



Universidad Politécnica de Valencia  
Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC)

**SINTESIS DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS  
EMPLEANDO DIFERENTES CATALIZADORES  
HETEROGÉNEOS**

PROYECTO FINAL DE MÁSTER

“MÁSTER QUÍMICA SOSTENIBLE”

Presentado por:

**Anastasia Rapeyko**

Dirigido por:

**Dra. María José Climent Olmedo**

# Índice

1	Introducción .....	1
1.1	Química sostenible .....	1
1.2	Química fina y catálisis heterogénea.....	3
1.3	Catalizadores heterogéneos.....	5
1.3.1	Zeolitas.....	5
1.3.2	Zeolitas deslaminadas.....	8
1.3.3	Materiales mesoporosos.....	10
1.3.4	Hidrotalcitas.....	11
1.4	Derivados de 1,4-dihidropiridinas. Estado del arte.....	12
1.5	Objetivos.....	22
2	Parte experimental.....	23
2.1	Reactivos empleados.....	23
2.2	Técnicas de Caracterización.....	23
2.2.1	Cromatografía de gases.....	23
2.2.2	Cromatografía de Gases-Espectroscopia de Masas (GC-MS).....	26
2.2.3	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	26
2.2.4	Determinación de la superficie específica.....	28
2.2.5	Determinación de la distribución de volumen de poro.....	28
2.2.6	Espectroscopia Infrarroja. Determinación de acidez de los catalizadores.....	28
2.3	Procedimiento experimental.....	29
2.3.1	Pretratamiento de los catalizadores.....	29
2.3.2	Descripción del procedimiento de síntesis de 1,4-DHPs.....	30
3	Resultados.....	31
3.1	Estudio de la reacción de síntesis de 1,4-DHP empleando diferentes catalizadores heterogéneos.....	31
3.2	Estudio de la influencia de la relación de Si/Al de MCM-41 en la reacción de síntesis de 1,4-DHP.....	37
3.3	Estudio de la influencia de la temperatura en la reacción de síntesis de 1,4-DHP.....	38
3.4	Estudio de la influencia de la naturaleza y la cantidad de disolvente.....	39
3.5	Síntesis de derivados de 1,4-DHP a partir de aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes.....	41
4	Conclusiones.....	44
5	Bibliografía.....	45

# 1 Introducción

## 1.1 Química sostenible

La industria química genera muchos productos útiles, entre ellos: antibióticos y medicinas, plásticos, gasolina y otros combustibles, productos agroquímicos como fertilizantes y plaguicidas, y telas sintéticas como el nailon, el rayón y el poliéster. Estos productos son importantes, pero algunos de ellos, así como los procesos químicos que se emplean para fabricarlos, perjudican el medio ambiente y la salud humana. La Química Verde se propone reducir la contaminación eliminando la generación de la misma.

El término “Química Verde” o “Química Sostenible” fue introducido por primera vez por Paul Anastas y se define como el diseño de productos químicos y procesos que reducen o eliminan por completo el uso y la formación de las sustancias tóxicas [1]. Además, Paul Anastas junto con John Warner desarrollaron los 12 principios de Química Verde [2] que proporcionan una amplia visión para los químicos de cómo implantarla. Estos principios abarcan conceptos como: el diseño de procesos que maximicen los rendimientos de la materia prima hacia los productos deseados; el uso de sustancias ambientalmente seguras, incluyendo disolventes, cuando ello sea posible; el diseño de procesos energéticamente eficientes; la mejor forma de disposición de desechos, entre otras.

Los 12 principios de la Química Verde son:

1. **Prevención:** es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:** siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. **Generar productos eficaces pero no tóxicos:** los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

5. **Reducir el uso de sustancias auxiliares:** se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

6. **Disminuir el consumo energético:** los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7. **Utilización de materias primas renovables:** la materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8. **Evitar la derivatización innecesaria:** se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. **Potenciación de la catálisis:** se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

10. **Generar productos biodegradables:** los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. **Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real:** las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

**12. Minimizar el potencial de accidentes químicos:** se elegirán las sustancias en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Así, Anastas y Kirchhoff denominan la catálisis como el pilar fundamental de la Química Verde [3]. El uso de catalizadores reduce, en la mayoría de los casos, los gastos energéticos y disminuye las etapas de separación debido al aumento de la selectividad; puede permitir el uso de materias primas renovables o minimizar la cantidad de reactivos necesarios. Además, la catálisis permite el uso de reactivos menos tóxicos, como es el caso de procesos de oxidación donde el peróxido de hidrogeno se utiliza en lugar de los reactivos convencionales, que contienen metales pesados.

