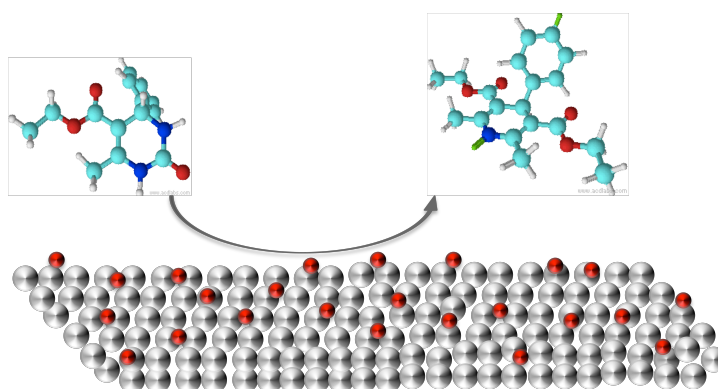




CATALIZADORES BIFUNCIONALES BASADOS EN NANOPARTÍCULAS METÁLICAS PARA LA OBTENCIÓN DE N-HETEROCICLOS



Presentado por:
M^a Victoria López Prado

Dirigido por:
Dra. María José Sabater Picot

Instituto de Tecnología Química (CSIC-UPV)

Septiembre 2011

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 QUÍMICA SOSTENIBLE	3
1.2 CATÁLISIS COMO HERRAMIENTA EN QUÍMICA SOSTENIBLE.....	7
1.2.1 Clasificación de los procesos catalíticos.....	7
1.2.2 Transformaciones secuenciales o procesos multi-step.....	9
1.2.3 Diseño y síntesis de catalizadores	11
1.3 SÍNTESIS DE 1,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS (DHPM) Y SU IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA.....	14
1.3.1 Mecanismo molecular de la reacción.....	15
1.3.2 Actividad farmacológica de los derivados de DHPM.....	17
2. OBJETIVOS.....	21
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
3.1 ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE OXIDACIÓN.....	25
3.2 ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE CICLOCONDENSACIÓN.....	28
3.3 ESTUDIO DE LA REACCIÓN ONE-POT OXIDACIÓN-CICLOCONDENSACIÓN.....	34
4. CONCLUSIONES.....	37
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	39
5.1 MATERIALES Y TÉCNICAS EMPLEADOS	39
5.1.1 Reactivos, disolventes y catalizadores comerciales.....	39
5.1.2 Técnicas y aparatos.....	40
5.2. PROCEDIMIENTOS GENERALES	41
5.2.1 Preparación de catalizadores.....	41
5.2.1.1 Au-Cs _{1.5} H _{1.5} PO ₄ 12(WO ₃)	41
5.2.1.2 Au/CeO ₂	42
5.2.1.3 Au/Al ₂ O ₃	43
5.2.1.4 Au/Fe ₂ O ₃	43
5.2.1.5 Au/TiO ₂	43
5.2.1.6 Au/MgO.....	44
5.2.1.7 Pd/MgO.....	44

5.1.2.8 Pd/CeO ₂	44
5.2.2 Procedimiento general para la reacción de ciclocondensación	45
5.2.3 Procedimiento general para la reacción one-pot oxidación- ciclocondensación.....	45
6. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.....	47
6.1 CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS	47
6.1.1 Espectrometría de masas	47
6.1.2 Espectroscopía de RMN ¹ H ¹³ C y DEPT.....	48
6.2 CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES	50
6.3 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS CATALÍTICOS.....	52
6.3.1 Cálculo del factor de respuesta	52
6.3.2 Cálculo de conversión, selectividad y rendimiento.....	53
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
8. ANEXO	59
8.1 TABLAS	59
8.2 FIGURAS	59
8.3 ESQUEMAS	60

1. INTRODUCCIÓN

1.1 QUÍMICA SOSTENIBLE

Tradicionalmente las industrias química y farmacéutica han generado gran cantidad de residuos debido al gran número de etapas de síntesis, a las agresivas condiciones de temperatura o presión y a la utilización de reactivos generalmente contaminantes. La química sostenible promueve el reemplazamiento de productos tóxicos y peligrosos por otros inocuos y menos perjudiciales para el medio ambiente siempre que sea posible, así como la reutilización y el reciclado.

Así pues, bajo la denominación de “Química Sostenible” o “Química Verde” se enmarcan una serie de procedimientos y protocolos que impulsan la búsqueda de nuevos caminos sintéticos más eficientes y limpios en consonancia con un ahorro energético. Por tanto, se puede entender la “Química Verde” no como una rama de la química, sino como una filosofía a la hora de hacer química. Los principios en los que se basa la “Química Sostenible” fueron introducidos a finales de los años 90 por Paul Anastas y por John C. Warner⁽¹⁾ y se enumeran a continuación.

1. Prevención: Es mejor prevenir la formación de residuos que limpiarlos una vez formados.
2. Economía atómica: los métodos sintéticos deben diseñarse para maximizar la incorporación en el producto final de todos los materiales usados en el proceso.
3. Métodos de síntesis menos peligrosos: siempre que sea posible, deben diseñarse metodologías sintéticas que usen y generen sustancias que no sean tóxicas para la salud y el medio ambiente.
4. Diseño de productos más seguros: los productos químicos deben diseñarse para mantener la eficacia de su función, pero reduciendo la toxicidad.
5. Disolventes y auxiliares más seguros: el uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc...) debería ser innecesario en la medida de lo posible e inocuo cuando sean necesarios.
6. Eficacia energética: los requerimientos energéticos deben ser tenidos en cuenta debido a su impacto medioambiental y económico y deben ser minimizados. Los métodos sintéticos deben realizarse a temperatura ambiente cuando sea posible.
7. Uso de materias primas renovables: las materias primas deben ser renovables cuando sea posible técnica y económicamente.
8. Reducir el uso de derivados: debe evitarse el uso y generación de derivados

(grupos bloqueantes, protección/desprotección, modificación temporal de las condiciones físicas/químicas) cuando sea posible.

9. Diseño para la degradación: los productos químicos deben diseñarse de manera que su función no persista en el medio ambiente y degradarse a productos inocuos.

10. Análisis a tiempo real: Es necesario desarrollar metodologías analíticas para permitir el análisis a tiempo real, monitorización interna y control previo a la formación de sustancias peligrosas.

11. Síntesis químicas más seguras: Deben escogerse las sustancias de manera que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluyendo escapes, explosiones e incendios.

12. Potenciación de métodos catalíticos frente al uso de reactivos estequiométricos.

En efecto, la catálisis es una herramienta muy útil para disminuir los requerimientos energéticos y de materias primas de las reacciones químicas, de ahí que hoy en día los procesos de la industria química se basen en la utilización de catalizadores con el fin de reemplazar rutas estequiométricas por otras catalíticas. De hecho, a comienzos del siglo XX el 80% de los productos químicos elaborados se llevaron a cabo mediante procesos que empleaban catalizadores en al menos una de las etapas de elaboración. Además, el 70% de las rutas catalíticas industriales emplean catalizadores heterogéneos mientras que solo un 30% utilizan catalizadores homogéneos⁽²⁾. Como veremos más adelante, este trabajo de fin de máster se fundamenta en la utilización de catalizadores heterogéneos capaces de sustituir rutas estequiométricas por otras catalíticas y con condiciones de reacción son más suaves.

- Economía atómica:

Como se ha visto anteriormente, uno de los principios de la química sostenible hace referencia a la economía atómica (en adelante EA) de los procesos químicos. Este concepto, introducido por B. M. Trost en 1991⁽³⁾ establece que un proceso debe optimizarse hasta conseguir la incorporación de todos los átomos de los reactivos en un único producto de reacción, minimizando así la formación de subproductos no deseados y disminuyendo el consumo de reactivos. El cálculo de este parámetro permite determinar el uso que se hace de cada uno de los átomos de los reactivos, indicando cuales de ellos se incorporan realmente en el producto final. La EA de una determinada reacción se calcula mediante la siguiente expresión matemática:

$$EA = \frac{PM_{\text{productos}}}{PM_{\text{reactivos}}}$$

En el cálculo de este parámetro se asumen algunas aproximaciones, como por ejemplo, no se incluyen disolventes o catalizadores que intervengan en la reacción. Este parámetro ha tenido una gran influencia en la química fina y farmacéutica y desde que se estableció, se ha tendido a diseñar procesos sintéticos en los que este parámetro sea lo mayor posible.

- Factor E:

Otro concepto estrechamente relacionado con la economía atómica y por tanto con los principios de la química sostenible es el de Factor E. Este parámetro, introducido por Sheldon⁽⁴⁾ a finales de la década de 1980 es una medida de análisis del impacto ambiental que produce la síntesis de una determinada molécula. A medida que aumenta el número de pasos necesarios para la síntesis de un producto aumenta la energía necesaria para llevar a cabo dicho proceso, así como la cantidad de disolvente utilizado y el número de residuos generados y por tanto aumentará el factor E.

Para su cálculo se tienen en cuenta la masa total de residuos generada en la elaboración de un producto y la masa de total sintetizada de dicho producto.

$$FactorE = \frac{\text{residuos}(kg)}{\text{productos}(kg)}$$

Este parámetro es en algunos casos difícil de calcular ya que es complicado establecer qué sustancias son propiamente residuos o bien son resultado de manipulaciones rutinarias necesarias para la obtención de un determinado producto. En la siguiente tabla se recoge el factor E de los diferentes tipos de productos elaborados químicamente.

Tabla 1: Factor E de productos elaborados en industria química.

	Producción (T/año)	Factor E
Industria del refinado del petróleo	10^6-10^8	0,1
Síntesis de productos químicos a gran escala	10^4-10^6	1-5
Química Fina	10^2-10^4	5-50
Química Farmacéutica	10^1-10^3	>100

El Factor E es especialmente elevado en la Industria Farmacéutica. Algunos procesos han sido modificados disminuyendo el número de etapas y de reactivos empleados, como ocurre en la síntesis de algunos fármacos ampliamente utilizados. Aún así, la síntesis de fármacos supone un elevado coste económico y medioambiental debido a la complejidad estructural de la mayoría de las moléculas y a las exigencias de pureza de las mismas.

Pero para valorar el impacto ambiental de un proceso no solo hay que tener en cuenta los residuos que se producen, también hay que valorar la naturaleza de dicho residuo. Para ello se utiliza un parámetro denominado Cociente medioambiental (EQ, del inglés "environmental quotient") que se calcula multiplicando el factor E por un coeficiente asignado arbitrariamente a cada sustancia en función de su toxicidad.

$$EQ = \text{FactorE} \times Q$$

En definitiva, cuanto menor sea el Factor E de un proceso y su Cociente Medioambiental menor será el impacto que dicho proceso ejerce sobre el medio ambiente.

1.2 CATÁLISIS COMO HERRAMIENTA EN QUÍMICA SOSTENIBLE

1.2.1 Clasificación de los procesos catalíticos.

Como hemos visto anteriormente, la catálisis constituye uno de los cimientos sobre los que se construye la Química Verde. Las reacciones catalíticas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de procesos químicos y farmacéuticos medioambientalmente sostenibles ya que también intervienen en la mejora de la economía atómica y de la eficiencia energética.

La catálisis puede entenderse como una rama de la cinética química que engloba los procedimientos y técnicas encaminados a modificar, generalmente incrementando, la velocidad de una reacción. Se entiende por catalizador toda sustancia cuya presencia disminuye la energía de activación de una determinada reacción y por lo tanto aumenta la velocidad de la misma. De acuerdo con las condiciones en las que transcurre la reacción los procesos catalíticos se pueden clasificar en:

- Catálisis homogénea: en este tipo de catálisis los sustratos y el catalizador se encuentran en la misma fase, generalmente líquida y en ocasiones gaseosa. Las velocidades son generalmente elevadas, así como las selectividades hacia los productos deseados. Sin embargo resulta complicado recuperar el catalizador, lo que supone un mayor coste económico y ambiental del proceso. Con el fin de solventar este problema se han ideado varias estrategias, como la utilización de sistemas bifásicos en los que el catalizador queda atrapado entre las dos fases (donde ocurre la reacción), la encapsulación del catalizador dentro de una cubierta polimérica o bien la impregnación del catalizador homogéneo sobre un soporte poroso insoluble en el medio de reacción.

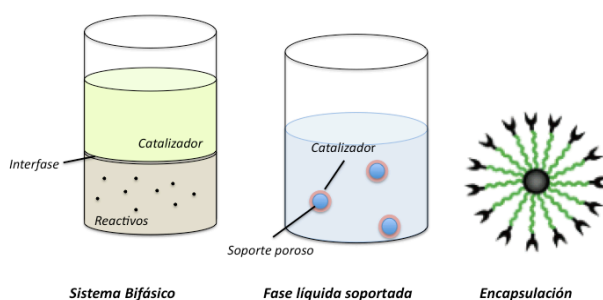


Figura 1: Sistemas de inmovilización de catalizadores homogéneos.

• Catálisis heterogénea: en este caso el catalizador es insoluble en la mezcla de reacción, existiendo dos fases separadas. La reacción tiene lugar en la superficie de contacto del catalizador, lugar donde los reactivos serán adsorbidos. Las velocidades de reacción son inferiores a las que se alcanzan en homogénea pero presenta la gran ventaja de poder recuperar y reutilizar el catalizador al final del proceso. Como veremos más adelante, este trabajo de fin de master se fundamenta en la utilización de catalizadores heterogéneos que sustituyan a los homogéneos utilizados tradicionalmente en el proceso de obtención de dihidropirimidinonas.

• Catálisis enzimática o biocatálisis: llevada a cabo por los sistemas enzimáticos del organismo. En ella, las velocidades de reacción son muy elevadas así como el rendimiento y la selectividad hacia los productos deseados. En la actualidad son muchos los procesos que se llevan a cabo con algunas de estas enzimas inmovilizadas y que sustituyen a catalizadores solubles o insolubles tradicionales empleados para la síntesis de algunos compuestos^(5,6). Las reacciones catalizadas por enzimas se caracterizan por tener altas quimio, regio y estereoselectividades, de ahí que sean muy eficientes. No obstante, presentan algunas dificultades operacionales ya que las enzimas no soportan condiciones extremas de temperatura, pH y presión (se desnaturalizan y dejan de ser activas), necesitan agitación mecánica suave (ya que podrían perder su estructura) y las reacciones se han de llevar a cabo generalmente en agua y no en disolventes orgánicos.

En la siguiente tabla se resumen algunas de las características más significativas de los distintos tipos de procesos catalíticos.

Tabla 2: Características de la catálisis homogénea, heterogénea y biocatálisis.

