3% de defectos de ligando, el *TOF* calculado es considerablemente mayor: 230h^{-1} . Este resultado está de acuerdo con la observación de que las muestras de UiO-66- NH_2 son algo más activas que las de UiO-66 con la misma deficiencia de ligando. Esto puede atribuirse a una acción cooperativa entre los centros de Zr y los grupos amino (esquema 3a) o los átomos de oxígeno, ya sean los $\mu_3\text{-O}$ de las caras

triangulares o los oxígenos carboxilato (esquema 3b), dando lugar a un catalizador bifuncional ácido-base capaz de ejercer una activación dual del ácido y del alcohol, tal y como se ha propuesto en el capítulo anterior para la esterificación de ácidos grasos (ver Esquema 2 del capítulo 2). La hipótesis del mecanismo de activación dual se basa en la mayor estabilización del estado de transición al participar dos centros activos adyacentes: por un lado el ácido levulínico se adsorbería en los centros de Zr ácidos, incrementando el carácter electrófilo del átomo de carbono carboxílico y por otro lado, los grupos $-NH_2$ o los átomos de oxígeno de la SBU podrían formar aductos con el alcohol mediante enlace de hidrógeno, incrementando el carácter nucleófilo del átomo de O del alcohol.



Esquema 3. Posibles vías de activación de los reactivos en el UiO-66-NH₂ mediante pares ácido-base.

De acuerdo con los datos mostrados en la Fig. 5, hay otras diferencias importantes entre el UiO-66 y el UiO-66-NH₂ que se pueden resumir de la siguiente forma:

i) la tendencia lineal observada para el UiO-66 pasa a través del origen; es decir, la actividad catalítica de una muestra de UiO-66 ideal libre de defectos asociados a deficiencias de ligando debe ser despreciable. Sin

embargo, este no es el caso del UiO-66-NH₂, para el que se observa una ordenada en el origen positiva en el gráfico.

ii) la extrapolación de los datos que se muestran en la Fig. 5 parece indicar que a partir de una cierta cantidad de defectos, la actividad del UiO-66 debería ser la misma, o incluso mayor, que la del UiO-66-NH₂. En otras palabras, la sinergia observada en las muestras de UiO-66-NH₂ con un bajo contenido de defectos parece desvanecerse cuando el contenido de defectos aumenta por encima de un cierto nivel.

iii) el UiO-66-NH₂ parece ser menos sensible a la deficiencia de ligando del material, como se deduce de la menor pendiente de la línea recta marcada en la Figura 5 con respecto al UiO-66.

Con el fin de entender mejor el mecanismo de activación dual propuesto para el UiO-66-NH₂ como causa de su mayor actividad con respecto al UiO-66 (o al propio *p*-TSA), llevamos a cabo una serie de experimentos adicionales. En primer lugar estudiamos el posible papel de los grupos -NH₂ por sí solos en la actividad catalítica, considerando como moléculas modelo la anilina y el aminotereftalato de dimetilo (DMTA), como ya hicimos cuando estudiamos la reacción de condensación de Knoevenagel catalizada por el IRMOF-3 (ver capítulo 1). Como era de esperar a la luz de la baja fortaleza básica de los grupos amino, al llevar a cabo la reacción de esterificación en presencia de anilina o aminotereftalato de dimetilo (DMATA), la cantidad de levulinato de etilo formado fue prácticamente la misma que en el experimento del blanco (ver Figura A14 en los Anexos).

Por otra parte, quisimos también determinar si era posible disponer de un sistema de activación dual análogo al propuesto para el UiO-66-NH₂ mediante la combinación del UiO-66 (que aportaría los centros ácidos

asociados a los iones Zr^{4+} en posiciones defectivas) con una base soluble con grupos amino. Así, cuando usamos el UiO-66 y un equivalente de la amina como catalizador, no observamos ninguna sinergia entre los centros de Zr ácidos del UiO-66 y la base soluble, de tal forma que en el caso del DMATA, el rendimiento a EL obtenido fue prácticamente el mismo que con el UiO-66, mientras que en el caso de la anilina, el rendimiento fue claramente menor, prácticamente idéntico al experimento blanco (ver Fig A14a en el Anexo 2.2).

Estos experimentos descartan que las aminas solubles con basicidad similar a la de los grupos amino presentes en el UiO-66-NH₂ sean capaces de llevar a cabo un mecanismo de catálisis básica o de activación dual, sino que, por el contrario, estos grupos amino de la base soluble podrían incluso (como en el caso de la anilina) neutralizar en parte los centros ácidos del UiO-66, reduciendo por tanto la cantidad de centros disponibles para catalizar la reacción de esterificación. Sin embargo, esta neutralización no puede tener lugar en el caso del UiO-66-NH₂, en el cual los grupos amino no son móviles, sino que se encuentran fijos en las paredes del MOF como una parte integral de la estructura. De hecho, esta es una de las ventajas reconocidas de trabajar con sistemas multifuncionales sólidos (como contrapartida al uso conjunto de dos o más catalizadores en disolución), que nos permiten combinar centros activos de distinta naturaleza sin que interfieran entre sí, incluso cuando se trata de centros incompatibles, como en el presente caso de ácidos y bases. En el caso del UiO-66-NH₂, disponemos de un material bifuncional en el que dos tipos de centros catalíticos (Zr^{4+} con insaturación coordinativa y grupos -NH₂), en principio incompatibles entre sí, se encuentran simultáneamente en la misma partícula sin que se anulen mutuamente. Pero además, estos

centros deberían encontrarse a la distancia ideal para que pueda llevarse a cabo la activación de los dos reactivos simultáneamente y de forma efectiva. La importancia de este hecho se pone de manifiesto claramente realizando un experimento adicional en el que combinamos el UiO-66 con otro sólido que contenía grupos amino; en particular se empleó sílice funcionalizada con grupos aminopropilo y quitosán. En este caso no es posible que se produzca la neutralización de los centros ácidos del UiO-66, ya que los grupos amino se encuentran en partículas de sólido distintas. Sin embargo, en este caso tampoco se consiguió un rendimiento de EL elevado (ver Fig.A15 en los Anexos), lo que demuestra que es necesario que los dos tipos de centro se encuentren próximos entre sí para dar lugar a un efecto sinérgico, lo que sí ocurre en el UiO-66-NH₂. En definitiva, el comportamiento del UiO-66-NH₂ como catalizador bifuncional ácido-base podría explicar el mayor valor del TOF obtenido (230h⁻¹) con respecto al catalizador (monofuncional) *p*-TSA (120h⁻¹) ó UiO-66 (117h⁻¹).

Como ya hemos mencionado (ver esquema 3b), además de los grupos -NH₂ (presentes sólo en el UiO-66-NH₂) los átomos de oxígeno de los carboxilatos o los μ_3 -O de las cara triangulares de las SBUs (que están presentes tanto en el UiO-66 como en el UiO-66-NH₂) también podrían llevar a cabo una activación dual como la que proponemos. De ser así, este tipo de mecanismo sinérgico sería posible en ambos materiales. En este caso la razón por la que el UiO-66-NH₂ es más activo que el UiO-66 sería el carácter activante de los grupos amino, lo que aumentaría la densidad electrónica sobre los átomos de oxígeno y, por tanto, su fortaleza básica.

Otro parámetro que en principio podría afectar a la velocidad de esterificación es el tamaño de partícula del catalizador, ya que la cantidad de centros activos externos disminuye con el aumento del tamaño de partícula. Con el fin de investigar la posible influencia de este parámetro en la velocidad de reacción observada, para cada una de las 8 muestras estudiadas se determinó el tamaño de partícula promedio a partir de las correspondientes imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM), como se muestra en la Fig. A7 del Anexo 1.2). En la Fig. 6, se observa que la dependencia de la actividad catalítica con el tamaño de partícula es diferente para el UiO-66 y para el UiO-66-NH₂.

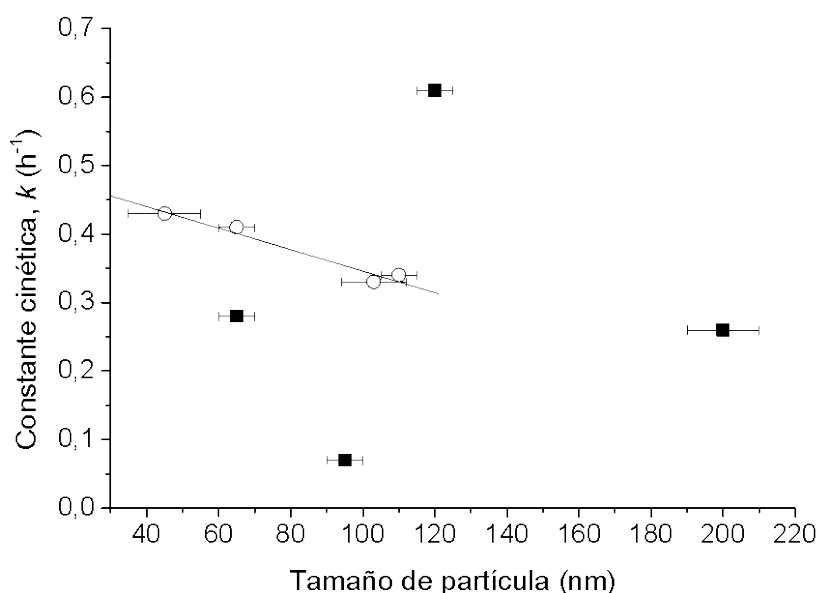


Figura 6. Dependencia de la constante de velocidad de esterificación de ácido levulínico (k) con el tamaño de partícula de los materiales UiO-66 (■), muestras B1 a B4 y UiO-66-NH₂ (○), muestras A1 a A4.

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

En el caso del UiO-66, la velocidad de esterificación del LA es independiente del tamaño de partícula del catalizador, lo que indica que la velocidad de reacción no está controlada por difusión bajo las condiciones experimentales empleadas. Por tanto, es de suponer que todos los defectos cristalinos asociados a deficiencia de ligando, tanto los ubicados en la superficie externa como en la interna, participan en la reacción. De hecho, teniendo en cuenta las dimensiones del ácido levulínico con respecto a las de las ventanas triangulares que dan acceso a la superficie interna del UiO-66, es de esperar que tanto la molécula de LA como de EL puedan difundir libremente hacia el interior del sistema de poros del MOF y alcanzar tanto los centros activos internos como los externos. Sin embargo, en el caso del UiO-66-NH₂, la presencia de grupos amino reduce aun más la apertura de poro libre, dificultando en cierta medida la difusión del LA hacia el interior de los poros, lo que resulta en una ligera disminución de la constante de velocidad al aumentar el tamaño de partícula. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que la falta de correlación entre el tamaño de partícula y el contenido de defectos en las muestras preparadas dificulta que pueda evaluarse independientemente el efecto de cada una de estas propiedades por separado, por lo que no se puede descartar que ambos parámetros afecten simultáneamente y en diferente medida a la velocidad de reacción, tanto en el UiO-66 como en el UiO-66-NH₂.

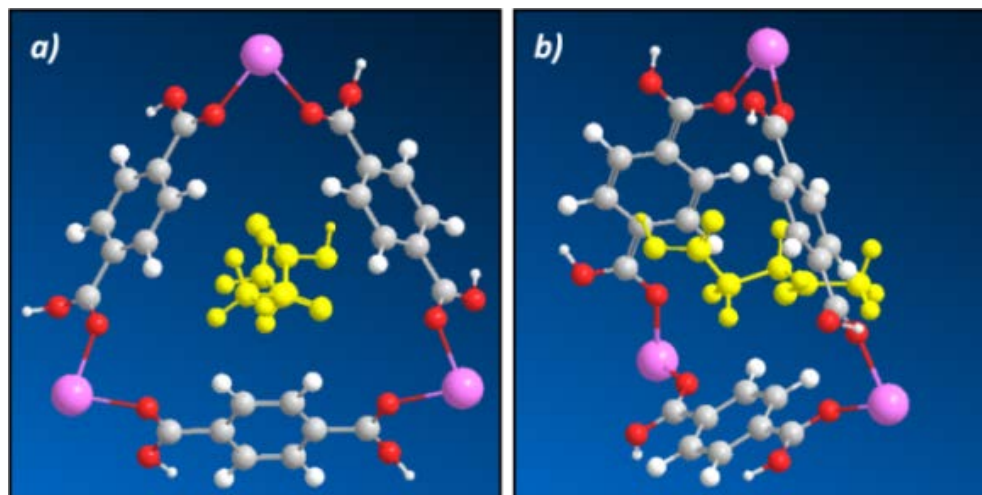


Figura 7. Dimensiones del ácido levulínico relativas a la apertura de poro del UiO-66. La figura muestra la molécula de LA (en amarillo) situada en el centro de las ventanas triangulares del MOF de Zr: vista frontal (a) y lateral (b). Todos los átomos del MOF se han fijado en las posiciones cristalográficas y la molécula de LA se ha optimizado con un campo de fuerza MM2 usando el programa Chem & Bio 3D Pro 12.0.

Producción de alquil levulinatos de cadena más larga

Las aplicaciones del levulinato de *n*-butilo (BL) incluyen el uso como aditivo en combustibles, plastificante, disolvente y en fragancias¹⁷, por lo que su interés industrial como derivado de la biomasa es evidente. Por tanto, consideramos interesante estudiar si los MOFs de Zr tipo UiO-66 eran capaces de actuar como catalizadores ácidos para la obtención de BL a partir de LA mediante una reacción de esterificación con *n*-butanol (*n*-BuOH).

Efectivamente, los resultados obtenidos para la esterificación de LA con *n*-BuOH a 120°C empleando los MOFs de Zr como catalizadores (Tabla 3, entradas 2 y 4) mostraron que el BL se forma cuantitativamente tras 3h como único producto de reacción, mientras que en las mismas condiciones sólo se obtiene un 46% de rendimiento a BL en ausencia de catalizador. Como ya vimos anteriormente para la producción de EL, los MOFs de Zr permanecieron intactos tras la reacción, y pudimos reutilizarlos sin pérdida notable de actividad catalítica durante al menos tres ciclos de reacción (entradas 3 y 5).

Por lo que respecta a la comparación de la actividad catalítica de los MOFs y la de otros catalizadores sólidos ácidos, por una parte los MOFs de Zr fueron más activos que las zeolitas (entradas 6-9), como ya se vió para la reacción de esterificación con etanol, mientras que resultaron ser prácticamente tan activos como los heteropoliácidos tipo Keggin soportados en montmorillonita K10 (entrada 11). El TOF calculado para la esterificación de LA con *n*-BuOH empleando *p*-TSA (entrada 1) fue prácticamente igual que el del UiO-66 cuando se consideran sólo los defectos (entrada 4) e inferior al del UiO-66-NH₂ (entrada 2), lo que refuerza nuestra hipótesis anterior sobre la posibilidad de un mecanismo de activación dual.

Tabla 3. Esterificación de ácido levulínico (LA) con *n*-butanol^a

	Catalizador	BuOH:LA	Rndto. a BL (mol%)	TOF ^b / Product. ^c (h ⁻¹)	Ref.
1	<i>p</i> -TSA ^d	6:1	89/99 (0.5h/2h)	399/212	
2	UiO-66-NH ₂	6:1	91/99 (2h/5h)	72(571)/11	
3	UiO-66-NH ₂ (3 ^o uso)	6:1	88/99 (4h/6h)	53(421)/9	
4	UiO-66	6:1	95/99 (2h/5h)	106(401)/11	
5	UiO-66 (3 ^o uso)	6:1	96/99 (4h/6h)	59(223)/9	
6	H-BEA (Si/Al=12.5)	7:1	82 (4h)	7/15	16
7	H-MOR (Si/Al=10)	7:1	30 (4h)	-/4	“
8	H-Y (Si/Al=2.5)	7:1	32 (4h)	-/1	“
9	H-ZSM-5 (Si/Al=15)	7:1	31 (4h)	-/6	“
10	Micro/meso-HZSM-5	8:1	94 (4h)		10
11	HPA/K10	6:1	97 (4h)	-/205	17

^aCarga de catalizador: 1.8 mo% Zr con respecto al LA. Datos del UiO-66 y UiO-66-NH₂ correspondientes a las muestras B1 y A1, respectivamente (ver texto para más detalles). ^bTOFs calculados teniendo en cuenta el contenido total de Zr (o de H⁺ en el caso del *p*-TSA). Entre paréntesis se proporcionan los TOFs recalculados considerando que solo los Zr asociados a defectos catalizan la reacción. ^cProductividad del catalizador, como moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción. ^dSe emplearon 0.8 mol% H⁺.

Finalmente, se analizó la posibilidad de usar los MOFs de Zr como catalizadores para la formación de otros compuestos de interés derivados del LA. Así, los ésteres del ácido levulínico con alcoholes alifáticos monohídricos de entre 10 y 20 átomos de carbono se emplean como plastificantes en composiciones derivadas de celulosa, como lacas para proteger el metal y la madera, en revestimiento de tejidos, composiciones de plásticos y como plastificantes.¹⁸ Además se emplean como alternativa al uso de compuestos orgánicos volátiles y exhiben una actividad coalescente mayor que la de los ésteres del glicerol.¹⁹ Por tanto, como sustratos para esta reacción, decidimos estudiar la formación de este tipo de compuestos usando varios alcoholes grasos saturados: 1-dodecanol (C12-OH) y 1-hexadecanol (C16-OH), e insaturados: *cis*-9-octadecan-1-ol (C18:1-OH), que al igual que el LA también pueden obtenerse a partir de biomasa. A modo de ejemplo de la aplicabilidad de los MOFs de Zr como catalizadores sólidos ácidos para esta reacción, presentaremos los resultados obtenidos usando el UiO-66.

La reacción de cantidades equimolares de LA con C12-OH en ausencia de catalizador produjo un 36% del éster correspondiente tras 20h de reacción a 80°C, mientras que este valor aumentó hasta el 90% cuando se empleó el UiO-66 (muestra B1) como catalizador bajo las mismas condiciones de reacción (ver Fig. 8 y Tabla 4, entradas 1 y 2). La cantidad de catalizador empleada en este caso fue de un 9 %mol Zr respecto al LA.

Debido a que las grandes dimensiones de los alcoholes grasos limitan su difusión hasta los centros activos localizados en el interior del MOF, es de esperar que sólo los centros activos de la superficie externa de las partículas participen en la reacción. Esta pérdida progresiva de

actividad catalítica se hace evidente en la esterificación del LA con alcoholes grasos de mayor tamaño (C16-OH y C18:1-OH), para los que es de esperar una mayor aglomeración y adsorción sobre la superficie del catalizador sólido, con su consiguiente desactivación. Al igual que ya vimos en la esterificación de ácidos grasos con EtOH y MeOH, cuando la longitud de la cadena aumenta se intensifican las interacciones intermoleculares, por lo que cuanto mayor es la cadena hidrocarbonada, peor nucleófilo es el alcohol, tal y como se vió en el caso de emplear EtOH en lugar de MeOH. Cuando el grado de insaturación aumenta, el alcohol graso o la cera (éster de cadena larga) correspondiente se adsorbe más fuertemente en la superficie del sólido, lo que causa la desactivación progresiva y reversible del catalizador.

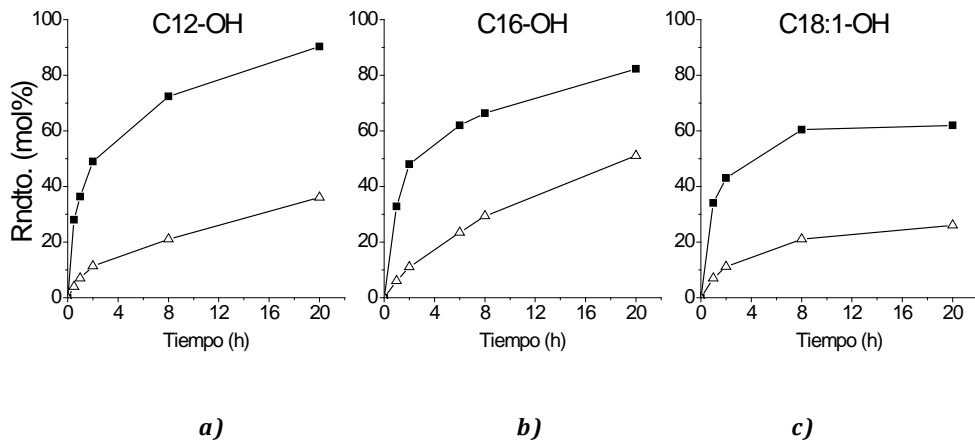


Figura 8. Esterificación del ácido levulínico con alcoholes grasos sin catalizador (—Δ—) o en presencia de UiO-66 (—■—). a) C12-OH, b) C16-OH y c) C18:1-OH.

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

La baja actividad en la esterificación con alcoholes de cadena larga se puede mejorar mediante el incremento de la temperatura de reacción o el empleo de un exceso de alcohol. Así, cuando la temperatura de reacción se aumentó a 100°C y se emplearon 1.5 equivalentes de alcohol, se alcanzó un 87% de rendimiento al éster empleando el C18:1-OH tras 20h de reacción. Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción, el rendimiento obtenido en ausencia de catalizador también aumentó (63% de rendimiento tras 20h), por lo que el papel del UiO-66 como catalizador se minimiza al aumentar la temperatura de reacción.

En resumen, el beneficio de emplear el UiO-66 se hace más evidente para el C12-OH que para los otros alcoholes donde la presencia de UiO-66 permite una menor temperatura de operación y el uso de cantidades estequiométricas de alcohol. El empleo de cantidades estequiométricas del alcohol es muy conveniente desde el punto de vista ambiental y para la economía del proceso, ya que evita etapas posteriores de separación y purificación de los productos. Por ejemplo, el empleo del UiO-66 como catalizador con 1 equivalente de alcohol a 80°C produce tras 4h el mismo rendimiento a levulinato (60%) que el experimento en ausencia de catalizador tras 20h a 100°C y con 1.5 equivalentes de alcohol. Además, el empleo de un catalizador sólido para esta reacción permite la recuperación del catalizador para su reuso sin pérdida significativa de cristalinidad o actividad catalítica (ver Tabla 4, entradas 3, 7 y 10).

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

Tabla 4. Resumen de los resultados catalíticos obtenidos para la esterificación de ácido levulínico (LA) con varios alcoholes grasos empleando el UiO-66.

	Catalizador	Alcohol	Rndto. al éster (mol%)	TOF ^b (h ⁻¹)
1	Blanco	C12-OH	21/36 (8h/20h)	-
2	UiO-66		72/90 (8h/20h)	4 (15) ^c
3	UiO-66 (3 ^o uso)		81 (20h)	n.d.
4	H-ZSM-5 (Si/Al=15)		93 (20 h)	
5	Blanco	C16-OH	29/51 (8h/20h)	-
6	UiO-66		66/82 (8h/20h)	4 (14) ^c
7	UiO-66 (3 ^o uso)		78 (20h)	n.d.
8	Blanco	C18:1-OH	21/26 (8h/20h)	-
9	UiO-66		60/62 (8h/20h)	4 (14) ^c
10	UiO-66 (3 ^o uso)		59 (20h)	n.d.

^aCarga de catalizador: 9 mo% Zr con respecto al LA. La relación molar Alcohol:LA y la temperatura empleada fueron 1:1 y 80°C. Los datos para el UiO-66 corresponden al batch B1 (ver texto para más detalles). ^bActividad del catalizador expresada mediante el TOF, como moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado en los instantes iniciales de reacción. ^cTOFs recalculados considerando que solo los iones Zr asociados a defectos catalizan la reacción.

Conclusiones

En este capítulo hemos demostrado en primer lugar que los MOFs de Zr, UiO-66 y UiO-66-NH₂, son catalizadores activos, estables y reusables para la esterificación de ácido levulínico con varios alcoholes (etanol, *n*-butanol y alcoholes monohídricos de cadena larga procedentes de la biomasa) para la producción de los correspondientes ésteres. Sin embargo, se ha observado que existe una gran variabilidad en la actividad catalítica de estos materiales de una preparación a otra, lo que se ha podido correlacionar con la concentración (en cada muestra) de defectos asociados a vacantes de ligando en la red. Especialmente en el caso del UiO-66 (y en menor medida en el UiO-66-NH₂), la variación de los parámetros de síntesis de una preparación a otra puede dar lugar a casos extremos en los que dos materiales preparados siguiendo en principio el mismo procedimiento de síntesis, presenten actividades catalíticas que difieran en casi un orden de magnitud para la esterificación de ácido levulínico con EtOH. Aunque todavía no tenemos una explicación clara del mecanismo de formación de estos defectos y de cómo puede controlarse su concentración, pensamos que el grado de hidratación de los precursores o el contenido de agua de los disolventes usados en la síntesis y lavados posteriores del material, pueden jugar un papel importante en la generación de este tipo de defectos.

Referencias

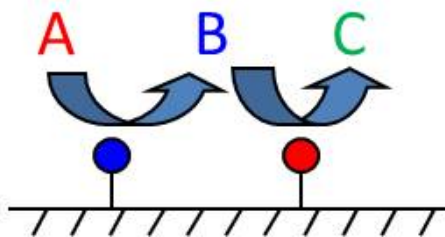
1. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A., *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2411-2502.
2. Zhang, J.; Wu, S.; Li, B.; Zhang, H., *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1230-1237.
3. Kuwahara, Y.; Fujitani, T.; Yamashita, H., *Catalysis Today* **2014**, *237*, 18-28.
4. Antunes, M.M.; Lima, S.; Neves, P.; Magalhães, A.L.; Fazio, E.; Neri, F.; Pereira, M.T.; Silva, A.F.; Silva, C.M.; Rocha, S.M.; Pillinger, M.; Urakawa, A.; Valente, A.A., *Applied Catalysis B: Environmental* **2016**, *182*, 485-503.
5. Hayes, D.J., *Catalysis Today* **2009**, *145*, 138-151.
6. Fernandes, D.R.; Rocha, A.S.; Mai, E.F.; Mota, C.J.A.; Teixeira da Silva, V., *Applied Catalysis A. General* **2012**, *425-426*, 199-204.
7. Nandiwale, K.Y.; Bokade, V.V., *Chemical Engineering & Technology* **2015**, *38*, 246-252.
8. Bart, H.J.; Reidetschlager, J.; Dchatka, K.; Lehmann, A., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1994**, *33*, 21-25.
9. Zatta, L.; Ramos, L.P.; Wypych, F., *Applied Clay Science* **2013**, *80-81*, 236-244.
10. Nandiwale, K.Y.; Bokade, V.V., *Environmental Progress & Sustainable Energy* **2015**, *34*, 795-801.
11. Nandiwale, K.Y.; Sonar, S.K.; Niphadkar, P.S.; Joshi, P.N.; Deshpande, S.S.; Patil, V.S.; Bokade, V.V., *Applied Catalysis A. General* **2013**, *460-461*, 90-98.
12. Kandiah, M.; Nilsen, M.H.; Usseglio, S.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Tilset, M.; Larabi, C.; Quadrelli, E.A.; Bonino, F.; Lillerud, K.P.; *Chemistry of Materials* **2010**, *22*, 6632-6640.

Capítulo 3: Transformación del ácido levulínico en compuestos de interés

13. Valenzano, L.; Civaleri, B.; Chavan, S.; Bordiga, S.; Nilsen, M. H.; Jakobsen, S.; Lillerud, K. P.; Lamberti, C., *Chemistry of Materials* **2011**, 23 (7), 1700-1718.
14. Shearer, G.C.; Chavan, S.; Ethiraj, J.; Vitillo, J.G; Svelle, S.; Olsbye, U.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K.P., *Topics in Catalysis* **2013**, 56, 770–782
15. Shearer, G.C.; Forselv, S.; Chavan, S.; Bordiga, S.; Mathisen, K.; Bjørgen, M.; Svelle, S.; Lillerud, K.P., *Chemistry of Materials* **2014**, 26, 4068–4071.
16. Maheria, K.C.; Kozinski, J., Dalai, A., *Catalysis Letters* **2013**, 143, 1220-1225.
17. Dharne, S.; Bokade, V.V., *Journal of Natural Gas Chemistry* **2011**, 20, 18-24.
18. Lawson, W.E.; Salzberg, P.L., US2008720, **1935**.
19. Kuo, T.; Hall, P., US8383710, **2013**.

BLOQUE B:

REACCIONES MULTIETAPA



CAPÍTULO 4:

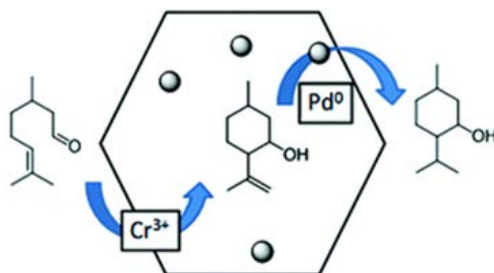
CICLACIÓN DEL CITRONELAL Y SÍNTESIS DE MENTOL (*)

(*)Los resultados discutidos en este capítulo se recogen en parte en el artículo: F. G. Cirujano, F. X. Llabrés i Xamena, A. Corma, *Dalton Transactions* **2012**, 41, 4249-4254.