## 1.2 Química fina y catálisis heterogénea.

Existen grupos muy diferentes de productos químicos que se pueden clasificar como productos de alto valor añadido, tales como fármacos, pigmentos, aditivos alimentarios, vitaminas, pesticidas, agroquímicos, cosméticos, aromas y fragancias, etc. Frente a los productos químicos básicos, como los petroquímicos, los productos de alto valor añadido se caracterizan por:

- Poseer un mayor peso molecular, presentan polifuncionalidad y son menos estables.
- Ser producidos a relativamente pequeña escala.
- Una elevada pureza.
- Menores tiempos de vida en el mercado.
- Elevados costes de producción.
- Generar mayores beneficios económicos.

Tradicionalmente, estos compuestos se han obtenido mediante síntesis química orgánica clásica, a través de procesos en los que lo importante era la obtención del compuesto final y no la ruta sintética empleada. Por ello se han caracterizado por un factor E (relación másica de residuos frente al producto deseado) elevado y una economía atómica (peso molecular del producto deseado, dividido por suma de los pesos moleculares de todas las sustancias producidas según la ecuación estequiométrica)

pequeña, ocasionando un gran impacto ambiental [4]. Así, el factor E descrito para estos compuestos es de 5-50, muy superior a los valores, obtenidos para los productos químicos básicos y de refinería, que son de <1-5 y ~0.1 respectivamente.

En los últimos años la legislación medioambiental se está enfocando en restringir al máximo cualquier posible impacto de la industria sobre el medio ambiente. Por esta razón, las industrias tienen que buscar rutas sintéticas más compatibles con el medio ambiente, intentando desarrollar procesos más eficaces y limpios. El desarrollo de nuevos procesos de Química Fina, sector de la industria química caracterizado como uno de los más contaminantes, se está basando en los siguientes principios:

- Sustitución de procesos estequiométricos por procesos catalíticos, evitando así la utilización de ácidos y bases homogéneos tanto tipo Brønsted como Lewis y de reactivos de oxidación-reducción, que conducen a problemas de corrosión y a la formación de residuos como sales y metales pesados.
- Uso de reactivos baratos, eliminando en la medida de lo posible productos químicos tóxicos y peligrosos.
- Aplicación de reacciones con una alta selectividad, minimizando la formación de productos secundarios, residuos y emisiones y, por tanto, reduciendo el factor E y aumentando la economía atómica.
- Condiciones de reacción suaves.
- Reducción del número de etapas del proceso.

Actualmente la mayoría de los procesos de Química Fina siguen llevándose a cabo mediante catálisis homogénea empleando compuestos inorgánicos tales como ácidos minerales, bases o sales como catalizadores, que plantean graves problemas medioambientales y de corrosión. Por ese motivo, en los últimos años se están desarrollando nuevos procesos en los cuales se da preferencia a los catalizadores heterogéneos. La catálisis heterogénea ofrece una serie de ventajas respecto a la catálisis homogénea tales como una fácil separación del catalizador del medio de la reacción (filtración), se evita una etapa de neutralización del catalizador, se puede recuperar y reutilizar el catalizador, además de la posibilidad de operar en continuo.

En los últimos años los catalizadores heterogéneos han contribuido al desarrollo de numerosos procesos de Química Fina, tanto en la mejora de los procesos de producción, como en la eliminación o transformación de productos colaterales

indeseados o tóxicos. Entre ellos, los catalizadores zeolíticos [5] han ido adquiriendo una gran importancia, debido a la posibilidad de modular sus propiedades catalíticas como: número, tipo y fortaleza de los centros ácidos y/o básicos presentes en el material; propiedad de adsorción (hidrofilicidad/hidrofobicidad); así como la estructura y el tamaño de los poros, que les confiere la propiedad de la selectividad de forma al producto deseado.

En el presente trabajo se va a estudiar la actividad catalítica de varios materiales zeolíticos (zeolita Beta), mesoporosos (MCM-41), deslaminados (ITQ-2) y básicos (MgO) para la síntesis de un producto de interés farmacéutico. A continuación se van a detallar las principales características de los materiales que se van utilizar como catalizadores.

### 1.3 Catalizadores heterogéneos.

#### 1.3.1 Zeolitas.

Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos de composición variable con cavidades de dimensiones moleculares de entre 3 y 10 Å. Su estructura primaria está compuesta por átomos de silicio y aluminio rodeados por cuatro átomos de oxígeno, formando tetraedros que comparten sus vértices [6]. La combinación de estos tetraedros puede dar lugar a una gran variedad de estructuras zeolíticas con secuencias regulares que determinan canales y cavidades (Figura 1).