	C. Homogénea	C. Heterogénea	Biocatálisis
Actividad catalítica	Alta	Variable	Alta
Selectividad	Alta	Variable	Alta
Condiciones de reacción	Suaves	Severas	Suaves
Tiempo de vida	Variable	Largo	Variable
Difusión	Fácil	Difícil	Fácil
Reciclado	Difícil	Fácil	Difícil
Comprensión del mecanismo de reacción	Fácil	Difícil	Fácil

1.2.2 Transformaciones secuenciales o procesos multi-step.

Una de las ventajas de los procesos catalíticos, además de que los rendimientos son superiores y el impacto ambiental menor, es que en ocasiones permiten realizar varias etapas de una reacción de forma consecutiva. Este tipo de transformaciones secuenciales permiten ahorrar disolventes, energía y etapas de aislamiento y purificación de productos intermedios de ahí que tengan una gran importancia en la química sintética. Existen varias clasificaciones descritas para este tipo de reacciones, siendo una de las más utilizadas la propuesta por L. F. Tietze ⁽⁷⁾ que distingue las reacciones secuenciales, cascada o one-pot en dos tipos, las reacciones dominó y reacciones consecutivas.

- Reacciones dominó: son aquellas reacciones secuenciales en las que el sustrato de una etapa se ha formado en la etapa anterior. Ocurren en el mismo medio, con las mismas condiciones de reacción aunque el catalizador que funciona en cada etapa puede ser diferente. Es importante resaltar que en este tipo de procesos las velocidades de reacción han de ser parecidas, con el fin de trabajar a una misma temperatura. Además, si una etapa fuese mucho más lenta que el resto se acumularían intermedios de reacción favoreciendo así reacciones secundarias no deseadas.
- Reacciones consecutivas: son aquellas en las algunos reactivos o incluso catalizadores se añaden a lo largo de la secuencia sintética, es decir, no todos los reactivos provienen de una etapa anterior. Las condiciones de reacción varían en función del paso de la secuencia sintética, aunque en ningún momento se aíslan productos intermedios.

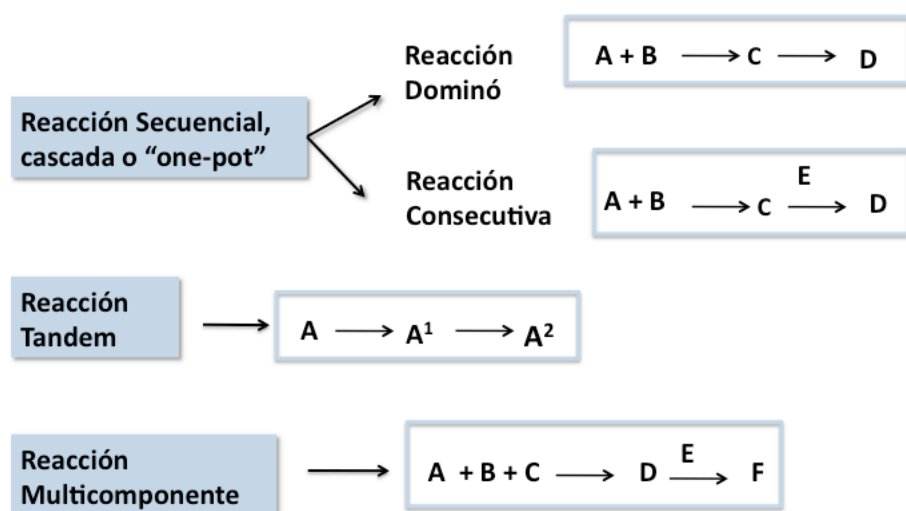
Entre las ventajas de las reacciones catalíticas secuenciales están la utilización de una menor cantidad de disolventes, menor generación de residuos y por tanto un Factor E más bajo, buenos rendimientos de reacción y todo ello sumado a que no hace falta aislar productos entre etapas. Aún así este tipo de reacciones presentan inconvenientes como la dificultad a la hora de optimizar las condiciones de reacción (han de ser válidas para todas las etapas de la secuencia, en especial en las reacciones dominó), la posible incompatibilidad de los catalizadores de cada etapa o la recuperación del catalizador del medio, en ocasiones complicada.

Pero además de las reacciones secuenciales dominó o bien consecutivas podemos encontrar:

- Reacciones tándem o reacciones multidireccionales: son las reacciones que

ocurren al mismo tiempo o bien por pasos en diferentes puntos de una misma molécula. Además, se pueden aislar estos intermedios de reacción.

- Reacciones multicomponente: son reacciones en las que intervienen tres o más reactivos que se introducen a la vez para formar un nuevo producto. Aunque el fundamento es el mismo que el de las reacciones secuenciales se diferencian de estas últimas en que el número de reactivos de los que se parte es menor, uno o dos reactivos solamente. No obstante, muchos autores engloban a las reacciones multicomponente dentro de las reacciones secuenciales.



Esquema 1: Tipos de reacciones catalíticas.

La metodología de todo este tipo de reacciones catalíticas multietapa es la base de la generación de librerías de con actividad farmacológica, debido a dos hechos fundamentalmente:

1. La mayoría de las moléculas con actividad biológica son heterociclos funcionalizados (lactamas antibióticas, piridinas antihipertensivas...) y su síntesis requiere varias etapas de derivatización de la estructura.
2. La eficiencia de este tipo de reacciones es elevada debido a tres factores:
 - Alta eficiencia en la formación de enlaces: generalmente el número de enlaces formados en una misma secuencia sintética es grande.
 - Alta economía estructural: aumento de la complejidad en la estructura de las moléculas que intervienen en el proceso.
 - Posibilidad de aplicación en un proceso a escala industrial.

Todo esto hace que la industria química farmacéutica haya apostado por este tipo de

metodología de síntesis, con reacciones catalíticas secuenciales, en las que la estructura inicial se funcionaliza mediante una serie de reacciones hasta obtener el producto final.

1.2.3. Diseño y síntesis de catalizadores.

Como hemos visto en los apartados anteriores, la catálisis permite acelerar las reacciones al mismo tiempo que se rebaja la energía necesaria en el proceso o las condiciones de reacción (temperatura, presión, etc.). Además, en muchas ocasiones el catalizador disminuye o evita la formación de subproductos. Para ello es necesario que los catalizadores empleados sean selectivos, es decir, capaces de reaccionar con un grupo funcional concreto de una molécula.

Pero además, para que se puedan llevar a cabo reacciones secuenciales que comprendan varias etapas es necesario que los catalizadores sean multifuncionales y puedan actuar en cada una de ellas.

Los catalizadores multifuncionales que se utilizarán en este trabajo constan de partículas metálicas soportadas sobre materiales generalmente inorgánicos. En estos catalizadores, la fase metálica debe estar correctamente dispersa sobre el soporte y estabilizada, con el fin de que las partículas metálicas no se aglomeren y mantengan su actividad. Además, el tamaño de las partículas debe ser nanométrico ya que las propiedades catalíticas de un metal son diferentes con respecto al mismo metal en el rango de la macroescala ^(8,9).

La naturaleza del soporte tiene una gran influencia en la actividad del catalizador final. Por un lado determina el grado de dispersión de la fase metálica, ya que cuanto mayor sea el área del soporte mayor será la dispersión. También estabiliza la fase metálica, evita el sangrado atómico (también llamado “leaching”) y en ocasiones aporta una nueva funcionalidad al catalizador (por ejemplo, acidez o basicidad), permitiendo así que el catalizador formado sea multifuncional.

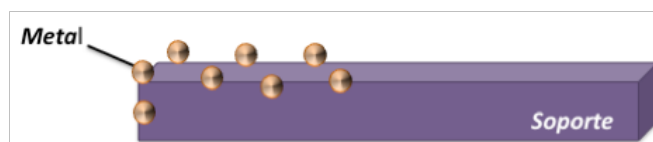


Figura 2: Esquema de un catalizador multifuncional con fase metálica dispersa sobre un soporte.

Para preparar nanopartículas metálicas soportadas (en adelante NPMs) existen diferentes métodos, como los que se describen a continuación⁽¹⁰⁾:

- Impregnación: el soporte es impregnado con una disolución (acuosa u orgánica) de la sal precursora del metal. El volumen de disolución de metal es el volumen de poro del soporte, es decir, el volumen que llena todos los poros de la superficie del soporte. Al preparar catalizadores por este método se forma una pasta homogénea, de ahí que a este método se le denomine también impregnación a “humedad incipiente”. Posteriormente, el soporte ya impregnado se seca y se somete a diferentes tratamientos de activación.
- Intercambio iónico: esta técnica se basa en el intercambio de protones o cationes del soporte y cationes del metal. El sólido obtenido se lava, seca y se somete a los tratamientos correspondientes de activación.
- Co-precipitación: consiste en precipitar la fase metálica y el soporte en el medio en el que están disueltos. Para ello se varía alguna propiedad del medio, generalmente el pH (por ejemplo mediante la adición paulatina de bases como hidróxidos o carbonatos). Los precipitados se lavan, secan y se calcinan a elevadas temperaturas (entre 200-800° C).
- Deposición-precipitación: el metal se deposita sobre el soporte que está en disolución. La deposición se activa generalmente mediante el cambio de pH. Este pH es determinante para que el metal reaccione con la superficie del soporte y por tanto se una a él. Una vez depositado el metal se elimina el disolvente, se lava, seca y se activa el catalizador (calcinación o reducción).
- Deposición en fase de vapor: en este caso la sal precursora del soporte se evapora y se deposita sobre el soporte, que deberá tener una gran superficie. A continuación el catalizador obtenido se activa, bien por calcinación o por reducción.
- Adsorción: consiste en adsorber una disolución coloidal del metal (ya sea en disolvente orgánico o en agua) sobre un soporte de elevada superficie mediante simple agitación a temperatura ambiente. A continuación el soporte con el metal ya adsorbido se filtra, lava y seca y se activa mediante calcinación o reducción.
- Grafting: consiste en hacer reaccionar un complejo metálico con la superficie del soporte dando lugar a especies insolubles en el medio pero catalíticamente activas (tras tratamiento de activación de las partículas metálicas).

En cualquiera de estos métodos de síntesis de catalizadores, todas las etapas del proceso influyen directamente en el tamaño, forma y configuración electrónica de las partículas metálicas que se forman y por tanto en la actividad de dicho catalizador (actividad, selectividad, estabilidad). Las diferentes condiciones de temperatura, pH o agitación, o bien en las etapas de activación influyen notablemente en la estructura final del catalizador preparado. Por ejemplo, pequeñas variaciones en estos parámetros pueden hacer que se formen agregados inactivos de metal, especies que reaccionan con la fase metálica o el soporte, o bien depósitos de partículas sobre la fase metálica que la recubren, lo que influirá notablemente en las propiedades del catalizador formado.

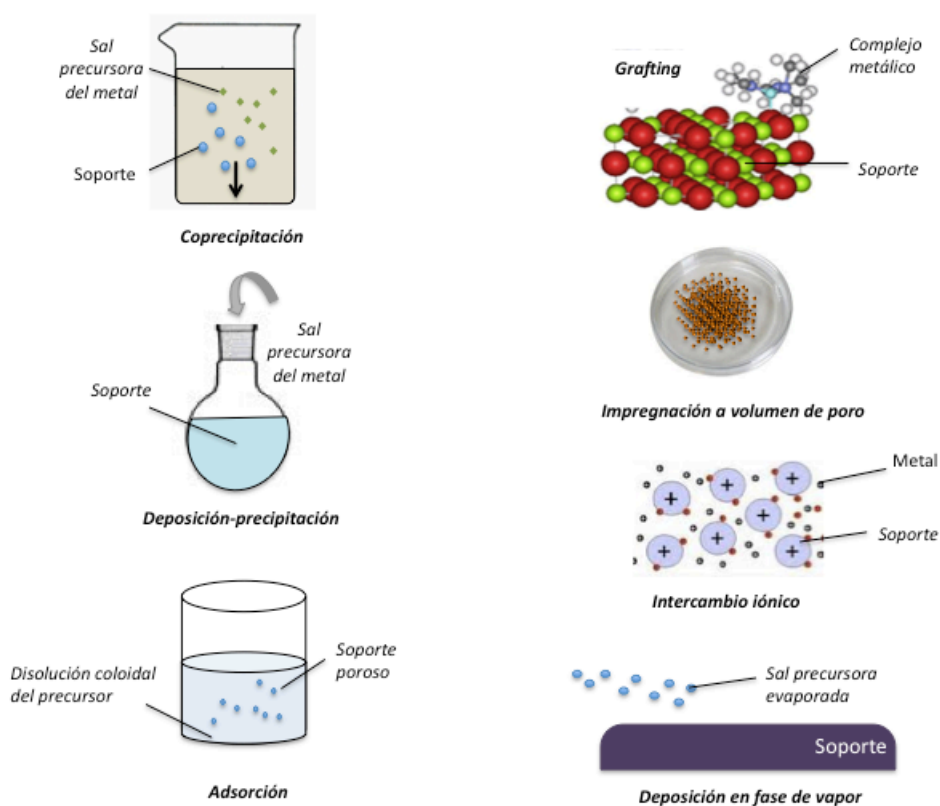
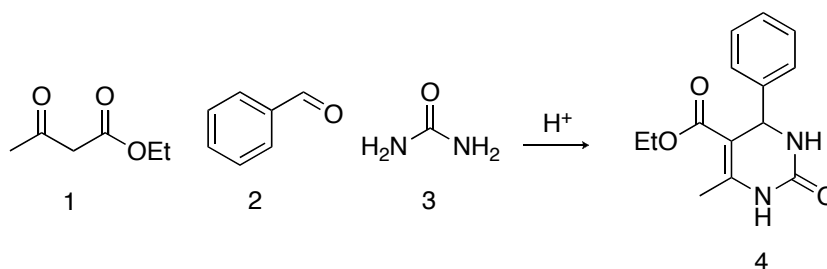


Figura 3: Métodos de preparación de catalizadores heterogéneos.

1.3 SÍNTESIS DE 1,4-DIHIROPYRIMIDINONAS (DHPM) Y SU IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA

La síntesis de 1,4-dihidropirimidinonas (en adelante DHPM) a partir de un aldehído aromático, urea y un compuesto 1,3-dicarbonílico o β - cetoéster fue descrita en 1893 por el químico italiano Pietro Biginelli ⁽¹¹⁾, de ahí que también se conozca como síntesis de Biginelli y es el método tradicional y más utilizado para la obtención de dihidropirimidinonas sustituidas.

En la síntesis descrita por Biginelli se utilizaban como reactivos de partida benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea disueltos en etanol y cantidades estequiométricas de HCl como catalizador.



Esquema 2: Síntesis de Biginelli.