El (-)-mentol es un compuesto extensamente utilizado como aroma y en la industria farmacéutica. Su síntesis normalmente se lleva a cabo industrialmente mediante procesos multietapa, como los procesos Haarmann y Reimer partiendo de timol, o el proceso Takasago partiendo de mirceno.^{1,2} Sin embargo, una ruta alternativa consiste en la transformación secuencial del (R)-citronelal a (-)-isopulegol seguida de la hidrogenación del doble enlace terminal del isopulegol en un solo recipiente de reacción (proceso “*one-pot*”). Como ya discutimos en el capítulo de introducción, los procesos con múltiples etapas en los que hay que separar catalizadores y subproductos son menos atractivos que los que son capaces de realizar ambas etapas en el mismo reactor (“*one-pot*”) y empleando el mismo catalizador. En uno de los escasos precedentes sobre catalizadores bifuncionales basados en MOFs que existían en el momento de iniciar este estudio, Pan y colaboradores³ habían descrito el uso de un material basado en nanopartículas de Pd alojadas en el interior de los poros del MOF de cromo MIL-101 como catalizador ácido/hidrogenante con el que llevaron a cabo la síntesis en “*one-pot*” de metil isobutil cetona a partir de acetona e H₂, mediante las reacciones en cascada de condensación aldólica e hidrogenación. Análogamente, en el caso particular de la síntesis de mentol a partir de citronelal, para poder llevar a cabo la transformación secuencial usando un sólo catalizador será necesario que éste contenga también de forma simultánea centros ácidos capaces de catalizar la primera etapa de ciclación a isopulegol y de centros hidrogenantes para catalizar la segunda etapa. Para ello, Jacobs y colaboradores propusieron el uso de nanopartículas metálicas (Ru, Pd, Pt, Rh e Ir) soportadas en zeolitas en forma protónica (H-BEA).⁴ Los mejores

resultados se obtuvieron usando el catalizador bifuncional Ir/H-Beta. Estos autores estudiaron la reacción en “one-pot” y en dos etapas: primero, la ciclación de citronelal a isopulegol se llevó a cabo en atmósfera de N_2 , tras lo cual se añadió H_2 para la etapa de hidrogenación. Operando de este modo obtuvieron conversión completa del citronelal tras 30h, con un 95% de selectividad a mentoles, de los que un 75% era el deseado (-)-mentol. En cambio, cuando la reacción se llevó a cabo en una sola etapa (introduciendo H_2 desde el principio), el tiempo de reacción necesario para obtener conversión completa de citronelal fue más corto (16h), pero la selectividad final a mentoles fue menor debido a la formación de citronelol y 3,7-dimetil-octanol.⁴ Posteriormente otros autores describieron el uso de zeolitas impregnadas con Pt (Pt/H-BEA)⁵ así como Pd-heteropoliácidos⁶ para la síntesis en dos etapas de mentol a partir de citronelal, o incluso en tres etapas partiendo del citral.⁷

En el presente capítulo se muestra el uso de un catalizador bifuncional hidrogenante/ácido basado en el material metal-orgánico MIL-101 conteniendo nanopartículas de Pd que de ahora en adelante denominaremos Pd@MIL-101. En este material compuesto, el MOF usado como soporte no sólo actúa de medio de alta área para dispersar las nanopartículas metálicas, sino que también participa activamente en el proceso catalítico aportando iones Cr^{3+} con insaturación coordinativa y propiedades ácidas.⁸ De forma gráfica, el proceso catalítico propuesto usando el material compuesto Pd@MIL-101 sería el mostrado en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis “one-pot” del mentol a partir del citronelal en dos etapas mediante el uso de un catalizador bifuncional que contiene centros de cromo ácidos para la ciclación del citronelal a isopulegol y nanopartículas de paladio para la hidrogenación del isopulegol a mentol.

Para el desarrollo del catalizador bifuncional basado en MOF, elegimos el material MIL-101 por su gran estabilidad y elevadas dimensiones de poro (~ 1.5 nm), significativamente mayores a las de los materiales tipo UiO-66 (~ 0.6 nm) usados en los capítulos anteriores. De hecho, el área superficial del material metal-orgánico MIL-101 presenta una superficie específica según el método *Brunauer–Emmett–Teller* (BET) de $2350 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, mucho mayor que la del UiO-66 defectivo empleado en los dos capítulos anteriores ($920 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$), por lo que se incrementa enormemente la cantidad de nanopartículas de metal con actividad hidrogenante que puedan formarse en el interior de las cavidades del MIL-101 respecto al UiO-66, para un mismo método de síntesis, tal y como se muestra al comparar las isotermas de adsorción de ambos materiales (Fig. 1). Por consiguiente, el MIL-101 de cromo (Cr-MIL-101) es una buena matriz para las nanopartículas de paladio, generadas mediante una simple impregnación con una disolución acuosa y posterior reducción con hidrógeno, como se describe en detalle en el Anexo 1.3.

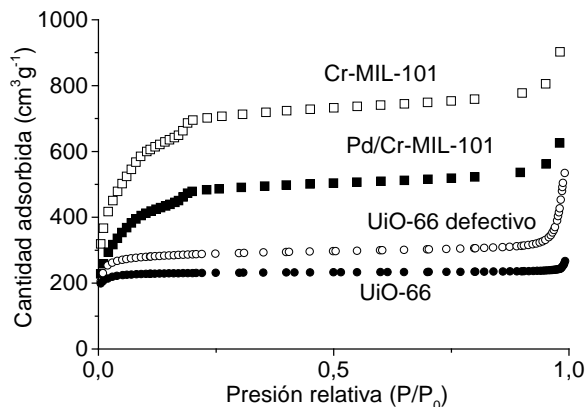
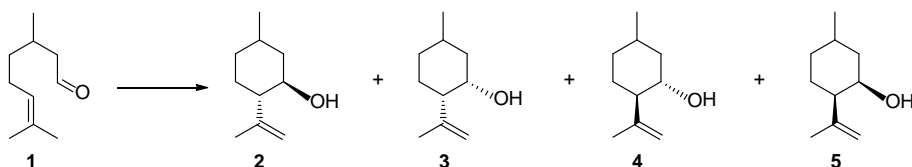


Figura 1. *Isotermas de adsorción de N₂ para distintos materiales metal-orgánicos empleados en esta tesis: Cr-MIL-101, Pd/Cr-MIL-101, UiO-66 (13% deficiencia de ligando) y UiO-66 (2% deficiencia de ligando), de mayor a menor área específica.*

Ciclación de citronelal a isopulegol

La producción de (-)-isopulegol a partir de (+)-citronelal se lleva a cabo industrialmente empleando un catalizador ácido como el ZnBr₂ o el tris(2,6-diarilfeniloxi)aluminio⁹ en un proceso de catálisis homogénea, mediante el que se alcanzan rendimientos superiores al 90%. El reactivo de partida (±)-citronelal tiene dos carbonos proquirales que tras su isomerización mediante una reacción de ciclación intramolecular tipo carbonil-eno da lugar a cuatro diastereoisómeros diferentes: (±)-isopulegol (**2**), (±)-neo-isopulegol (**3**), (±)-iso-isopulegol (**4**) y (±)-neoiso-isopulegol (**5**). Al conjunto de los cuatro diastereoisómeros los llamaremos genéricamente isopulegoles, siendo el isómero neoiso-isopulegol el más inestable termodinámicamente y el isopulegol el que se desea obtener en mayor

proporción, ya que a partir de éste se obtendrá por hidrogenación del enlace terminal el producto deseado (-)-mentol. En el esquema 2 se muestra la primera etapa del proceso en dos etapas para la obtención de mentol a partir de citronelal.



Esquema 2. La reacción entre el doble enlace y el carbonilo del citronelal (reacción carbonil-eno) da lugar a cuatro diastereoisómeros.

Con el fin de evitar el empleo de catalizadores homogéneos (por los problemas descritos en los capítulos anteriores) se han propuesto multitud de sistemas catalíticos heterogéneos capaces de llevar a cabo esta primera etapa. El interés industrial en esta reacción tipo carbonil-eno ha dado lugar a un conocimiento general de las características de los centros catalíticos presentes en los catalizadores sólidos capaces de llevar a cabo dicho proceso. Por un lado, se ha visto que al emplear óxidos mixtos¹⁰ ($\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$, $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ y $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$) o zeolitas¹¹ (Sn-beta, Ti-beta, Al-beta y Zr-beta) como catalizadores heterogéneos, el rendimiento a isopulegol aumentaba con la presencia de centros ácidos de Lewis fuertes, mientras que con SiO_2 o zeolita beta pura sílice no se produjo isomerización. Es interesante añadir que de Vos y colaboradores demostraron que el MOF de Zr UiO-66 descrito en los capítulos anteriores también es capaz de catalizar la reacción de ciclación de citronelal a isopulegol. Además, estos autores observaron que la fortaleza ácida de los centros Lewis presentes en este tipo de MOFs era directamente proporcional a la actividad de

ciclación de citronelal y selectividad a isopulegol.¹² Así, mediante medidas experimentales de actividad catalítica y cálculos teóricos a nivel DFT, estos autores demostraron que la presencia de grupos atractores en los anillos bencénicos de los ligandos del UiO-66 aumentaba la acidez del centro Lewis y por tanto la actividad, mientras que la introducción de grupos dadores tenía el efecto opuesto.

Para iniciar nuestro estudio, quisimos determinar en primer lugar si los iones Cr^{3+} del MIL-101 eran capaces de catalizar la primera reacción de ciclación de citronelal a isopulegol. Para ello, llevamos a cabo esta primera etapa de reacción usando el soporte MIL-101 como catalizador heterogéneo. La reacción se llevó a cabo a 80°C en atmósfera de N_2 y usando ciclohexano como disolvente, como se describe en detalle en el Anexo 2. Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. 2a. Como se aprecia en esta figura, usando el MIL-101 como catalizador se consiguió la conversión completa de citronelal tras 18h de reacción.

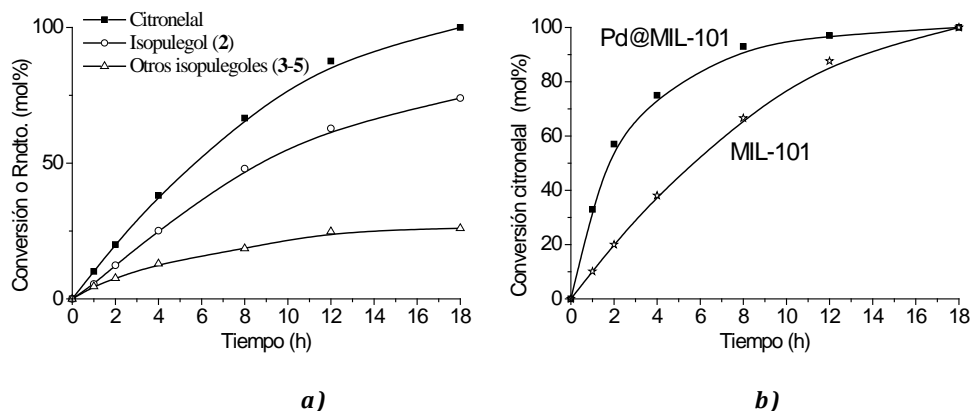


Figura 2. Gráfica conversión-tiempo del citronelal (1) y rendimientos a isopulegol (2) y a los otros isopulegolos (3-5) empleando el MIL-101 (a) y la comparación con el Pd@MIL-101 (b).

Capítulo 4: Ciclación del citronelal y síntesis del mentol

Los únicos productos detectados fueron los isopulegoles (**2-5**), mientras que la selectividad al isopulegol deseado (producto **2** en el esquema 2) respecto a los otros 3 diastereoisómeros fue de 74:26. Estos resultados demuestran que los centros de Cr^{3+} presentes en el MOF pueden catalizar esta reacción. De hecho, como ya vimos en el capítulo de introducción, en el material MIL-101, dos de los tres centros Cr^{3+} de las SBUs inorgánicas del MOF están coordinados a una molécula de agua que puede desplazarse fácilmente, dejando una vacante de coordinación en el ion metálico. Los centros Cr^{3+} con insaturación coordinativa resultantes poseen carácter ácido de Lewis, por lo que son los centros más probables de catalizar la conversión del citronelal a isopulegol.

Cuando comparamos la actividad del MIL-101 de cromo con la del Cr^{3+} en forma de sal, óxido y compuesto organometálico, vimos que la mayor selectividad a isopulegol se obtenía con el MOF, seguido del complejo organometálico, el cual es mucho menos activo que el MIL-101, como se aprecia en la Figura 3. La productividad (a) se ha calculado como moles de isopulegoles totales obtenidos por mol de centros Cr^{3+} y hora; mientras que en (b) se representa la selectividad al isómero isopulegol a las 24h de reacción. Estos resultados reflejan la presencia de centros ácidos de Lewis en el material metal-orgánico MIL-101 de cromo, los cuales no están presentes en el acuo complejo $[\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_9]$, óxido $[\text{Cr}_2\text{O}_3]$ o en el acetilacetonato de cromo $[\text{Cr}(\text{acac})_3]$.

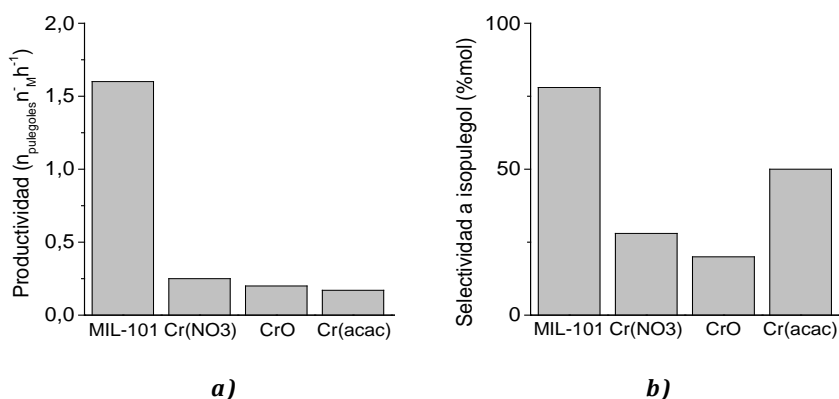


Figura 3. Ciclación del citronelal empleando Cr-MIL-101, Cr(NO₃)₃·(H₂O)₉, Cr₂O₃ y Cr(acac)₃.

Citronelal a mentol

Tras comprobar que el MIL-101 era activo en el primer paso del proceso global para convertir citronelal en mentol, pudimos proceder con la introducción del segundo tipo de centros catalíticos necesarios. Así, preparamos el material bifuncional Pd@MIL-101, que contenía centros Cr³⁺ con insaturación coordinativa y carácter ácido de Lewis en las SBUs del MOF, y nanopartículas de Pd como centros hidrogenantes.

Al igual que en el caso anterior, la primera etapa de ciclación se llevó a cabo en atmósfera de N₂ en las mismas condiciones que las usadas con el soporte MIL-101 puro. Con el Pd@MIL-101 como catalizador, el citronelal cicló cuantitativamente en 12h, obteniendo isopulegoleos como únicos productos detectables con una diastereoselectividad de 73:27 al isopulegol deseado (Fig. 2b). La mayor actividad del Pd@MIL-101 con

respecto al soporte puro MIL-101 puede deberse a la presencia de una fracción de Pd^{2+} que no se reduce completamente durante la hidrogenación del precursor de paladio, de manera que estos centros pueden contribuir también a la catálisis ácida de ciclación del citronelal, tal y como se ha propuesto en la zeolita H-beta impregnada con iridio⁴ y el rutenio soportado en SiO_2 .¹³

La segunda etapa de la síntesis del mentol consiste en la hidrogenación del isopulegol formado en la primera etapa. Esta reacción la catalizan las nanopartículas de Pd encapsuladas en el Pd@MIL-101. Así, una vez que la primera etapa de ciclación se había completado (tras 12h), la atmósfera de N_2 dentro del reactor se reemplazó por H_2 (0.8MPa) manteniendo la misma temperatura. Estas condiciones de reacción se eligieron a partir del estudio precedente de Jacobs y colaboradores, quienes determinaron que eran las condiciones óptimas para obtener una mayor selectividad al producto (-)-mentol deseado usando catalizadores Ir/H-BEA.⁴

Como se observa en la Fig. 4, la hidrogenación de los productos de ciclación, isopulegol (**2**) y otros isopulegoles (**3-5**), se completa en unas 6h, dando selectivamente un 86% de rendimiento a mentoles junto con pequeñas cantidades de isopulegoles no hidrogenados. La distribución de mentoles consistió en un 70% del (-)-mentol deseado proveniente del isopulegol (**2**) y un 16% restante de los mentoles procedentes de los otros isopulegoles (**3-5**). La proporción 70:16 representa una diastereoselectividad del 81% para el mentol deseado con respecto a los otros mentoles.

Capítulo 4: Ciclación del citronelal y síntesis del mentol

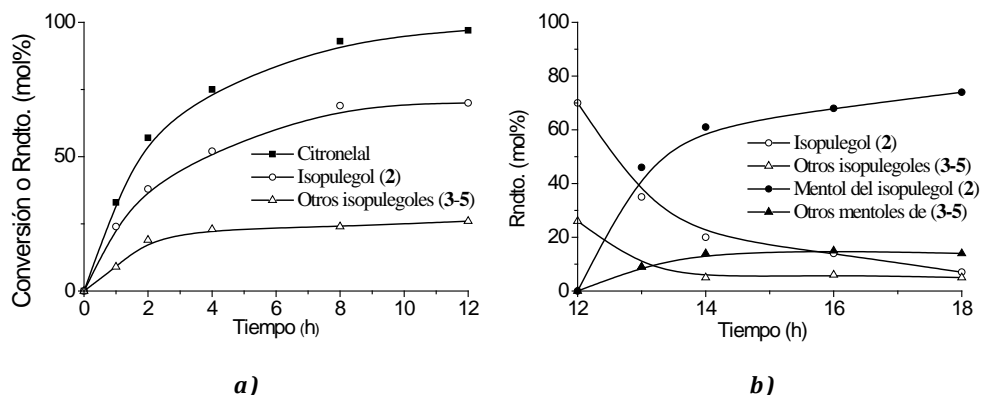


Figura 4. (a) Gráfica conversión-tiempo del citronelal (1) y rendimientos a isopulegol (2) y a los otros isopulegales (3-5) empleando el Pd@MIL-101. (b) Evolución con el tiempo de los productos durante la hidrogenación de los isopulegales a mentoles empleando Pd@MIL-101 como catalizador.

Si consideramos el proceso en su conjunto, podemos concluir que el material bifuncional Pd@MIL-101 se puede usar para catalizar la conversión del citronelal a mentol en dos etapas de reacción, alcanzando conversión completa del citronelal y un rendimiento final del 74% al (-)-mentol deseado tras 18h de reacción. El proceso catalítico utilizado se puede llevar a cabo en un sólo recipiente de reacción (*one-pot*) sin necesidad de aislar ni purificar los productos intermedios formados (isopulegales), aunque es necesario un cambio de condiciones pasando de una atmósfera de N_2 a una de H_2 . A este tipo de procedimientos operativos (dos etapas en el mismo reactor y con el mismo catalizador) se les suele denominar “*one-pot two-steps*”. Pudimos comprobar además que el Pd@MIL-101 fue estable bajo las condiciones de reacción empleadas de acuerdo con el patron de difracción de rayos X (Fig. 5) y los análisis de ICP del sólido recuperado tras la reacción.

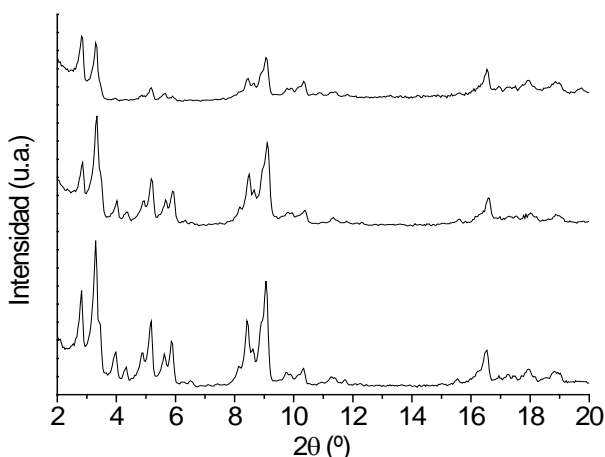
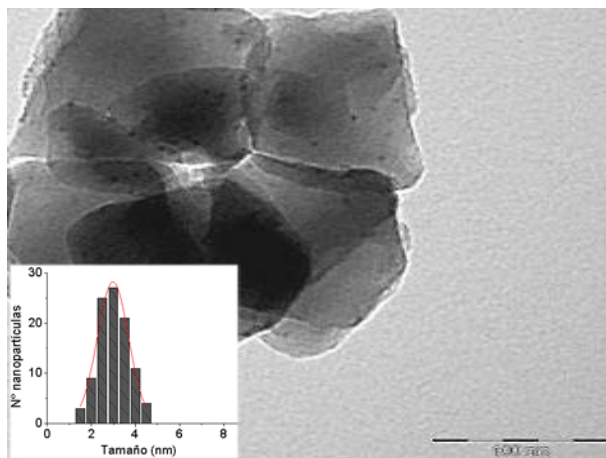


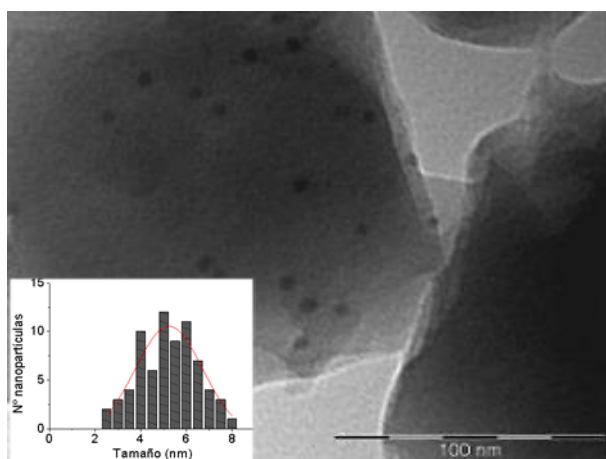
Figura 5. Difractograma de rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu), de abajo a arriba, del MIL-101, Pd@MIL-101 antes de la reacción y Pd@MIL-101 después de la reacción.

Las imágenes de microscopía TEM (Fig. 6) indican que tiene lugar una cierta agregación de las nanopartículas de Pd tras su uso en el primer ciclo catalítico, resultando en un diámetro de partícula de 5 nm en el catalizador usado en comparación con los 3 nm en el material fresco. No obstante, el material mantuvo una considerable fracción de su área superficial específica inicial (2100 vs 1600 m^2g^{-1}). El sólido recuperado tras la reacción se lavó con ciclohexano y se empleó en un segundo ciclo catalítico, necesiándose 18h para alcanzar la conversión completa del citronelal, mientras que para la etapa de hidrogenación no se apreció disminución en la actividad. Las selectividades a isopulegol en la primera etapa y a mentol en la segunda fueron prácticamente las mismas para los materiales frescos y usados.

Capítulo 4: Ciclación del citronelal y síntesis del mentol



a)

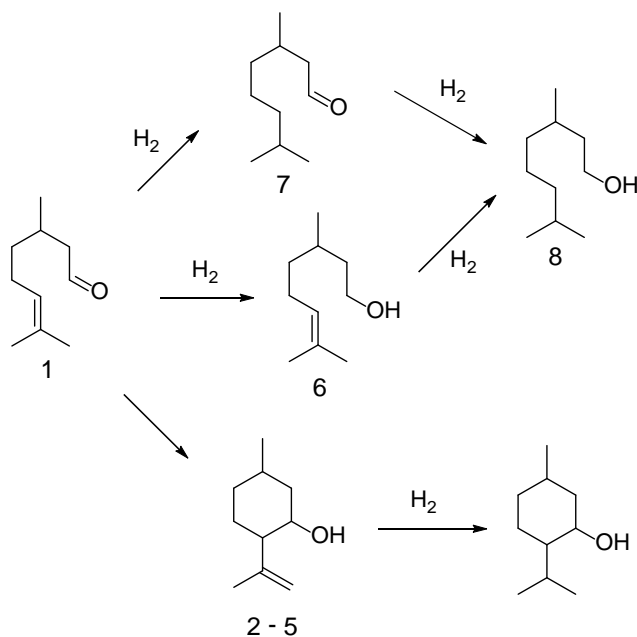


b)

Figura 6. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y distribución del tamaño de nanopartículas metálicas del Pd@MIL-101 fresco (arriba) y usado (abajo) en la reacción de ciclación del citronelal.

En cuanto a la producción de mentol en “one pot” pero en una sola etapa, se han puesto a punto sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo

la ciclación y la hidrogenación manteniendo la reacción bajo atmósfera de H_2 desde el principio. La clave para llevar a cabo el proceso en una etapa, con elevada selectividad a mentol, consiste en aumentar más la velocidad de la ciclación que la de hidrogenación, de tal forma que primero se lleve a cabo la ciclación del citronelal a isopulegol y después la hidrogenación de éste al mentol correspondiente. Dicho de otro modo, para maximizar el rendimiento a mentol se debe minimizar la hidrogenación de los enlaces insaturados del citronelal, ya que la hidrogenación de los enlaces $C=O$ y $C=C$ compiten con la ciclación dando lugar a citronelol (**6**), 3,7-dimetiloctanal (**7**) y 3,7-dimetiloctanol (**8**), como se muestra en el esquema 3.



Esquema 3. Reacciones laterales que pueden tener lugar al introducir hidrógeno desde el principio. La vía $1 \rightarrow (2-5)$ compite con la reducción del alqueno $1 \rightarrow 7$ y del aldehído $1 \rightarrow 6$, las cuales producen 3,7-dimetiloctanol como subproducto.

Capítulo 4: Ciclación del citronelal y síntesis del mentol

La Tabla 1 muestra un resumen de los resultados obtenidos para la conversión de citronelal a mentol, tanto en uno como en dos pasos, usando el material Pd@MIL-101 como catalizador. A efectos comparativos, en la misma tabla se han incluido los mejores resultados obtenidos por Jacobs y colaboradores con zeolitas Ir/H-BEA.⁴

Tabla 1. Resumen de los resultados catalíticos obtenidos para la reacción tándem de ciclación/hidrogenación del citronelal a mentol.

A) Reacción en dos etapas: Primera etapa en atmósfera de N ₂ , segunda etapa en atmósfera de H ₂					
Catalizador	p(H ₂) (MPa)	t (h)	Conv. (%)	Select. (%) ^a	Diastereoselect. (%) ^b
Pd@MIL-101	0.8	18	> 99	86	81
Ir/H-Beta	0.8	30	> 99	95	75

B) Reacción en una etapa: H ₂ desde el principio					
Catalizador	p(H ₂) (MPa)	t (h)	Conv. (%)	Select. (%) ^a	Diastereoselect. (%) ^b
Pd@MIL-101	0.8	20	> 99	34	79
Ir/H-Beta ^{4a}	0.8	16	> 99	93	75

^aSelectividad a los cuatro diastereoisómeros del mentol con respecto a otros productos. ^bSelectividad para el diastereoisómero (-)-mentol con respecto a los otros tres diastereoisómeros.

Los resultados obtenidos para el Pd@MIL-101 fueron muy diferentes cuando la reacción se llevó a cabo en dos o en una sola etapa. Así, al llevar a cabo la isomerización del citronelal en atmósfera de N₂ antes de suministrar el H₂, la reacción transcurrió selectivamente hacia la formación del mentol deseado, con lo que el catalizador Pd@MIL-101 fue comparable con la Ir/H-Beta. Sin embargo, cuando se suministró H₂ desde el principio, la selectividad a mentoles disminuyó significativamente (34%).

Este resultado indica que, cuando se usa Pd@MIL-101 como catalizador, la hidrogenación de los enlaces C=C y C=O es más rápida que la isomerización del citronelal a isopulegol, a diferencia del comportamiento de la Ir/H-Beta, que es un mejor catalizador para la transformación one-pot de citronelal a mentol en una sola etapa, combinando una elevada actividad de ciclación con una moderada actividad hidrogenante. Con respecto al uso de otros catalizadores bifuncionales existentes en la literatura, Plößer y colaboradores obtuvieron una selectividad a mentoles del 40%, con un 87% de diastereoselectividad empleando el catalizador Pd/H-Beta a una presión de H₂ de 2.5 bar y a la misma temperatura de reacción.¹⁴ Para otros catalizadores como la zirconia sulfatada impregnada con níquel,¹⁵ se ha visto que un tratamiento previo en He elimina la presencia de especies Ni⁰ superficiales capaces de hidrogenar la función aldehído y alqueno. Esto, junto con la acidez de la zirconia sulfatada y de las especies de óxido de níquel, permite llevar a cabo la ciclación del citronelal a isopulegol en cuestión de pocas horas disminuyendo la selectividad al subproducto (**8**).