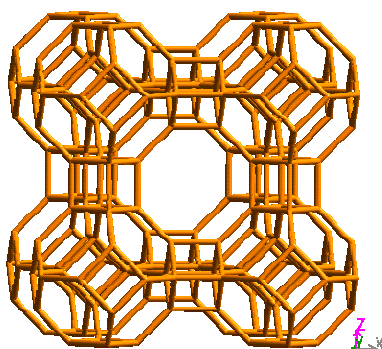
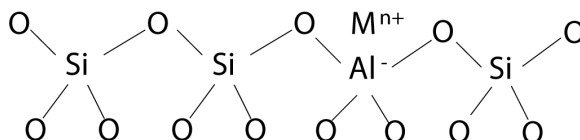


Figura 1. Representación de la estructura LTA [7].

Para una estructura completamente silíceas, la combinación de unidades  $\text{TO}_4$  produce un sólido sin carga, cuya composición es  $\text{SiO}_2$ . Con la incorporación de aluminio se genera un defecto de carga en la red y se requiere la presencia de cationes (orgánicos o inorgánicos) para mantener la electroneutralidad de la estructura. Dicha estructura está representada en la Figura 2.



**Figura 2 . Parte de la estructura de la zeolita.**

La cantidad relativa de aluminio se expresa mediante la relación Si/Al. Del contenido en aluminio dependen muchas de las propiedades de las zeolitas.

Debido a la estructura tetraédrica de los átomos de aluminio, que poseen una valencia +3, se genera carga negativa en la red cristalina. Para compensar esta carga negativa se incorporan cationes a la red que son, la mayoría de las veces, cationes de los grupos I y II de la tabla periódica, el ión  $\text{NH}_4^+$ , o cationes orgánicos.

La acidez de Brönsted [8] de las zeolitas es debida a la presencia de protones como iones de compensación de la carga negativa de los átomos de aluminio en la red cristalina. El protón, ligado a uno de los oxígenos vecinos al átomo de aluminio, genera una especie llamada ion oxonio, cuyo enlace OH posee carácter covalente, resultando en enlace débil. Kazansky y cols. [9] han analizado el espectro del enlace OH en la región del infrarrojo cercano y han observado que, a pesar de que los materiales presentan un amplio rango de acidez, el desplazamiento de vibración de OH es muy pequeño. Los autores llegaron a la conclusión de que la acidez de las zeolitas se debe principalmente a la capacidad de estabilizar la carga negativa desarrollada en la red cristalina cuando el protón es desplazado por una base. La distribución de los átomos de aluminio dentro de la estructura zeolítica afecta y puede aumentar la acidez. Un modelo usado para describir este fenómeno ha sido propuesto por Pine y cols. [10] y obedece la regla de Loewenstein, que exige que cada grupo de  $\text{AlO}_4^-$  este circundado por cuatro átomos de Si. De esta forma no es posible tener enlaces de tipo Al-O-Al y mientras menos átomos de Al hay en la red, más aislados están los grupos  $\text{AlO}_4^-$  y más ácida es la zeolita.



La acidez de Lewis ocurre cuando se produce una vacante sobre un aluminio estructural tricoordinado (o por especies de aluminio fuera de la red), mientras que la basicidad de Lewis resulta de la carga negativa de los átomos de oxígeno ligados a los aluminios tetraédricos. Cualquier oxígeno de la red es potencialmente básico, y su fuerza básica está determinada por su capacidad de ceder un par de electrones a un ácido, lo que está relacionado con su densidad de carga negativa.

El número de centros ácidos y su fortaleza depende de varios parámetros entre los cuales cabe destacar la relación Si/Al y la naturaleza del catión de intercambio. Así, la relación Si/Al determina el contenido de cargas negativas en la red y, por ello, de cationes. La relación Si/Al del material también está relacionada con la propiedad de adsorción (hidrofobicidad-hidrofilicidad). La densidad de átomos de Al en el interior de los microporos define una mayor o menor polaridad de los espacios interiores permitiendo controlar la hidrofobicidad-hidrofilicidad. En general, la hidrofobicidad aumenta a medida que disminuye el contenido de Al en la red. También, la estabilidad térmica de estos materiales es mayor cuando más desaluminizado este el material.

Por lo tanto, las zeolitas pueden presentar centros ácidos y básicos, dependiendo de sus características y composición. Estas propiedades ácidas o básicas determinan su aplicación como catalizadores heterogéneos en muchos procesos químicos de la industria del petróleo tales como el craqueo catalítico, hidrocraqueo, proceso Fischer-Tropsch, etc.