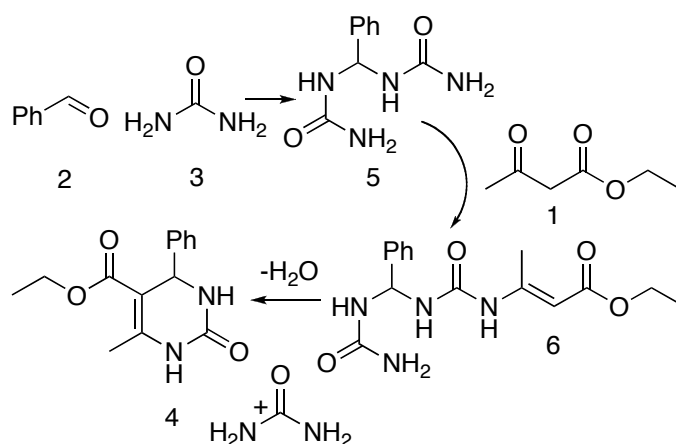
Esta reacción pasó inadvertida durante mucho tiempo hasta finales del siglo pasado, cuando se retomó su estudio. En los últimos 50 años esta reacción se ha probado con un gran número de catalizadores ácidos solubles en el medio de reacción, como por ejemplo ácidos de Lewis ^(12,13), ácidos Bronsted ^(14,15), heteropoliácidos ^(16,17,18), etc. Más recientemente se han descrito algunos catalizadores sólidos ácidos capaces de llevar a cabo este proceso, como algunas arcillas ^(19,20) o zeolitas ^(21,22,23). También se han empleado catalizadores básicos ^(24,25,26) para llevar a cabo esta síntesis, no obstante los rendimientos obtenidos no son tan buenos como en el caso del empleo de catalizadores ácidos. En cuanto a los disolventes empleados para llevar a cabo esta reacción la variedad es muy grande. Se han empleado todo tipo de disolventes orgánicos, líquidos iónicos ⁽²⁷⁾, también se ha llevado a cabo en ausencia de disolvente ^(28,29) e incluso en agua. Incluso esta reacción se ha llevado a cabo utilizando como fuente de energía, además del calor, microondas ⁽³⁰⁾ o ultrasonidos ⁽³¹⁾.

1.3.1 Mecanismo molecular de la reacción.

El mecanismo a través del cual transcurre esta reacción de ciclocondensación ha sido ampliamente estudiado, sin embargo a día de hoy no se ha alcanzado la unanimidad a la hora de describirlo^(32,33). Revisando la bibliografía existente se pueden encontrar los siguientes mecanismos propuestos, divididos en función de que el catalizador utilizado sea ácido o básico:

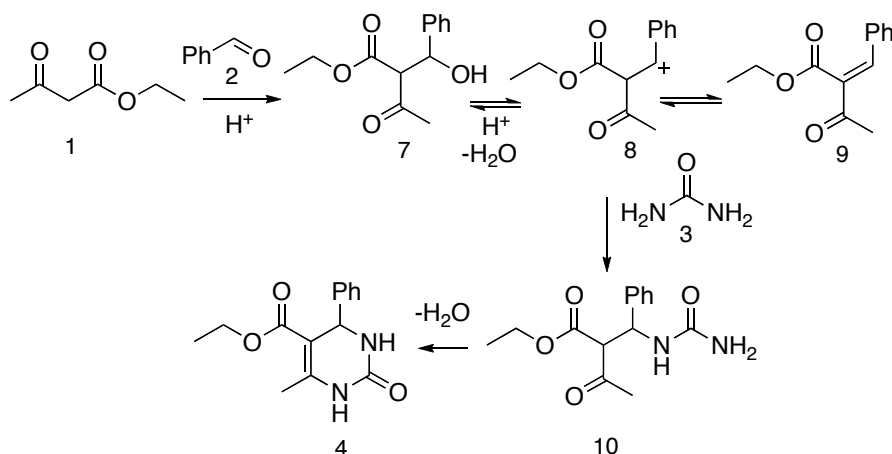
- Catálisis ácida:

1. Folkers y Jhonson⁽³⁴⁾ propusieron en 1933 el mecanismo a través de la formación de N,N-bencilidenbisurea (5) como intermedio resultante de la condensación entre el benzaldehído y dos equivalentes de urea. Este intermedio reacciona a continuación con el acetoacetato de etilo y seguidamente se escinde una molécula de urea dando lugar a la formación de la molécula de DHPM.



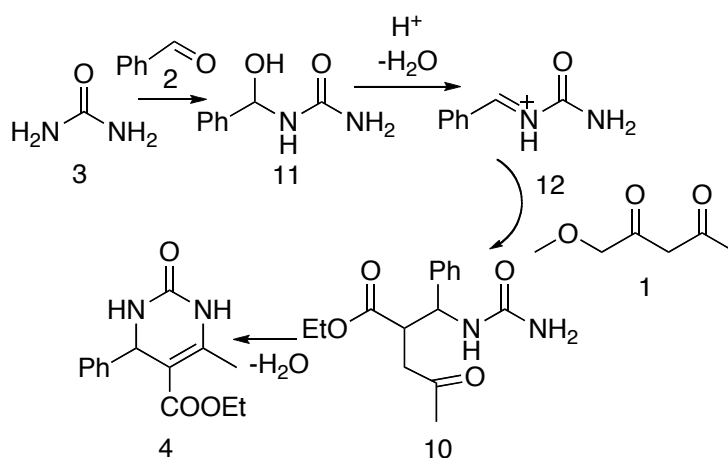
Esquema 3: Mecanismo de reacción propuesto por Folkers y Jhonson a través de la formación de N,N-bencilidenbisurea.

2. Posteriormente, en 1973 Sweet, Fissekiis et al.⁽³⁵⁾ plantearon el mecanismo de reacción descrito en el esquema 4, a través del ión carbenio (8) resultante de la condensación aldólica entre el benzaldehído y el acetoacetato de etilo.



Esquema 4: Mecanismo de reacción planteado por Sweet et al. con formación de un ión carbenio.

3. Más recientemente, en 1997 Kappe et al.⁽³⁶⁾ propusieron el mecanismo descrito en el esquema 5, a través de la especie intermedia N-aciliminio (12) formada por la condensación de la urea y el aldehído:

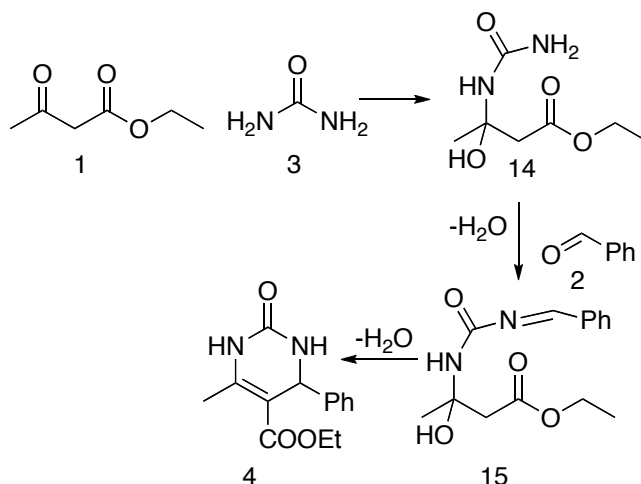


Esquema 5: Mecanismo de reacción propuesto por Kappe et al. con formación del ión iminio.

- Catálisis básica:

Aunque los catalizadores básicos no se han utilizado tradicionalmente para llevar a cabo esta reacción porque los resultados obtenidos no eran tan buenos como los alcanzados con catalizadores ácidos, en los últimos años se han desarrollado varios

trabajos en los que se utilizan bases para llevar a cabo esta reacción. Entre los trabajos más recientes que explican el mecanismo utilizando catalizadores básicos destaca el de Santhosh et al.⁽³⁷⁾ en el que se demuestra la formación de dos intermedios (14 y 15) formados por la reacción de la urea y el acetoacetato de etilo en primer lugar y después con el benzaldehído en presencia de una base (carbonato potásico).



Esquema 6: Mecanismo de reacción propuesto por Santhosh et al. utilizando K_2CO_3 como catalizador.

1.3.2 Actividad farmacológica de los derivados de DHPM.

Como demuestra la extensa bibliografía existente, la importancia biológica y farmacológica de las moléculas con estructura pirimidínica es muy grande^(38,39,40). Estas estructuras están presentes en el organismo (bases pirimidínicas del ADN, vitaminas...) y a su vez se han modificado para generar extensas librerías de compuestos con diferente actividad farmacológica.

En un principio se estudió con mayor profundidad la síntesis de derivados de piridinas, ya que poseían una actividad farmacológica probada como antihipertensivos. Sin embargo, la reacción de síntesis de pirimidinonas pasó inadvertida durante mucho tiempo hasta finales del siglo pasado, cuando se retomó nuevamente su estudio. Ahondando en este sentido se desarrolló la síntesis de derivados de la 3,4-dihidropirimidinonas lo que reveló el gran potencial biológico de estas moléculas. Además, la sencillez y eficacia de su metodología sintética ha permitido elaborar

auténticas librerías de compuestos con distinta actividad farmacológica, entre las que podemos encontrar antihipertensivos^(41,42), antineoplásicos^(43,44,45), antimicrobianos y antifúngicos^(46,47), antiinflamatorios^(48,49), etc... A continuación se describen algunos derivados de DHPM que presentan actividad farmacológica.

- Acción antihipertensiva:

Desde hace mucho tiempo se conoce la actividad antihipertensiva de moléculas con estructura piridínica, como el Nifedipino o el Nitrendipino. Sin embargo, recientemente se ha considerado la posibilidad de que estructuras pirimidínicas puedan también tener propiedades antihipertensivas. En efecto, la síntesis de 1,4-dihidropirimidinonas a partir de aldehídos aromáticos sustituidos, aceto acetato de etilo y ureas con distintas sustituciones ha dado lugar a una extensa librería de derivados, mostrando algunos de ellos actividad antihipertensiva⁽⁵⁰⁾.

Además, recientemente se ha comenzado a estudiar la síntesis enantioselectiva de estas moléculas ya que se ha observado que algunos derivados tienen actividad biológica dependiendo de la configuración de sus centros estereogénicos. Por ejemplo, el R-enantiómero de la molécula SQ-32296 presenta una potencia antihipertensiva 400 veces superior a su enantiómero S. De ahí que actualmente se estudien exhaustivamente los métodos de síntesis asimétrica de estos heterociclos .

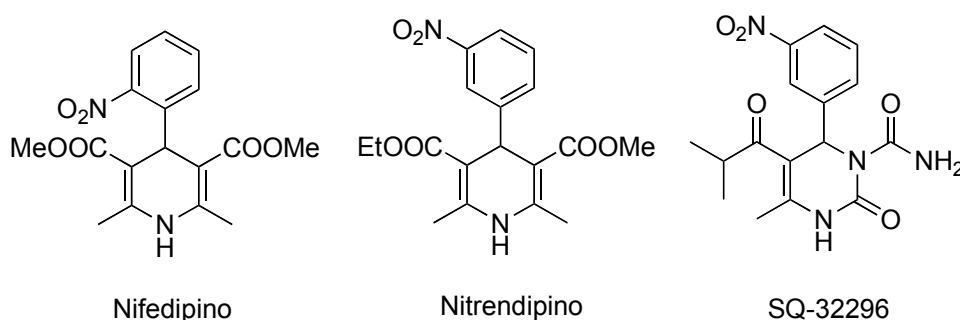


Figura 4: Derivados piridínicos y pirimidínicos con actividad antihipertensiva.

- Acción antitumoral

Algunos derivados de las DHPM también se han aplicado en la quimioterapia contra el cáncer. Uno de los primeros derivados de DHPM con actividad antitumoral que se

describió fue el Monastrol (derivado de tiourea)^(51,52,53,54). Posteriormente se estudiaron derivados del Monastrol, obtenidos bien por modificación química del mismo o bien modificando los reactivos de partida de la síntesis del heterociclo. Se identificaron cuatro posibles lugares en la estructura del Monastrol donde se podían introducir modificaciones: el radical derivado del compuesto 1-3- dicarbonílico, el nitrógeno 1 (N1), el anillo fenólico y el azufre unido al carbono 2. Así se han generado extensas librerías de compuestos con una relación estructura actividad parecida al Monastrol, y en algunos casos con mayor potencia o mejor biodisponibilidad que el mismo.

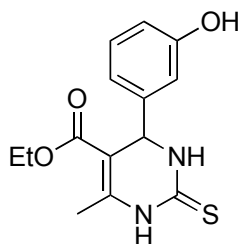


Figura 5: Estructura del fármaco antitumoral Monastrol.

• Acción antimicrobiana y antiviral:

Recientemente se han descrito algunas moléculas derivadas de la estructura de dihidropirimidinona con actividad antimicrobiana y antiviral, estando algunas de ellas en estudio para su utilización en terapia infecciosa como el dipéptido natural TAN-1057 AB⁽⁵⁵⁾ o incluso ya comercializadas como la Nitractina.

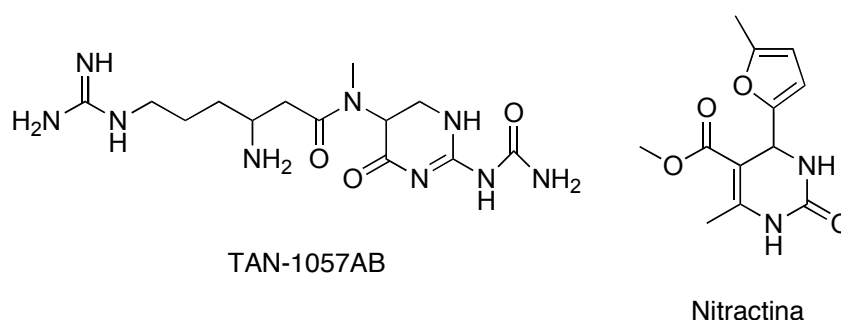


Figura 6: Derivados pirimidínicos con actividad antimicrobiana y antiviral.

2. OBJETIVOS

Con objeto de buscar alternativas más limpias a procesos clásicos y reducir en la medida de lo posible los problemas medioambientales, el trabajo desarrollado en este proyecto fin de máster se ha centrado en la síntesis de catalizadores y en el diseño de métodos catalíticos para ser aplicados en la obtención de moléculas con potencial farmacológico. En cualquier caso, se ha tratado siempre de potenciar al máximo aspectos relacionados con los principios de la Química Verde.

Teniendo en cuenta estas premisas, el trabajo se ha enfocado básicamente en la obtención de dihidropirimidinonas a través de un proceso en un único paso o one-pot. Para ello nos hemos basado en las siguientes estrategias:

- a) El empleo de catalizadores sólidos, por tanto de fácil recuperación y posibilidad de ser empleados en ulteriores reusos.
- b) El diseño de catalizadores multifuncionales, altamente eficientes y selectivos para ser aplicados en reacciones “multistep”. Con estos procesos es posible llevar a cabo varias reacciones en un solo paso, por lo que se reducen tediosas etapas de separación y purificación de compuestos intermedios, lo cual supone una reducción importante en la generación de residuos, el empleo de disolventes, reactivos, e incluso energía.
- c) En ambos casos, el denominador común ha sido el empleo de catalizadores de oro, dado que recientemente ha demostrado ser uno de los metales con mayor interés científico por sus propiedades catalíticas, especialmente en el rango de la nanoescala.
- d) Una vez construida la estructura de DHPM básica, se estudiarán nuevas rutas sintéticas one-pot con el fin de funcionalizar el heterociclo en distintas posiciones de forma directa y obtener nuevos derivados sintéticos.