Conclusiones

En este capítulo se ha empleado el material metal-orgánico MIL-101 para llevar a cabo la reacción de ciclación de citronelal al isopulegol mediante una reacción tipo carbonil-eno. La posibilidad de introducir especies con actividad hidrogenante en adición a los centros ácidos presentes en el material permiten la preparación de catalizadores bifuncionales ácido/hidrogenante que pueden usarse en reacciones multietapa, ya que se dispone de centros ácidos asociados a los agregados metálicos y de nanopartículas de metales nobles dispersadas en el MOF mesoporoso. En el caso del material bifuncional Pd@MIL-101 se ha conseguido una elevada actividad para la ciclación del citronelal a isopulegol en comparación con la mayoría de materiales metal-orgánicos estables descritos. Sin embargo, aunque es capaz de llevar a cabo la hidrogenación del doble enlace terminal con elevada actividad, es poco selectivo frente a la reducción del grupo aldehído del citronelal, por lo que para obtener buenos rendimientos finales a mentoles, es necesario que el proceso “*one-pot*” se lleve a cabo en dos etapas, introduciendo el hidrógeno sólo una vez se ha completado la reacción carbonil-eno.

Referencias

1. Fleischer, J.; Bauer, K.; Hoop, R., DE 2109456, **1971**.
2. Otsuka, S.; Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Yagi, M.; EP Patent 68506, **1972**.
3. Pan, Y.; Yuan, B.; Li, Y.; He, D; *Chemical Communications*, **2010**, 46, 2280–2282.
4. (a) Iosif, F.; Coman, S.; Parvulescu, V.; Grange, P.; Delsarte, S.; Vos, D. D.; Jacobs, P., *Chemical Communications* **2004**, (11), 1292-1293. (b) Neatu, F.; Coman, S.; Parvulescu, V.; Poncelet, G.; Vos, D. D.; Jacobs, P., *Topics in Catalysis* **2007**, 52, 1292-1300.
5. Mertens, P.; Verpoort, F.; Parvulescu, V.; Vos, D. D., *Journal of Catalysis*, **2010**, 243, 7–13.
6. da Silva Rocha, P. A.; Robles-Dutenhefner, P. A.; Sousa, E.; Kozhevnikova, F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V.; *Applied Catalysis A*, **2012**, 317, 171–174.
7. (a) Trasarti A. F.; Marchi, A. J.; Apesteguía, C. R.; *Journal of Catalysis*, **2004**, 224, 484–488. (b) Trasarti A. F.; Marchi, A. J.; Apesteguía, C. R.; *Journal of Catalysis*, **2007**, 247, 155–165.
8. (a) Kim, D.-W.; Kim, H.-G.; Cho, D.-H., *Catalysis Communications* **2016**, 73, 69-73; (b) Zhang, Z.; Chen, J.; Bao, Z.; Chang, G.; Xing, H.; Ren, Q., *RSC Advances* **2015**, 5 (97), 79355-79360.
9. I. Takeshi, O. Y.; Yoshiki, O.; H. Yoji, *EP 1225163* **2002**.
10. Ravasio, N.; Antenori, M.; Babudri, F.; Gargano, M., H.U. Blaser, A. B.; Prins, R., *Studies in Surface Science and Catalysis* **1997**, 108, 625-632.
11. (a) Corma, A.; Renz, M., *Chemical Communications* **2004**, (5), 550-551; (b) Yongzhong, Z.; Yuntong, N.; Jaenicke, S.; Chuah, G.-K., *Journal of Catalysis* **2005**, 229 (2), 404-413.
12. Vermoortele, F.; Vandichel, M.; Van de Voorde, B.; Ameloot, R.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D. E., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (20), 4887-4890.

Capítulo 4: Ciclación del citronelal y síntesis del mentol

13. Wismeijer, A. A.; Kieboom, A. P. G.; Van Bekkum, H., *Applied Catalysis* **1986**, 25 (1–2), 181-189.
14. Plößler, J.; Lucas, M.; Claus, P., *Journal of Catalysis* **2014**, 320, 189-197.
15. Cortés, C. B.; Galván, V. T.; Pedro, S. S.; García, T. V., *Catalysis Today* **2011**, 172 (1), 21-26.

CAPÍTULO 5:

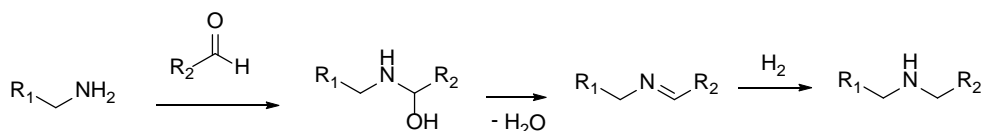
SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS, QUINOLINAS, PIRROLES Y PIRROLIDINAS (*)

(*)Los resultados discutidos en este capítulo se recogen en parte en el artículo: F. G. Cirujano, A. Leyva-Pérez, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, *ChemCatChem* **2013**, 5, 538–549.

Las aminas¹ se encuentran en productos naturales y sintéticos como aminoácidos, ácidos nucleicos, alcaloides, colorantes, fármacos y agroquímicos. Una de las vías preparativas más extensamente utilizadas para la obtención de aminas primarias consiste en la reducción de grupos funcionales que contengan nitrógeno (nitro, ciano, azida y derivados de carboxamidas). Por ejemplo, partiendo de nitroarenos se pueden preparar las correspondientes aminas arílicas primarias mediante reducción del grupo nitro con un agente reductor a través de los intermedios nitroso e hidroxilamina.² Por su parte, la preparación de los nitro derivados suele llevarse a cabo por nitración directa usando por lo general mezclas $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$. Para llevar a cabo la reducción del grupo nitro (R-NO_2) a la amina primaria correspondiente (R-NH_2) se han empleado multitud de agentes reductores, como metales (Zn, Sn, Fe, Ni, Co, Zr, Pd, Pt, Rh, etc.) en presencia de ácidos (ácido fórmico, ácido acético, líquidos iónicos, etc.), hidruros metálicos (AlH_3 , NaBH_4 , BH_3 , etc.) e incluso recientemente se han utilizado materiales metal-orgánicos, como el Pt@MIL-101 ,³ que permiten hidrogenar el nitrobenzono a temperatura ambiente, reutilizándose durante cinco ciclos de reacción sin variaciones en el tamaño y dispersión de nanopartículas.

En cuanto a la preparación de aminas terciarias y sales de amonio cuaternarias, se suelen emplear agentes alquilantes como haluros de alquilo o sulfonatos, pero es difícil que la reacción se pare en la primera alquilación dando la amina secundaria, por lo que es común obtener mezclas de aminas secundarias y terciarias, siendo necesaria una etapa posterior de purificación. Alternativamente, las aminas secundarias pueden obtenerse mediante aminación reductiva de compuestos carbonílicos en el

mismo reactor “one pot”, sin necesidad de aislar iminas o hidroxilaminas intermedias (Esquema 1). La reacción consiste en la condensación del compuesto carbonílico con la amina primaria para dar la carbinolamina, la cual se transforma en la imina o base de Schiff tras eliminar agua, reduciéndose a continuación para generar la amina secundaria.⁴ Existen, fundamentalmente dos tipos de agentes reductores para la reacción de aminación reductiva: catalizadores metálicos soportados y agentes reductores por transferencia de hidruro.

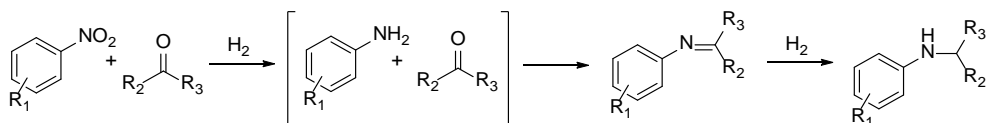


Esquema 1. Síntesis de aminas secundarias mediante la aminación reductiva de una amina primaria.

Mientras que los agentes reductores por transferencia de hidruro se emplean en cantidades estequiométricas y presentan problemas de toxicidad, selectividad y separación del medio de reacción,⁵ la hidrogenación catalítica empleando un catalizador heterogéneo soportado es un método económico y efectivo a gran escala, siendo uno de los sistemas catalíticos más empleados el Pd/C.⁶ Las ventajas del carbón activo como soporte son su bajo precio y alta estabilidad tanto en ambientes ácidos como básicos. Sin embargo, para algunos reactivos de partida se obtienen mezclas de productos de reacción, con lo que se disminuye el rendimiento a la amina secundaria de interés. Esto ocurre debido a la reducción del grupo carbonilo del aldehído o cetona que reacciona con la amina primaria, siendo difícil modificar la actividad y selectividad del catalizador. No obstante, mediante otros catalizadores

heterogéneos se pueden alcanzar elevadas (quimio)selectividades en la aminación reductiva de carbonilos con aminas, aún en presencia de otros grupos funcionales reducibles, como dobles enlaces, grupos nitro o ciano.⁷

Recientemente se ha llevado a cabo la hidrogenación quimioselectiva del grupo nitro en presencia de otros grupos funcionales empleado nanopartículas de oro o platino soportadas en TiO_2 o Fe_2O_3 .^{7a,7b} Además, se ha demostrado que es posible acoplar la hidrogenación de compuestos nitroaromáticos con otras reacciones consecutivas en las que participa el grupo amino formado.⁸ En este sentido, uno de los métodos más versátiles para preparar aminas arílicas secundarias es la aminación reductiva de aldehídos (o cetonas) con aminas arílicas primarias, las cuales a su vez pueden prepararse por hidrogenación de los respectivos nitroarenos, en una reacción en cascada. De esta forma, el proceso global en tres etapas se puede resumir según el esquema 2:

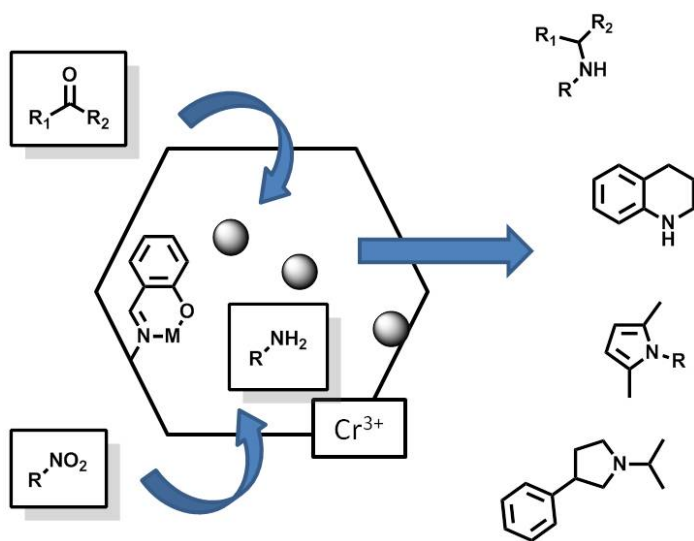


Esquema 2. Aminación reductiva de un compuesto carbonílico con una amina arílica obtenida a partir de la reducción en "one pot" del nitroaromato.

Siguiendo este esquema sintético, a la primera etapa de hidrogenación del nitroaromato le sigue la formación de la imina mediante catálisis ácida, que es finalmente hidrogenada en una tercera etapa para dar la amina arílica secundaria. En principio, un catalizador bifuncional que contenga centros ácidos y grupos con actividad hidrogenante podría

catalizar las tres etapas de reacción de forma secuencial y en el mismo reactor (“one-pot”), teniendo así un método práctico y económico de preparación de aminas arílicas secundarias. Sin embargo, muchos hidruros metálicos homogéneos no son capaces de catalizar la primera etapa de reducción del nitroareno y, en presencia del compuesto carbonílico, los hidruros metálicos como el NaBH_4 reducen preferentemente el anillo aromático y/o el grupo carbonilo, obteniéndose rendimientos muy bajos a la amina secundaria.

En el presente capítulo se evalúan una serie de materiales metal-orgánicos (MOFs), que contienen centros ácidos a la par que metales de transición con capacidad hidrogenante, como catalizadores en reacciones multietapa que implican reducción de grupos nitro y aminación reductiva.



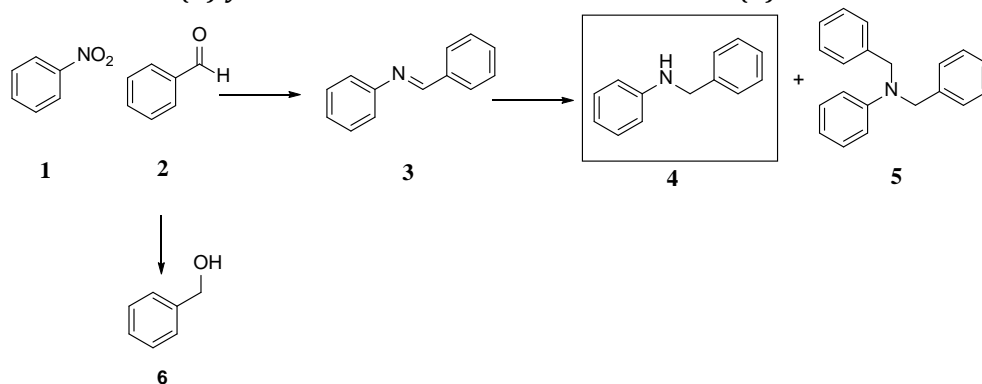
Esquema 3. Síntesis de aminas secundarias y heterociclos nitrogenados en la cavidad del MIL-101, que posee centros con capacidad hidrogenante (complejos salen de metales de transición y esferas grises que representan nanopartículas metálicas) en adición a los centros ácidos asociados al Cr^{3+} .

Aminación reductiva de aldehídos

En primer lugar estudiamos la actividad catalítica de materiales bifuncionales basados en el MIL-101 con especies hidrogenantes, que se prepararon como se describe en el Anexo 1.3, en la reacción entre el nitrobenceno (**1**) y el benzaldehído (**2**). La reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas en el Anexo 2.1; es decir, mezclando cantidades estequiométricas de benzaldehído y nitrobenceno y ajustando la cantidad de catalizador en cada caso para tener una relación molar metal:benzaldehído de ~1:3800; lo que equivale a un 0.03 mol% de metal. La reacción se realizó a 110°C en atmósfera de H₂ (0.5MPa) y usando tolueno como disolvente.

Cuando se usó el Pd@MIL-101 como catalizador y una relación molar nitrobenceno:benzaldehído (NB:BA) de 1:1, se obtuvo la conversión completa de benzaldehído en 3h y un rendimiento máximo a la *N*-bencilanilina (**4**) del 75% (entrada 1 de la Tabla 1). El producto secundario mayoritario formado (24% de rendimiento) fue el alcohol bencílico (**6**), debido a la hidrogenación del benzaldehído. También se observó una pequeña cantidad (<1%) de amina terciaria *N,N*-dibencilanilina (**5**), proveniente de la aminación reductiva de una segunda molécula de benzaldehído.

Tabla 1. Síntesis de N-bencilanilina (4) mediante hidrogenación de nitrobenceno (1) y aminación reductiva del benzaldehído (2).^a



	Catalizador	NB:BA	tiempo (h)	Rndto. (%mol)			
				3	4	5	6
1	Pd@MIL-101	1:1	6	n.d.	75	<1	24
2		3:1	20	<1	64	11	13
3	Pt@MIL-101	1:1	6	64	23	n.d.	13
4			48	2	84	<1	13
5		3:1	6	44	44	<1	11
6			48	1	87	<1	11
7	MIL-101-SI-Pd	1:1	6	n.d.	90		10
8	MIL-101-SI-Pt	1:1	6	53	42		5
9			48	4	91		5
10	Pd/C	1:1	6	n.d.	51		49
11	Pt/C	1:1	3	55	39		6
12			20 ^b	n.d.	66	n.d.	6
13	Pd/Al ₂ O ₃	1:1	3	n.d.	80		20
14			20 ^c	n.d.	4		20
15	Pt/Al ₂ O ₃	1:1	20	1	79		20

^aBenzaldehído (1mmol), nitrobenceno (1mmol o 3mmol), tolueno (0.5mL), 110°C, $p(H_2) = 0.5MPa$, 10mg MOF (relación molar metal:benzaldehído ~ 1:3800). Conversión completa en todos los casos. La descomposición parcial de la amina secundaria (N-bencilanilina) produce una mezcla de anilina (^b14% y ^c56% rendimiento) y dicitohexilamina (^b7% y ^c10% rendimiento).

En un intento por aumentar la selectividad a la *N*-bencilanilina deseada y reducir la cantidad de alcohol bencílico formado, pensamos aumentar la relación NB:BA para favorecer la aminación reductiva frente a la hidrogenación del aldehído. Así, cuando la relación NB:BA usada fue de 3:1 (entrada 2 en la Tabla 1), la cantidad de alcohol que se formó se redujo casi a la mitad, de 24 a 13%. Sin embargo, también se observó una disminución considerable de la velocidad de reacción, ya que en este caso se requirieron 20h para alcanzar la conversión completa del reactivo limitante (benzaldehído). Además, en estas condiciones de reacción también se produjo una cantidad considerable de la amina terciaria, *N,N*-dibencilanilina (**5**), que alcanzó un rendimiento final del 11%. En consecuencia, el aumento de la relación NB:BA desde 1:1 a 3:1 tiene en su conjunto un efecto negativo sobre la selectividad final a *N*-bencilanilina, pasando de 75 a 64% y además la reacción se vuelve considerablemente más lenta (comparar entradas 1 y 2 en la Tabla 1).

Por otro lado, se observó un comportamiento significativamente diferente empleando el catalizador Pt@MIL-101. En este caso, se necesitaron hasta 6h para alcanzar la conversión completa del benzaldehído cuando se empleó una relación NB:BA de 1:1 (entrada 3). La cantidad de alcohol bencílico formado fue menor que en el caso de la muestra de Pd@MIL-101, 13% vs. 24% de rendimiento (comparar entradas 1 y 3). Sin embargo, el producto mayoritario que se observó tras 6h de reacción fue el intermedio **3** imina (64% de rendimiento) mientras que sólo se obtuvo un 23% de la *N*-bencilanilina esperada. Esta baja selectividad a la amina arílica secundaria se debe a que la hidrogenación de la imina (**3**) es más lenta con el catalizador de platino. No obstante, cuando la reacción se siguió durante un periodo de tiempo mayor, la imina formada se

hidrogenó gradualmente a la amina secundaria, alcanzándose la conversión completa tras 48h de reacción y una mejor selectividad que en el caso del paladio (entrada 4). Cuando la relación NB:BA se aumentó a 3:1 también se observaron diferencias significativas respecto al catalizador Pd@MIL-101 (comparar entradas 2 y 6). Mientras que la cantidad de alcohol bencílico formado fue prácticamente la misma en ambos casos (11 y 13%), con el Pt@MIL-101 no se observó la formación de la amina terciaria (5), lo que se traduce en una selectividad final mayor a la *N*-bencilanilina (87% tras 48h) que en el caso del Pd@MIL-101 (64% tras 20h). Por consiguiente, el Pt@MIL-101 resultó ser más quimioselectivo que el Pd@MIL-101 para la reducción del nitrobenzeno en presencia de grupos carbonilo debido a la menor actividad del Pt@MIL-101 en la hidrogenación del benzaldehído.^{3b} En la Fig. 1 pueden apreciarse las claras diferencias que existen en el comportamiento catalítico de estos dos materiales y, en particular, la acumulación del intermedio imina en el caso del Pt@MIL-101.

Cuando se utilizaron como catalizadores muestras consistentes en complejos mononucleares anclados al MIL-101-NH₂, se obtuvieron resultados sensiblemente mejores. En particular, con el material MIL-101-SI-Pd (ver Anexo 1.3) se alcanzó conversión completa del benzaldehído tras 6h con una buena selectividad a la amina secundaria: 90% de rendimiento final (entrada 7). En este caso, se formó muy poca cantidad de alcohol bencílico (10% de rendimiento) y no se observaron trazas de amina terciaria. Para la muestra de MIL-101-SI-Pt, los resultados obtenidos fueron comparables, con una selectividad a la amina secundaria de 91% tras 48h (entradas 8 y 9), aunque de nuevo se observó acumulación del intermedio imina a tiempos cortos de reacción, como en el caso de la muestra Pt@MIL-101.

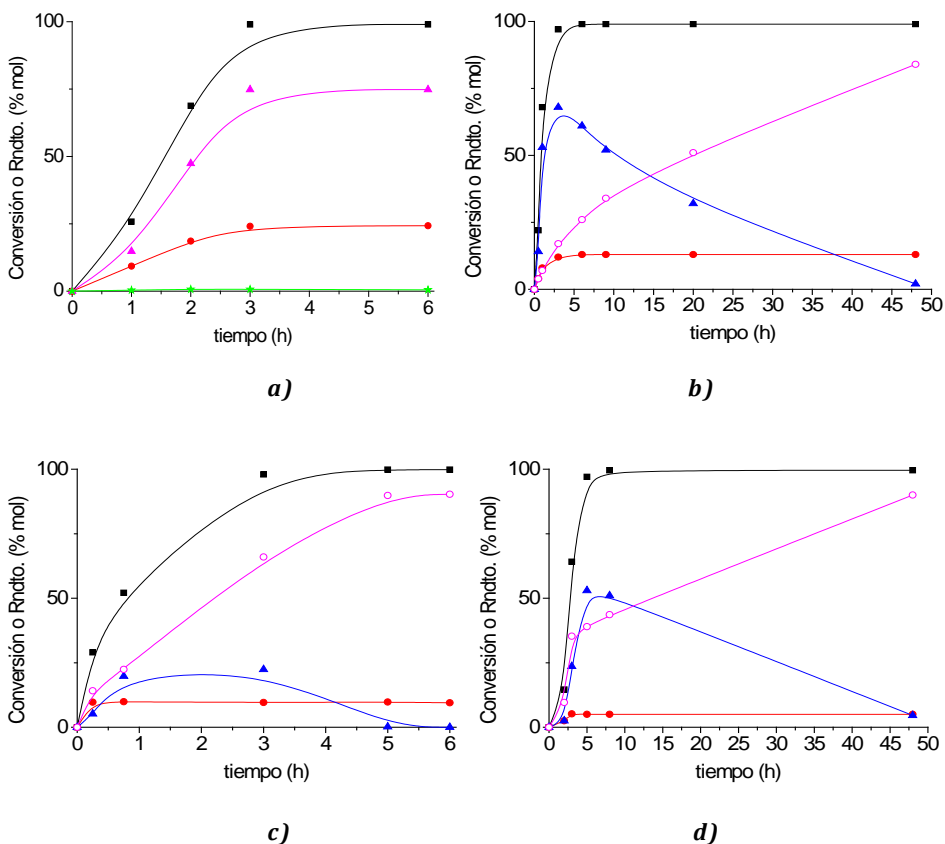


Figura 1. Conversión de benzaldehído (2) y rendimientos a *N*-bencilidenanilina (3), *N*-bencilanilina (4), *N,N*-dibencilanilina (5) y alcohol bencílico (6) obtenidos con Pd@MIL-101 (a), Pt@MIL-101 (b), MIL-101-SI-Pd (c) y MIL-101-SI-Pt (d) en función del tiempo de reacción.

Los cuatro MOFs empleados fueron estables en las condiciones de reacción, tal y como se observa al comparar los difractogramas de rayos X de los materiales frescos y recuperados tras la reacción mostrados en la Fig. 2.

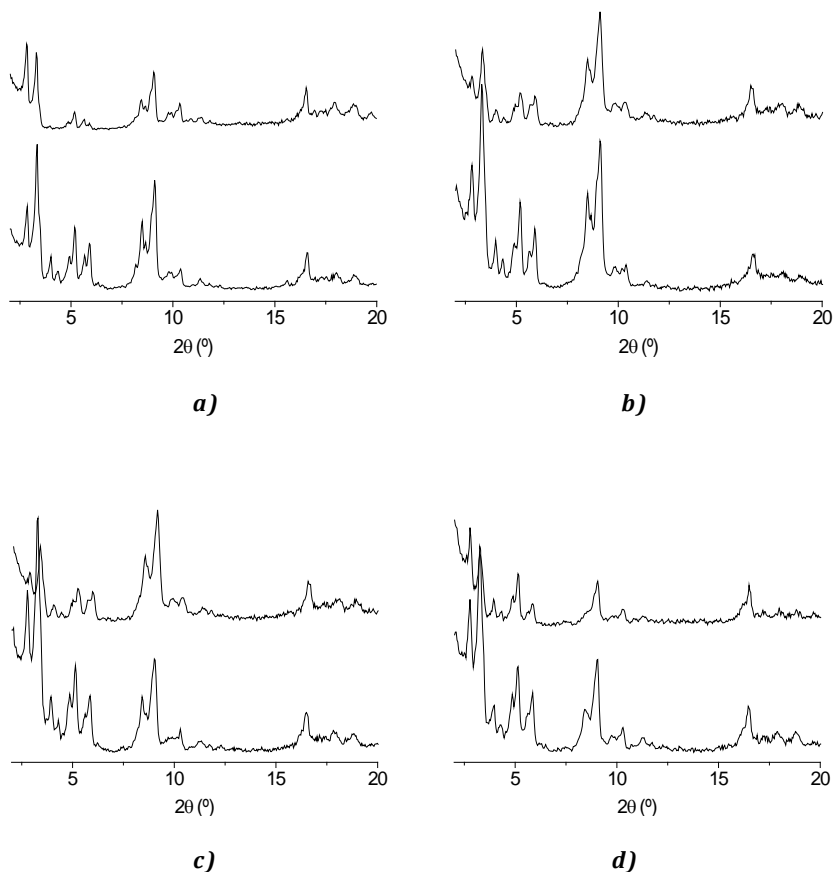
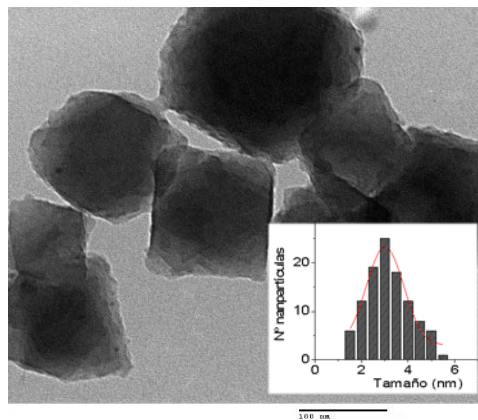


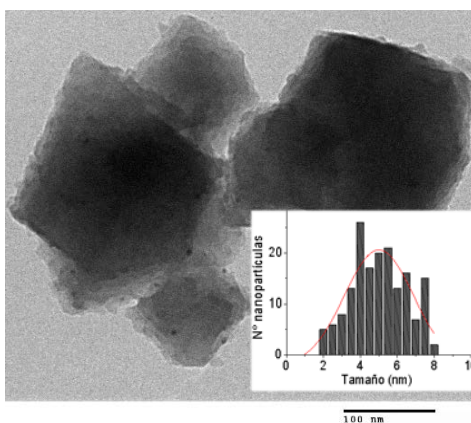
Figura 2. Difractogramas de rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu) del Pd@MIL-101 (a), Pt@MIL-101 (b), MIL-101-SI-Pd (c) y MIL-101-SI-Pt (d) antes (abajo) y después (arriba) de la reacción entre el nitrobenzeno y el benzaldehído.

Los materiales se pudieron reutilizar sin que se apreciara pérdida significativa de su actividad. Según los análisis de contenido de metal por ICP y los correspondientes tests de filtrado en caliente, no se dió en ningún caso un lixiviado importante de los metales nobles desde el sólido a la disolución y la reacción catalítica puede considerarse heterogénea.

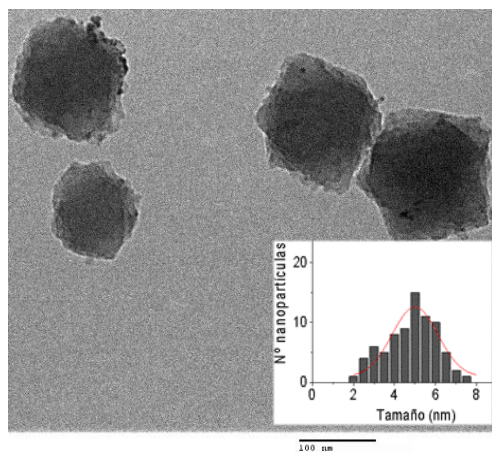
Mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) sólo se observa un pequeño aumento en el tamaño medio de las nanopartículas de Pd y Pt después de la reacción (ver Fig. 3).



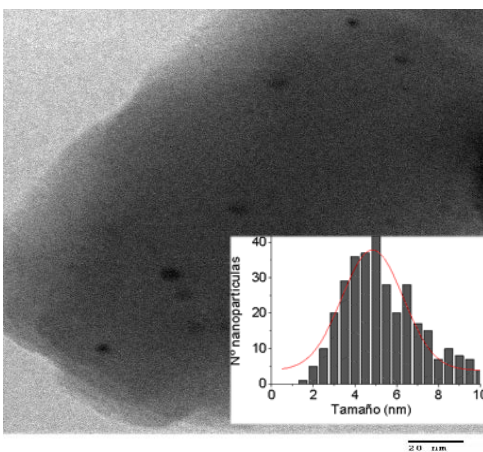
a)



b)



c)



d)

Figura 3. Imágenes TEM y distribución del tamaño de nanopartículas en los materiales a) Pd@MIL-101 fresco, b) Pt@MIL-101 fresco, c) Pd@MIL-101 usado, d) Pt@MIL-101 usado.