El diámetro de poro es otra propiedad importante, dado que determina el tamaño máximo de las moléculas que pueden difundir a través de los microporos. El tamaño de poro en cada zeolita está determinado por la estructura cristalina. Según las dimensiones del diámetro de poro  $d_{\text{poro}}$ , las zeolitas pueden clasificarse en:

- Zeolitas de poro pequeño:  $3 \text{ \AA} < d_{\text{poro}} < 5 \text{ \AA}$  (Erionita, A)
- Zeolitas de poro mediano:  $5 \text{ \AA} < d_{\text{poro}} < 6 \text{ \AA}$  (ZSM-5, ZSM-11)
- Zeolitas de poro grande:  $6 \text{ \AA} < d_{\text{poro}} < 7.5 \text{ \AA}$  (Zeolita Y,  $\beta$ ,  $\Omega$ )
- Zeolitas de poro extragrande:  $d_{\text{poro}} > 7.5 \text{ \AA}$  (MCM-9, VPI-5)

La clasificación a partir del diámetro de poro depende de que el acceso al interior de los mismos se realice a través de anillos constituidos por 6, 8 ó 9 átomos de oxígeno

para poros pequeños; 10 para poros medianos; 12 para poros grandes; y 14, 18 ó 20 para poros extragrandes [7,11].

El diámetro de los poros, la forma y las dimensiones del espacio confinado alrededor de los centros activos, puede introducir selectividad respecto a la difusión, a la adsorción, a la formación del estado de transición o de intermedios y, por lo tanto, respecto al producto final de la reacción. Como ejemplo se puede citar la obtención selectiva de p-xileno por metilación de tolueno catalizada por la zeolita ZSM-5 [12].

Las características de ácidos y/o bases sólidos presentadas por las zeolitas las hacen excelentes catalizadores para reacciones que ocurren sobre sitios ácidos o básicos. El hecho de que presenten, además, la selectividad de forma permite utilizarlas como catalizadores en un gran número de procesos industriales, transformando grandes volúmenes de carga, como es el caso de craqueo catalítico, o pequeñas cantidades de alto valor añadido, como ocurre en la obtención de productos de Química Fina.

### **1.3.2 Zeolitas deslaminadas.**

Materiales denominados zeolitas deslaminadas combinan las ventajas de las zeolitas, en cuanto a su fuerza ácida, elevada estabilidad térmica y química, junto con la accesibilidad de los aluminosilicatos mesoporosos. Entre estos materiales, el primer ejemplo fue la zeolita ITQ-2 [13]. Este material se obtiene a partir de un precursor laminar, zeolita tipo MWW, que es sometido a una etapa de hinchamiento con hexadeciltrimetilamonio (CTMA<sup>+</sup>) o tetrabutilamonio en forma de hidróxido. Después, el material hinchado es sometido a un proceso de deslaminación en el que las láminas están forzadas a separarse vía ultrasonidos o incluso por agitación mecánica vigorosa (Figura 3).

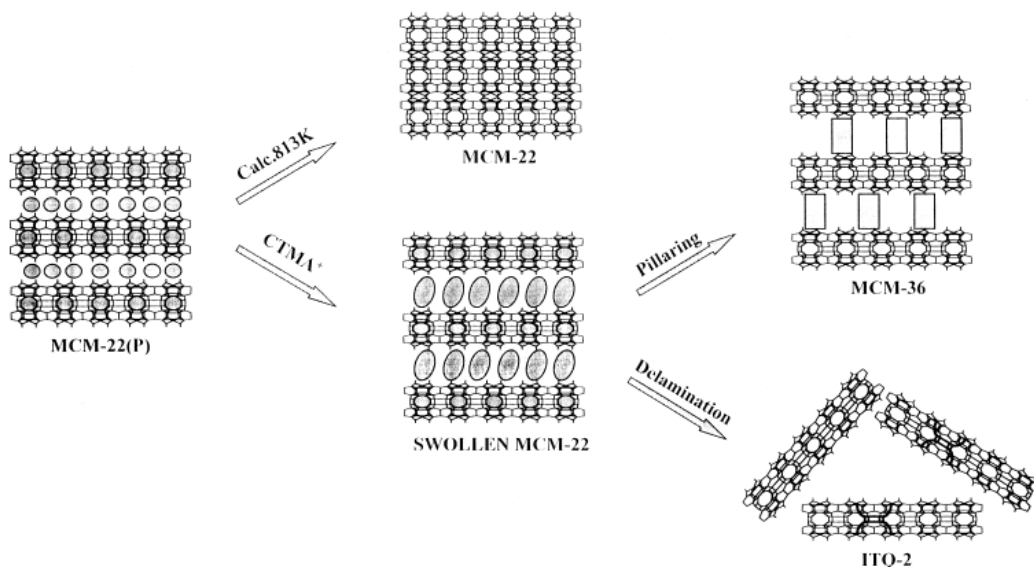


Figura 3. Preparación de zeolita deslaminada ITQ-2.