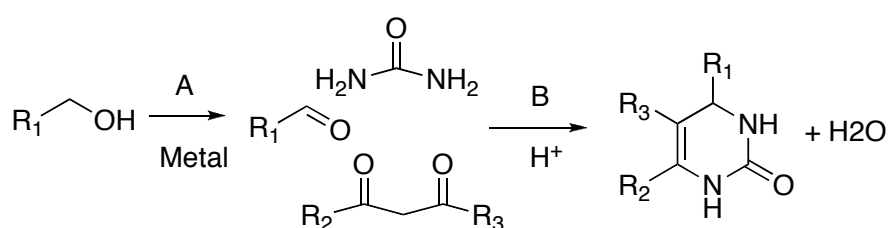
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tal como se ha comentado en la introducción, la síntesis de derivados de dihidropirimidinonas se ha llevado a cabo tradicionalmente a partir de una reacción de ciclocondensación entre aldehídos, compuestos 1,3-dicarbonílicos y urea en presencia de catalizadores ácidos, para dar lugar la estructura heterocíclica.

Como muestra la bibliografía existente, en los últimos años se han desarrollado un gran número de trabajos en los que a partir de esta estructura heterocíclica básica se han introducido de forma secuencial y por pasos diferentes modificaciones sintéticas hasta obtener distintas derivatizaciones. De esta manera se han podido elaborar auténticas librerías moleculares de compuestos, todos ellos con un amplio espectro de estructuras químicas con relevancia tanto química como biológica.

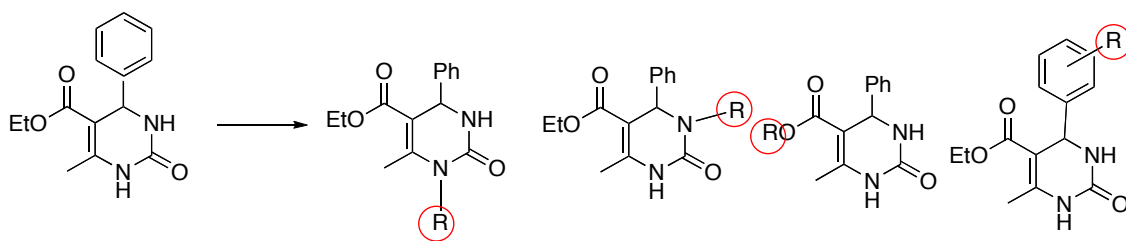
En nuestro caso, con objeto de obtener derivados de dihidropirimidinonas en una sola operación sintética, nos planteamos la posibilidad de integrar la síntesis de Biginelli original en una secuencia one-pot, con el fin de obtener los derivados de dihidropirimidinonas en un solo paso partiendo de alcohol en lugar que del aldehído correspondiente.

Para ello se diseñaron catalizadores multifuncionales, capaces de actuar en distintos pasos de la secuencia sintética, permitiendo incluso empezar la reacción a partir del alcohol correspondiente. Así, cuando la estabilidad o el manejo del aldehído supone un verdadero problema, el catalizador es capaz de transformar un alcohol al correspondiente aldehído. El aldehído se forma pues in situ, reaccionando a continuación con la urea y el compuesto carbonílico para ciclar a continuación dando la correspondiente dihidropirimidinona.



Esquema 7: Reacción one-pot oxidación (A)-ciclocondensación (B).

Siguiendo con esta filosofía de trabajo y una vez optimizadas las condiciones de reacción, se intentará ir un paso más allá y estudiar en última instancia la posibilidad de ampliar esta síntesis a la obtención de derivados sustituidos, también a través de un proceso en un único paso (one-pot) (Plan de trabajo futuro, Esquema 8).



Esquema 8: Obtención de derivados de DHPM a través de una secuencia one-pot.

Diseño del catalizador polifuncional

En principio, los antecedentes bibliográficos junto con el análisis retrosintético de la molécula nos hizo pensar en la necesidad de preparar un catalizador bifuncional de carácter oxidante y preferentemente ácido a la vez, capaz de llevar a cabo de forma secuencial las siguientes transformaciones:

a) oxidación del alcohol a aldehído.

b) ciclocondensación entre el aldehído, la urea y el compuesto carbonílico, para obtener el N-heterociclo.

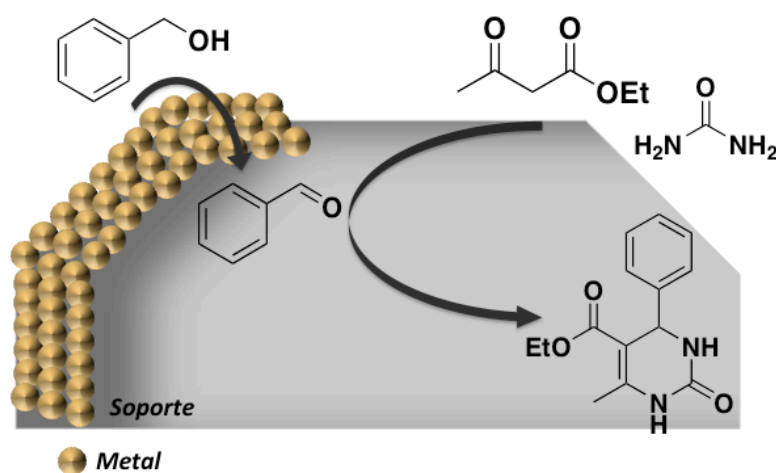
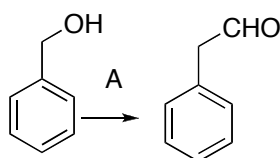


Figura 7: Esquema de reacción oxidación-ciclocondensación para la formación de 3,4-dihidropirimidinonas.

Cada una de estas reacciones se estudió de forma individual y por separado. Para ello se probaron metales como el Au el Pt y el Pd soportados sobre diferentes materiales y se estudió con cuáles se obtenían los mejores resultados.

3.1 ESTUDIO DE LA ETAPA DE OXIDACIÓN

La primera etapa de la síntesis consiste en la oxidación del alcohol a aldehído utilizando un catalizador metálico soportado y en presencia de oxígeno. Esta etapa de oxidación debe ser suave con el fin de obtener selectivamente el aldehído a partir de correspondiente alcohol, evitando la sobreoxidación a ácido. Así pues se pensó en el empleo de nanopartículas de oro, Au(0), depositadas sobre distintos soportes ácidos tales como Al₂O₃, CeO₂, heteropoliácidos, etc..., ya que, como demuestra la bibliografía existente, este metal es capaz de emplear eficazmente un oxidante limpio y benigno como es el oxígeno molecular para llevar a cabo la deshidrogenación oxidativa del alcohol bencílico a benzaldehído⁽⁵⁴⁾. A modo comparativo, se utilizaron otros metales, tales como el Pd y Pt, sobre estos mismos soportes ácidos para ser empleados también como catalizadores en esta reacción de oxidación. La preparación de estos catalizadores se detalla en la parte experimental.



Esquema 9: Oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído (etapa A).

Tabla 3: Reacción de oxidación (A^{a)})

	Catalizador	Tiempo	C ^{b)}	S ^{c)}
1	Pd/Al ₂ O ₃	5h	60	57
2	Pd/MgO	5h	92	70
3	Pd/CeO ₂	5h	93	80
4	Pd/CsAPT	5h	83	67
5	Pt/Al ₂ O ₃	5h	55	60
6	Au/Al ₂ O ₃	5h	66	45
7	Au/MgO	5h	58	60
8	Au/CeO ₂	5h	98	85
9	Au/CsAPT	5h	77	70
10	Au/TiO ₂	5h	63	57
11	Au/Fe ₂ O ₃	5h	70	64

a) Condiciones de reacción: 1mmol alcohol, 1ml trifluorotolueno, 0,3 mmol *n*-dodecano (standard interno), catalizador: 5% mmol con respecto al alcohol. $p_{O_2}=5$ bar, $T^a=100^\circ$ C; b) Conversión calculada por CG en función de los mmol de alcohol convertidos; c) Selectividad hacia la obtención de aldehído (mmol de aldehído obtenidos/mmol alcohol convertidos x 100).

3. Resultados y discusión

Tal como se deduce a partir de la tabla 3, en la mayoría de los casos la reacción transcurrió hasta conversión prácticamente completa a 100° C con una pO₂ de 5 bar con cualquiera de los tres metales estudiados.

En principio la reacción de oxidación se mantuvo hasta alcanzar conversión total de alcohol bencílico o bien hasta comprobar que la conversión alcanzada ya no aumentaba. En los experimentos recogidos en la tabla 3 se mantuvo la reacción durante 5 horas, aunque en algunos casos la conversión total se alcanzó antes. Sin embargo, en casi todos los casos se detectó la formación del producto de sobreoxidación, ácido benzoico, lo cual va en detrimento del rendimiento final para la obtención de DHPM (Esquema 6). Además también se detectó producto de la esterificación del alcohol bencílico y el ácido formado.



Esquema 10: Reacción de oxidación de alcohol y aldehído hasta ácido.

Para evitar la formación de subproductos se acortaron los tiempos de reacción y se mantuvo la presión de O₂ durante tres horas. Los resultados obtenidos en estos ensayos se muestran a continuación (Tabla 4).

Tabla 4: Reacción de oxidación (A^b)

	Catalizador	Tiempo	C ^b	S ^c
1	Pd/Al ₂ O ₃	3h	40	60
2	Pd/MgO	3h	85	90
3	Pd/CeO ₂	3h	80	91
4	Pd/CsAPT	3h	67	90

5	Pt/Al ₂ O ₃	3h	47	80

6	Au/Al ₂ O ₃	3h	55	70
7	Au/MgO	3h	53	80
8	Au/CeO ₂	3h	95	97
9	Au/CsAPT	3h	72	65
10	Au/TiO ₂	3h	48	75
11	Au/Fe ₂ O ₃	3h	58	85

a) Condiciones de reacción: 1mmol alcohol, 1ml trifluorotolueno, catalizador: 5% mmol con respecto al alcohol. pO₂ = 5 bar, T^a = 100° C; b) Conversión calculada por CG a partir de los mmol iniciales de alcohol y utilizando n-dodecano como standard interno; c) Selectividad hacia la obtención de aldehído (mmol aldehído obtenidos/mmol alcohol convertidos x 100).

En general, tal como se deduce de los resultados expuestos en la tabla, la selectividad hacia la obtención del aldehído mejoró ligeramente al acortar los tiempos de reacción. No obstante, los tiempos a los que se consigue la conversión óptima, es decir, la más alta posible sin que se formen a penas subproductos de sobreoxidación, esterificación u otros subproductos son diferentes en función del catalizador que se utilice.

Por otra parte, como se observa en la tabla, los resultados obtenidos con el catalizador de platino son inferiores a los obtenidos con otros metales. También se observa que los valores de conversión son ligeramente superiores al emplear nanopartículas de Au soportado sobre óxido de cerio (Au/CeO₂) (entrada 8 de la tabla 4), o bien de paladio soportado sobre el óxido de magnesio o sobre óxido de cerio (Pd/MgO y Pd/CeO₂). De ahí que en el estudio de la reacción global oxidación-ciclocondensación se preparen catalizadores basados en estos dos metales depositados sobre diferentes soportes.

En cuanto a las condiciones fijadas para llevar a cabo esta reacción se establecieron teniendo en cuenta la literatura existente. El disolvente de elección fue el trifluorotolueno (TFT) ya que la solubilidad de reactivos y productos en él es buena y además es un disolvente relativamente benigno. No obstante algunas de estas reacciones de oxidación se llevaron a cabo en acetonitrilo y en etanol obteniéndose resultados muy similares. En cuanto a la temperatura fijada, aunque se probaron temperaturas más altas (120° C) o más bajas (temperatura ambiente) no se observaron mejores resultados al aumentar la temperatura y sin embargo si empeoraron al disminuirla, por eso se fijo la temperatura de trabajo en esta etapa a 100° C. No obstante todavía hay que seguir optimizando los resultados de conversión y selectividad para la obtención del aldehído.

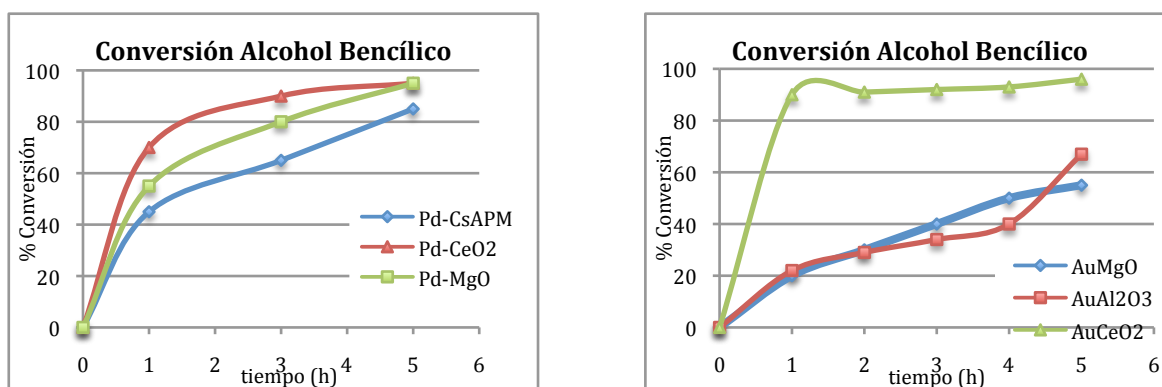


Figura 8: Evolución de la conversión (%) de alcohol bencílico con diferentes catalizadores de Au y Pd soportados.

3.2 ESTUDIO DE LA ETAPA DE CICLOCONDENSACIÓN

Una vez estudiada la etapa de oxidación se pasó al estudio de la segunda etapa de ciclocondensación. Se probó la reacción entre benzaldehído, urea y acetoacetato de etilo utilizando distintos catalizadores sólidos y ácidos como heteropoliácidos, zeolitas o materiales mesoporosos ácidos. Muchos de estos materiales ya se han descrito en la literatura como catalizadores para llevar a cabo esta reacción, sin embargo nunca se han empleado en combinación con metales (como soportes) que oxiden previamente el alcohol a aldehído, reactivo necesario para la síntesis de dihidropirimidinonas. De ahí que en primer lugar se prueben dichos catalizadores sólidos ácidos en la reacción de ciclocondensación y posteriormente se estudien en la reacción one-pot como soportes y a la vez como catalizadores ácidos.

En la mayoría de los casos se obtuvo la dihidropirimidinona deseada (4) como producto mayoritario, junto con la imina intermedia (N-bencilidenurea), un derivado de piridina y un producto derivado de condensación aldólica entre el benzaldehído y el acetoacetato de etilo, todos ellos obtenidos como productos secundarios (Figura 4).