De acuerdo con el proceso mostrado en el esquema 2, la adición de la amina primaria al aldehído para formar la imina estaría catalizada por un centro ácido, como los iones Cr^{3+} con insaturación coordinativa del soporte MIL-101. Sin embargo, en el caso particular de la adición de anilina y benzaldehído la reacción de formación de la imina es muy rápida a 110°C , incluso en ausencia de catalizadores ácidos en el medio de reacción. Por tanto, resulta complicado determinar si los catalizadores usados participan en este paso, comportándose como catalizadores bifuncionales hidrogenante/ácido, o si solamente catalizan las dos etapas de hidrogenación (es decir, la reducción de nitrobeneno y del intermedio imina), por lo que se trataría de catalizadores monofuncionales de hidrogenación. Para poder determinar si el soporte MIL-101 participa efectivamente en la etapa de la adición de la amina arílica primaria al aldehído para formar la imina, se puso en contacto anilina y benzaldehído a 0°C , tanto en ausencia como en presencia del MIL-101. A esta temperatura, la reacción es considerablemente más lenta, lo que nos permite seguir la evolución de los productos con el tiempo y establecer si hay diferencias significativas en ausencia o en presencia de catalizador.

Según se muestra en la Fig. 4a, la velocidad de reacción de formación de la imina aumenta considerablemente con la cantidad de centros Cr^{3+} presentes en el medio (más del doble respecto del blanco), por lo que se puede afirmar que el MOF actúa como un verdadero catalizador bifuncional hidrogenante/ácido, aunque el papel como catalizador ácido tiene probablemente poco impacto en el caso particular de la reacción a 110°C entre el benzaldehído y el nitrobeneno.

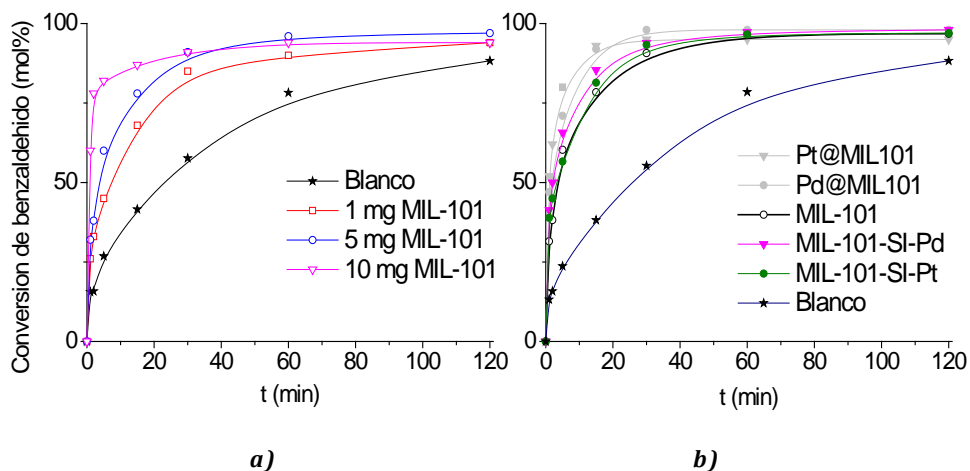


Figura 4. a) Reacción entre el benzaldehído y la anilina en tolueno a 0°C en ausencia de catalizador (blanco) y en presencia de cantidades crecientes de MIL-101. b) Comparación entre los diferentes MOFs (5 mg).

Sin embargo, como veremos más adelante, la presencia de centros ácidos en el material resulta esencial para otras reacciones en las que la formación del intermedio imina es más difícil, como ocurre durante la aminación reductiva de cetonas, o cuando la aminación reductiva se acopla con otra reacción catalizada por ácidos, como en la formación de pirroles y arilpirrolidinas.

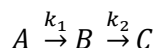
En la Fig. 4b se han comparado los gráficos de conversión-tiempo obtenidos para la reacción no catalizada con las curvas correspondientes en presencia de Cr^{3+} -MIL-101, Pd@MIL-101, Pt@MIL-101, MIL-101-SI-Pd y MIL-101-SI-Pt. Los resultados obtenidos muestran que cuando se emplearon los sólidos que contienen nanopartículas como catalizadores, la velocidad de la reacción de formación de la imina aumentó ligeramente con respecto al soporte MIL-101. En general, el aumento en la acidez del

MIL-101 cuando se incorporan nanopartículas metálicas se puede atribuir a una contribución de los cationes de paladio o platino que puedan estar presentes en el sólido como consecuencia de una reducción incompleta durante la etapa de reducción de los precursores metálicos (ver capítulo 4).

Para comparar el comportamiento de los MOFs con Pd y Pt con respecto a otros catalizadores existentes, se llevó a cabo esta reacción con muestras comerciales (*Sigma-Aldrich*) de paladio y platino soportados sobre carbón activo (Pd/C, Pt/C) o alúmina (Pd/Al₂O₃, Pt/Al₂O₃), todos ellos con una carga de metal del 5% en peso. El empleo de Pd/C como catalizador (entrada 10 en la Tabla 1) dio lugar a conversión completa de nitrobenzono tras 6h de reacción, pero la selectividad a la amina secundaria deseada fue considerablemente baja debido a la elevada cantidad de alcohol bencílico producido (rendimiento del 49%). Con el Pt/C (entradas 11 y 12), la conversión de nitrobenzono fue más rápida (conversión completa en sólo 3h), pero se detectó una gran cantidad del intermedio imina a tiempos cortos de reacción. Tal y como se describió en el caso de los MOFs con Pt, para tiempos mayores de reacción se consigue hidrogenar el intermedio imina, obteniendo un rendimiento máximo a *N*-bencilanilina del 66%, ya que ésta se descompone parcialmente a anilina, la cual a su vez produce *N,N*-diciclohexilamina. Esta ruta de descomposición produce unos rendimientos a anilina y *N,N*-diciclohexilamina del 14 y 7% respectivamente. En este sentido, en la literatura se ha descrito que la hidrogenación del nitrobenzono con Pd/C⁹ o nanoalambres de Pt en presencia de alúmina¹⁰ da lugar a la reducción parcial de la anilina a *N*-ciclohexilanilina que reacciona para dar *N,N*-diciclohexilamina.

Por consiguiente, aunque la actividad de estos catalizadores comerciales es comparable a la de los MOFs, la selectividad a la amina secundaria deseada es inferior, produciéndose alcohol bencílico con Pd/C o subproductos de descomposición en el caso del Pt/C. Mejores resultados se obtuvieron con las muestras de Pd/Al₂O₃ y Pt/Al₂O₃ (entradas 13 y 15 en la Tabla 1). Con ambos materiales se obtuvieron selectividades a *N*-bencilanilina del 80%, acompañada de un 20% de alcohol bencílico como único subproducto. En el caso del Pd/Al₂O₃ pudimos ver que un tiempo mayor de reacción (entrada 14) produce la descomposición de la *N*-bencilanilina formada dando anilina y *N,N*-diciclohexilamina, tal y como se observó con el Pt/C. Nuevamente, el Pt/Al₂O₃ requiere un tiempo de reacción mayor (20h) para producir la hidrogenación del intermedio imina, siguiendo la tendencia general observada en las muestras anteriores.

Con el fin de obtener una mayor información sobre las propiedades catalíticas de los MOFs, decidimos calcular los constantes cinéticas de velocidad de las reacciones que conforman el proceso tándem mostrado en el esquema 2. Para simplificar el sistema consideramos solamente la hidrogenación de nitrobenzono y la hidrogenación del intermedio imina como los pasos relevantes del proceso, por lo que adoptamos un modelo simplificado de dos reacciones consecutivas irreversibles del tipo:



donde k_1 y k_2 son las constantes cinéticas de velocidad de hidrogenación del nitrobenzono (A) y de la imina (B), respectivamente. Al asumir este modelo simplificado, estamos obviando la reacción entre la amina y el aldehído para formar el intermedio imina, lo que equivale a asumir que este paso es mucho más rápido que los otros dos. Esto resulta razonable ya

que la concentración de la anilina en el medio de reacción se encuentra siempre por debajo de los niveles de detección. También estamos asumiendo implícitamente que la disociación del H₂ en los centros metálicos no es el paso limitante de la reacción. Esta asunción se comprobó mediante un experimento adicional en el que se varió la concentración inicial de nitrobenzono manteniendo la misma relación H₂:metal. En este caso se observaron diferencias significativas en la velocidad de reacción, lo que demostraba que el nitrobenzono participa en el paso limitante de la reacción que, por tanto, no puede ser la disociación del H₂.

Tabla 2. Constantes cinéticas y turnover frequencies (TOF) obtenidos para la formación del intermedio imina (k_1 , TOF_1) y bencilanilina (k_2 , TOF_2), asumiendo un modelo cinético simplificado de dos reacciones consecutivas.

	Catalizador	Relación Metal/BA	k_1 (h ⁻¹)	k_2 (h ⁻¹)	TOF_1 (h ⁻¹)	TOF_2 (h ⁻¹)	Ref.
1	MIL-101-SI-Pd ^a	1:3800	0.50	1.10	1900	4180	Este
2	MIL-101-SI-Pt ^a	1:3800	0.13	0.06	494	228	trabajo
3	Au@TiO ₂ ^b	1:417	1.30	0.30	542	125	^{8c}
4	PdMPA/SiO ₂ ^c	1:11	18.8	7.90	209	88	¹¹
5	PtNW ^d	1:200	0.05	0.30	10	60	¹²

^aBenzaldehído (1mmol), tolueno (0.5mL), 110°C, p(H₂) = 0.5MPa.

^bNanopartículas de Au soportadas sobre TiO₂: Benzaldehído (1mmol), tolueno (1mL), 120°C, p(H₂) = 0.5MPa. ^cÁcido molibdofosfórico intercambiado con paladio soportado sobre sílice. Benzaldehído (1mmol) en DMF (3mL), 60°C, p(H₂) = 0.1MPa. ^dNanoalambres de Pt ultrafinos: Benzaldehído (1mmol) en tolueno (2mL), 100°C, p(H₂) = 0.1MPa.

Este modelo cinético simplificado sólo se aplicó a los catalizadores MIL-101-SI-Pd y MIL-101-SI-Pt, para los que la cantidad de alcohol bencílico formado fue siempre muy pequeña (<10%), por lo que en una

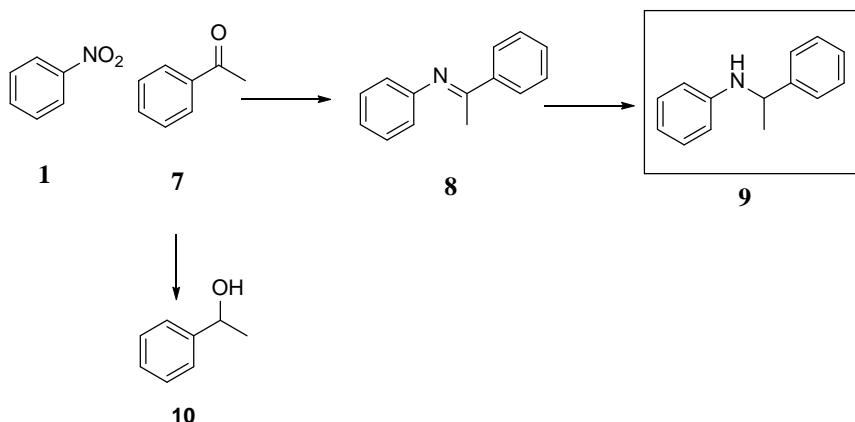
primera aproximación, se puede ignorar esta reacción lateral. La calidad del ajuste de los puntos experimentales a las ecuaciones cinéticas derivadas del modelo simplificado puede apreciarse en la Fig. A15 del Anexo 2.3, mientras que los resultados obtenidos para las constantes k_1 y k_2 se muestran en la Tabla 2. A efectos comparativos también se han incluido los valores de las constantes cinéticas para otros catalizadores tomados de la literatura.

Como se deduce de los resultados mostrados en la Tabla 2, el paso controlante del proceso tándem depende del catalizador usado, lo que probablemente refleja la estabilidad relativa de los hidruros de Pd y Pt y su habilidad para reducir el intermedio imina. En el caso del MIL-101-SI-Pd, el paso limitante de la reacción es la hidrogenación del nitrobenzeno ($k_1 < k_2$), mientras que en el MIL-101-SI-Pt se da la situación opuesta; es decir, la reacción está controlada por la reducción de la imina ($k_1 > k_2$). Sin embargo, esta situación se invierte cuando consideramos el comportamiento cinético de otros catalizadores de Pd y Pt de la literatura. Así, en el catalizador PdMPA/SiO₂ (entrada 4) el paso limitante es la hidrogenación de la imina (al contrario de lo que vemos en el MOF de Pd), mientras que en el PtNW (entrada 5) el proceso global está controlado por el primer paso (nuevamente, lo contrario que ocurre con el MOF de Pt). Estas diferencias ponen de manifiesto la enorme importancia del soporte en la estabilización de las diferentes especies que participan en la reacción y, por tanto, en el control de la actividad y selectividad del sistema catalítico. Si además tenemos en cuenta la relación molar metal:benzaldehído, se pueden calcular los valores de TOF correspondientes para cada material, con lo que resulta evidente que ambos MOFs, y en particular el de Pd, presentan una actividad catalítica superior a la de los demás materiales comparados.

Aminación reductiva de cetonas

Las cetonas son por lo general mucho menos reactivas que los aldehídos, tal y como se ha descrito para la alquilación reductiva de anilina empleando NaBH_4 y H_3BO_3 en cantidades estequiométricas,¹² pasando de un 95% de rendimiento a la amina secundaria al emplear benzaldehído a prácticamente nada en el caso de usar acetofenona. Por otra parte, cuando se emplea hidruro de estaño,¹³ formado a partir de Bu_2SnCl_2 y PhSiH_3 , se necesitan cinco veces más Bu_2SnCl_2 para obtener la amina secundaria partiendo de acetofenona que partiendo de benzaldehído. Por consiguiente, se hace necesario recurrir a condiciones de reacción más severas y a un catalizador homogéneo en medio anhidro para obtener rendimientos adecuados a la amina secundaria partiendo de acetofenona,^{14a} como el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 50 bar de H_2 . Por el contrario, al emplear el catalizador heterogéneo Cu/SiO_2 apenas se obtiene amina secundaria.^{14b}

Dados los buenos resultados obtenidos para la aminación reductiva de aldehídos empleando catalizadores basados en MOFs, decidimos investigar si era posible usar estos materiales para la aminación reductiva de cetonas, considerando en primer lugar la acetofenona (**7**) como molécula modelo (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de N-(1-feniletil)anilina (9) mediante reacción tándem de reducción de nitrobenceno (1) y aminación reductiva de acetofenona (7).

En el caso de los MOFs y catalizadores comerciales que se han empleado para la reacción entre el nitrobenceno y la acetofenona, estos pueden clasificarse en tres grupos diferentes atendiendo a su actividad catalítica, como se muestra de forma resumida en la Fig. 5: i) complejos de metales de transición, TMC (MIL-101-SI-Pd y MIL-101-SI-Pt); ii) nanopartículas de paladio, Pd NPs (Pd@MIL-101, Pd/C y Pd/Al₂O₃); y iii) nanopartículas de platino, Pt NPs (Pt/Al₂O₃, Pt/C y Pt@MIL-101). Por lo que respecta al primer grupo de catalizadores, tanto el MIL-101-SI-Pd como el MIL-101-SI-Pt producen conversión completa de la acetofenona tras 60h de reacción con excelentes selectividades (90% de rendimiento) a la amina secundaria (9), Fig. 5, columnas A y B. El elevado impacto de los centros ácidos se hace evidente al comparar el Pd@MIL-101 con muestras comerciales de Pd/C y Pd/Al₂O₃ (columnas C-E). Tanto el Pd/C como el Pd/Al₂O₃ producen la reducción de la acetofenona en sólo 8h, obteniéndose exclusivamente fenil etanol (10).

En el caso del Pd@MIL-101, aunque se requiere un tiempo considerablemente mayor para convertir la acetofenona (70h), el producto de reacción principal fue la amina secundaria (rendimiento del 82%), con sólo un 18% de fenil etanol formado y trazas del intermedio imina (**8**).

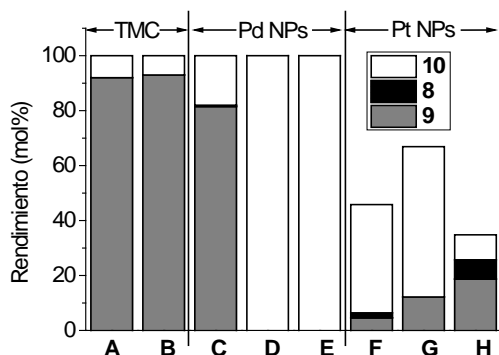


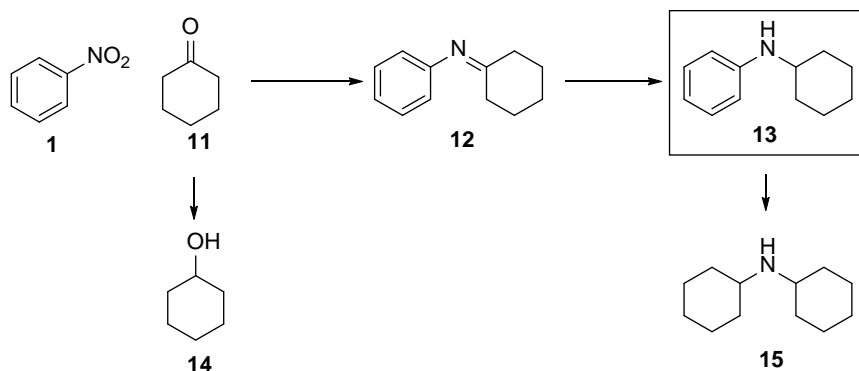
Figura 5. Rendimientos a fenil etanol (**10**), imina (**8**) y a la amina (**9**) obtenidos para la conversión máxima de acetofenona empleando: A: MIL-101-SI-Pd, B: MIL-101-SI-Pt, C: Pd@MIL-101, D: Pd/C, E: Pd/Al₂O₃, F: Pt/Al₂O₃, G: Pt/C y H: Pt@MIL-101. Acetofenona (1mmol), nitrobenzono (1mmol), tolueno (0.5mL), 110°C. p(H₂) = 0.5MPa, 10mg MOF (relación molar metal:acetofenona ~ 1:3800).

Con el grupo de catalizadores que contienen nanopartículas de platino (columnas F-H) no se alcanzó conversión completa de la acetofenona ni siquiera tras 70h de reacción en las condiciones utilizadas. Sin embargo, a pesar de que la conversión final de acetofenona fue menor con el Pt@MIL-101 (36%) que con los catalizadores comerciales (67% y 46% para Pt/C y Pt/Al₂O₃, respectivamente), el MOF resultó ser un catalizador significativamente más selectivo hacia la amina secundaria (~53%) que los otros dos: 18% y 8% de selectividad con el Pt/C y Pt/Al₂O₃, respectivamente.

En cualquier caso, el pobre comportamiento catalítico de los tres materiales con nanopartículas de Pt estudiados limita seriamente la aplicación de estos materiales como catalizadores para la reacción tándem de reducción de nitroarenos y aminación reductiva de acetofenona. En cambio, resulta notable que cuando el Pt se encuentra anclado al MOF en forma de complejo de coordinación (muestra MIL-101-SI-Pt), los resultados catalíticos obtenidos fueron comparables al MIL-101-SI-Pd, los cuales permiten obtener los mejores resultados para esta reacción en las condiciones estudiadas.

A continuación, quisimos determinar si las diferencias en la reactividad observada entre los distintos catalizadores para la aminación reductiva de acetofenona seguían la misma tendencia cuando se usaban otras cetonas, por lo que extendimos nuestro estudio a la ciclohexanona (**11**). Los resultados obtenidos para los MOFs y los catalizadores comerciales se muestran en la Tabla 3. En este caso, se obtuvieron excelentes selectividades a la *N*-ciclohexilanilina (**13**) para los catalizadores que contienen paladio, con rendimientos del 83% al 96%. Con el Pd/C y el Pd/Al₂O₃ se produjeron además pequeñas cantidades de *N,N*-díciclohexilamina (**15**) procedente de la hidrogenación del anillo bencénico, mientras que el Pd@MIL-101 mostró un comportamiento intermedio entre estos últimos y el MIL-101-SI-Pd. Por lo que respecta a los catalizadores de platino, el MIL-101-SI-Pt fue muy selectivo a la *N*-ciclohexilanilina, seguido del Pt@MIL-101, con una selectividad moderada al producto deseado (67%). Sin embargo, tanto el Pt/C como el Pt/Al₂O₃ produjeron cantidades considerables de ciclohexanol (**14**) y *N,N*-díciclohexilamina como subproductos, con bajos rendimientos a la amina secundaria (**13**), 36% y 45% respectivamente (entradas 6 y 8).

Tabla 3. Síntesis de N-ciclohexilanilina (13) a través de la hidrogenación del nitrobenceno (1) y la aminación reductiva de la ciclohexanona (11).^a



Catalizador	t (h)	Conv. de 11 (%mol)	Rndto. (%mol)			
			12	13	14	15
1 Pd@MIL-101	40	92	2	90	n.d.	n.d.
2 Pt@MIL-101	40	98	1	67	20	10
3 MIL-101-SI-Pd	40	96	n.d.	96	n.d.	n.d.
4 MIL-101-SI-Pt	40	>99	8	91	n.d.	n.d.
5 Pd/C	20	92	<1	83	n.d.	8
6 Pt/C	20	>99	n.d.	36	19	46
7 Pd/Al ₂ O ₃	20	94	<1	90	n.d.	3
8 Pt/Al ₂ O ₃	20	>99	<1	45	42	11

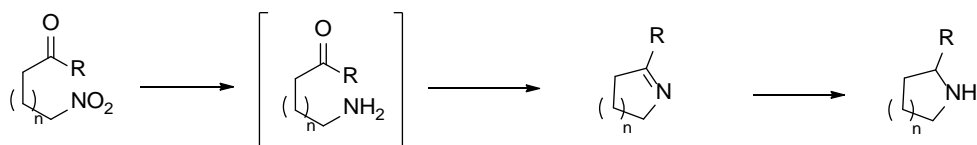
^aCiclohexanona (1mmol), nitrobenceno (1mmol), tolueno (0.5mL), 110°C. p(H₂) = 0.5MPa, 10mg MOF (relación molar metal:ciclohexanona ~ 1:3800). 11: Ciclohexanona; 14: Ciclohexanol; 15: N,N-diciclohexilamina.

Sin embargo, a pesar del buen comportamiento de los MOFs de Pd y Pt con respecto a los catalizadores comerciales, cabe destacar que la

selectividad obtenida con el catalizador Pt@MIL-101 fue sólo moderada, aunque los resultados mejoraran sensiblemente con respecto a los obtenidos con Pt/C y Pt/Al₂O₃ siguiendo la misma tendencia general que la anteriormente observada para la acetofenona.

Síntesis de heterociclos nitrogenados

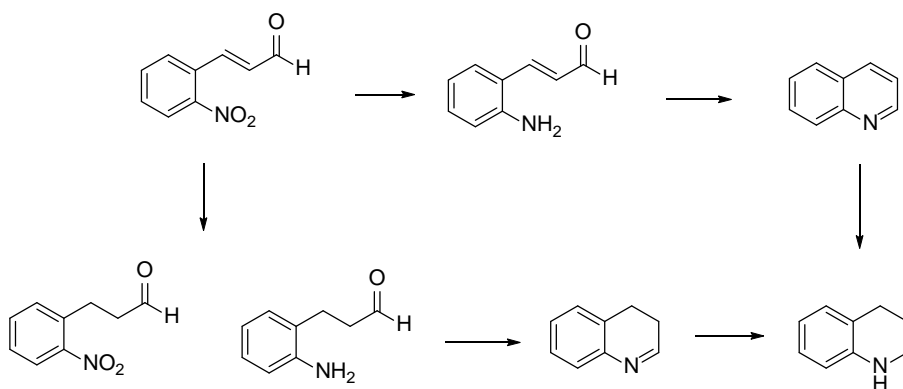
Nuestro siguiente paso en este estudio consistió en intentar expandir la aplicabilidad del proceso tándem usando MOFs como catalizadores para la síntesis de otros productos de interés. Como punto de partida, se pensó en la posibilidad de preparar heterociclos nitrogenados mediante una reacción intramolecular en una molécula que contuviera simultáneamente el grupo nitro y el grupo carbonilo a la distancia adecuada, como se muestra en el Esquema 5. Este estudio está motivado por el enorme interés en desarrollar nuevas rutas catalíticas para la síntesis de aza-heterociclos que sean eficientes desde el punto de vista atómico, dada la importancia de este tipo de compuestos como productos intermedios en la síntesis de fármacos, colorantes y otros compuestos de química fina.¹⁵



Esquema 5. Ruta general de síntesis de N-heterociclos mediante reducción de nitro-derivados y aminación reductiva intramolecular de grupos carbonilos.

Síntesis de quinolina y tetrahydroquinolina

Como primer ejemplo para demostrar el potencial de esta ruta sintética y la aplicabilidad de los MOFs de Pd y Pt como catalizadores, consideramos como sustrato el *o*-nitrocinamaldehído que, mediante el proceso mostrado en el Esquema 6 daría lugar a quinolina, la cual se puede convertir en tetrahydroquinolina mediante hidrogenación posterior.



Esquema 6. Síntesis de tetrahydroquinolina a través de hidrogenación del grupo nitro, aminación reductiva intramolecular e hidrogenación del heterociclo en "one-pot".

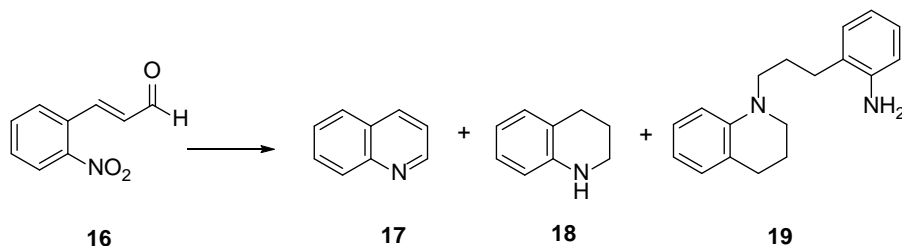
Se han descrito varios sistemas catalíticos para la síntesis de quinolina a partir del *o*-nitrocinamaldehído, como cisteína-Fe(II)¹⁶ o Zn en agua supercrítica,¹⁷ a pesar de que presentan claros inconvenientes, como la necesidad de usar un exceso de catalizador (8 veces más de cisteína y 4 veces más de Zn) o de tener que trabajar en condiciones de agua supercrítica (250°C). En este último caso, la reducción de la quinolina a la

tetrahidroquinolina no fue factible, incluso con un exceso de 8:1 de zinc respecto a la quinolina, por lo que los autores propusieron que era necesario reducir el doble enlace del *o*-nitrocinamaldehído previamente a la formación de la imina, la cual se reduce para dar la tetrahidroquinolina (ver esquema 7). Por otro lado, la reducción de la quinolina a tetrahidroquinolina se ha llevado a cabo empleando paladio¹⁸ o platino¹⁹ como centros activos y 1-2 bar de hidrógeno en agua, lo que indica su elevada actividad para la hidrogenación de estos dobles enlaces.

Por consiguiente, estudiamos la reacción del *o*-nitrocinamaldehído en atmósfera de H₂ usando los MOFs y los materiales comerciales como catalizadores. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4. Empleando el Pd@MIL-101 como catalizador, se obtuvo conversión completa de *o*-nitrocinamaldehído (**16**), con buena selectividad a tetrahidroquinolina (73% de rendimiento a **18**) tras 20h de reacción, pero también se detectó mediante espectrometría de masas la formación del producto *N*-3-(2-aminofenil)propil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**19**), resultado de la aminación reductiva (y reducción del grupo nitro) de **18** con **16** (13% de rendimiento, ver entrada 1). En el caso del Pt@MIL-101, se obtuvieron mejores rendimientos a tetrahidroquinolina y no se detectaron otros productos de mayor peso molecular. Los resultados obtenidos con estos dos MOFs son buenos cuando se comparan con el Pd/Al₂O₃ y Pt/Al₂O₃ (entradas 9 y 10), para los cuales siempre se obtuvieron mezclas de quinolina (**17**) y tetrahidroquinolina (**18**), aunque claramente muy inferiores a los obtenidos con el Pd o Pt soportados en carbón, para los que la formación de tetrahidroquinolina es cuantitativa tras 1h de reacción. En el caso de los MOFs con complejos de coordinación, se observó conversión completa del *o*-nitrocinamaldehído a quinolina en solamente 10h, pero la

reducción de ésta para formar la tetrahidroquinolina se produce de forma muy lenta.