La estructura de la ITQ-2 consiste en láminas individuales de  $\approx 2.5$  nm aleatoriamente dispuestas en el espacio, confiriendo a la zeolita una alta superficie externa ( $\geq 700$  m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>). Cada lámina está constituida por una distribución hexagonal de copas extendiéndose de parte a parte de la lámina. Cada copa se compone de 2-semicavidades formadas por anillos de 12 MR y se encuentran conectadas con las copas de la otra cara de la lámina a través de un doble anillo de 6 MR que las une por su base. La unión de las copas a lo largo de la lámina define canales de 10 MR sinusoidales (Figura 4).

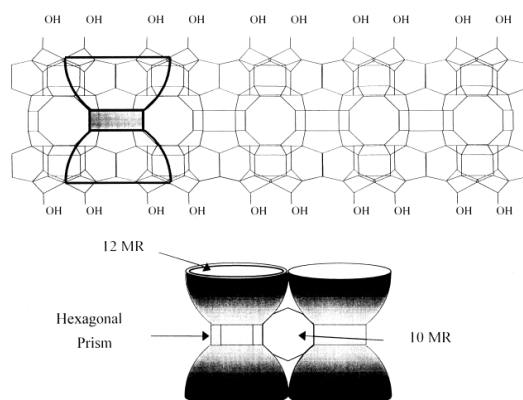


Figura 4. Estructura de una lamina de ITQ-2.

La alta superficie de la zeolita ITQ-2 hace que los centros activos situados en sus copas sean completamente accesibles, asociándose a este material numerosas ventajas, sobre todo cuando intervienen reactivos muy voluminosos. La zeolita ITQ-2 se ha aplicado en el campo de la catálisis como catalizador ácido (craqueo de la gasolina [14], alquilación de aromáticos con alquenos y alcoholes [15], preparación de dimetilacetales [16]), como catalizador de oxidación o como soporte [17].

### 1.3.3 Materiales mesoporosos.

Para muchos procesos químicos los catalizadores zeolíticos son inactivos debido a su reducido diámetro de poro. Por ese motivo fueron desarrollados nuevos materiales mesoporosos denominados M41S, con un sistema ordenado de poro en el rango del mesoporo (20-500 Å) y con una distribución de poro extremadamente estrecha [18,8].

El material más importante dentro de la familia de sólidos mesoporosos ordenados y por lo tanto el más ampliamente estudiado, es un material fundamentalmente silíceo, denominado MCM-41, que posee un ordenamiento regular de sus poros con simetría hexagonal (Figura 5).

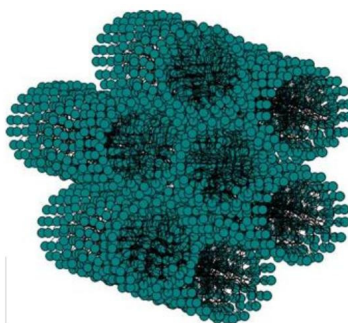


Figura 5. Estructura hexagonal del material mesoporoso MCM-41.

La incorporación de aluminio en el material MCM-41 aporta las propiedades ácidas a estos sólidos, y por lo tanto los hace activos en reacciones de interés en petroquímica o de química fina y farmacéutica [19,20,18,21,16]. Además, la posibilidad de incorporar metales como titanio o vanadio en posiciones tetraédricas de la estructura de MCM-41 ha promovido la aplicación de estos materiales como catalizadores en los

procesos de oxidación-reducción (epoxidación, oxidación de Bayer-Villiger) y como soporte de complejos organometálicos de metales de transición [22].

La mayor desventaja de los materiales mesoporosos es su baja estabilidad térmica, llegando incluso a perder su estructura simplemente a causa de exposición a la humedad ambiental durante tiempos prolongados. La causa de su inestabilidad es que las paredes de la estructura de MCM-41 no presentan orden a corta distancia y sus propiedades se asemejan más a las de una sílice-alúmina amorfa que a las de un material ordenado. Por lo tanto, estos materiales presentan una acidez muy débil con respecto a la que exhiben las zeolitas.

#### 1.3.4 Hidrotalcitas.

La hidrotalcita,  $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}](\text{CO}_3)\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [23], pertenece a una clase de compuestos llamados arcillas aniónicas, o bien cuando son sintéticos, se les llama hidróxidos dobles laminares.