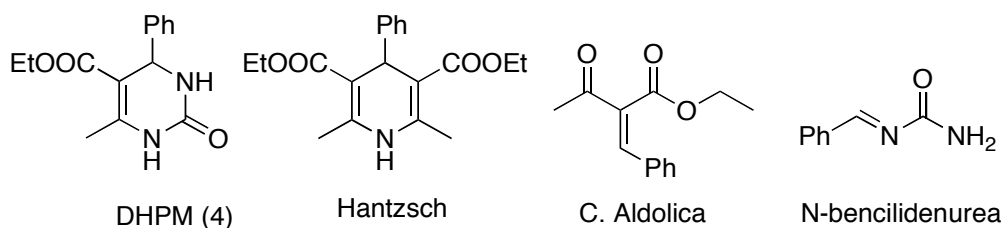
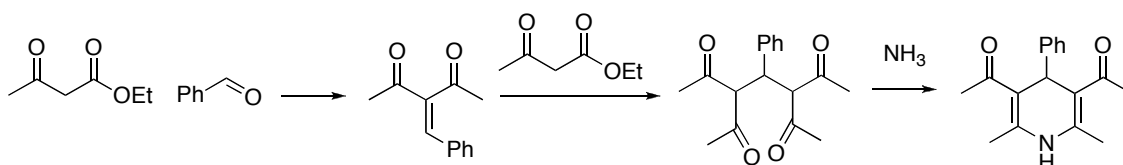


Figura 9: Productos obtenidos en la reacción de ciclocondensación entre el benzaldehído, el β -cetoéster y la urea a 120° C con ATP como catalizador.

La formación del producto secundario con estructura piridínica ya fue descrita por el químico alemán Hantzsch⁽⁵⁶⁾ en 1882 y ha sido también ampliamente estudiada, dada la importancia farmacológica de los productos obtenidos, principalmente como antihipertensivos (Nifedipino). La formación de este subproducto proviene de la condensación entre el aldehído, el compuesto 1,3-dicarbonílico y el amoníaco, procedente de la descomposición de la urea, debido al empleo de elevadas temperaturas (120° C).



Esquema 11: Reacción de Hantzsch para la síntesis de piridinas.

Como se aprecia en la tabla, en la reacción llevada a cabo por el ácido fosfotúngstico (APT) se alcanzaron valores altos de conversión y selectividad, aunque aparece producto de Hantzsch en el crudo de reacción. Otros heteropoliácidos relacionados tales como el ácido tungstosilícico (ATS) o el ácido fosfomolibdico (APM) dieron rendimientos similares del producto N-heterocíclico al ser empleados como catalizadores (entradas 1, 2 y 3 en tabla 5).

Por otra parte, se preparó un heteropoliácido con mayor área BET que los anteriores y que poseía la mitad de protones intercambiados por átomos de cesio (Cs-APT). El interés de este catalizador radica en que sigue teniendo fuerza ácida, es decir protones con los que catalizar la reacción de ciclocondensación, pero además, al tener mayor superficie, facilitaría la incorporación de las partículas metálicas para que se puedan depositar a posteriori (oro o paladio). Desafortunadamente, este catalizador dio valores de selectividad moderados de la DHPM deseada (entrada 4, Tabla 5) en comparación a los valores obtenidos con cualquiera de los heteropoliácidos sin intercambiar.

Tabla 5: Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de dihidropirimidinona a 120° C.

	Catalizador	Tiempo	Disolvente	C ^{b)}	S ^{c)}
1	APT	7h	AcCN	83	67
2	ATS	7h	AcCN	98	65
3	APM	7h	AcCN	95	65
4	Cs-APT 254	7h	AcCN	83	53

12	APT	7h	iPrOH	81	65
13	ATS	7h	iPrOH	97	65
14	APM	7h	iPrOH	95	63

16	APT	7h	TFT	84	66
17	ATS	7h	TFT	96	67
18	APM	7h	TFT	94	65

a) Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), urea (1,3 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), n-dodecano (0,3 mmol). Catalizador: 5%mmol con respecto al benzaldehído. 120° C; b) C(%): calculada por CG a partir de los mmol iniciales de aldehído empleando n- dodecano como standard interno; c) selectividad hacia la obtención de DHPM (mmol DHPM/ mmol aldehído convertidos x 100).

3. Resultados y discusión

Además de los heteropoliácidos se probaron otros catalizadores ácidos sólidos como las resinas ácidas Dowex y Amberlyst 15, el Nafion-SAC, la arcilla Montmorillonita intercambiada con titanio ("Ti-montmorillonita"), zeolitas de poro grande y otros compuestos como la zirconia sulfatada ($ZrO-SO_4$) y la alúmina (Al_2O_3). Con todos estos sólidos ácidos se obtuvieron selectividades inferiores del N-heterociclo deseado en las mismas condiciones experimentales que con los heteropoliácidos, salvo en el caso de la zeolita , en el que la selectividad es muy alta, aunque la conversión no lo sea tanto.

Tabla 6: Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de dihidropirimidinona a 120° C.

	Catalizador	Disolvente	C ^{b)}	S ^{c)}
1	Dowex	TFT	72	50
2	Amberlyst	TFT	68	42
3	Ti-Montmorill.	TFT	77	35
4	ZrO_2-SO_4	TFT	80	40
5	Nafion	TFT	65	50
6	Au/CeO_2	TFT	85	54
7	Pd/Al_2O_3	TFT	75	43
8	Zeolita B	TFT	62	91
9	Zeolita Y	TFT	70	65
10	MCM-41	TFT	75	57

a) Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), urea (1,3 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), *n*-dodecano (0,3 mmol), 120° C tiempo 10h; b) C(%): calculada por CG a partir de los mmol iniciales de aldehído empleando *n*- dodecano como estándar interno; c) selectividad hacia la obtención de DHPM (mmol DHPM/ mmol aldehído convertidos x 100).

Las zeolitas empleadas para llevar a cabo fueron la zeolita B y la Y. Ambas zeolitas tienen un tamaño de poro grande (7,4x7,4Å la HY y 7,6x6,4Å la HB), canales tridireccionales y una relación silicio-aluminio de 25 y 5,2 respectivamente. Como se observa en la tabla, las conversiones obtenidas son moderadas en comparación con el resto de catalizadores sólidos ácidos. Sin embargo las selectividades alcanzadas son más altas. La baja conversión se puede explicar por los problemas de difusión de los reactivos hasta el interior de la zeolita. A su vez la elevada selectividad hacia la DHPM buscada se puede deber a que se favorece la síntesis de DHPM frente a la de la piridina de Hantzsch ya que ésta última tiene un tamaño mayor, lo que dificulta su formación dentro de los canales de ambas zeolitas.

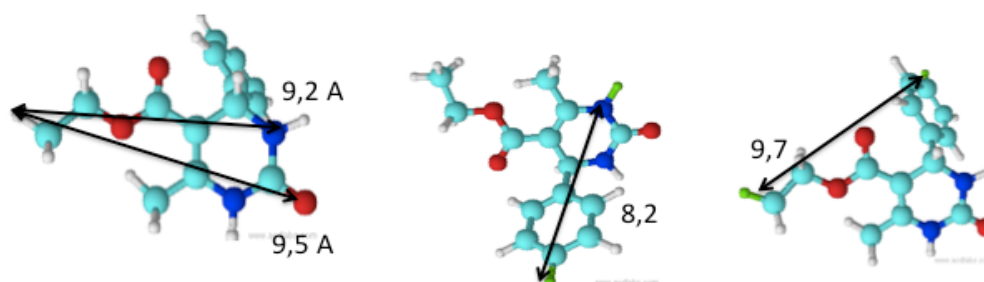


Figura 10: Distancias interatómicas en la molécula de DHPM.

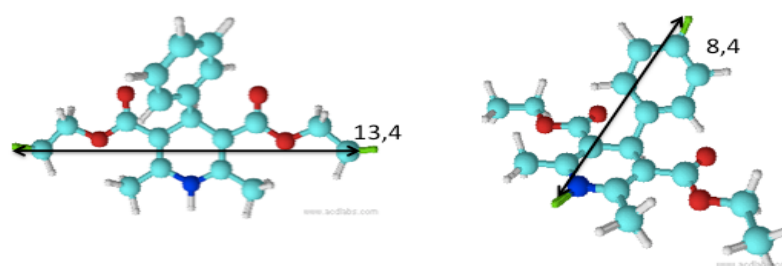


Figura 11: Distancias interatómicas en el derivado piridínico (Hantzsch).

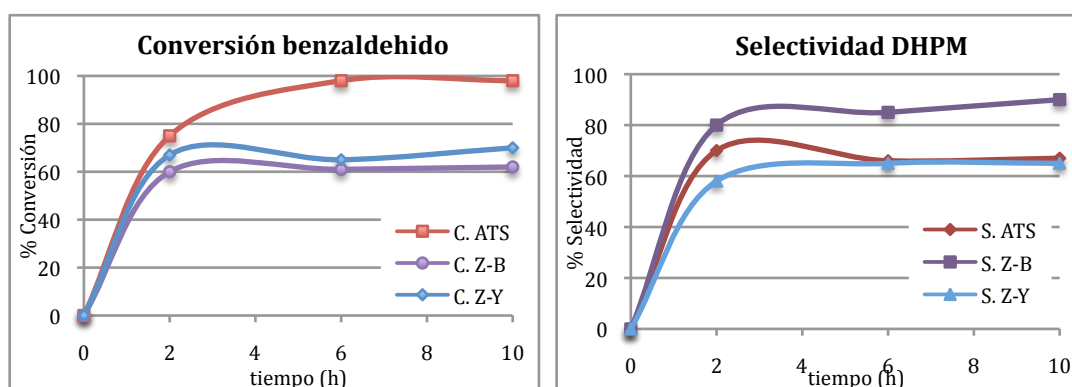


Figura 12: Conversión(%) y selectividad(%) alcanzadas con las zeolitas Y y Beta y con el heteropoliácido ATS.

Continuando con este estudio de la etapa de ciclocondensación, también se ensayaron distintos disolventes (tabla 5). Es importante tener en cuenta que dado que se pretende realizar una reacción one-pot, el empleo de un disolvente en una etapa debe ser completamente compatible con las etapas anteriores y posteriores. Aprovechando que la reacción de oxidación había dado buenos resultados utilizando TFT se probó este mismo disolvente en esta segunda etapa de ciclocondensación, observando igualmente buenos resultados en esta etapa, de ahí que se eligiera posteriormente como disolvente para la reacción de oxidación-ciclocondensación.

3. Resultados y discusión

Tal como se ha comentado previamente, la selectividad de la reacción hacia la formación de DHPM es baja debido a la reacción paralela de formación de piridinas por la descomposición de la urea en amoniaco. Con objeto de evitar esta degradación de la urea y aumentar de esta manera la selectividad hacia la obtención de dihidropirimidinonas, se llevaron a cabo una serie de experimentos a menor temperatura (90° C). Los resultados, recogidos en la tabla 7, muestran como en efecto la selectividad aumenta cuando se disminuye la temperatura de la reacción.

Tabla 7: Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de 3,4-dihidrodiidropirimidinona a 90° C.

	Catalizador	Disolvente	C ^{b)}	S ^{c)}
1	APT	TFT	80	85
2	ATS	TFT	89	79
3	APM	TFT	87	82
4	Cs-APT	TFT	80	85
5	Dowex	TFT	70	60
6	Amberlyst	TFT	63	50
7	Ti-Montmorill.	TFT	70	40
8	ZrO ₂ -SO ₄	TFT	72	50
9	Nafion	TFT	58	62
10	Pd/Al ₂ O ₃	TFT	70	50
11	Au/CeO ₂	TFT	70	75
12	Zeolita B	TFT	58	91
13	Zeolita Y	TFT	60	67
14	MCM-41	TFT	70	60

a) Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), urea (1,3mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), *n*-dodecano (0,3 mmol), 90° C, tiempo 10h; b) Conversión (%): calculada con respecto a la cantidad inicial de benzaldehído por CG empleando *n*-dodecano como standard interno. c) selectividad hacia la obtención de DHPM (mmolDHPM/mmolaldehído convertido x 100).

Tal y como se desprende de los resultados recogidos en la tabla 8, tanto el empleo de TFT como disolvente, como la disminución de temperatura fueron ambos beneficiosos para la formación del producto deseado DHPM, alcanzando altos niveles de conversión del benzaldehído y buena selectividad hacia el heterociclo buscado con la mayoría de los catalizadores ensayados.

Otro estudio llevado a cabo fue la utilización de catalizadores básicos para llevar a cabo esta reacción. Por una parte se emplearon catalizadores sólidos como el óxido de magnesio (entrada 2

tabla 8) que ya se había utilizado como soporte para depositar el paladio en la etapa de oxidación (entrada 2) y también hidrotalcitas. También se utilizó a modo comparativo catalizadores básicos homogéneos como la trietilamina (entrada 1) o el 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, también denominada esponja de protones (entrada 3). Sin embargo, coincidiendo con la bibliografía existente, en ningún caso los resultados obtenidos son tan buenos como los obtenidos utilizando catalizadores ácidos.

Tabla 8: Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo con empleo de catalizadores básicos.

	Catalizador	Disolvente	C ^{b)}	S ^{c)}
1	TEA	TFT	45%	17%
2	MgO 147b	TFT	35%	30%
3	H ⁺ Esponja	TFT	30%	50%
4	Hidrotalcita	TFT	27%	40%

a) *Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), urea (1,3mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), n-dodecano (0,3 mmol), 90° C, tiempo 24h; b) Conversión (%): calculada con respecto a la cantidad inicial de benzadehído por CG empleando n-dodecano como standard interno. c) selectividad hacia la obtención de DHPM (mmolDHPM/mmolaldehído convertido x 100).*

Con la información recogida en estos ensayos se puede concluir que existen varios catalizadores sólidos ácidos adecuados para llevar a cabo esta etapa de ciclocondensación. Sin embargo, habrá que estudiar si son válidos también para soportar los metales empleados en la reacción de oxidación.

3.3 ESTUDIO DE LA REACCIÓN ONE-POT OXIDACIÓN CICLOCONDENSACIÓN

Una vez optimizadas las condiciones de reacción de cada etapa por separado se pasó a estudiar la reacción completa one-pot. En un principio se incorporaron todos los reactivos simultáneamente al comienzo de la reacción (alcohol bencílico, urea y aceto acetato de etilo). Esto favoreció la formación del producto de la condensación aldólica entre el benzaldehído y el β - cetoéster, en detrimento de la formación del compuesto heterocíclico deseado.

Para evitar esto se probó a introducir los reactivos de forma secuencial en distintos puntos de la reacción, controlando la formación de cada producto intermedio por cromatografía de gases. Es decir, primero se incorporó el alcohol y una vez que todo se hubo oxidado a aldehído, se introdujo la urea. Una vez que todo el benzaldehído hubo reaccionado completamente con la urea

3. Resultados y discusión

(formando la imina N-bencilidenurea) se incorporó el aceto acetato de etilo. Los resultados obtenidos en estos ensayos one-pot se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados obtenidos en la reacción one-pot oxidación-ciclocondensación para la formación del N-heterociclo DHPM.