Tabla 4. Síntesis de quinolina (17) y tetrahidroquinolina (18) mediante hidrogenación y aminación reductiva intramolecular del o-nitrocinnamaldehído (16).^a



	Catalizador	tiempo (h)	Conv. de 16 (% mol)	Rndto. (%mol)		
				17	18	19
1	Pd@MIL-101	20	>99	1	73	13
2	Pt@MIL-101	20	>99	3	97	n.d.
3	MIL-101-SI-Pd	10	>99	99	n.d.	n.d.
4		96	>99	51	49	n.d.
5		120	>99	30	70	n.d.
6	MIL-101-SI-Pt	60	>99	77	23	n.d.
7	Pd/C	1	>99	n.d.	99	n.d.
8	Pt/C	1	>99	n.d.	99	n.d.
9	Pd/Al ₂ O ₃	22	>99	38	62	n.d.
10	Pt/Al ₂ O ₃	22	>99	27	73	n.d.

^a 2-nitrocinnamaldehído (0.1mmol), tolueno (1mL), 100°C. p(H₂) = 0.5MPa, 5mg MOF (relación molar metal:2-nitrocinnamaldehído ~ 1:760). 16: 2-nitrocinnamaldehído; 17: quinolina; 18: 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; 19: N-3-(2-aminofenil)propil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

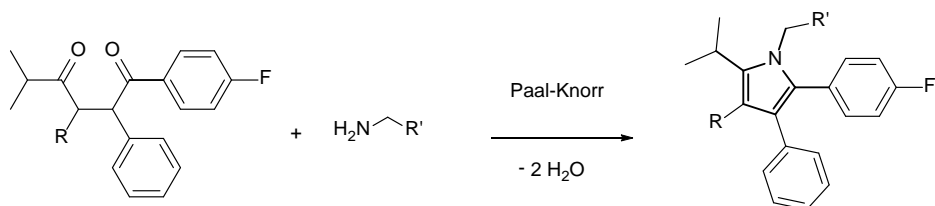
Es interesante destacar que en el caso del MIL-101-SI-Pd es posible obtener la quinolina pura a tiempos cortos de reacción, por lo que es el único material de los estudiados que resulta selectivo para la síntesis de quinolina. Desafortunadamente, al reutilizar este catalizador los rendimientos a **17** y **18** disminuyeron debido a que el elevado tiempo en el medio de reacción favorece la aglomeración y desactivación de los complejos mononucleares de paladio, como ocurre en la síntesis de pirrolidinas arílicas.

Síntesis de pirroles

A continuación, y con el fin de explotar las propiedades ácidas de los MOFs, estudiamos la síntesis de pirroles mediante reacción de Paal-Knorr.²⁰ Esta reacción consiste en la condensación de un compuesto 1,4-dicarbonílico y una amina primaria catalizada por un ácido, por lo que usando los MOFs de Pd y Pt como catalizadores es posible plantear un proceso tándem añadiendo un paso previo en la síntesis de estos compuestos, partiendo del correspondiente nitroderivado que, tras su reducción a la amina, reaccionaría con el compuesto dicarbonílico para formar el pirrol. Sin embargo, una complicación importante que se puede anticipar en este proceso tándem es la posible hidrogenación de los grupos carbonilo al alcohol, lo que no permitiría que se formara el intermedio hemiaminal. Por lo tanto, será necesario que el catalizador utilizado para este proceso sea quimioselectivo y capaz de reducir el grupo nitro aún en

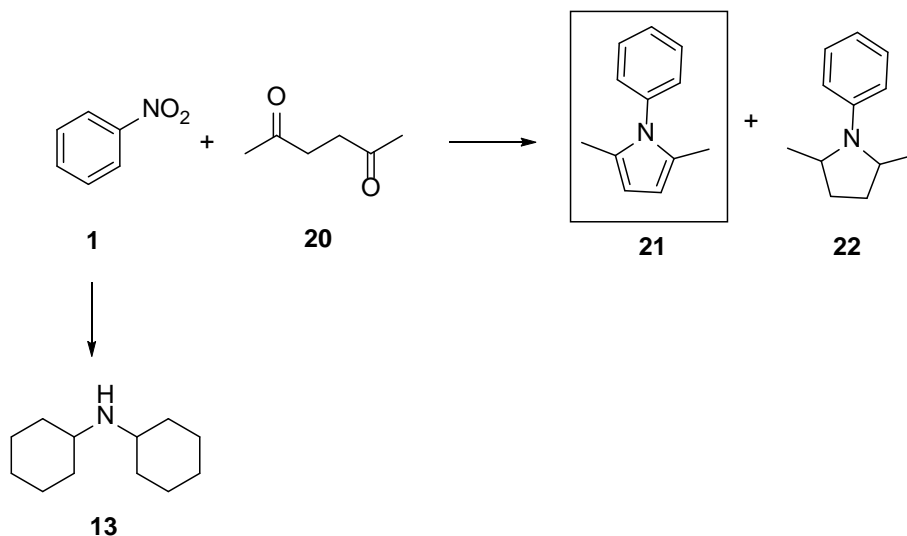
presencia de otros grupos reducibles, como el compuesto dicarbonílico o el propio pirrol, que daría lugar a la correspondiente pirrolidina.

El anillo de pirrol puede encontrarse en una variedad de moléculas naturales y sintéticas como las porfirinas, co-enzimas, pigmentos biliares, alcaloides²¹ y estatinas.²² Para la obtención de estos últimos fármacos (que disminuyen los niveles de colesterol en sangre y previenen enfermedades cardiovasculares) se ha empleado esta reacción en una etapa de su síntesis:



Además, el interés en la síntesis del pirrol y de sus oligómeros se ha incrementado en los años recientes debido a las potenciales aplicaciones como materiales conductores y en la preparación de dispositivos electroluminiscentes.²³ La tabla 5 resume los resultados obtenidos para la reacción tándem de reducción de nitrobenzono (**1**) y condensación Paal-Knorr de la anilina resultante con la 2,5-hexanodiona (**20**) empleando los cuatro MOFs y los cuatro catalizadores comerciales.

Tabla 5. Síntesis del N-fenil-2,5-dimetilpirrol (21) mediante hidrogenación del nitrobenceno (1) y condensación de Paal-Knorr con la 2,5-hexanodiona (20).^a



	Catalizador	tiempo (h)	Conv. de 20 (% mol)	Rndto. (% mol)		
				21	22	13
1	Pd@MIL-101	5	>99	>99	n.d.	n.d.
2	Pt@MIL-101	5	>99	>99	n.d.	n.d.
3	MIL-101-SI-Pd	10	>99	>99	n.d.	n.d.
4	MIL-101-SI-Pt	10	>99	>99	n.d.	n.d.
7	Pd/C	20	68	23	45	7
8	Pt/C	20	98	75	23	1
9	Pd/Al ₂ O ₃	20	65	16	49	20
10	Pt/Al ₂ O ₃	20	93	28	65	2

^aNitrobenceno (1.1mmol), 2,5-hexanodiona (1mmol), tolueno (0.5mL), 110°C. p(H₂) = 0.5MPa, 10mg MOF (relación molar metal: 2,5-hexanodiona ~ 1:3800).

Los resultados obtenidos cuando se utilizaron los MOFs como catalizadores fueron en todos los casos excelentes, ya que obtuvimos conversión completa de la 2,5-hexanodiona tras un máximo de 10h de reacción, con una selectividad del 100% al *N*-fenil-2,5-dimetilpirrol (**21**) deseado. Por el contrario, los catalizadores comerciales Pd/C y Pd/Al₂O₃ produjeron sólo el 65-68% de conversión de la 2,5-hexanodiona tras 20h, obteniéndose una mezcla del *N*-fenil-2,5-dimetilpirrol deseado y de la correspondiente *N*-fenil-2,5-dimetilpirrolidina (**22**), proveniente de la hidrogenación del anillo de pirrol. Por otra parte, aunque tanto el Pt/C como el Pt/Al₂O₃ convierten la 2,5-hexanodiona casi cuantitativamente tras 20h, se obtuvo una mezcla de pirrol y pirrolidina. Es también importante destacar que con los catalizadores comerciales se obtuvo ciclohexilanilina proveniente de la anilina en cantidades de hasta un 20% en el caso del Pd/Al₂O₃. Esta reacción lateral consume parcialmente la anilina formada tras la hidrogenación del nitrobenzono, evitando que se de (especialmente en el caso del Pd/Al₂O₃ y el Pd/C) la conversión completa de la 2,5-hexanodiona a través de la condensación de Paal-Knorr.

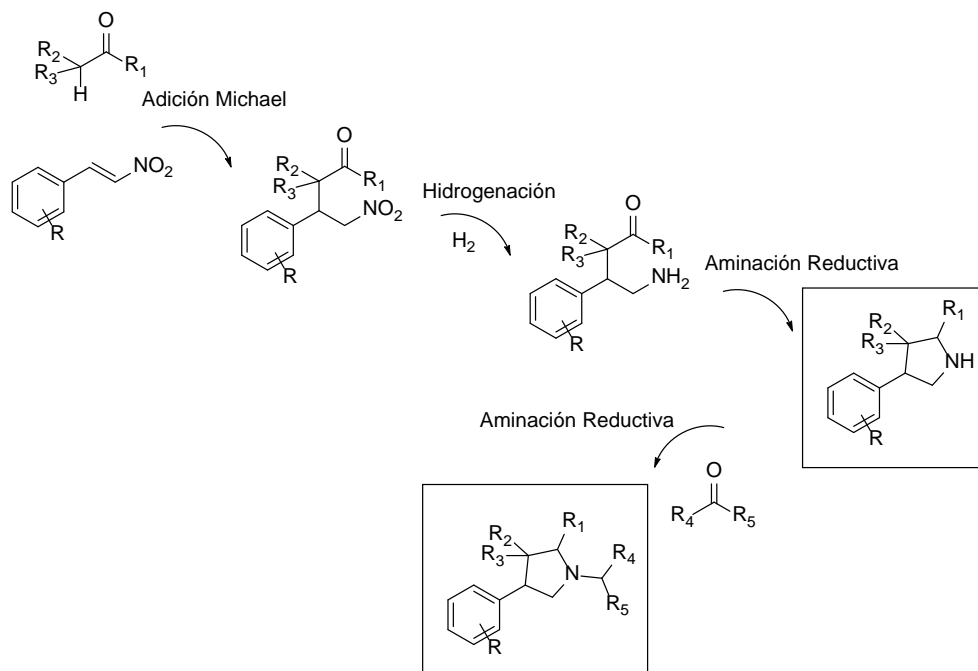
Por lo tanto, los MOFs aventajan claramente a las muestras comerciales para esta reacción debido a las propiedades ácidas del soporte, que permite llevar a cabo la reacción de Paal-Knorr con una mayor velocidad que en presencia de otros soportes con acidez despreciable. En particular, cuando se emplea anilina en lugar de nitrobenzono para esta reacción usando el MIL-101 como catalizador se obtiene un rendimiento cuantitativo del producto **21** tras 2h de reacción, mientras que en ausencia de MOF el rendimiento no es superior al 30%, lo que supone un aumento de casi cuatro veces en la velocidad inicial de reacción al emplear el MOF con respecto al blanco.

Síntesis de 3-arilpirrolidinas

Por último llevamos a cabo la síntesis de pirrolidinas en “one-pot” y dos etapas. El interés en la preparación de 3-arilpirrolidinas y sus derivados *N*-sustituídos se debe a sus propiedades como antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK-1) y como inhibidores selectivos de la recaptación del neurotransmisor serotonina (SSRI).²⁴ Estos compuestos también actúan de forma dual como antagonistas del receptor NK-1/NK-3, lo cual permite su uso en el tratamiento del dolor, la inflamación o la esquizofrenia.²⁵

El proceso “one-pot” propuesto en el presente estudio (Esquema 7) no se había descrito hasta el momento en la literatura, por lo que sabemos. Este empezaría con la adición Michael de un compuesto enolizable al β -nitroestireno. Seguidamente, la hidrogenación quimioselectiva del grupo nitro en el aducto de Michael (**23**) y su consiguiente aminación reductiva intramolecular daría lugar a la 3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (**24**) deseada. Este proceso se podría detener aquí o continuar hacia la síntesis de derivados *N*-sustituídos, *N*-isopropil-3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (**26**), si otro compuesto carbonílico estuviera presente en el medio de reacción mediante una segunda aminación reductiva. Idealmente, este segundo compuesto carbonílico debe ser no enolizable o difícilmente enolizable para evitar competencia con el compuesto carbonílico implicado en la adición de Michael, lo que daría lugar a una mezcla de productos. Otra limitación del proceso propuesto es que el H₂ (requerido para reducir el grupo nitro y las iminas intermedias formadas en las distintas etapas del proceso) debe evitarse durante la primera etapa de adición de Michael

para que no se produzca la reducción del β -nitroestireno, lo que obliga a llevar a cabo el proceso “one-pot” en dos etapas, tal y como se vió en el capítulo 4 para la síntesis del mentol.



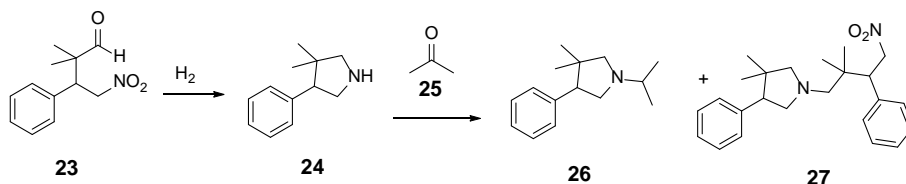
Esquema 7. Síntesis multietapa de 3-arilpirrolidinas y N-alquil-3-arilpirrolidinas partiendo de β -nitroestireno, isobutiraldehído y acetona en “one-pot”, empleando los MOFs de Pd y Pt como catalizadores.

En primer lugar, se hizo reaccionar el β -nitroestireno (1mmol) con el isobutiraldehído (1.1mmol) en tolueno (0.5mL) a 110 °C en atmósfera de N₂ y en presencia de 20mg de MOF de Pd o Pt. Bajo estas condiciones, el β -nitroestireno reaccionó casi cuantitativamente (> 90%) en un día (el valor exacto depende ligeramente del catalizador MIL-101 empleado), obteniendo conversión nula en ausencia de catalizador o empleando

$\text{Cr}(\text{NO})_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ó CrO_3 como catalizadores bajo las mismas condiciones. Sin embargo, los catalizadores con centros básicos que resultaron activos para la condensación de Knoevenagel MIL-101-Cr, $\text{M}(\text{acac})_n$ ($\text{M}=\text{Zn}$, Zr , Cr) y nanopartículas de ZnO sí que mostraron actividad para esta reacción, tal y como se ha propuesto empleando hidrotalcita como catalizador básico,²⁶ zeolita HY²⁷ o MOFs con pares ácido-base de Lewis²⁸ en reacciones de adición de Michael. En contraste con los MOFs, la conversión de β -nitroestireno obtenida tras 24h empleando los sólidos comerciales de Pd o Pt fue <1% (Pd/C), 4% (Pt/C), 3% (Pd/ Al_2O_3) y 20% (Pt/ Al_2O_3). La razón de esta falta de actividad se puede atribuir la ausencia de centros con propiedades ácido-base capaces de catalizar la adición de Michael. Es interesante destacar la mayor conversión de β -nitroestireno con los catalizadores de platino y que una pequeña contribución de los centros ácidos del soporte alúmina puede contribuir a la catálisis, obteniéndose mejores rendimientos que con los soportes de carbón.

Antes de llevar a cabo la segunda etapa de la reacción en cascada, el pequeño exceso de isobutiraldehído que pueda quedar en el reactor se rotaevaporó, se añadió acetona (2mmol), tolueno (0.5ml) y se presurizó el reactor con 0.5MPa de H_2 . Los resultados catalíticos obtenidos para los distintos catalizadores MIL-101 se muestran en la Tabla 6. Para poder estudiar de forma comparativa la actividad de los MOFs y de los catalizadores comerciales para las reacciones de hidrogenación y ciclación, fue necesario preparar de forma separada el aducto Michael (**23**) y usarlo como producto de partida en el caso de las muestras comerciales, debido a su escasa actividad para la adición de Michael.

Tabla 6. Síntesis de la N-isopropil-3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (26).^a



	Catalizador	Tiempo (h)	Conv. de 23 (% mol)	Rndto. (%mol)		
				24	26	27
1	Pd@MIL-101	50	>99	n.d.	78	11
2	Pt@MIL-101	20	>99	83	17	n.d.
3	MIL-101-SI-Pd	3	>99	n.d.	>99	n.d.
4	MIL-101-SI-Pt	3	>99	n.d.	>99	n.d.
7	Pd/C	20	>99	n.d.	79	10
8	Pt/C	20	>99	n.d.	89	5
9	Pd/Al ₂ O ₃	20	19	n.d.	9	5
10	Pt/Al ₂ O ₃	20	>99	n.d.	96	2

^a *Condiciones de reacción: Producto de adición de Michael (1 mmol), acetona (2 mmol), tolueno (0.5 mL), 110°C. p(H₂) = 0.5 MPa, 20 mg MOF (relación molar metal: Producto de adición de Michael ~ 1:1900).*

Los mejores resultados en terminos de actividad y selectividad a **26** se obtuvieron con los MOFs que contenían complejos de metales de transición, con los que el producto final se obtuvo cuantitativamente en 3h. En cambio, se necesitaron más de 20h de reacción con el resto de catalizadores. Desafortunadamente, pudimos observar que el paladio catiónico del complejo en la muestra MIL-101-SI-Pd se reducía en las condiciones de reacción utilizadas, formándose nanopartículas metálicas

de gran tamaño debido a la migración y redistribución de las especies Pd²⁺ en la atmósfera hidrogenante, tal y como se pudo constatar mediante difracción de rayos X, por la aparición de cuatro picos característicos de partículas metálicas de Pd. Mediante la fórmula de Scherrer se estimó que estas nanopartículas de Pd en el MOF alcanzaban un tamaño de alrededor de 20nm. Como consecuencia de esta reducción y agregación del Pd en el MOF, no fue posible reutilizar este material. Sin embargo, el análogo de Pt presentó una mayor estabilidad para esta reacción, pudiéndose reutilizar en al menos dos ciclos catalíticos sin pérdida importante de actividad. Otro resultado interesante de los datos presentados en la Tabla 6 es que cuando se empleó el Pt@MIL-101 como catalizador, fue posible aislar el producto intermedio **24** con buena selectividad (83%). Esto no fue posible con ninguno de los demás catalizadores estudiados, para los que siempre se observó este compuesto como producto minoritario, incluso a tiempos cortos de reacción.

En resumen, el uso de MOFs como catalizadores bifuncionales nos ha permitido diseñar un proceso “*one-pot*” en dos etapas para la síntesis de derivados de 3-arilpirrolidinas partiendo de isobutiraldehído y β-nitroestireno, consistente en una adición de Michael, seguida de hidrogenación del grupo nitro y aminación reductiva/ciclación intramolecular. Usando las muestras MIL-101-SI-Pd y MIL-101-SI-Pt como catalizadores se obtuvieron excelentes resultados (especialmente con este último material, que pudimos reutilizar satisfactoriamente). Por el contrario, este proceso *tándem* no puede llevarse a cabo con los catalizadores comerciales, debido a su falta de actividad en la adición Michael.

Conclusiones

En este capítulo hemos demostrado que es posible preparar catalizadores multifuncionales activos, estables y reusables basados en MOFs, conteniendo Pd o Pt como centros hidrogenantes, ya sea en forma de nanopartículas o como complejos de coordinación aislados, junto con centros Cr³⁺ con insaturación coordinativa y propiedades ácidas. Estos materiales bifuncionales se han usado satisfactoriamente como catalizadores en procesos *tándem* combinando (en “*one-pot*”) la hidrogenación de nitroderivados y reacciones de aminación reductiva, lo que ha permitido preparar compuestos de gran interés en química fina, como arilaminas secundarias, (tetrahidro)quinolinas, pirroles y arilpirrolidinas. Los catalizadores basados en MOFs han demostrado por lo general un comportamiento superior al de catalizadores comerciales en las mismas condiciones de reacción. En particular, el tipo de especie hidrogenante y el soporte ácido empleado tiene una gran importancia en la estabilización de las diferentes especies que participan en la reacción y, por tanto, en el control de la actividad y selectividad del sistema catalítico.

Referencias

1. Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J., *Organic Process Research & Development* **2006**, *10* (5), 971-1031.
2. Leipzig, B., *Zeitschrift für Elektrochemie* **1898**, *4* (22), 506-514.
3. (a) Du, W.; Chen, G.; Nie, R.; Li, Y.; Hou, Z., *Catalysis Communications* **2013**, *41*, 56-59; (b) Pan, H.; Li, X.; Yu, Y.; Li, J.; Hu, J.; Guan, Y.; Wu, P., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015**, *399*, 1-9.
4. (a) Domine, M. E.; Hernández-Soto, M. C.; Pérez, Y., *Catalysis Today* **2011**, *159* (1), 2-11; (b) Corma, A.; Ródenas, T.; Sabater, M. J., *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (1), 254-260.
5. (a) Schellenberg, K. A., *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28* (11), 3259-3261; (b) Reddy, P. S.; Kanjilal, S.; Sunitha, S.; Prasad, R. B. N., *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (50), 8807-8810; (c) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D., *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* (11), 3849-3862.
6. Heinen, Annemieke W.; Peters, Joop A.; Bekkum, Herman v., *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, *2000* (13), 2501-2506.
7. (a) Corma, A.; Serna, P., *Science* **2006**, *313* (5785), 332-334; (b) Corma, A.; Serna, P.; Concepción, P.; Calvino, J. J., *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (27), 8748-8753; (c) Li, L.; Niu, Z.; Cai, S.; Zhi, Y.; Li, H.; Rong, H.; Liu, L.; Liu, L.; He, W.; Li, Y., *Chemical Communications* **2013**, *49* (61), 6843-6845.
8. (a) Griirane, A.; Corma, A.; García, H., *Science* **2008**, *322* (5908), 1661-1664; (b) Yamane, Y.; Liu, X.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Haruta, M.; Yokoyama, T.; Tokunaga, M., *Organic Letters* **2009**, *11* (22), 5162-5165; (c) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L. L., *Chemistry – A European Journal* **2009**, *15* (35), 8834-8841; (d) Pintado-Sierra, M.; Raseero-Almansa, A. M.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F., *Journal of Catalysis* **2013**, *299*, 137-145.
9. Rubio-Marques, P.; Leyva-Perez, A.; Corma, A., *Chemical Communications* **2013**, *49* (74), 8160-8162.

Capítulo 5: Síntesis de aminas secundarias, quinolinas, pirroles y pirrolidinas

10. Yu, T.; Wang, J.; Li, X.; Cao, X.; Gu, H., *ChemCatChem* **2013**, *5* (10), 2852-2855.
11. Srivani, A.; Sai Prasad, P.S; Lingaiah N, *Catalysis Letters* **2012**, *142* (3), 389-396.
12. Hu, L.; Cao, X.; Ge, D.; Hong, H.; Guo, Z.; Chen, L.; Sun, X.; Tang, J.; Zheng, J.; Lu, J.; Gu, H., *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (50), 14283-14287.
13. Apodaca, R.; Xiao, W., *Organic Letters* **2001**, *3* (11), 1745-1748.
14. (a) Santoro, F.; Psaro, R.; Ravasio, N.; Zaccheria, F., *ChemCatChem* **2012**, *4* (9), 1249-1254; (b) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M., *Green Chemistry* **2012**, *14* (9), 2371-2374.
15. Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*, Pitman, London, **1985**
16. Kijima, M.; Nambu, Y.; Endo, T.; Okawara, M., *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49* (8), 1434-1436.
17. Boix, C.; Martinez de la Fuente, J.; Poliakoff, M., *New Journal of Chemistry* **1999**, *23* (6), 641-643.
18. Mao, H.; Chen, C.; Liao, X.; Shi, B., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, *341* (1–2), 51-56.
19. Ge, D.; Hu, L.; Wang, J.; Li, X.; Qi, F.; Lu, J.; Cao, X., *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2183 – 2186
20. (a) Paal C. y Knorr L., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 2756–2767; (b) Curini, M.; Montanari, F.; Rosati, O.; Lioy, E.; Margarita, R., *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (20), 3923-3925; (c) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M.; Saidi, M. R., *Synlett* **2009**, *2009* (14), 2245-2248; (d) Veisi, H., *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (16), 2109-2114.
21. Aghapoor, K.; Ebadi-Nia, L.; Mohsenzadeh, F.; Mohebi Morad, M.; Balavar, Y.; Darabi, H. R., *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *708–709*, 25-30.
22. (a) Sawant, P.; Maier, M. E., *Tetrahedron* **2010**, *66* (51), 9738-9744; (b) Sawant, P.; Maier, M. E., *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012* (33), 6576-6585.

Capítulo 5: Síntesis de aminas secundarias, quinolinas, pirroles y pirrolidinas

23. Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G., *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56 (24), 6924-6931.
24. Wu, Y. J.; He, H.; Bronson, J.J, *US Patent 7138423* **2006**.
25. Bissantz, C.; Hoffmann, T.; Jablonski, P.; Knust, H.; Nettekoven, M.; Ratni, R., *US Patent 7893062* **2011**.
26. Vijaikumar, S.; Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani, K., *Applied Catalysis A: General* **2008**, 340 (1), 25-32.
27. Jeganathan, M.; Kanagaraj, K.; Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani, K., *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (13), 2061-2064.
28. (a) Valvekens, P.; Jonckheere, D.; De Baerdemaeker, T.; Kubarev, A. V.; Vandichel, M.; Hemelsoet, K.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; Smolders, E.; Depla, D.; Roeffaers, M. B. J.; De Vos, D., *Chemical Science* **2014**, 5 (11), 4517-4524; (b) Valvekens, P.; Vandichel, M.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D., *Journal of Catalysis* **2014**, 317, 1-10.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Las conclusiones generales que se extraen de esta tesis doctoral, cuyos objetivos eran **contribuir al desarrollo y a la evaluación del potencial de compuestos metal-orgánicos (MOFs) como catalizadores heterogéneos**, así como **desarrollar nuevos MOFs multifuncionales con distintos centros activos para la obtención de productos químicos de alto valor añadido**, son las siguientes:

1) Los MOFs con oxoagregados de Zn^{2+} , IRMOF-3 y MOF-5, pueden actuar como catalizadores heterogéneos para la reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo [**Capítulo 1**]. Para entender la actividad catalítica del MOF-5 (que carece de grupos amino en los ligandos orgánicos), hemos considerado la existencia de defectos de red o de impurezas de ZnO, cuya presencia depende del método de síntesis utilizado. Así, dependiendo de las condiciones de síntesis utilizadas, en el caso del IRMOF-3 podemos pasar de un catalizador básico monofuncional a un catalizador bifuncional ácido-base.

2) Los materiales de Zr^{4+} UiO-66 y UiO-66-NH₂ son catalizadores heterogéneos activos, estables y reusables para reacciones de esterificación de ácidos grasos libres [**Capítulo 2**] y de ácido levulínico [**Capítulo 3**] con diversos alcoholes para la síntesis de los correspondientes ésteres.

2.1) Se ha demostrado la aplicabilidad de estos MOFs para la esterificación de ácidos grasos con cadenas alquílicas de longitud variable (C12, C16 y C18) y con distinto grado de insaturación (C18, C18:1, C18:2 y C18:3) con metanol y etanol, así como para la producción de otras moléculas de relevancia industrial: oleato de oleílo y palmitato de isopropilo. La mayor actividad catalítica del UiO-66-NH₂ respecto al UiO-66 indica la posible actuación de una catálisis cooperativa ácido-base, dando lugar a la activación dual del ácido en las vacantes de Zr con coordinación insaturada, junto con la activación del alcohol en los grupos básicos del material.

2.2) Estos MOFs de Zr también pueden catalizar eficientemente la esterificación del ácido levulínico con etanol, *n*-butanol y alcoholes de cadena larga derivados de la biomasa. Se ha visto que la actividad del

Conclusiones

material puede variar de una preparación a otra y que existe una correlación directa entre la actividad catalítica y el contenido de defectos de red asociados a vacantes de ligando de cada muestra particular. Nuevamente, la mayor actividad del UiO-66-NH₂ respecto al UiO-66 se ha atribuido a un posible mecanismo de activación dual del ácido y del alcohol en los pares ácido-base del material.

3) Se ha preparado un catalizador bifuncional hidrogenante/ácido consistente en nanopartículas metálicas de Pd encapsuladas en el interior del MOF MIL-101, que contiene centros Cr³⁺ con insaturación coordinativa y propiedades ácidas [**Capítulo 4**]. Este material se ha utilizado como catalizador para la reacción de ciclación de citronelal a isopulegol (reacción tipo carbonil-eno), catalizada por los centros Cr³⁺, seguida de la hidrogenación del doble enlace terminal del isopulegol al correspondiente mentol, catalizada por las nanopartículas de paladio. De esta manera, es posible convertir directamente el citronelal a mentol en un solo recipiente de reacción. Sin embargo, debido a la baja quimioselectividad de este material es necesario que el proceso “*one-pot*” se lleve a cabo en dos etapas, introduciendo el hidrógeno sólo una vez se ha completado la reacción carbonil-eno.