La estructura de la hidrotalcita es similar a la de la brucita,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , en la cual el magnesio se encuentra coordinado octahédricamente a seis grupos hidroxilo. Estos octaedros, al compartir sus esquinas, forman láminas bidimensionales. Cuando algunos cationes  $\text{Mg}^{2+}$  se reemplazan por  $\text{Al}^{3+}$ , se forma la hidrotalcita y el arreglo laminar adquiere una carga residual positiva. Para compensar esta carga positiva se requiere de un anión que generalmente reside en la zona interlaminar, junto con moléculas de agua. Los aniones interlaminares, que generalmente son carbonatos, pueden ser intercambiados por muchos otros en medio acuoso u orgánico (Figura 6).

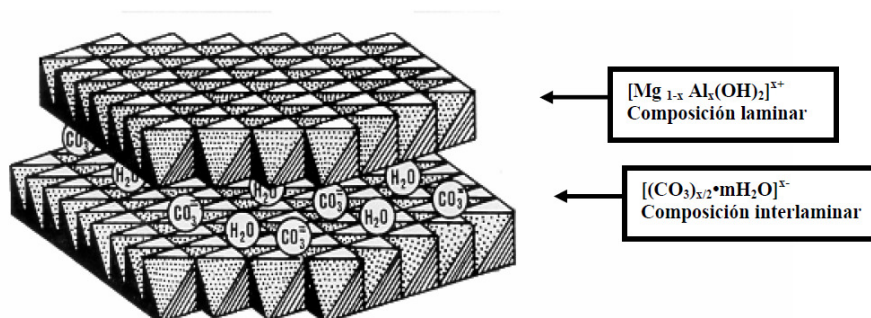


Figura 6. Estructura laminar de una hidrotalcita.

Sometiendo la hidrotalcita a un tratamiento térmico la estructura laminar se colapsa para formar un óxido mixto amorfo con nuevas características fisicoquímicas de:

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

En el caso de una hidrotalcita de Al/Mg, la calcinación se acompaña de la formación de centros básicos muy fuertes debido a la aparición de átomos de oxígeno con baja coordinación unidos a átomos de magnesio que tienen completa su esfera de coordinación. Además la sustitución isomórfica del magnesio por el aluminio asociado a un exceso de carga, provoca la aparición de defectos metálicos debido a que la sustitución de de 3 Mg por 2 Al se traduce en aparición de una vacante en la lámina. Esta vacante producirá defectos en la coordinación de los oxígenos, generando nuevos centros básicos.

Debido a la basicidad de estos óxidos mixtos, se han descrito en la literatura numerosos ejemplos de aplicaciones de hidrotalcitas calcinadas como catalizadores heterogéneos básicos. Así se realizaron reacciones de condensación aldólica de la acetona para la obtención de óxido de mesitilo e isoforona [24] que son intermedios para la producción de insecticidas y solventes, del benzaldehído con la acetona [25,26], de oxidación y reducción [27].

#### **1.4 Derivados de 1,4-dihidropiridinas. Estado del arte.**

Los derivados de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) son heterociclos que presentan una gran variedad de actividad biológica, por ejemplo, como fármacos, insecticidas, herbicidas y acaricidas. La estructura general de los derivados de 1,4-DHP-3,5-dicarboxilatos se muestra en la Figura 7.

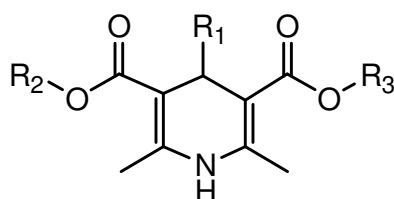


Figura 7. Estructura química general de los derivados de 1,4-dihidropiridinas.

El primer fármaco representativo de esta clase de compuestos fue nifedipina que apareció en el mercado en 1975 [28]. Los fármacos basados en la estructura de 1,4-dihidropiridina actúan como moléculas bloqueantes de los canales de calcio por lo que poseen propiedades antihipertensivas, antianginosas, relajantes de los vasos sanguíneos y como broncodilatadores. Otras acciones farmacológicas, descritas para estos compuestos, han sido antituberculosas, antitumorales, analgésicas y antiinflamatorias [29].

Recientemente, la síntesis de derivados de 1,4-dihidropiridinas 3,5-diacrboxilatos (1,4-DHP) ha sido motivo de gran interés porque proporciona heterociclos de gran importancia farmacológica. Las estructuras químicas de los compuestos más representativos se muestran en la Figura 8. Los compuestos tales como nifedipina, nicardipina y amlodipina son comerciales y se utilizan tanto en los tratamientos de hipertensión y angina de pecho, como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [30] y en la terapia antitumoral [31].