	Catalizador	C ^{b)}	S ^{c)}	C ^{b)}	S ^{c)}
1	Pd/CsAPT	80%	65%	75%	70%
2	Pd/CeO ₂	85%	65%	65%	67%
3	Pd/MCM41	87%	65%	75%	60%
4	Au/CeO ₂	95%	90%	66%	60%
5	Au/Al ₂ O ₃	70%	50%	55%	70%
6	Au/ZrSO ₄	70%	55%	40%	60%

a) *Condiciones de reacción: 1mmol alcohol , 1mmol acetoacetato de etilo, 1,3mmol urea, 1ml trifluorotolueno, catalizador: 5% mmol con respecto al alcohol. pO₂ = 5 bar, T^a = 100° C. 90° C sin pO₂ en segunda etapa. b) Conversión: calculada a partir de mmol alcohol iniciales por CG utilizando n-dodecano como standard interno; c) Selectividad hacia la obtención de aldehído (mmol aldehído obtenidos/ mmol alcohol convertidos x 100); d) Conversión calculada con respecto a los mmol aldehído iniciales por CG utilizando n-dodecano como standard interno; e) Selectividad hacia la obtención de DHPM (mmol DHPM obtenidos/mmol aldehído convertidos x 100).*

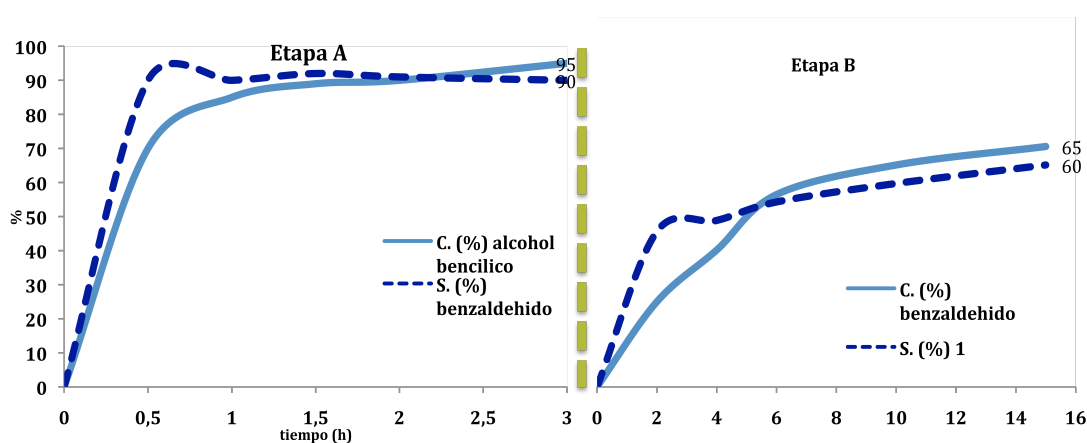


Figura 13: Evolución de la conversión(%) y selectividad (%) hacia benzaldehído y DHPM en la reacción de oxidación-ciclocondensación en presencia de Au/CeO₂ (5% Au).

Aún así, se observa que en general la selectividad del proceso hacia la formación de benzaldehído no es todavía óptima. En el caso del Au/CeO₂ se observa producto de sobreoxidación como subproducto de la primera etapa y también producto de la condensación aldólica y de esterificación en la segunda. Esto se debe a que la reacción transcurre de forma rápida cuando se utiliza este catalizador y en estas condiciones de trabajo (5% mol Au, 5 bar O₂, 100° C), de ahí que se forme producto de sobreoxidación y disminuya la selectividad hacia la DHPM buscada. Por tanto será necesario seguir optimizando este catalizador y sus condiciones óptimas de trabajo, haciendo hincapié en los tiempo necesarios para cada etapa así como en la cantidad de catalizador que se necesita. Por otra parte, con el fin de disminuir la formación del producto secundario derivado de piridina 4, habrá que disminuir también la temperatura de la reacción hasta alcanzar valores óptimos de conversión y selectividad en esta segunda etapa.

Finalmente es necesario resaltar que además de optimizar las condiciones de temperatura, tiempo, disolventes, carga de catalizador... hay que comprobar los reusos que admite cada uno. Si un catalizador presenta valores altos de conversión de reactivos y selectividad de productos pero no mantiene su actividad en usos posteriores su interés para catalizar la reacción será menor. Los estudios de reutilización de cada catalizador se desarrollarán en adelante.

4. CONCLUSIONES

- 1) Se ha llevado a cabo la síntesis de derivados de dihidropirimidinonas (DHPM) a través de un proceso one-pot oxidación-ciclocondensación (en un único paso) partiendo de un alcohol, urea y un β -cetoéster.
- 2) Los resultados de conversión y selectividad son moderados y en algunos casos relativamente buenos, constituyendo un buen punto de partida para alcanzar los objetivos planteados originalmente.
- 3) El empleo de un oxidante limpio como es el oxígeno molecular y la utilización de catalizadores reciclables y reusables hacen de esta reacción one-pot un proceso sostenible desde el punto de vista sintético y medioambiental.
- 4) La sencillez y eficiencia de este proceso lo hace muy adecuado para tratar la construcción de derivados de DHPM sustituidos en distintas posiciones.
- 5) El trabajo que se desarrollará en adelante se basará en la optimización de la reacción global (one-pot), en el estudio de los reusos de los catalizadores empleados, y en la derivatización de la estructura de DHPM obtenida con el fin de elaborar librerías de compuestos de forma directa.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 .MATERIALES Y TÉCNICAS

5.1.1 Reactivos, disolventes y catalizadores comerciales.

Todos los reactivos y disolventes utilizados en este trabajo, urea, benzaldehído, alcohol bencílico, acetato de etilo, n-dodecano, disolventes (AcCN, Tolueno, iPrOH, y TFT y disolventes deuterados), así como algunos catalizadores fueron proporcionados por Sigma-Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación adicional.

Entre los catalizadores de Sigma-Aldrich empleados están:

- Paladio-Alúmina ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$)
- Platino-Alúmina ($\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$)
- Nafion® SAC-13 (diámetro >10 nm, volumen de >0.6 mL/g)
- Dowex®
- Acido fosfotúngstico, (APT) $\text{H}_3[\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4] \cdot x\text{H}_2\text{O}$
- Acido tungstosilícico (ATS), $\text{H}_4[\text{Si}(\text{W}_{10})_4] \cdot x\text{H}_2\text{O}$
- Montmorillonita KSF

Otros catalizadores, tales como el ácido fosfomolibdico (APM) $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4] \cdot x\text{H}_2\text{O}$, zirconia sulfatada (pellets) y Amberlyst-15 fueron proporcionados por las casa comerciales Fluka, Wako y Supelco respectivamente.

En el apartado 5.2.1 se detalla la síntesis de algunos catalizadores empleados en este trabajo que no son comerciales y se tuvieron que preparar. Los óxidos de magnesio y de titanio empleados como soportes en la síntesis de algunos catalizadores son de Nanoscale, mientras que la alúmina, carbonato de cesio o el nitrato de hierro son de Aldrich. Las sales precursoras de oro ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Au}(\text{CH}_3)_2\text{acac}$) y paladio (PdCl_2 y $\text{Pd}(\text{acac})_2$) son también de Aldrich.

5.1.2 Técnicas y aparatos.

Para las cromatografías en placa fina se emplearon cromatofolios de gel de sílice de 60 Merck con un espesor de 0,2mm. Se revelaron con luz ultravioleta. Las separaciones de productos por cromatografía en columna se realizaron con gel de sílice 60 Merck.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento *Varian 3900* equipado con un inyector split-splitless, (volumen de inyección:10 μ L), columna *Varian VF-5* de 30 metros (metil- silicona) y detector de ionización de llama (FID).

Los análisis por cromatografía gases-masas (CG/MS) se realizaron en un espectrómetro *Agilent 5973N* equipado con la misma columna y en las mismas condiciones que el CG.

Los espectros de RMN se registraron en un aparato *Bruker Avance 300* empleando CDCl_3 como disolvente. Se utilizó trimetilsilano (TMS) como patrón interno.

La distribución de tamaños de los metales soportados en los catalizadores preparados se estudiaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM) en un microscopio *Phillips CM 300 FEG system*, con un voltaje de operación de 100KV.

La superficie específica junto con el volumen y el diámetro de poros se midió mediante técnicas de adsorción de nitrógeno a -196°C en un equipo *Micrometrics ASAP 2000*.

El análisis elemental de algunas muestras para conocer su contenido en carbono, nitrógeno oxígeno e hidrógeno se llevó a cabo en un analizador elemental Fisons EA1108 donde tiene lugar la combustión de la muestra en presencia de oxígeno a 1020°C , utilizando helio como gas portador y sulfanilamida como patrón de referencia.

Para identificar las fases cristalinas de algunos soportes se utilizó la difracción de Rayos X de la muestras en polvo utilizando un difractómetro Phillips X'Pert que emplea radiación monocromática y trabajando a temperatura ambiente y en el rango de ángulos de $20-80^\circ \text{C}$.

5.2 PROCEDIMIENTOS GENERALES

5.2.1 Preparación de catalizadores.

Como hemos comentado anteriormente algunos de los catalizadores empleados no son comerciales y se prepararon en el laboratorio, utilizando para ello los procedimientos descritos en la bibliografía existente. A continuación se describe el proceso de preparación los siguientes catalizadores:

- Au-Cs_{1.5}H_{1.5}PO₄12(WO₃)
- Au/ CeO₂
- Au/ Al₂O₃
- Au/ Fe₂O₃
- Au/TiO₂
- Au/MgO
- Pd/MgO
- Pd/ CeO₂

5.2.1.1 Preparación de Au-Cs_{1.5}H_{1.5}PO₄12(WO₃) ^(57,58)

La preparación de este catalizador se llevó a cabo en dos etapas:

- Preparación del soporte Cs-APT
- Incorporación del oro al soporte

1. Preparación del soporte Cs-APT:

Sobre 62.5 mL de disolución 0.08M de heteropoliácido y en agitación continua se añade gota a gota (1mL/min, utilizando para ello una bomba perfusora) 31.25 mL de disolución de carbonato de cesio 0.25M (ambas disoluciones se prepararon utilizando agua miliQ). Esta disolución se dejó en agitación durante 7 horas, y a continuación se eliminó el agua a presión reducida y 70° C en un rotavapor. El sólido formado se secó en un horno a 100° C durante 12 horas.

2. Incorporación del oro según el método de impregnación a volumen de poro:

Se prepararon 1.5 mL de una disolución de HAuCl₄.3H₂O (Aldrich) al 1%. Este volumen se corresponde con el volumen de poro del soporte, calculado previamente impregnando el soporte con agua y homogeneizándolo hasta alcanzar el aspecto de una pasta húmeda. Esta disolución se añadió a continuación gota a gota sobre 3 g del

soporte Cs-APT, homogeneizando con espátula. Tras la impregnación, la muestra se dejó secar en una estufa a 100° C durante 12 horas. A continuación el sólido obtenido se sometió a un post-tratamiento con calor y flujo de nitrógeno durante 5 horas y a una temperatura de 200° C (con rampa de calentamiento de 2° C/min).

5.2.1.2 Preparación de Au/CeO₂ ^(59,60)

Se preparó un catalizador con una carga de oro del 1% utilizando HAuCl₄·3H₂O como precursor del metal y CeO₂ de alta superficie como soporte. En primer lugar la disolución de HAuCl₄·3H₂O (200mg, 0,507mmol Au) en 40mL de agua miliQ se lleva a pH 10 adicionando una disolución de NaOH 0,2M. Una vez que el pH se estabiliza, se incorpora la disolución que contiene el soporte y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas (conservando siempre el pH a 10). El catalizador obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua destilada, se seca a vacío y temperatura ambiente durante una hora y finalmente se reduce a 200° C durante dos horas en flujo de H₂/N₂ (90:10). Otra técnica que se utiliza para la reducción de las nanopartículas de oro consiste en la reacción con 1-feniletanol. Para ello se pone en contacto el catalizador con un 10% en peso aproximadamente de feniletanol y se agita a 160° C y durante un tiempo de alrededor de 30 minutos. No obstante este método de reducción no se ha empleado para reducir las nanopartículas de los catalizadores preparados.

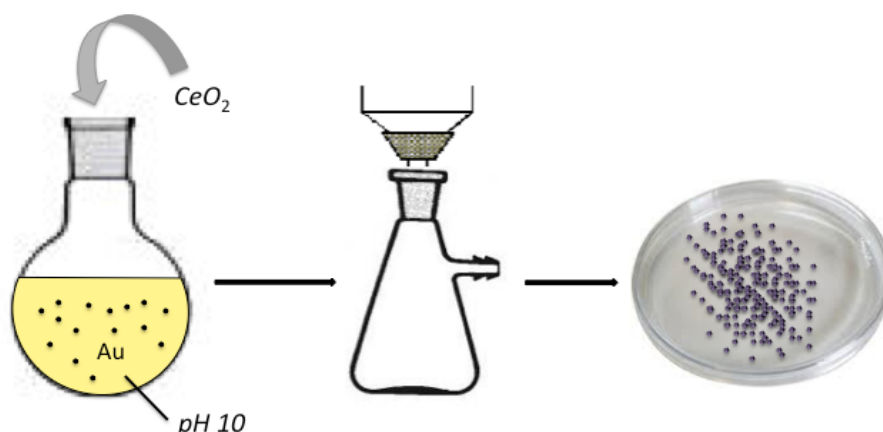


Figura 14: Preparación del catalizador Au/CeO₂ por el método de deposición-precipitación.

5.2.1.3 Preparación de Au/Al₂O₃⁽⁶¹⁾

Al igual que en el caso anterior se preparó un catalizador con una carga del 1% de oro. Para ello la disolución acuosa (200mL) de la sal de oro, H₂AuCl₄·3H₂O (200mg, 0,5mmol Au) se llevó a pH 7 utilizando para ello una disolución de NaOH 0.1M. A continuación se añadió el soporte, Al₂O₃ (Aldrich). La disolución resultante se mantuvo en agitación durante una hora a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró, lavó con abundante agua destilada y se secó en estufa a 100° C durante 10 horas. Finalmente el catalizador se calcinó durante 2 horas a 300° C (rampa de 2° C/min).

5.2.1.4 Preparación de Au/Fe₂O₃⁽⁶²⁾

Se preparó un catalizador con un 1.5% en peso de oro mediante el método de coprecipitación. Para ello se precipitó de manera simultánea una disolución acuosa de H₂AuCl₄·3H₂O y otra disolución acuosa de Fe(NO₃)₃·9H₂O basificando esta mezcla con una disolución de Na₂CO₃, en agitación continua y a 70° C. El sólido obtenido se lavó varias veces con abundante agua destilada, se seco en estufa a 100° C durante 5 horas y finalmente se calcinó a 200° C durante 4 horas en flujo de aire.

5.2.1.5 Preparación de Au/TiO₂⁽⁶³⁾

Este catalizador se preparó mediante el método de deposición precipitación, utilizando como sal precursora de oro H₂AuCl₄·3H₂O y como soporte el óxido de titanio (Nanoscale). En este caso el óxido es dispersado sobre la disolución de oro (200mg, 0,5mmol Au en 50mL de agua miliQ) previamente basificada hasta pH 7 (utilizando para ello una disolución de NaOH 0,2M) y manteniendo este pH a lo largo del proceso de deposición. Tras 1 hora de agitación a 70° C el catalizador resultante se filtra, lava con abundante agua destilada y se seca a 100° C durante 5 horas. Finalmente se calcina a 200° C durante 4 horas en aire.

5.2.1.6 Preparación de Au/MgO⁽⁶⁴⁾

En la preparación de este catalizador al 1% en peso de oro se utilizó como sal precursora Au(CH₃)₂acac. El soporte (1g), MgO de alta superficie (Nanoscale) se adicionó sobre la disolución en etanol (30mL) de la sal de oro (17,963mg, 0,055mmol).