4) Se han preparado otros catalizadores bifuncionales hidrogenantes/ácidos basados en el tereftalato de cromo MIL-101, conteniendo Pd o Pt ya sea en forma de nanopartículas encapsuladas o en forma de complejos de coordinación aislados unidos covalentemente a los ligandos orgánicos [**Capítulo 5**]. Estos materiales se han utilizado con éxito como catalizadores en procesos multietapa en “*one-pot*” consistentes en la reducción de nitroderivados seguida de la aminación reductiva de compuestos carbonílicos. De esta forma, se han sintetizado aminas secundarias derivadas de nitrobenzeno y aldehídos (benzaldehído) o cetonas (acetofenona y ciclohexanona), así como compuestos heterocíclicos de nitrógeno, como quinolina y tetrahydroquinolina, pirroles o derivados de 3-arilpirrolidinas. Por lo general, los catalizadores basados en MOFs han demostrado un comportamiento superior al de catalizadores comerciales de Pd y Pt soportado sobre carbón o alúmina, en cuanto a actividad y quimioselectividad, lo que puede relacionarse con el carácter bifuncional ácido/hidrogenante de estos materiales.

ANEXOS

1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES

1.1 *Síntesis del MOF-5 e IRMOF-3 empleados en la reacción de condensación de Knoevenagel*

En el presente trabajo experimental, los materiales metal-orgánicos, MOF-5 e IRMOF-3, se prepararon mediante dos métodos distintos: el método convencional de cristalización solvotermal y el método de precipitación rápida, el cual aporta una mayor concentración de defectos al material (como se vio en el apartado 4 del capítulo de introducción). Ambos materiales (con y sin grupos amino) se sintetizan de la misma manera, empleando ácido tereftálico (BDC) para el MOF-5 y ácido 2-aminotereftálico (ATA) para la preparación del IRMOF-3. A continuación se describirán los dos métodos de síntesis que se utilizaron:

i) Cristalización solvotermal¹

Una disolución de BDC (0.5mmol) y nitrato de zinc (II) hexahidratado (1.5mmol) en DMF (50ml), se calienta a 100°C durante un día, se filtra el sólido y se lava dos veces con DMF y con diclorometano CH₂Cl₂ (ambos lavados de una duración de unas ocho horas cada uno). Por último se filtra el sólido y se seca a vacío durante 12 horas. De esta forma el MOF-5 adopta una estructura cúbica, generándose cristales grandes (de varios micrómetros) debido a las condiciones de cristalización solvotermales. Este método permite obtener un MOF-5 con una elevada área superficial (2185 y 2325m²g⁻¹ para el IRMOF-3 y el MOF-5, respectivamente).

ii) Método de precipitación rápida²

Consiste en la adición de trietilamina (TEA, 16mmol) a una disolución de DMF (40ml) en donde se han disuelto BDC (2mmol) y nitrato de zinc (II) hexahidratado (4mmol). La adición se lleva a cabo durante 0.5-4h con agitación vigorosa de la disolución. Durante la adición de la base, se forma un precipitado blanco que se separa mediante centrifugación. Por último, se lava el sólido y se seca en estufa a 90°C. Este método es más rápido y sencillo que el anterior, ya que permite obtener el material en unas cuantas horas, pero con una menor área BET que los obtenidos por el método solvotermal (750 y 785m²g⁻¹ para el IRMOF-3 y el MOF-5, respectivamente). Debido a la actividad catalítica de la base trietilamina (TEA) en esta reacción, se partieron de materiales adecuadamente lavados con CH₂Cl₂. En el caso del disolvente de reacción, DMF, la actividad de este como base para esta reacción es despreciable.

La caracterización de los materiales se llevó a cabo mediante la técnica de difracción de rayos X (DRX). Los difractogramas de rayos X de las muestras en polvo se adquirieron, de forma general, a temperatura ambiente, en un difractómetro *Cubix PRO ANalytical* empleando radiación monocromática correspondiente a la línea K α del Cu y se muestran en la Figura A1.

Anexos

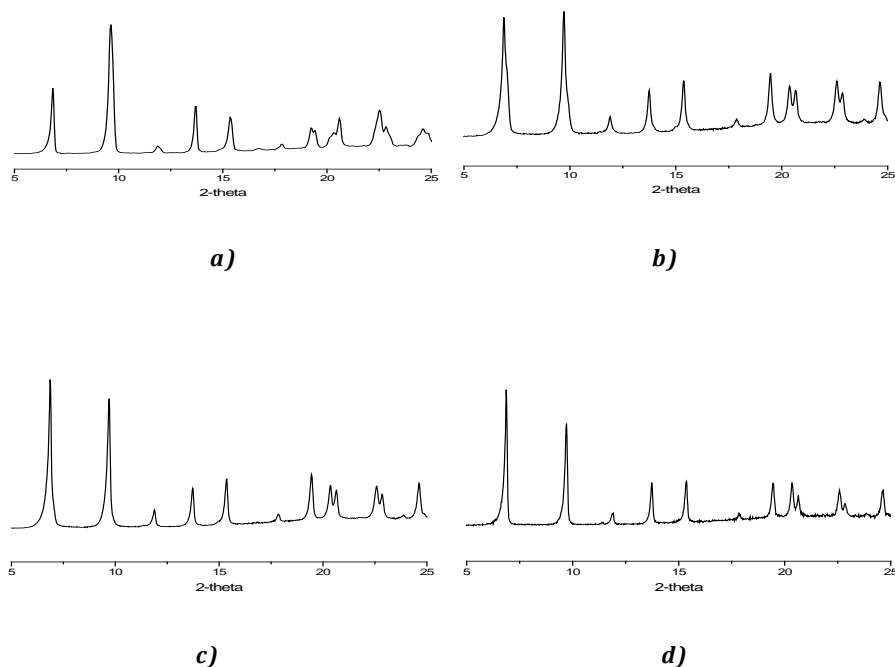


Figura A1. Difractograma de rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu) de las muestras de MOF-5 (arriba) e IRMOF-3 (abajo). Los materiales preparados empleando TEA como agente precipitante aparecen a la izquierda (a) y (c), mientras que los obtenidos mediante el método solvotermal se muestran a la derecha (b) y (d).

Para estimar el contenido de ZnO en nuestro MOF, se realizó un análisis termogravimétrico donde se cuantificó la presencia de impurezas de óxido (parte inorgánica oxidada de la muestra de MOF) el cual suponemos que es ZnO. De hecho, se vio que la cantidad de ZnO era mayor para la muestra más defectiva, de tal forma que para la muestra preparada por el método solvotermal se tiene un 11% en peso de impurezas de ZnO y para la obtenida por el método de precipitación rápida, un 24% de ZnO.

Anexos

Para el cálculo de la cantidad de ZnO de la muestra se llevó a cabo un análisis termogravimétrico de los materiales, TGA (*Mettler Toledo TGA/SDTA851e*):

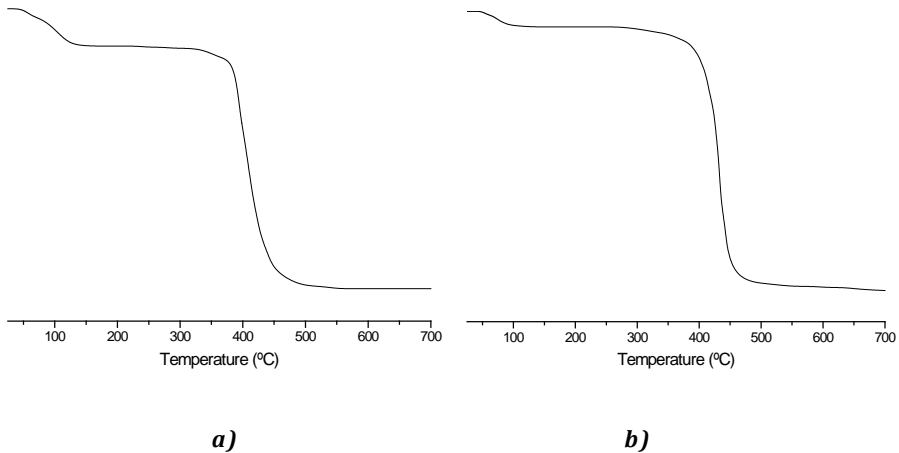


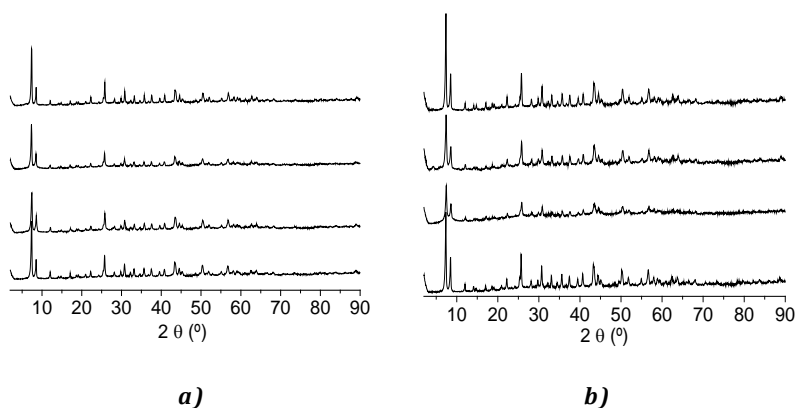
Figura A2. Termograma de las muestras de MOF-5 preparadas empleando TEA como agente precipitante (a) y mediante el método solvotermal (b).

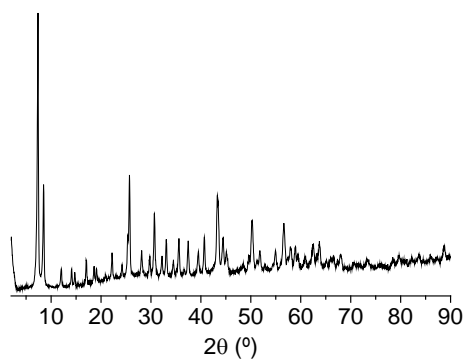
Para calcular el exceso de ZnO en el material o lo que es lo mismo el ZnO generado mediante la síntesis, se debe atender a que 1mol de MOF-5 ideal sin moléculas extra adsorbidas contiene 4 mol de Zn en su estructura ($Zn_4O_{13}C_{24}H_{12}$), que cuando se descomponga durante la termogravimetría pasarán a ser 4mol de ZnO, todos procedentes del Zn de los agregados metálicos de la estructura cristalina del MOF-5 ideal. La cantidad de ZnO generado durante la síntesis es la diferencia entre el valor obtenido del TG para la muestra de MOF-5 y la cantidad teórica en un MOF-5 ideal.

1.2 Síntesis y caracterización de los MOFs de zirconio UiO-66 y UiO-66-NH₂ (capítulos 2 y 3)

Se prepararon cuatro muestras diferentes, tanto de UiO-66 como de UiO-66-NH₂, de acuerdo con el procedimiento descrito de síntesis en dos pasos.³ Así, se disolvieron 750mg de ZrCl₄ y 740mg de ácido tereftálico (UiO-66) o 800mg de ácido 2-aminotereftálico (UiO-66-NH₂) en 90mL de DMF, dejando la disolución a 80°C durante 12h y a 100°C durante 24h en un baño de silicona sin agitación. El polvo resultante se recuperó por filtración y se lavó con DMF seguido de diclorometano dos veces durante tres horas. Finalmente, se filtró y secó el material a vacío durante una hora. La estructura cristalina de los materiales se confirmó mediante el patrón de difracción de rayos X (radiación K α del Cu), como se muestra en la Fig. A3.

Adicionalmente, se preparó una muestra de UiO-66-NO₂ simplemente cambiando el ácido tereftálico por nitrotereftálico (940mg) y manteniendo igual el resto del procedimiento.





c)

Figura A3. Patrones de difracción de rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu), de abajo a arriba, a) UiO-66: B1, B2, B3, B4; b) UiO-66-NH₂: A1, A2, A3, A4; y c) UiO-66-NO₂: muestra N1.

Los números de coordinación promedio de los agregados de Zr₆ en cada muestra y las correspondientes deficiencias de ligando (ver Fig. A4-A6) se calcularon siguiendo el método propuesto por Valenzano y colaboradores⁴ a partir del análisis de las gráficas TGA de los sólidos. Este cálculo se basa en la pérdida relativa de masa del ligando orgánico (una vez las moléculas de H₂O y DMF han sido eliminadas a temperaturas inferiores a 300°C) con respecto a la cantidad esperada según la estequiometría de la estructura cristalina ideal, ZrO(CO₂)(C₆H₃X) donde X = H, NH₂, NO₂ y considerando que el residuo sólido al final del experimento TGA es ZrO₂. Por tanto, la deficiencia de ligando (%def) para cada muestra se calcula como sigue:

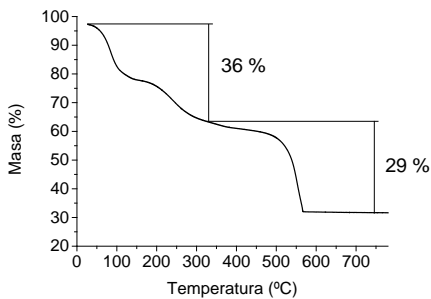
$$\% \text{ def} = \left(1 - \frac{\text{pérdida}_{\text{real}}}{\text{pérdida}_{\text{esperada}}} \right) \times 100$$

Anexos

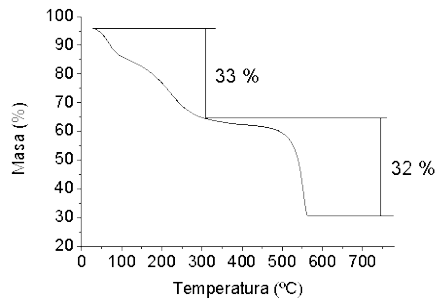
donde $pérdida_{real}$ y $pérdida_{esperada}$ son las pérdidas de peso de ligando medida y esperada, respectivamente, siendo las pérdidas de ligando esperadas 54.6% y 57% para el UiO-66 y el UiO-66-NH₂, respectivamente. El número de coordinación promedio del agregado, $\overline{c.n.}$, se calcula considerando que en una muestra libre de defectos (% def = 0), el número de coordinación es 12. Por tanto:

$$\overline{c.n.} = 12 \times \left(1 - \frac{\%def}{100}\right)$$

Las siguientes figuras muestran las curvas TGA obtenidas para cada muestra considerada en la presente tesis doctoral. Las medidas se llevaron a cabo en un flujo de aire con una rampa de calentamiento de 10 °C/min, empleando un equipo *Mettler Toledo TGA/SDTA851e*.



a)



b)

Anexos

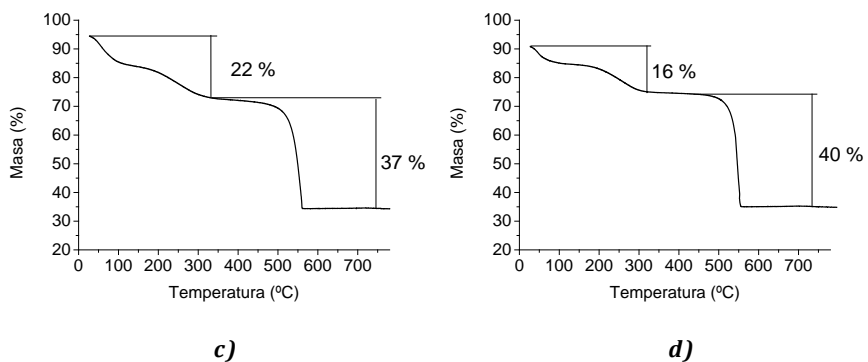


Figura A4. Análisis TGA de los catalizadores UiO-66: a) B1, b) B2, c) B3, d) B4.

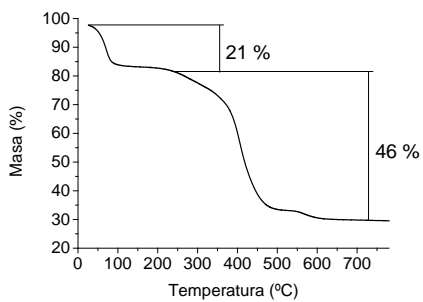


Figura A5. Análisis TGA del catalizador UiO-66-NO₂ (muestra N1).

Anexos

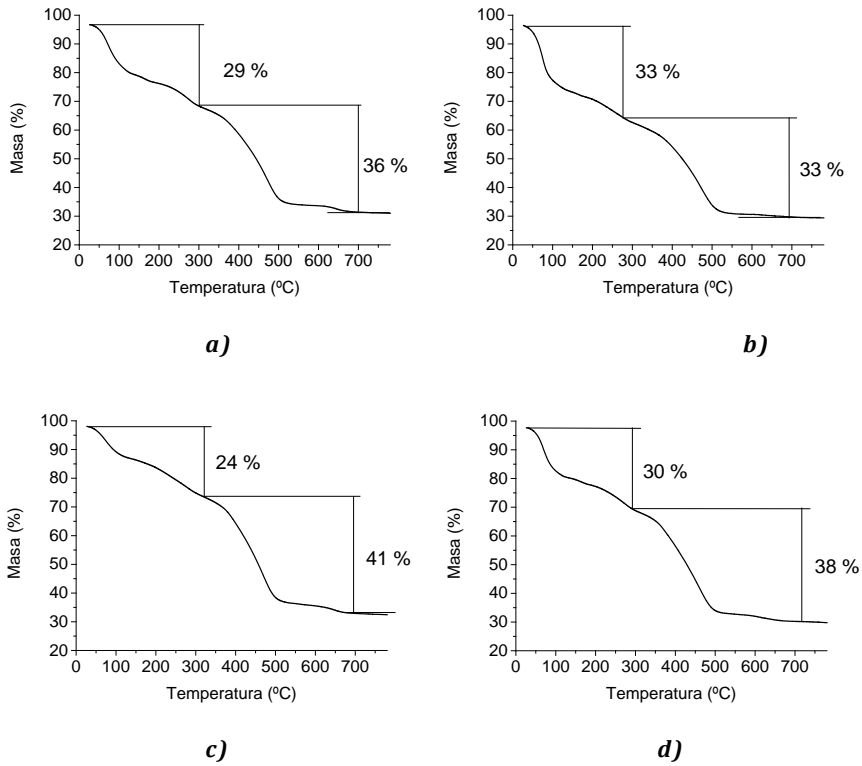


Figura A6. Análisis TGA de los catalizadores UiO-66-NH₂: a) A1, b) A2, c) A3, d) A4.

A continuación se muestran las imágenes de microscopía electrónica de transmisión, TEM (*JEOL JEM-1010*, operando a 100kV) de los materiales y los correspondientes histogramas. Para cada muestra se da el tamaño medio de cristal (d_c) junto con el intervalo de confianza al 95%, $d_c \pm 1.96 \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$, expresado en términos de la desviación estandar (σ) y el número de cristales medidos N , tal y como se muestra en la tabla 2 del capítulo 3. d_c y σ se obtienen del ajuste del histograma a una curva Gaussiana.

Anexos

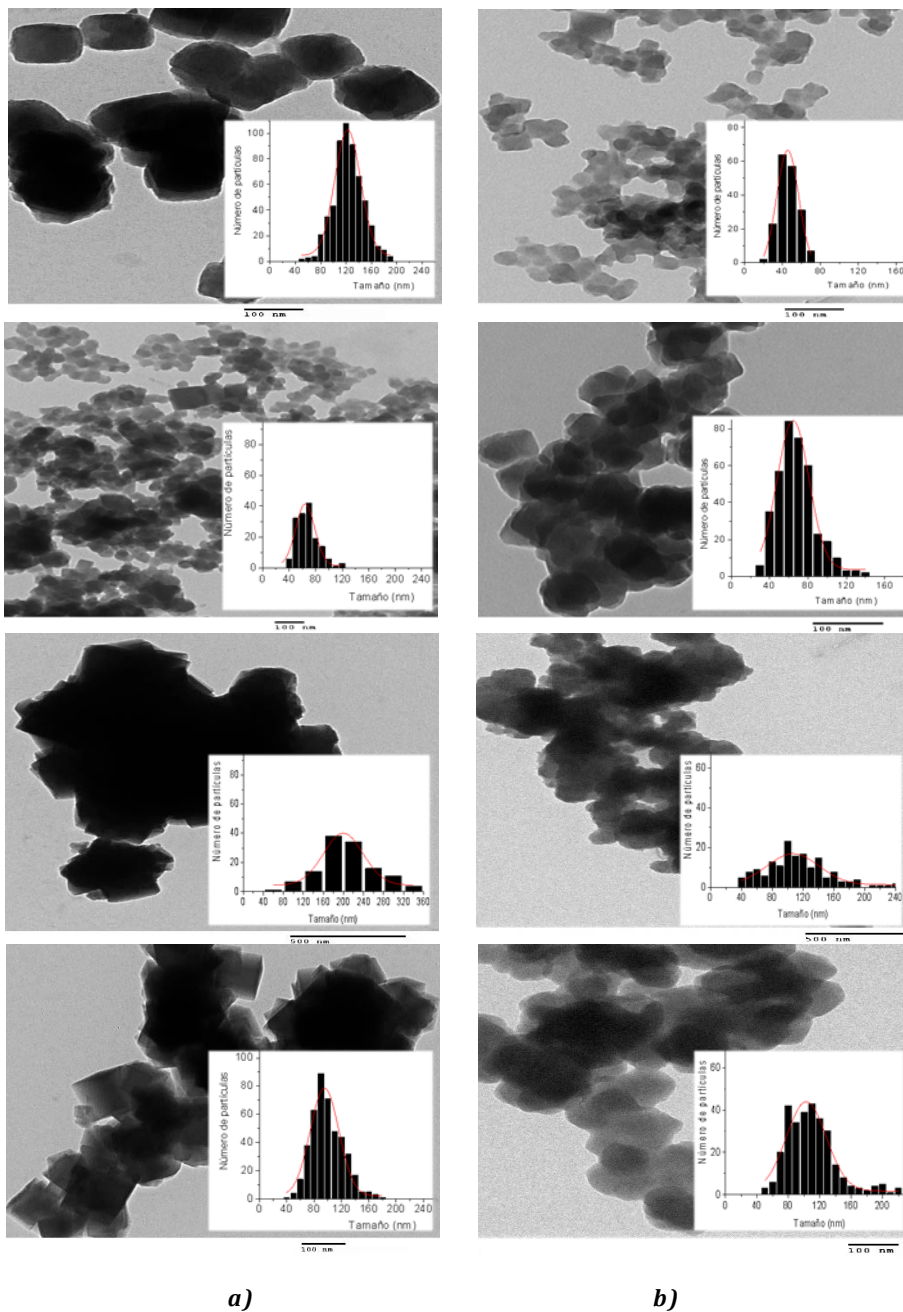


Figura A7. a) Imágenes TEM del UiO-66, B1 a B4 (de arriba a abajo) y del b) UiO-66-NH₂, A1 a A4 (de arriba a abajo).

El carácter ácido de los materiales tipo UiO se ha determinado experimentalmente mediante espectroscopía FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) de CO adsorbido,⁵ espectroscopía FTIR de 5-nonanona adsorbida,⁶ desorción a temperatura programada (TPD) de NH₃⁷ y se ha evaluado teóricamente mediante DFT.⁸ En el presente capítulo se empleó la ciclohexanona como molécula sonda para la caracterización de la acidez Lewis de estos MOFs debido a que la adsorción de esta en los centros ácidos Lewis produce un desplazamiento batocrómico del modo de tensión C=O con respecto al valor en la molécula libre, siendo la magnitud de este desplazamiento proporcional a la fortaleza del centro ácido. Desafortunadamente, tanto el UiO-66 como el UiO-66-NH₂ poseen fuertes bandas en la región esperada para este modo de vibración (1700–1670 cm⁻¹) debido a los ligandos tereftalato. Sin embargo, podemos inferir la fortaleza ácida de Lewis a partir de los modos de tensión C-H de la ciclohexanona, evaluando la cantidad de cetona que permanece adsorbida tras la degasificación a una determinada temperatura. Así, tras la adsorción de ciclohexanona en las muestras de MOF previamente degasificadas (150°C y a vacío durante la noche) esta se desorbió a distintas temperaturas (50, 100 y 150°C durante 1h). Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. A8, para el UiO-66 (parte a) y UiO-66-NH₂ (parte b), junto con la integral de la intensidad normalizada de las bandas de vibración C-H de la ciclohexanona en función de la temperatura de degasificación (parte c). Los espectros a) y b) han sido normalizados según el contenido de zirconio de la pastilla para permitir una comparación directa entre ellos, observándose una adsorción casi del doble en el UiO-66 respecto al UiO-66-NH₂ (ver Fig. A8c). Además, mientras que en el UiO-66 la ciclohexanona se desorbe completamente degasificando a

150°C durante una hora, en el UiO-66 permanece un 23% de la cantidad de ciclohexanona adsorbida a 50°C. Esto indica que el UiO-66 contiene el doble de centros ácidos de Lewis que el UiO-66-NH₂ y que la fortaleza ácida de los mismos es mayor, lo que está de acuerdo con las conclusiones de estudios previos.⁵⁻⁸

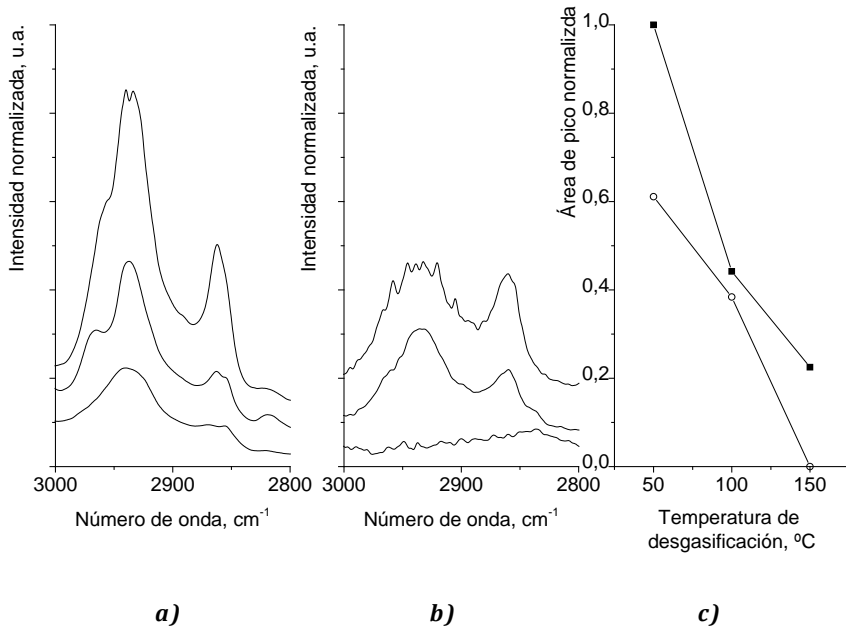
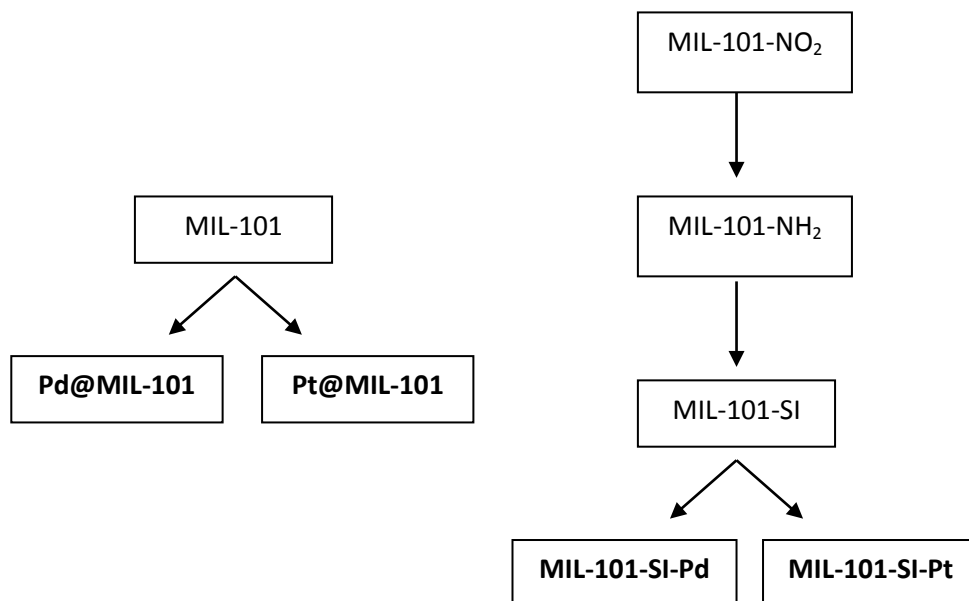


Figura A8. Espectroscopía FTIR de ciclohexanona adsorbida sobre pastilla autoportada en disco de germanio de las muestras UiO-66 (a) y UiO-66-NH₂ (b) empleando un equipo Thermo scientific NICOLET IS10. La ciclohexanona se desorbió a (de arriba a abajo) 50, 100 y 150°C. (c) Cantidad de ciclohexanona que permanece adsorbida en función de la temperatura de desgasificación en el UiO-66 (—■—) y UiO-66-NH₂ (—○—).