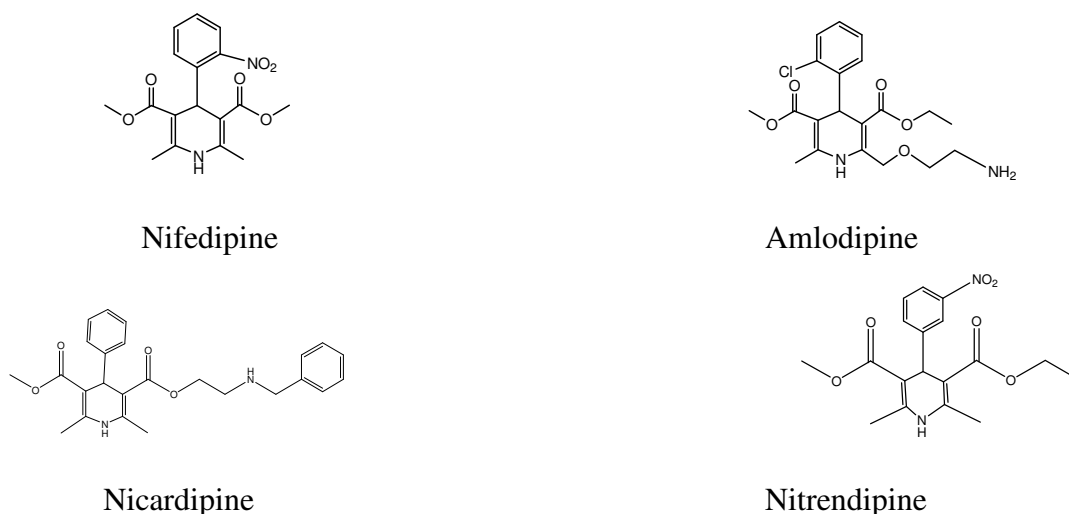


Figura 8. Ejemplo de 1,4-DHPs con actividad farmacológica.

Las importantes propiedades farmacológicas que tienen estos compuestos demuestran claramente el interés que se mantiene para seguir buscando eficientes métodos de síntesis y descubrir nuevos compuestos.

Además de sus diversas aplicaciones farmacológicas las 1,4-DHPs se utilizan en la síntesis orgánica como agentes reductores [32] y en reacciones estereoselectivas de transferencia de hidrógeno [33].

El método clásico de obtener 1,4-DHP es mediante la reacción de Hantzsch, que consiste en la condensación de un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster y amoniaco utilizando el ácido acético como catalizador o a reflujo de alcohol durante largos tiempos de reacción, dando lugar a 1,4-DHP con bajos rendimientos (Figura 9). El mecanismo de reacción que incluye tres reactivos de diferente estequiometría es bastante complejo, y ha sido descrito tanto en presencia de catalizadores ácidos como básicos.

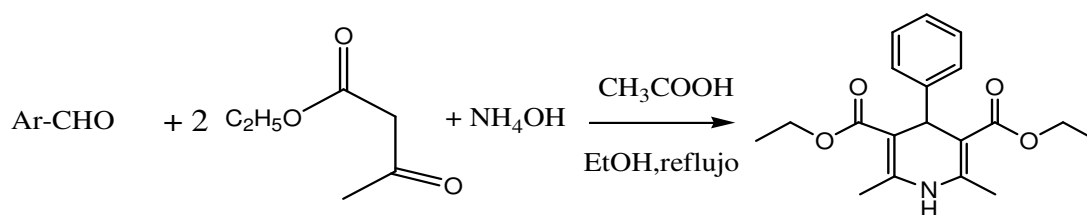


Figura 9. Síntesis de 1,4-DHP mediante la reacción de Hantzsch.

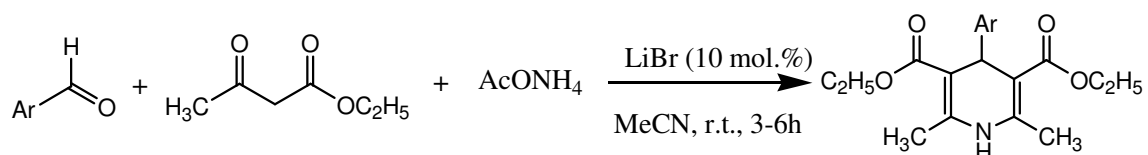
Desde entonces, la síntesis de Hantzsch ha ido modificándose con el objetivo de mejorar el rendimiento del producto final y descubrir nuevas moléculas de interés farmacológico.

Existen numerosos ejemplos de síntesis de 1,4-DHPs empleando diferentes catalizadores ácidos o básicos. A continuación se van a comentar los trabajos más recientes sobre la síntesis de 1,4-DHPs, donde se utilizan preferiblemente los catalizadores heterogéneos de carácter ácido o ácido-base.