La mezcla se mantuvo en agitación vigorosa durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se secó a vacío y 70° C durante 6 horas. Finalmente se activó el catalizador reduciéndolo a 250 ° C en flujo de H₂/N₂ (90:10) durante 2 horas.

5.2.1.7 Preparación de Pd/MgO⁽⁶⁵⁾

Para preparar este catalizador se empleó como sal precursora del metal el acetyl acetato de paladio (Pd(acac)₂) y como soporte óxido de magnesio de alta superficie. El contenido de metal es de un 1% en peso y se utilizó la técnica de deposición precipitación para elaborarlo. Para ello, a la disolución en tolueno de Pd(acac)₂ se le adicionó el soporte y se mantuvo en agitación durante 12 horas. Se eliminó el tolueno a presión reducida y el sólido resultante se secó a 80 ° C y a vacío durante 12 horas. Finalmente se sometió a un proceso de activación calcinándolo a 300° C en flujo de nitrógeno durante 3 horas.

5.2.1.8 Preparación de Pd/ CeO₂⁽⁶⁶⁾

Se preparó un catalizador con un 1% en peso de paladio mediante el método de deposición-precipitación utilizando cloruro de paladio como sal precursora. La disolución en etanol de PdCl₂ (16,6mg 0,0936mmol Pd) se llevó a pH 10 mediante la adición de una disolución de Na₂CO₃ 1M y cuando el pH estuvo estabilizado se incorporó el soporte, CeO₂ (1g). Esta disolución se mantuvo en agitación durante 1 hora y a continuación se filtró, lavó con abundante agua destilada y se secó a 100° C durante 10 horas. Finalmente el catalizador se calcinó a 300° C durante 5 horas (rampa de calcinación 2° C/min).

5.2.2 Procedimiento general para la reacción de ciclocondensación.

En un reactor de vidrio de 5ml se añaden 1mmol de benzaldehído (106,12 mg) 1mmol de acetoacetato de etilo (130,14mg) 1,3 mmol de urea (78,08mg), 30mg de dodecano como patrón interno y 1 ml de disolvente. A continuación se añade el catalizador (1-5% mol con respecto a la cantidad de benzaldehído). El reactor se sumerge en un baño de silicona bajo agitación magnética y con velocidad constante y se lleva a la temperatura requerida (90-120° C).

Las reacciones fueron monitorizadas a intervalos de tiempo, tomando periódicamente alícuotas de 100 μ L para su análisis por CG.

5.2.3 Procedimiento general para la reacción one-pot oxidación ciclocondensación.

En un reactor de vidrio de 5ml se añaden 1mmol de alcohol bencílico (108,14mg) 30mg de patrón interno (igual que en el caso anterior, dodecano) y 1mL del disolvente elegido, TFT. La reacción transcurre con una presión de O₂ de 5 bar. Una vez consumido el alcohol bencílico se incorporó 1,3 mmol de urea (78,08mg) y se retiró la presión de oxígeno. Una hora después de añadir la urea se añadió 1mmol de acetoacetato de etilo (130,40 mg).

Las reacciones se controlaron por CG, tomando alícuotas de 100 μ L.

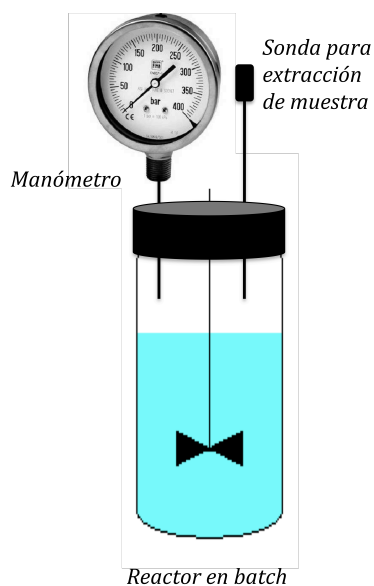


Figura 15: Micro reactor en batch utilizado en la reacción one-pot oxidación-ciclocondensación.

6. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

6.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

El producto DHMP obtenido al final de la reacción en la que se utilizaba el ácido fosfotúngstico (APT) como catalizador, fue aislado y purificado del medio de reacción eliminando el catalizador por filtración. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó con una columna de cromatografía de sílica gel.

La fracción obtenida del compuesto DHMP se analizó por espectrometría de masas (EM) y por Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H y ^{13}H).

Espectrometría de masas.

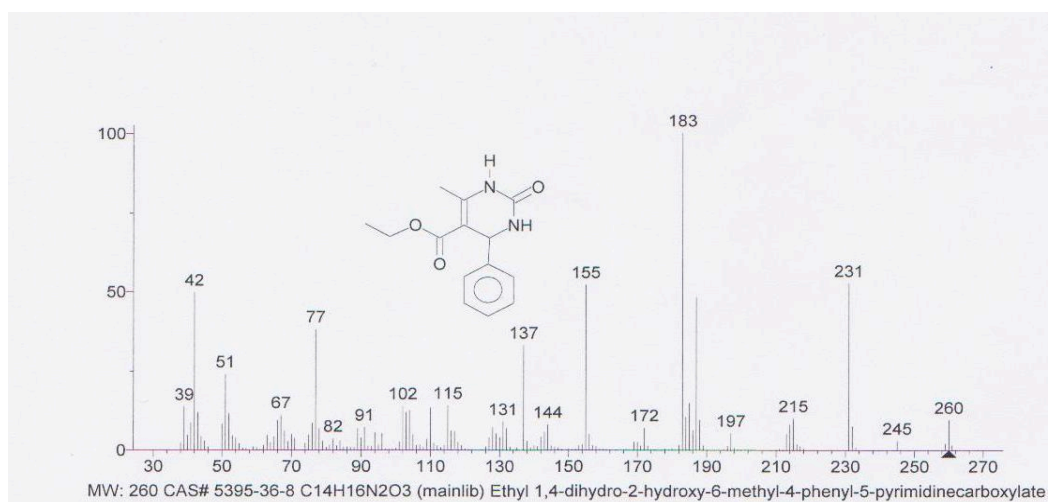


Figura 16: Espectro de masas de la DHMP.

La masa molecular del compuesto es 260. Los picos que aparecen en el espectro corresponden a los siguientes iones:

$m/z=231$: pérdida del etilo unido al éster.

$m/z=183$: pérdida del grupo fenilo.

$m/z=155$: pérdida del fenilo, del C4 y del N3.

$m/z=115$: pérdida del fenilo, y del radical del C5 (éster).

6. Técnicas de caracterización

Con estos datos se puede asegurar que este espectro es perfectamente compatible con la estructura de la DHPM.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron utilizando CDCl_3 como disolvente.

- ^1H RMN

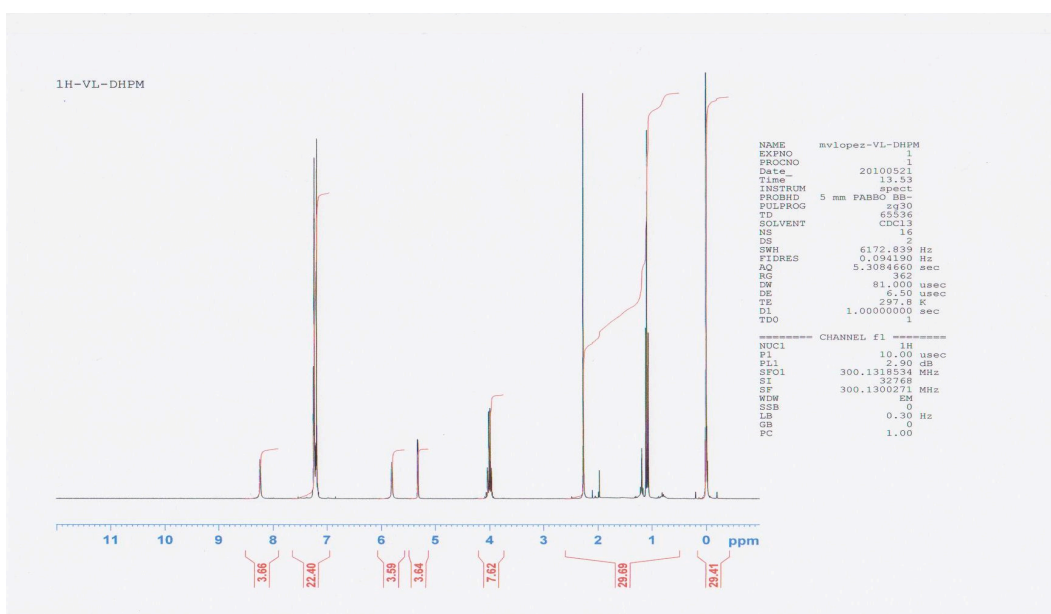


Figura 17: Espectro ^1H RMN de DHPM.

En el espectro ^1H RMN mostrado en la figura se pueden identificar los siguientes protones:

$\delta=1,111$ (3H t), $\delta=1,956$ (1H s), $\delta=2,266$ (3H s), $\delta=3,973$ (2H m), $\delta=5,344$ (1H s), $\delta=5,800$ (1H s), $\delta=7,212$ (5H m).

En total hay 16 protones. El desplazamiento químico de 1,111 ppm se corresponde con el C2 del acetato de etilo y el desplazamiento a 3,973 se corresponde con los dos protones del C1 del mismo sustituyente. Los protones aromáticos salen en torno a un desplazamiento de 7,212 ppm, solapándose con el pico de CDCl_3 . El radical metilo (C6) aparece a un desplazamiento de 2,266 ppm y los protones unidos a N2 salen a 5,8 y 5,3 ppm (N1 y N2 respectivamente).

- ^{13}C RMN

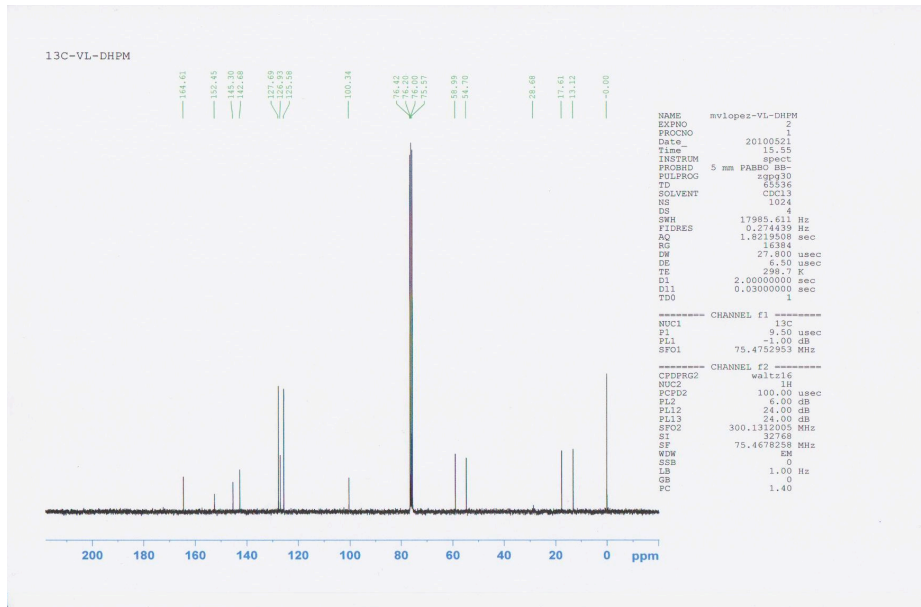


Figura 18: Espectro RMN ^{13}C DHPM.

- DEPT

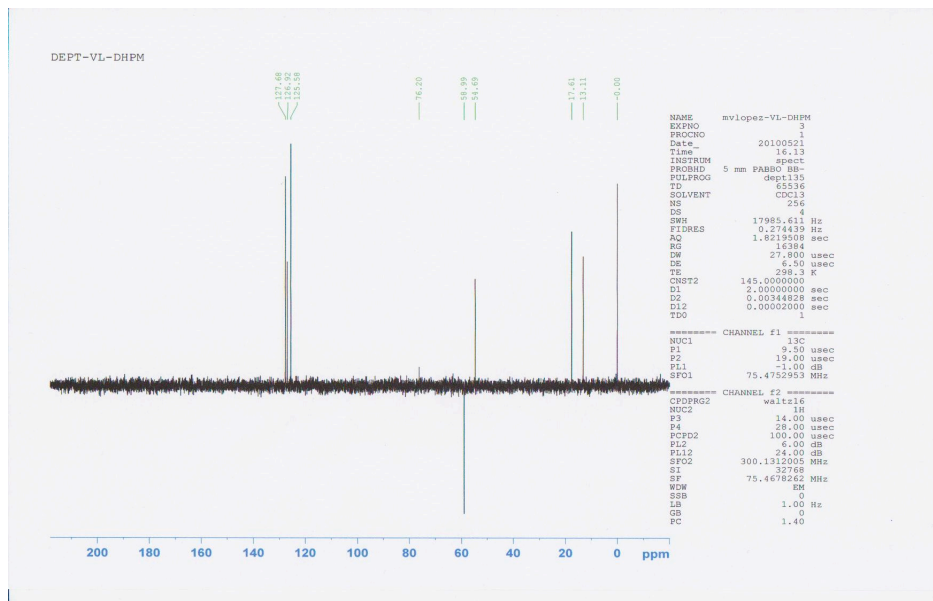


Figura 19: Espectro DEPT DHPM.

En el espectro RMN ^{13}C se pueden ver los picos de catorce átomos de carbono a distintos desplazamientos químicos. Comparando con el DEPT, donde salen todos los

átomos de carbono menos los cuaternarios, se podrán determinar qué carbonos están unidos a algún hidrógeno y cuales no.

$\delta=13.7$ en RMN ^{13}C y en DEPT. C2 del aceto acetato de etilo.

$\delta=17.707$ en ambos espectros. Metilo unido al C6 de la DHPM.

$\delta=100.640$ $\delta=125,106$, $\delta=126,933$ y $\delta=127,688$ en ambos espectros. C aromáticos.

$\delta= 142.682$ solo en RMN ^{13}C , C5 DHPM.

$\delta= 145.661$ solo en RMN ^{13}C , C6 DHPM.

$\delta= 152.009$ solo en RMN ^{13}C , C2 DHPM.

$\delta= 164.322$ solo en RMN ^{13}C , C1 grupo fenilo.

Con todas estas pruebas, RMN ^{13}C , RMN ^1H , DEPT y espectroscopía de masas se puede concluir que el producto de la reacción catalizada con ácido fosfotúngstico es en efecto la 1,4-dihidropirimidinona planteada.

6.2 CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES

Algunos de los catalizadores preparados se han caracterizado con el fin de determinar su área superficial y conocer el tamaño y la distribución de las partículas de metal soportadas. A continuación se explica la caracterización del Au/CeO₂.