1.3 Síntesis y caracterización de los MOFs de cromo MIL-101 (capítulos 4 y 5)

La preparación y los términos para referirse a las muestras de MOFs empleadas en el segundo bloque se resumen en el siguiente esquema:



Esquema A1. Síntesis de los materiales con nanopartículas encapsuladas (Pd@MIL-101, Pt@MIL-101) a partir de MIL-101 y de los materiales con complejos de Pd y Pt a partir de MIL-101-SI, donde SI hace referencia al grupo salicilimino formado por reacción del salicilaldehído con los grupos amino del ligando en el MIL-101-NH₂.

A continuación se describe la preparación de cada material por separado.

MIL-101: El MIL-101 se preparó de acuerdo a la síntesis descrita.⁹ Brevemente, se disolvieron 500mg de ácido tereftálico y 800mg de $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en 15mL de H_2O con 40 μL HF (40%). Se introdujo la disolución en un autoclave y se dejó a 200°C durante 8h en un horno. El material resultante se recuperó por filtración y tras lavarlo con agua y etanol caliente, se secó a temperatura ambiente al aire.

Pd@MIL-101: El procedimiento preparativo para este material se adaptó del descrito por Pan y colaboradores.¹⁰ Se secaron a 120°C y a vacío 500mg de MIL-101 tras lo cual, se llevó a cabo una impregnación húmeda a volumen de poro con 0.5mL de una disolución acuosa que contenía 10mg·mL⁻¹ de $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. El sólido se secó al aire y se calentó paulatinamente hasta 200°C en atmósfera de N_2 (70ml/min) durante 6h, tras lo cual se mantuvo a esta temperatura durante 2h cambiando a un flujo de H_2 (20ml/min) para reducir el precursor de paladio. De acuerdo con el análisis por ICP de la muestra disgregada con ácido sulfúrico, el contenido de Pd fue del 0.35 wt% Pd (siendo lo esperado de un 0.38 wt%).

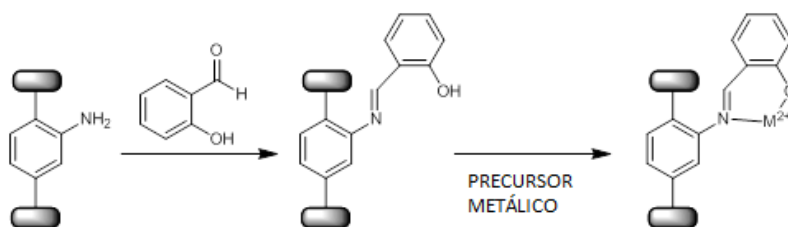
Pt@MIL-101: El procedimiento empleado en la preparación del Pd@MIL-101 se adaptó para la obtención del Pt@MIL-101. Por tanto, 500mg de MIL-101 se secaron a vacío y 120 °C, y se impregnaron con 0.5mL de una disolución acuosa que contenía 8mg mL⁻¹ de K_2PtCl_4 . El sólido se seco al aire y se calentó paulatinamente hasta 200°C en atmósfera de N_2 durante 6h, tras lo cual se mantuvo a esta temperatura durante 2h cambiando a un flujo de H_2 para reducir el precursor de paladio. De acuerdo con el análisis por ICP, el contenido de Pt de esta muestra fue del 0.34 wt% Pt (siendo lo esperado de un 0.38 wt%).

MIL-101-NH₂: Primero, el MIL-101-NO₂ se preparó de acuerdo al procedimiento descrito por Bernt y colaboradores.¹¹ Brevemente, 280mg (1mmol) de CrCl₃·6H₂O y 211mg (1mmol) de ácido nitrotereftálico se suspendieron en 5mL de agua. La disolución se introdujo en un autoclave y se mantuvo a 175°C durante 4 días en un horno. El material resultante se recuperó por centrifugación, se lavó con agua y etanol caliente y se dejó secar a 70°C durante 12h. El MIL-101-NH₂ se preparó entonces a partir del MIL-101-NO₂, de la siguiente manera: 100mg de MIL101-NO₂ y 3.26g SnCl₂·2H₂O se suspendieron en 20mL de etanol dentro de un matraz de fondo redondo conectado a un reflujo. La mezcla se calentó a 70°C durante 6h con agitación. El material resultante se recuperó mediante centrifugación y se suspendió en 20mL de HCl concentrado. El sólido se recuperó entonces por centrifugación, se lavó tres veces con agua, una con etanol y se secó a 70°C en aire durante 12h.

MIL-101-SI: El procedimiento se adaptó al descrito para la preparación del IRMOF-3-SI.¹² Por consiguiente, 200mg de MIL101-NH₂ se dispersaron en 3mL de CH₂Cl₂. A esta suspensión, se añadió gota a gota y a temperatura ambiente una disolución de 120 mg salicilaldehído en CH₂Cl₂ (3mL) y la mezcla se dejó en agitación durante varias horas. La muestra se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con CH₂Cl₂ y se secó en aire a 60°C. De acuerdo con el análisis elemental, el grado de funcionalización fue del 5% de los grupos amino disponibles.

MIL-101-SI-M (M = Pd²⁺ o Pt²⁺): 500mg de MIL-101-SI se dispersaron en 1mL CH₃CN. A esta mezcla, se añadió gota a gota y a temperatura ambiente una disolución de Pd(NO₃)₂·2H₂O (5mg) o K₂PtCl₄ (4mg) en 3mL CH₃CN y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. La muestra se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con CH₃CN y se secó en aire a 60°C. De acuerdo con el análisis por ICP, el contenido de Pd o Pt en ambas muestras fue de 0.37 wt% (0.38 wt% esperado).

La estrategia seguida en el proceso de funcionalización post-síntesis para la introducción de complejos de metales de transición aislados de Pd²⁺ y Pt²⁺ se ilustra en el siguiente esquema:



M = Pd, Pt

Esquema A2

Anexos

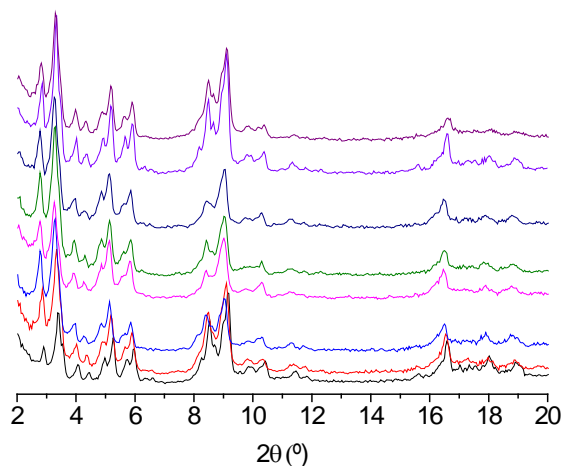


Figura A9. Difractogramas de Rayos X (radiación $K\alpha$ del Cu) (de abajo a arriba) del MIL-101, MIL-101-NO₂, MIL-101-NH₂, MIL-101-SI, MIL-101-SI-Pd, MIL-101-SI-Pt, Pd@MIL-101 y Pt@MIL-101.

Muestra	S_{BET}(m²g⁻¹)	V_p(cm³g⁻¹)
MIL-101	2356	1.41
Pd@MIL-101	2174	0.96
Pt@MIL-101	2201	0.95
MIL-101-NO ₂	2412	1.40
MIL-101-SI-Pd	2366	1.00
MIL-101-SI-Pt	2208	0.94

Tabla A1. Áreas superficiales específicas (método BET) y volúmenes de poro de las muestras activadas a 150°C y medidas a partir de las isotermas de adsorción-desorción de N₂ (a 77K) empleando un equipo Micromeritics ASAP 2010. Todos los MOFs presentan las elevadas áreas superficiales esperadas para los materiales MIL-101.

Anexos

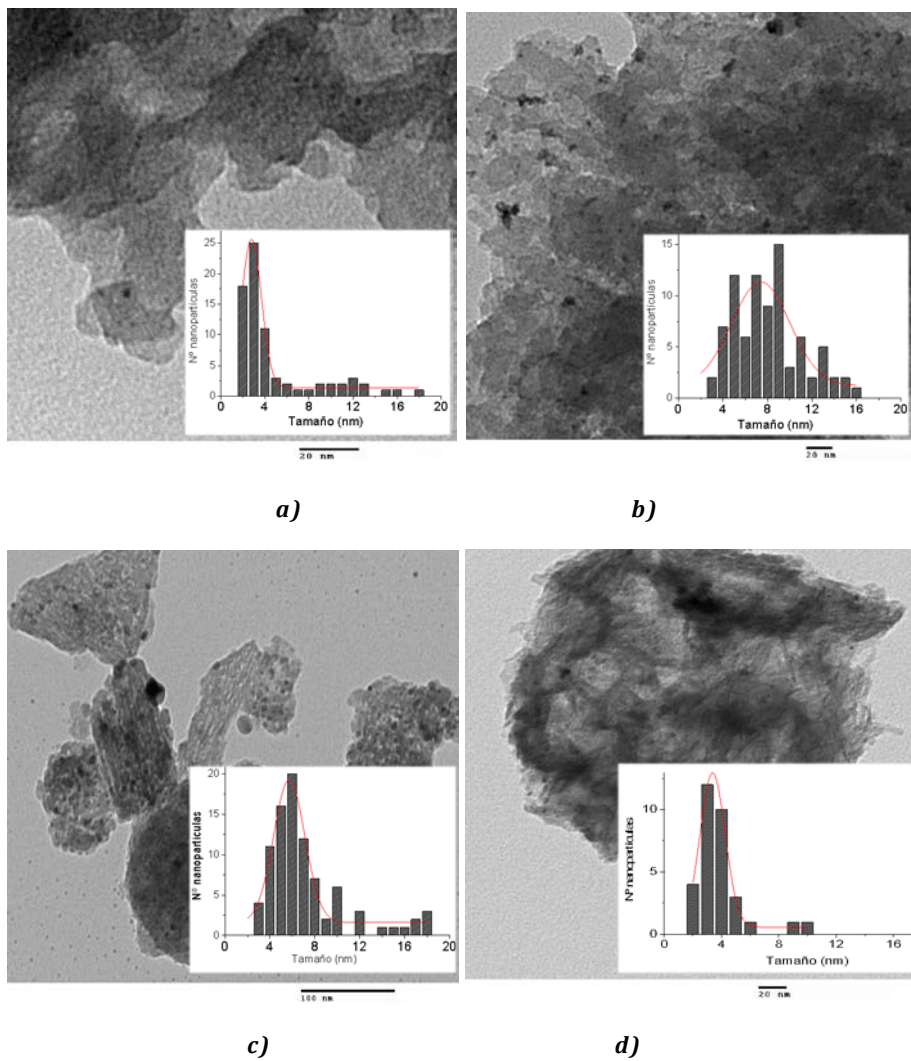


Figura A10. Imágenes TEM y distribución del tamaño de nanopartícula en el: a) Pd/C; b) Pt/C; c) Pd/Al₂O₃; y d) Pt/Al₂O₃.

2. ESTUDIO CINÉTICO DE REACCIONES QUÍMICAS CATALIZADAS POR MOFs.

2.1 Procedimiento general

i) Para llevar a cabo el estudio de la cinética de la reacción de **condensación de Knoevenagel**, se colocaron 60mg de IRMOF-3 (los cuales contienen 0.2mmol de grupos $-NH_2$) en un matraz de fondo redondo a 60°C y con atmósfera inerte de N_2 y a continuación se añadieron 5ml de una disolución etanólica de benzaldehído (8mmol) y cianoacetato de etilo (7mmol). Las alícuotas extraídas se analizaron mediante cromatografía de gases (CG) empleando un equipo *Agilent Technologies 7890A* dotado de un detector de ionización en llama FID (*Flame Ionization Detector*). Para la separación de productos se empleó una columna capilar HP-5 (5% de fenilmetilpolisiloxano) de 30m de longitud y 0.25mm de diámetro interno, empleando dodecano como patrón externo.

ii) **Esterificación de ácidos grasos:** 1mmol de ácido graso y la cantidad deseada de alcohol se mezclaron con el MOF (equivalente a 0.07mmol Zr) en un reactor de vidrio a la temperatura deseada (ver el pie de las tablas para las condiciones específicas). La reacción se siguió mediante CG de forma análoga a la reacción de condensación de Knoevenagel.

iii) **Esterificación de ácido levulínico:** Las reacciones de esterificación se llevaron a cabo de la siguiente forma: 1mmol de ácido levulínico y la cantidad deseada de alcohol se mezclaron con el MOF (0.02mmol Zr ó 5mg) en un reactor de vidrio a una determinada temperatura (las condiciones específicas se indican en el pie de las tablas). La reacción se siguió mediante CG (*Varian 3900*) con una columna capilar BP20(WAX) de 15m de largo y 0.32mm de diámetro interno para la reacción de LA con etanol ó una HP-5 (5% fenilmetilpolisiloxano) de 30m y 0.25mm de diámetro interno para el resto de reacciones.

iv) La reacción de **ciclación** de 60µl de **citronelal** empleando 30mg de catalizador se llevó a cabo a 80°C empleando ciclohexano (0.5ml) como disolvente en un reactor con manómetro. Una vez que la etapa de ciclación se completó, la atmósfera de N₂ en el interior del reactor se reemplazó por H₂ (0.8MPa) manteniendo la temperatura y el resto de condiciones iguales. La reacción se siguió de forma análoga a la reacción de Knoevenagel, empleando tetradecano como patrón externo.

v) La reacción de **aminación reductiva** se llevó a cabo, de forma general, disolviendo benzaldehído (1mmol) y nitrobenzeno (1mmol) en tolueno (0.5mL) junto con 10mg MOF y llevando la mezcla a 110°C en un reactor a presión $p(\text{H}_2) = 0.5\text{MPa}$. Salvo cuando se indica lo contrario, los experimentos se llevaron a cabo con una relación molar metal: benzaldehído de ~1:3800; es decir, 0.03mol% de metal. La reacción se siguió de forma análoga a la reacción de Knoevenagel.

2.2 **Resultados cinéticos: Reacciones de esterificación**

Para calcular las constantes cinéticas de velocidad de la reacción de esterificación de los ácidos grasos (Capítulo 2) y del ácido levulínico (Capítulo 3) se asumió una ecuación de pseudo-primer orden debido al exceso de alcohol empleado (relación molar EtOH:LA de 15:1), por tanto:

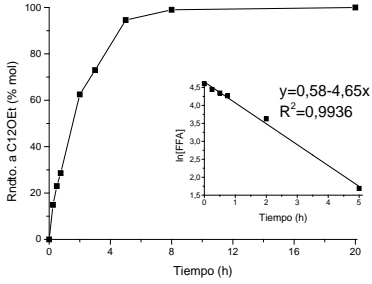


A(t) y B(t) son las cantidades de ácido y éster en un instante de la reacción mientras que A_0 es la cantidad inicial de ácido, la cual corresponde al valor de 100%, por lo que los valores de k se calcularon de la pendiente del gráfico $\ln[A(t)]$ en función del tiempo de reacción, donde

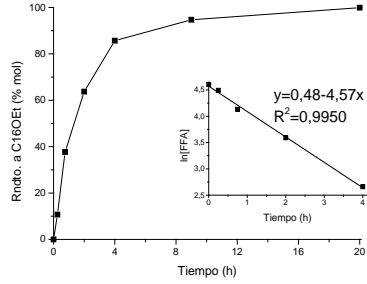
$$\ln[A(t)] = 100 - \text{Rndto. B}(t)$$

En la Fig. A11 se muestra la obtención de las k para la esterificación de ácidos grasos libres (FFA) de distinta longitud y número de insaturaciones con etanol, cuyos resultados se resumen en la Fig. 4 del capítulo 2. Por otro lado, en las Tablas A2-A10 se muestran los resultados de rendimiento al éster metílico y etílico de los distintos FFA comentados anteriormente.

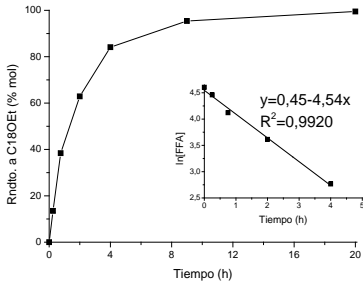
Anexos



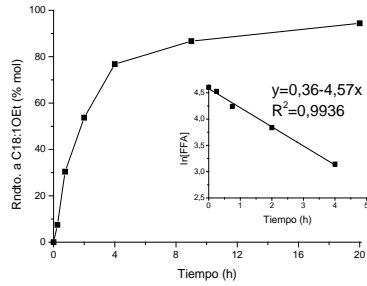
a)



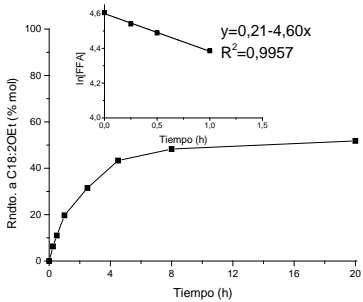
b)



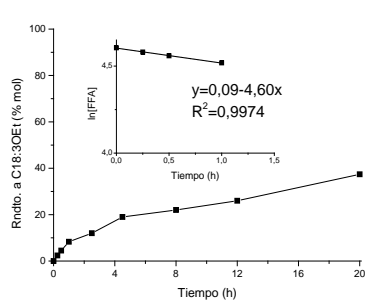
c)



d)



e)



f)

Figura A11. Esterificación del FFA con EtOH empleando el UiO-66-NH₂. El gráfico insertado muestra la obtención de la constante cinética de pseudo-primer orden, k , a partir de la pendiente del gráfico $\ln[FFA]$ vs t . a) C12, b) C16, c) C18, d) C18:1, e) C18:2, f) C18:3.

Tabla A2. Esterificación del ácido palmítico (C16) con MeOH

	Catalizador	C16:MeOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:26	24	60	-	19	-
2	UiO-66	1:26	2(8)	60	8	89(99)	19 / 6
3	UiO-66-NH ₂	1:26	2	60	8	98	49 / 6
4	H ₂ SO ₄	1:26	2	60	8	99	36 / 6
5	ZrO ₂ (tet)	1:26	2	60	8	1	-

Tabla A3. Esterificación del ácido palmítico (C16) con EtOH

	Catalizador	C16:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:18	24	78	-	26	-
2	UiO-66	1:18	8	78	8	75	3 / 1
3	UiO-66-NH ₂	1:18	2(8)	78	8	64(95)	6 / 1
4	H ₂ SO ₄	1:18	2	78	8	97	25 / 6

Tabla A4. Esterificación del ácido esteárico (C18) con MeOH

	Catalizador	C18:MeOH	t(h)	T(°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:26	24	60	-	26	-
2	UiO-66	1:26	2	60	8	98	21 / 6
3	UiO-66-NH ₂	1:26	2	60	8	99	32 / 6
4	H ₂ SO ₄	1:26	2	60	8	99	36 / 6

^a*Productividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción.*

Tabla A5. Esterificación del ácido esteárico (C18) con EtOH

	Catalizador	C18:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:18	24	78	-	18	-
2	UiO-66	1:18	8	78	8	79	6 / 1
3	UiO-66-NH ₂	1:18	8	78	8	95	6 / 1
4	H ₂ SO ₄	1:18	2	78	8	99	28 / 6

Tabla A6. Esterificación del ácido oleico (C18:1) con EtOH

	Catalizador	C18.1:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:18	24	78	-	10	-
2	UiO-66	1:18	8	78	8	56	2 / 1
3	UiO-66-NH ₂	1:18	8	78	8	87	5 / 1
4	H ₂ SO ₄	1:18	2	78	8	99	22 / 6
5	ZrO ₂ (tet)	1:18	8	78	8	1	-

^a *Productividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción.*

Tabla A7. Esterificación de ácido linoleico (C18:2) con MeOH

	Catalizador	C18.2:MeOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:26	24	60	-	8	-
2	UiO-66	1:26	7(20)	60	8	78(81)	9 / 1
3	UiO-66	1:52	7	60	8	92	8 / 2
4	UiO-66	1:104	7	60	8	94	5 / 2
5	UiO-66-NH ₂	1:26	7	60	8	87	14 / 1
6	UiO-66-NH ₂	1:52	7	60	8	99	11 / 2
7	UiO-66-NH ₂	1:104	7	60	8	99	10 / 2
8	H ₂ SO ₄	1:26	1	60	8	99	39 / 12

Tabla A8. Esterificación de ácido linoleico (C18:2) con EtOH

	Catalizador	C18.2:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:18	20	78	-	9	-
2	UiO-66	1:18	20	78	8	40	1 / <1
3	UiO-66	1:36	20	78	8	62	1 / <1
4	UiO-66	1:72	20	78	8	64	1 / <1
5	UiO-66-NH ₂	1:18	20	78	8	52	2 / <1
6	UiO-66-NH ₂	1:36	20	78	8	80	2 / <1
7	UiO-66-NH ₂	1:72	20	78	8	95	2 / 1
8	H ₂ SO ₄	1:26	1	78	8	98	38 / 12

^a *Productividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción.*

Tabla A9. Esterificación del ácido α -linolénico (C18:3) con MeOH

	Catalizador	C18.3:MeOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:26	20	60	-	8	-
2	UiO-66	1:26	7(20)	60	8	58(61)	6 / 1
3	UiO-66-NH ₂	1:26	7(20)	60	8	86(92)	14/ 2
4	H ₂ SO ₄	1:26	1	60	8	99	40 / 12

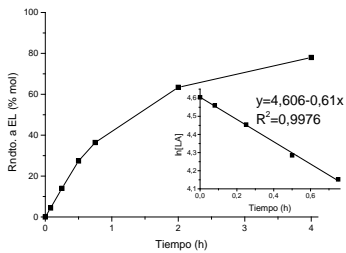
Tabla A10. Esterificación del ácido α -linolénico (C18:3) con EtOH

	Catalizador	C18.3:EtOH	t (h)	T (°C)	Cat. (%mol)	Rndto. (%mol)	TOF/ Product. ^a (h ⁻¹)
1	Blanco	1:18	20	78	-	6	-
2	UiO-66	1:18	20	78	8	25	<1 / <1
3	UiO-66-NH ₂	1:18	20	78	8	37	1 / <1
4	H ₂ SO ₄	1:18	1	78	8	99	42 / 12

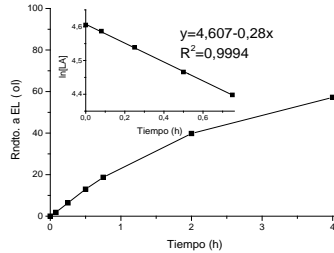
^a *Productividad del catalizador, expresada en forma de moles de producto formado por mol de catalizador y por hora, calculado al final de la reacción.*

Anexos

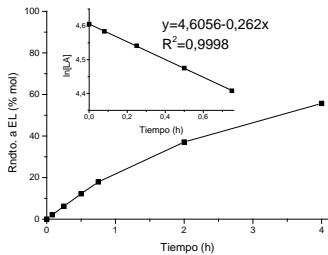
En la Fig. A12 se muestra la obtención de de las k para la esterificación de ácido levulínico (LA) con etanol, cuyos resultados se resumen en la Fig. 3 y Tabla 2 del capítulo 3.



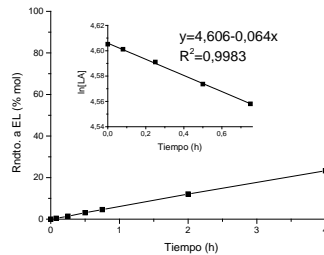
a)



b)



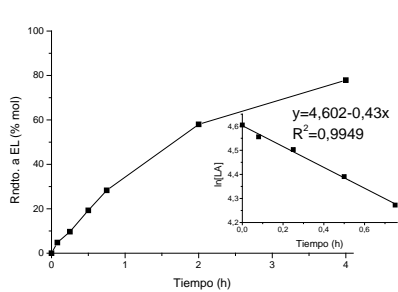
c)



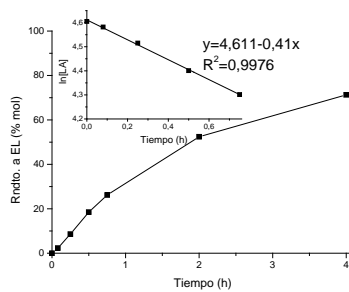
d)

Figura A12. Esterificación del LA con etanol empleando el UiO-66. El gráfico insertado muestra la obtención de la constante cinética de pseudo-primer orden, k , a partir de la pendiente del gráfico $\ln[LA]$ vs t , donde $\ln[LA] = 100 - (Rnto. EL)$: a) B1, b) B2, c) B3, d) B4.

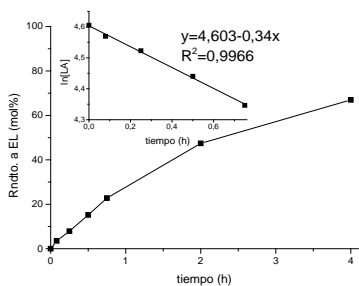
Anexos



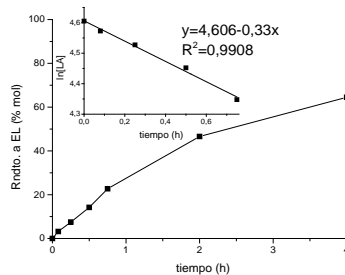
a)



b)



c)



d)

Figura A13. Esterificación del LA con etanol empleando el UiO-66-NH₂. El gráfico insertado muestra la obtención de la constante cinética de pseudo-primer orden, k , a partir de la pendiente del gráfico $\ln[LA]$ vs t , donde $\ln[LA]=100-(\text{Rndto. EL})$: a) A1, b) A2, c) A3, d) A4.

Anexos

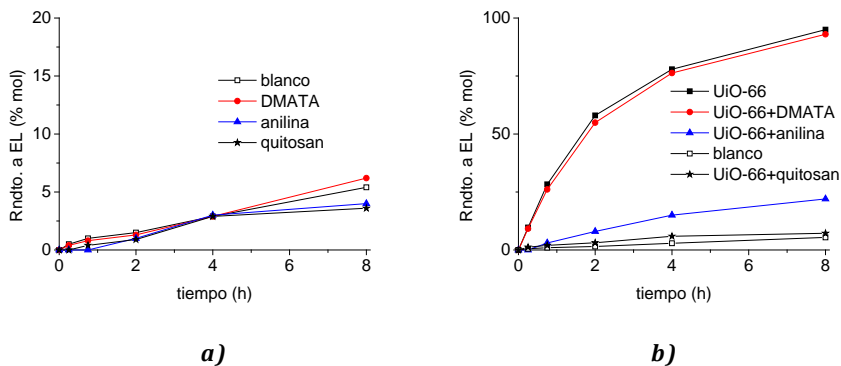


Figura A14. a) Esterificación del LA con EtOH en presencia de varias aminas solubles (anilina y dimetilaminotereftalato, DMATA) y sólidos con grupos amino (quitosan) con respecto a la reacción sin catalizador (blanco). b) Esterificación del LA con EtOH en presencia de mezclas de UiO-66 y cantidades equimolares de varias aminas solubles (anilina y, DMATA) y sólidos con grupos amino (quitosan) con respecto a la reacción sin catalizador (blanco).

2.3 Resultados cinéticos: Reducción de nitrobenzeno y aminación reductiva de benzaldehído

El cálculo de las constantes cinéticas recogidas en la Tabla 2 del capítulo 5 se llevó a cabo de forma analítica mediante el ajuste de los datos experimentales a ecuaciones del tipo:

$$B(t) = \frac{k_1 A_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

$$C(t) = A_0 \left(1 - \frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} - \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} \right)$$

donde $B(t)$ y $C(t)$ son respectivamente las concentraciones del intermedio imina (**3**) y de *N*-bencilanilina (**4**) en el instante t de la reacción, y A_0 es la concentración inicial de nitrobenzeno (**1**). La bondad de los ajustes de los datos experimentales a estas ecuaciones puede verse en la Fig. A15.