Caracterización Au/CeO₂ (1%Au)

- TEM

Una pequeña cantidad del catalizador preparado, Au/CeO₂, se disuelve en 1mL de etanol y se somete a ultrasonidos con el fin de homogeneizar bien la muestra. A continuación se deposita una alícuota en un porta muestras adecuado para el TEM (rejilla metálica). En la imagen se selecciona un cuadrante y se mide el diámetro de todas las partículas de metal, en este caso de oro, que aparecen en dicho cuadrante. Se toman unas 150 medidas de diámetros y con ellas se hace un histograma en el que se representan la distribución de diámetros encontrados y la frecuencia con que aparecen. Cuanto menor sea el diámetro de las partículas de metal mayor superficie de contacto habrá con los reactivos; además, al ser más pequeñas se aglomerarán menos y aumentará su estabilidad.

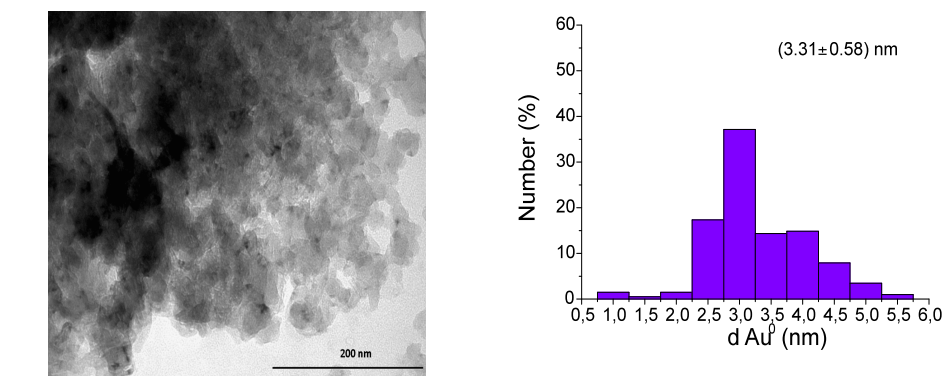


Figura 20: Micrografía TEM y diagrama de distribución de tamaños de nanopartículas de Au depositadas sobre CeO₂.

En el diagrama de distribución de tamaños se aprecia que el diámetro medio de las partículas de Au incorporadas es de 3.31 ± 0.58 nm.

- ICP

Esta técnica se basa en la emisión de energía por parte de un elemento al pasar de su estado activado al estado fundamental. El espectro de emisión es característico de cada elemento y es proporcional a su concentración. Los valores de ICP extraídos del análisis de la muestra indican que el contenido de oro (en cualquiera de sus estados de oxidación) es de 1,2%. Este valor concuerda con el valor teórico ya que se partió de una cantidad de sal comercial (HAuCl₄) que representaba el 1% del soporte (CeO₂).

- Adsorción de Nitrógeno (área BET).

Esta técnica se utiliza para medir el área superficial y la distribución de tamaños de poro de los catalizadores preparados. Se basa en la medición de la cantidad de gas que se adsorbe en la superficie del catalizador. Para calcular el volumen de los poros y la superficie específica se utilizan isothermas de adsorción, siendo una de las más utilizadas la isoterma de Brunauer, Emmet y Teller (isoterma BET). Este modelo asume que la adsorción del gas ocurre en forma de monocapa, que cada molécula ocupa un solo centro de adsorción y que la energía de adsorción es la misma en todos los centros (superficie del adsorbente uniforme, no porosa).

La representación gráfica de los volúmenes de adsorción permite obtener el volumen de gas necesario para completar la monocapa (V_m). A partir de este volumen se

calculará la superficie específica, S . Las medidas se determinaron mediante la adsorción/desorción de nitrógeno a 77K registrando las correspondientes isothermas, sobre muestras preparadas a vacío. Los resultados del análisis BET muestran que el área total del catalizador Au/CeO₂ preparado es de 211,1910m²/g.

6.3 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS CATALÍTICOS

6.3.1 Cálculo del factor de respuesta.

El detector del cromatógrafo de gases produce una señal que es proporcional a la masa de la muestra y queda reflejada en el área del pico integrado. En general estas áreas deben ser corregidas mediante los correspondientes factores de respuesta de cada compuesto, calculados previamente. Para calcular los factores de respuesta de los productos no comerciales se aislaron previamente por columna.

El factor de respuesta viene definido por la siguiente ecuación:

$$FR = \frac{mg_x \times mg_{C_{12}}}{area_x \times areac_{12}}$$

Para conocer la concentración de cada componente de la muestra a cada tiempo partir de las áreas cromatográficas se utiliza la siguiente ecuación:

$$C_x = \frac{A_x \times C_{C_{12}}}{C_x \times FR_x}$$

C_x = concentración de un reactivo x a un tiempo t.

A_x = área del reactivo x a un tiempo t.

$C_{C_{12}}$ = concentración inicial de dodecano.

$A_{C_{12}}$ = área del dodecano a un tiempo t

FR_x = Factor de Respuesta del reactivo

Una vez que se conocen los moles de cada sustrato antes, durante y después de la reacción se puede determinar la conversión de cada uno de ellos.

6.3.2 Cálculo de la conversión, selectividad y rendimiento.

- Conversión:

La conversión se ha referido siempre al reactivo limitante, el benzaldehido en la reacción de ciclocondensación o bien al alcohol bencilico cuando se parte de la reacción de oxidación, y se ha calculado a partir del área de estos compuestos mediante la siguiente ecuación:

$$C = \left(\frac{mol_{r_0} - mol_{r_t}}{mol_{r_t}} \right) \times 100$$

mol_{r_0} = mol iniciales de reactivo iniciales.

mol_{r_t} = mol reactivo a un tiempo t.

- Selectividad:

Para calcular la selectividad hacia un producto en concreto se utiliza la siguiente expresión:

$$S = \left(\frac{mol_p}{mol_{x_{conv}}} \right) \times 100$$

mol_p = mol de producto p obtenidos.

$mol_{x_{conv}}$ = mol de reactivo x convertidos.

- Rendimiento:

$$R = \left(\frac{mol_p}{mol_{pt}} \right) \times 100$$

mol_p : mol de producto obtenido a tiempo t

mol_{pt} : mol de producto que se debería obtener (en función de reactivo limitante convertido).

A partir de los valores de conversión, selectividad de productos y rendimiento de la reacción se podrá determinar la actividad catalítica del catalizador ensayado.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. P. Anastas, J. C. Warner. "Green Chemistry, Theory and Practice". Oxford University press, 1998.
2. C. Copéret, M. Chabanas. *Ang. Chem*, 2003, vol. 42.
3. B. M. Trost, *Science*, 1991, vol. 254, 1471.
4. R. A. Sheldon, *Chem. Tech.*, 1994, vol. 24, 38.
5. R.J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* 1991, vol. 56, 2656.
6. E. Busto, V. Gotor, *Jour. Org. Chem.* 2011, vol. 76, 14.
7. L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, 1996, vol. 96, 115.
8. C. R. Henry. *Nanocatalysis* 2006, pg 275.
9. N. Debono, M. Iglesias, F. Sanchez. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 1107.
10. J. A. Schwarz, C. Contescu. *Chem. Rev.* 1995, vol. 95, 477.
11. P. Biginelli, *Chem. Rev.* 1983, vol. 26, 447.
12. V.R. Choudhary. *Cat. Com.* 2003, vol.4.
13. Y.F. Yuan *Tetrahedron Lett.* 2002 vol. 58
14. M. Bigdeli. *Chinese Chem. Lett* 2011, vol. 22.
15. L. Chang, J. Hou. *Chem. Eur. J.* 2008, vol. 14.
16. S.P. Maradur *cat. Com.* 2007, vol. 8.
17. S.D. Salim, *Cat. Com.* 2011, vol. 12.
18. R. Fazaeli. *Appl. Catal. A*, 2006, vol. 309.
19. A. Kumar *Synlett* 2003, pg.1509.
20. R. Ballini, *Cat. Today* 2000, pg.60.

21. M.G. Kulkarni, *Belstein Journal Org. Chem.* 2009, vol. 5.
22. V. R. Rani, *Green Chem* 2001, vol. 3.
23. M. Zendejdel, *J. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2008, vol. 60.
24. M.K. Raj, H. S. P. Rao *Tetrahedron Lett.* 2011, vol. 52.
25. L. Zare, *Chinese Chem. Lett.*, 2011, vol. 22.
26. A. Debache *Tetrahedron Lett.*, 2008, vol. 49.
27. S.R. Roy, *Synthesis*, 2011, vol. 14.
28. solv A. Osnaya *Arkivoc* 2003 pg 112.
29. R.S. Varma, *J. Heterocycl. Chem.*, 1999, vol. 36.
30. K. Pasunooti, *Tetrahedron Lett.*, 2011, vol. 52.
31. H.R. Memarian. *Ultrasonic Sonochemistry* 2011, vol. 18.
32. V. Vdovina, M. Mamedov, 2008, *Russ. Chem. Rev.*
33. O.V. Federova, M.S. Valova, 2011, *Kinetics and Catalysis*, vol. 52, 226.
34. K. Folkers, T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 1933, vol. 55, 3784.
35. F. S. Sweet, J.D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, vol. 95, 8741.
36. C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* 1997, vol. 62, 7201.
37. M. K. Raj, S. Rao, *Tetrahedron Lett.* 2011, vol. 52.
38. C.O. Kappe, 1998, *Molecules*.
39. I.S. Zorkum, S. Sarac, E. Kevser. 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*
40. J. P. Wan, Y. Liu. *Synthesis*, 2010, vol. 3, 3943
41. D. Arora, J. Lowery. *Eur. Jour. Chem. Med.* 2009, vol. 44.
42. D. Arora, K. Singh, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, pg 3258.
43. A.G. Nerkar, *E. Journal Chem.* 2009, vol. 6.

44. H. Tawfik, *Pharmacologic. Rev.* 2009, vol. 61.
45. E. Klein, S. DeBonis. *Bioorg. Chem. Med.* 2007, vol. 15.
46. A. R. Trivedi, *Arkivok*, 2008, pg 210.
47. M. B. Devi, O.M. Singh, *Bioorg. Med. Chem.* 2008, vol. 18.
48. P. Kelicen, M. Ertan. *Il Farmaco*, 1999, vol. 54.
49. B. Shinde. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, vol. 14.
50. C.O. Kappe, *Molecules*, 1998, vol.3(1).
51. M.A. Blasco, S. Thumann, *Bioorg. Chem. Med. Lett.* 2010, vol. 20.
52. J. Svetlik, T. Mayer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, vol. 20.
53. J. Kulkarni, S. Chavhan. *Belstein Journal of Org. Chem.* 2009, vol. 5.
54. R. Duguay, T. Zamora, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2008, vol. 6.
55. J. Guillemont, A. Benjahad, *J. Med. Chem.* 2009, vol. 52.
56. B. Elion, E. Burgi. *Jour. Am. Chem. Soc.* 1951, vol. 73, 5235.
57. L. Matachowski, e. Lalik. *Microporous and Mesoporous Materials.* 2011, vol.144.
58. A. Corma, V. Ruiz, MJ. Sabater. *Tetrahedron*, 2010, vol.66 (3).
59. A. Corma, A. Abad, H. García. *Chem. Eu. J.* 2008, vol.14.
60. A. Corma, P. Concepción, S. Carrettin. *App. Catal. A.* 2007, vol.207, 42-45.
61. T. Venkov, M.A. Centeno, J. A. Odriozola. *Cat. Comm.* Vol.7 (2006) 308.
62. A. Corma, I. Dominguez, MJ Sabater, *Jour. Of Catal.* 2007, vol. 251 (1).
63. A. Corma, L. Santos, P. Serna. *Chem. Eur. J.* 2009, vol. 15.
64. A. Corma, T. Rodenas, MJ Sabater. *Jour. Of Catal.*, 2011, vol. 279, 319.
65. M. J. Climent, S. Iborra., A. Corma. *Jour. Of Catal.* 2007, vol. 247 (2)
66. Y. Matsumura. *Cat. Lett.* Vol. 64 (2000).

8. ANEXO

8.1 TABLAS

1. Factor E de productos elaborados por la industria química.
2. Características de la catálisis homogénea, heterogénea y biocatálisis.
3. Reacción de oxidación (A^a)
4. Reacción de oxidación (A^b)
5. Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de dihidropirimidinona a 120° C.
6. Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de dihidropirimidinona a 120° C.
7. Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo para la obtención de 3,4-dihidrodiidropirimidinona a 90° C.
8. Reacción de ciclocondensación entre urea, benzaldehído y acetoacetato de etilo con empleo de catalizadores básicos.
9. Resultados obtenidos en la reacción one-pot oxidación-ciclocondensación para la formación del N-heterociclo DHPM.

8.2 FIGURAS

1. Sistemas de inmovilización de catalizadores homogéneos.
2. Esquema de un catalizador multifuncional con fase metálica dispersa sobre un soporte.
3. Métodos de preparación de catalizadores heterogéneos.
4. Derivados piridínicos y pirimidínicos con actividad antihipertensiva.
5. Estructura del fármaco antitumoral Monastrol.
6. Derivados pirimidínicos con actividad antimicrobiana y antiviral.
7. Esquema de reacción oxidación-ciclocondensación para la formación de 3,4-dihidropirimidinonas.

8. Evolución de la conversión (%) de alcohol bencílico con diferentes catalizadores de Au y Pd soportados.
9. Productos obtenidos en la reacción de ciclocondensación entre el benzaldehído, el β -cetoéster y la urea a 120° C con ATP como catalizador.
10. Distancias interatómicas en la molécula de DHPM.
11. Distancias interatómicas en el derivado piridínico (Hantzsch).
12. Conversión(%) y selectividad(%) alcanzadas con las zeolitas Y y Beta y con el heteropoliácido ATS.
13. Evolución de la conversión(%) y selectividad (%) hacia benzaldehído y DHPM en la reacción de oxidación-ciclocondensación en presencia de Au/CeO₂ (5% Au).
14. Preparación del catalizador Au/CeO₂ por el método de deposición-precipitación.
15. Micro reactor en batch utilizado en la reacción “one-pot” oxidación ciclocondensación.
16. Espectro de masas de la DHPM.
17. espectro ¹H RMN de DHPM.
18. espectro RMN ¹³C DHPM.
19. espectro DEPT DHPM.
20. Micrografía TEM y diagrama de distribución de tamaños de nanopartículas de Au depositadas sobre CeO₂.

8.3 ESQUEMAS

1. Tipos de reacciones catalíticas
2. Síntesis de Biginelli.
3. Mecanismo de reacción propuesto por Folkers y Jhonson a través de la formación de N,N-bencilidenbisurea.
4. Mecanismo de reacción propuesto por Sweet et al. con formación de un ión carbenio.

5. Mecanismo de reacción propuesto por Kappe et al. con formación del ión iminio.
6. Mecanismo de reacción propuesto por Santhosh et al. utilizando K_2CO_3 como catalizador.
7. Reacción one-pot oxidación (A)-ciclocondensación (B).
8. Obtención de derivados de DHPM a través de una secuencia one-pot.
9. Oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído (etapa A).
10. Reacción de oxidación de alcohol y aldehído hasta ácido.
11. Reacción de Hantzsch para la síntesis de piridinas.