Anexos

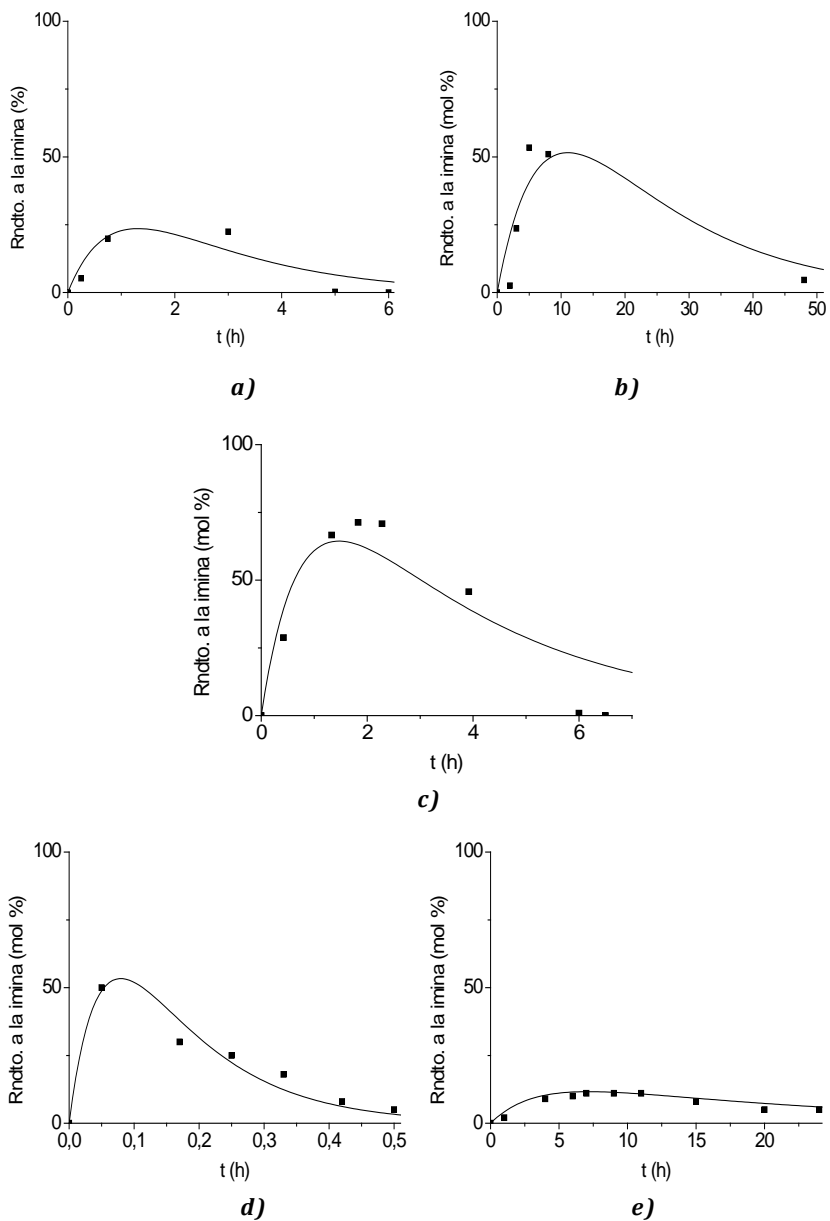


Figura A15. Puntos experimentales (■) y ajuste obtenido con el modelo cinético adoptado para la evolución temporal del rendimiento del intermedio imino empleando distintos catalizadores: a) MIL-101-SI-Pd, b) MIL-101-SI-Pt, c) Au@TiO₂, d) PdMPA/SiO₂, e) PtNW.

3. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCIÓN EN CASCADA: ADICIÓN DE MICHAEL, REDUCCIÓN DE GRUPO NITRO Y AMINACIÓN REDUCTIVA

Los espectros de RMN se realizaron empleando un equipo Bruker 300, que opera a 300MHz para los núcleos de ^1H y a 75MHz para los de ^{13}C . Los espectros de compuestos obtenidos en la síntesis de pirrolidinas se muestran a continuación:

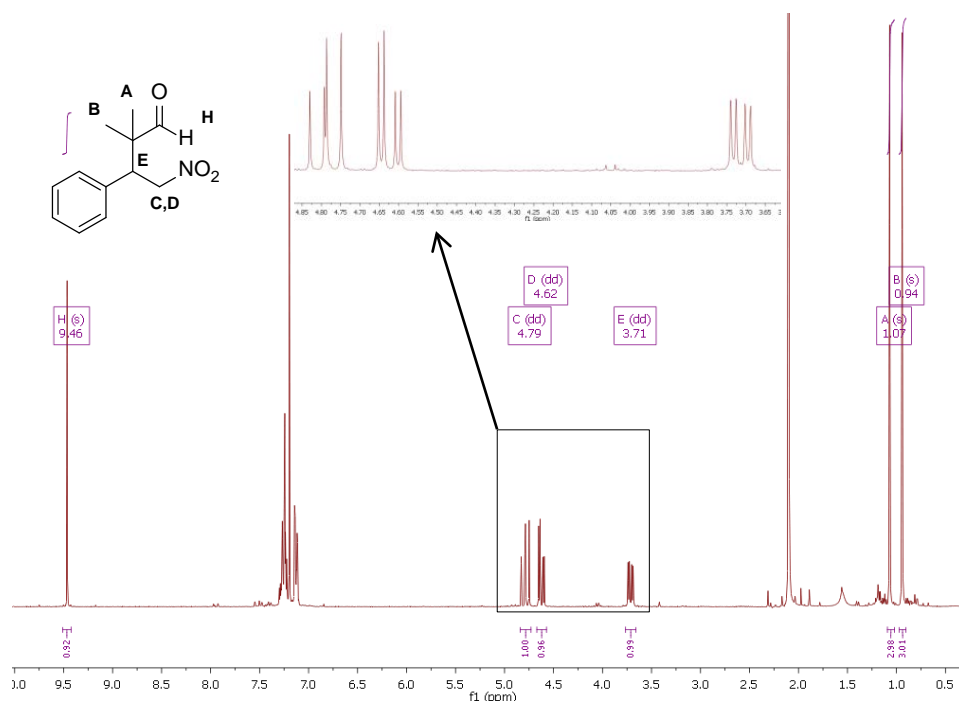


Figura A16. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) del aducto Michael (23): δ 9.46 (s, 1H, CHO), 4.79 (dd, $J = 13.0, 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.62 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.71 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H, CH), 1.07 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3). La señal de los protones del anillo aromático se solapa con restos de tolueno (m, 7.1-7.4), el cual se empleó como disolvente de reacción, tal y como se aprecia por la señal de los protones del grupo metilo a 2.09.

Anexos

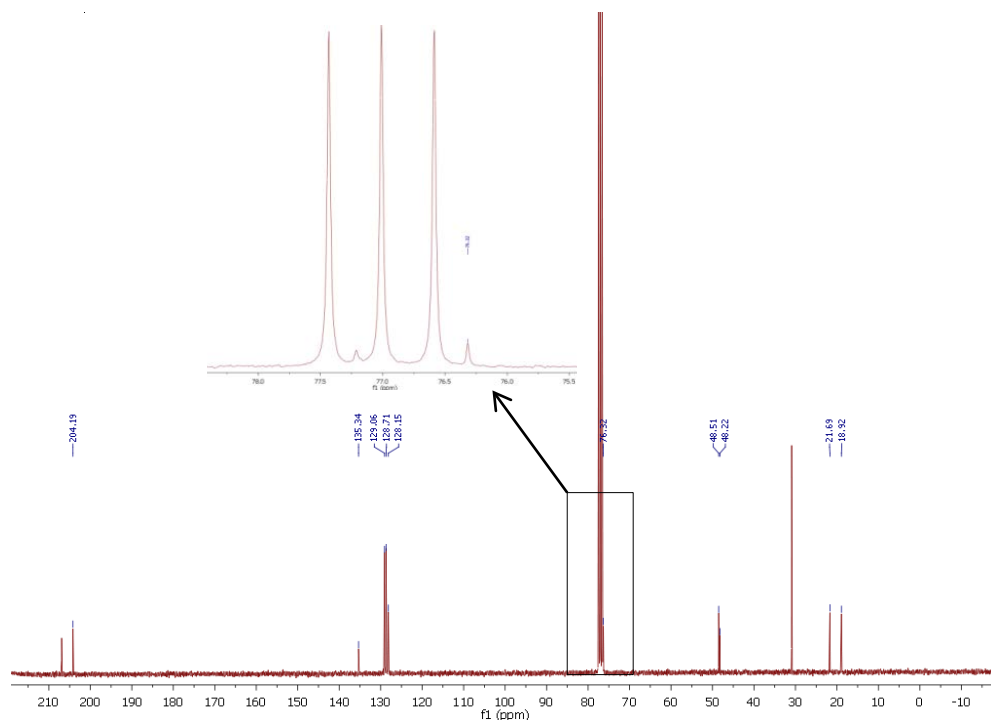


Figura A17. ^{13}C RMN del aducto Michael (23): δ 204.19 (CHO), 135.34 (C-Ar), 129.06 (C-Ar), 128.71 (C-Ar), 128.15 (C-Ar), 76.32 (C-NO₂), 48.51 (CH), 48.22 (C(CH₃)₂), 21.69 (CH₃), 18.92 (CH₃).

Anexos

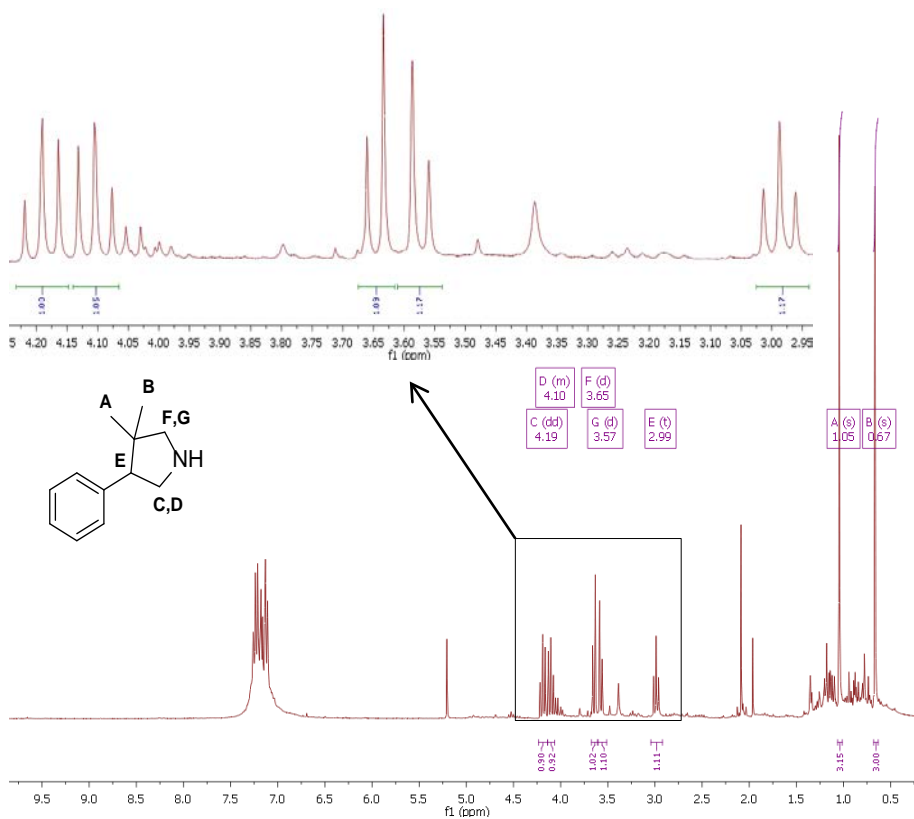


Figura A18. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) de la 3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (24): δ 4.19 (dd, $J = 8.7, 7.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.14 - 4.06 (m, 1H, CH_2), 3.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 1.05 (s, 3H, CH_3), 0.67 (s, 3H, CH_3). La señal a 1.96 es probable que corresponda al hidrógeno del grupo amino.

Anexos

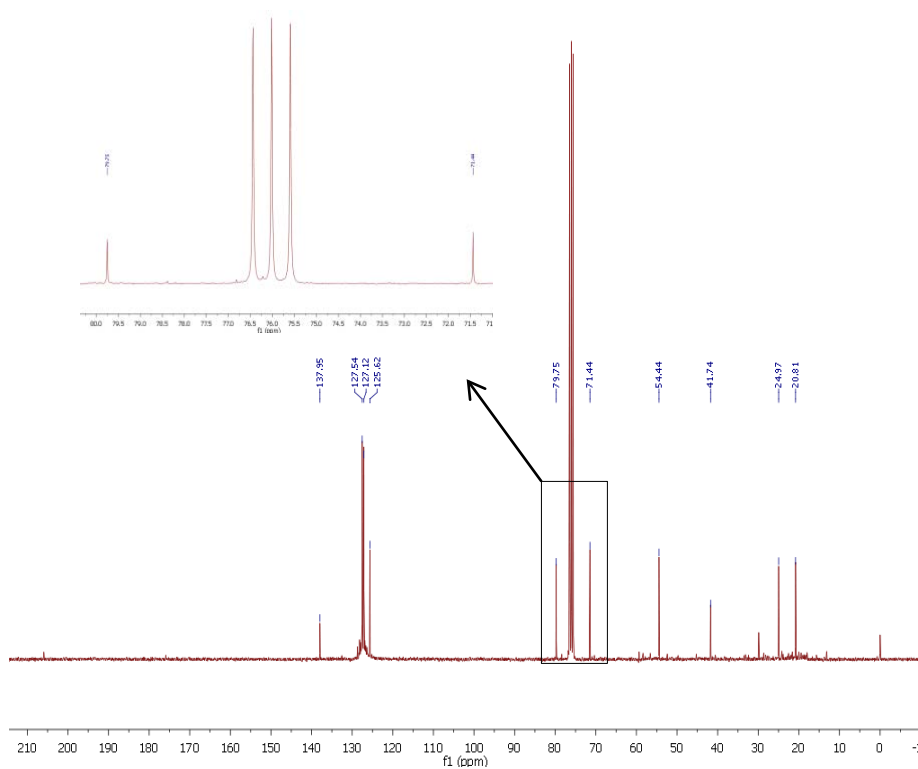


Figura A19. ^{13}C RMN de la 3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (24): δ 137.95 (C-Ar), 127.54 (C-Ar), 127.12 (C-Ar), 125.62 (C-Ar), 79.75 (C-N), 71.44 (C-N), 54.44 (CH), 41.74 (C(CH₃)₂), 24.97 (CH₃), 20.81 (CH₃).

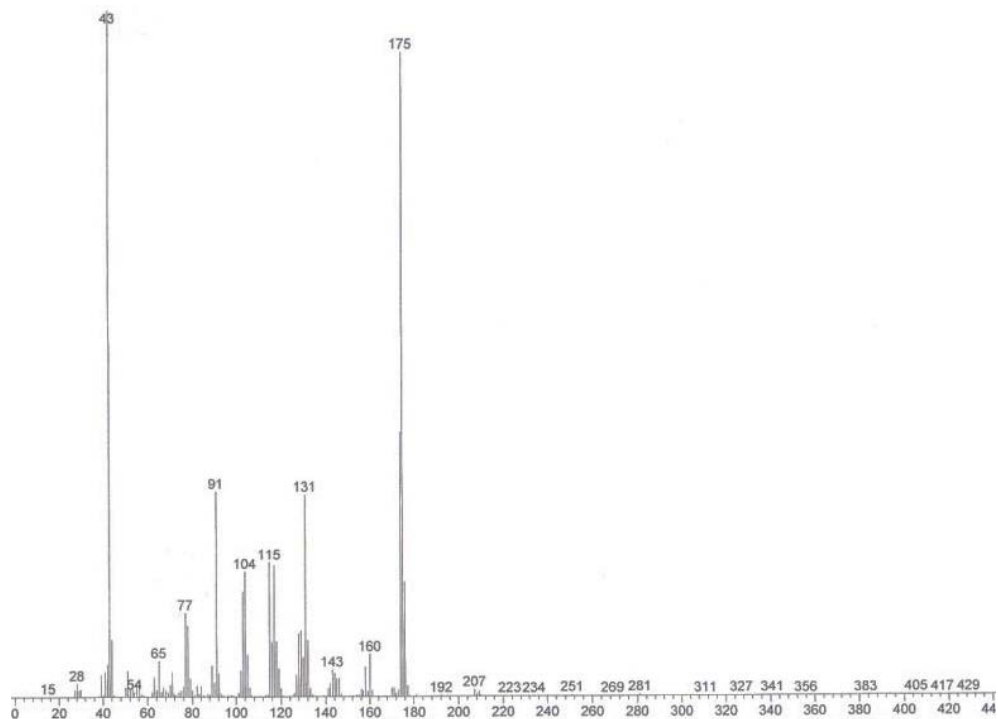


Figura A20. Espectro de masas de la 3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (24) obtenido con un espectrómetro de masas 5973N acoplado a un cromatógrafo de gases 6890N de Agilent.

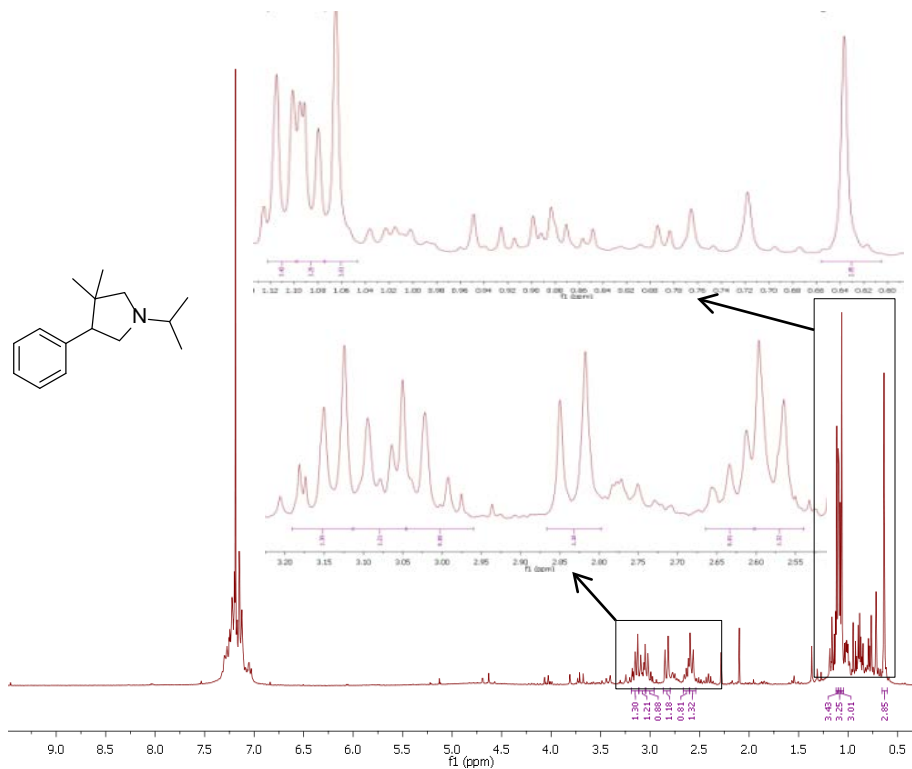


Figura A21. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) de la *N*-isopropil-3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (26): δ 3.19 - 2.97 (m, 3H, 2CH₂, CH), 2.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂), 2.67 - 2.53 (m, 2H, CH₂, CH), 1.12 - 1.10 (m, 3H, CH₃), 1.10 - 1.07 (m, 3H, CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃), 0.64 (s, 3H, CH₃).

Anexos

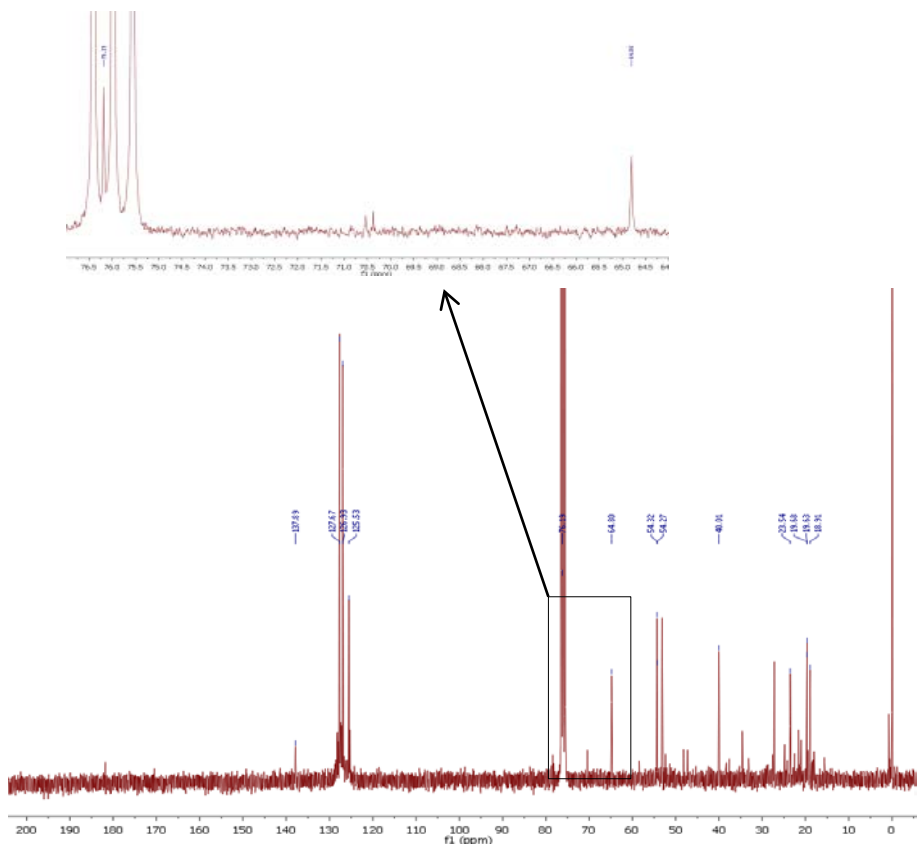


Figura A22. ^{13}C RMN de la *N*-isopropil-3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (26): δ 137.89 (C-Ar), 127.67 (C-Ar), 126.93 (C-Ar), 125.53 (C-Ar), 76.19 (C-N), 64.80 (C-N), 54.32 (CH), 54.27 (CH), 40.01 (C(CH₃)₂), 23.54 (CH₃), 19.68 (CH₃), 19.63 (CH₃), 18.91 (CH₃).

Anexos

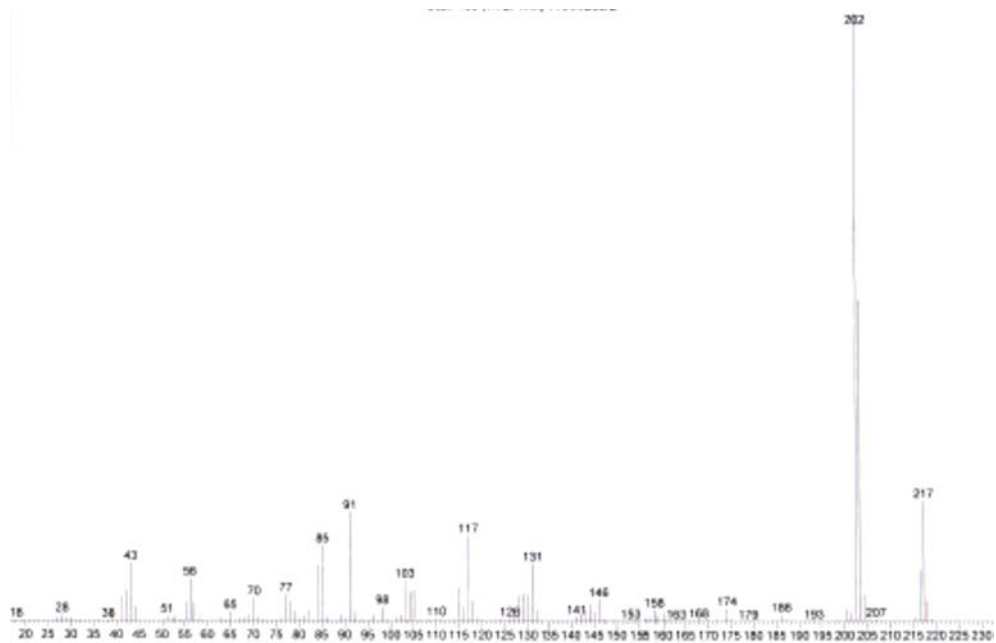


Figura A23. Espectro de masas de la *N*-isopropil-3-fenil-4,4-dimetilpirrolidina (26) obtenido con un espectrómetro de masas 5973N acoplado a un cromatógrafo de gases 6890N de Agilent.

Referencias

1. Gascon, J.; Aktay, U.; Hernandez-Alonso, M. D.; van Klink, G. P. M.; Kapteijn, F., *Journal of Catalysis* **2009**, *261* (1), 75-87.
2. Huang, L.; Wang, H.; Chen, J.; Wang, Z.; Sun, J.; Zhao, D.; Yan, Y., *Microporous and Mesoporous Materials* **2003**, *58* (2), 105-114.
3. Kandiah, M.; Nilsen, M.H.; Usseglio, S.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Tilset, M.; Larabi, C.; Quadrelli, E.A.; Bonino, F.; Lillerud, K.P.; *Chemistry of Materials* **2010**, *22*, 6632-6640.
4. Valenzano, L.; Civaleri, B.; Chavan, S.; Bordiga, S.; Nilsen, M. H.; Jakobsen, S.; Lillerud, K. P.; Lamberti, C., *Chemistry of Materials* **2011**, *23* (7), 1700-1718.
5. Wiersum, A.D.; Soubeyrand-Lenoir, E.; Yang, Q.; Moulin, B.; Guillerm, V.; BenYahia, M.; Bourelly, S.; Vimont, A.; Miller, S.; Vagner, C.; Daturi, M.; Clet, G.; Serre, C.; Maurin, G.; Llewellyn, P.L., *Chemistry: an Asian Journal* **2011**, *6* (12), 3270–3280.
6. Timofeeva, M. N.; Panchenko, V. N.; Jun, J. W.; Hasan, Z.; Matrosova, M. M.; Jhung, S. H., *Applied Catalysis A: General* **2014**, *471*, 91-97.
7. Kim, J.; Kim, S.-N.; Jang, H.-G.; Seo, G.; Ahn, W.-S., *Applied Catalysis A: General* **2013**, *453*, 175-180.
8. Vermoortele, F.; Vandichel, M.; Van de Voorde, B.; Ameloot, R.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Vos, D. E., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (20), 4887-4890.
9. Ferey, G.; Mellot-Draznieks, C.; Serre, C.; Millange, F.; Dutour, J.; Surble, S.; Margiolaki, I., *Science* **2005**, *309*, 2040.
10. Pan, Y.; Yuan, B.; Li, Y.; He, D., *Chemical Communications* **2010**, *46*, 2280.
11. Bernt, S.; Guillerm, V.; Serre, C.; Stock, N., *Chemical Communications* **2011**, *47*, 2838-2840.

Anexos

12. Zhang, X.; Llabrés i Xamena, F.X.; Corma, A., *Journal of Catalysis* **2009**, 265, 155-160.

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES RELACIONADAS

F.X. Llabrés i Xamena, F.G. Cirujano, A. Corma, **An unexpected bifunctional acid base catalysis in IRMOF-3 for Knoevenagel condensation reactions**, *Microporous and Mesoporous Materials* **2012**, *157*, 112-117.

F. G. Cirujano, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, **Zirconium-containing Metal Organic Frameworks as solid acid catalysts for the esterification of free fatty acids: Synthesis of biodiesel and other compounds of interest**, *Catalysis Today* **2015**, *257*, 213-220.

F.G. Cirujano, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, **Conversion of Levulinic acid into chemicals: Synthesis of biomass derived levulinate esters over Zr-containing MOFs**, *Chemical Engineering Science* **2015**, *124*, 52-60.

F.G. Cirujano, F. X. Llabrés i Xamena, A. Corma, **MOFs as multifunctional catalysts: One-pot synthesis of menthol from citronellal over a bifunctional MIL-101 catalyst**, *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 4249-4254.

F. G. Cirujano, A. Leyva-Pérez, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, **MOFs as Multifunctional catalysts: Synthesis of secondary arylamines, quinolines, pyrroles and arylpyrrolidines over bifunctional MIL-101**, *ChemCatChem* **2013**, *5(2)*, 538–549.

OTRAS PUBLICACIONES

A. Santiago-Portillo, S. Navalon, F. G. Cirujano, F. X. Llabrés i Xamena, M. Alavaro, H. Garcia, **MIL-101 as reusable solid catalyst for autooxidation of benzylic hydrocarbons in the absence of additional oxidizing reagent**, *ACS Catalysis*, **2015**, 5 (6), 3216-3224.

F. X. Llabrés i Xamena, I. Luz, F. G. Cirujano, **Strategies for Creating Active Sites in MOFs**”, in **Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts**, F. X. Llabrés i Xamena and J. Gascon, eds. RSC Catalysis Series; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2013**, ISBN 978-1-84973-572-8, 237-267.

F. G. Cirujano, F. X. Llabrés i Xamena, **“Metal Organic Frameworks as nanoreactors and host matrices for encapsulation”**, in **Organic Nanoreactors: From molecular to supramolecular compounds**, S. Sadjadi, ed. Academic Press – Elsevier, **2016**, ISBN 978-1-84973-572-8.

PATENTES PRESENTADAS

A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, F. G. Cirujano, **Proceso para la síntesis de gamma-valerolactona a partir de ácido levulínico o sus ésteres usando silicatos de zirconio como catalizadores heterogéneos**, P201331035 (España), 09/07/2013, CSIC-UPV.