Como ejemplos de catálisis homogénea se citan los trabajos donde se utilizan bromuro de litio y trifenilfosfina como catalizadores.



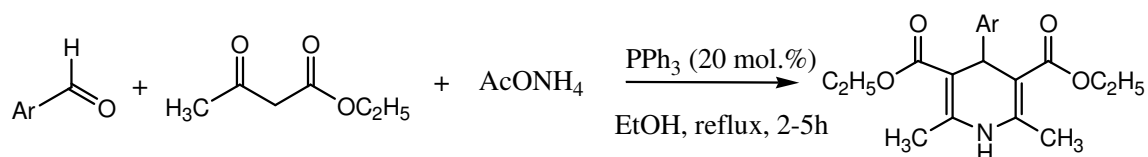
Yadav, D.K. y colaboradores llevaron a cabo la síntesis en una etapa de 1,4-DHPs a temperatura ambiente utilizando LiBr como catalizador [34]. Según los autores, el LiBr posee centros ácidos tipo Lewis que son capaces de catalizar la reacción de condensación del aldehído, el  $\beta$ -cetoéster y el acetato de amonio. Además, LiBr es un catalizador muy estable, barato y fácil de conseguir. El esquema de la reacción y las condiciones se representan en la Figura 10.



**Figura 10. Síntesis de 1,4-DHPs utilizando el LiBr como catalizador.**

Utilizando aldehídos con diferentes grupos funcionales se obtuvieron 1,4-DHPs con rendimientos que oscilaron entre 81-93 %. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo en medio homogéneo, por tanto se requiere una etapa del lavado en agua y secado para eliminar el catalizador.

Abdelmadjid Debache y colaboradores han publicado un trabajo donde sintetizan 1,4-DHPs utilizando trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) como el catalizador que contiene centros básicos tipo Lewis [35]. El esquema general de la reacción con  $\text{PPh}_3$  se representa en la Figura 11.



**Figura 11. Síntesis de Hantzsch de 1,4-DHPs utilizando  $\text{PPh}_3$  como catalizador.**

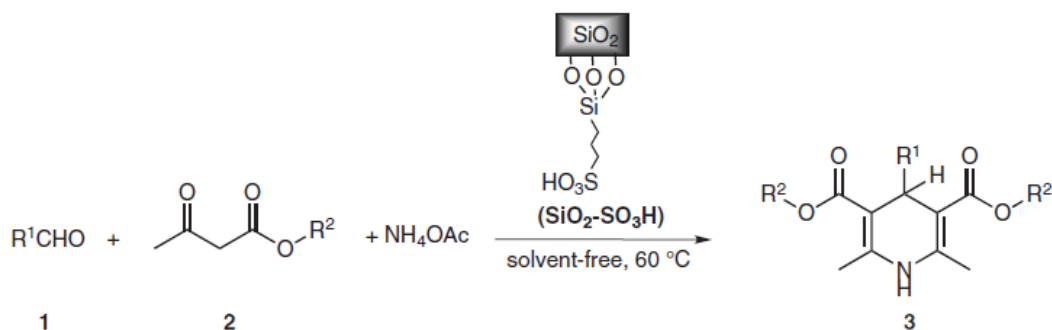
Empleando diferentes aldehídos aromáticos y utilizando  $\text{PPh}_3$  como catalizador se obtuvieron altos rendimientos de los correspondientes 1,4-DHPs (72-95 %) en tiempos cortos de reacción (2-5 h).

El empleo de trifenilfosfina representa varias desventajas, entre las cuales se destacan sus propiedades tóxicas, que afectan sobre todo al sistema nervioso de los seres vivos, y su uso como catalizador homogéneo, lo que conlleva la necesidad de

etapas más complejas de separación y purificación del producto, además de no poder reutilizar el catalizador.

La gran mayoría de los trabajos más recientes sobre la síntesis de 1,4-DHPs se centran en el uso de los catalizadores heterogéneos, ya que su empleo es preferible en términos de química verde, además de presentar una serie de ventajas (fácil separación, recuperación y reutilización) frente a los catalizadores homogéneos.

Gupta y colaboradores [36] publicaron el trabajo donde utilizan el ácido sulfónico anclado covalentemente a la superficie de la sílice ( $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ) como eficiente y reciclable catalizador para la síntesis de 1,4-DHPs (Figura 12).



**Figura 12. Síntesis de Hantzsch para la obtención de 1,4-DHPs utilizando el ácido sulfúrico soportado sobre sílice.**

Utilizando  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  como catalizador diferentes compuestos derivados de 1,4-DHP se sintetizaron con buenos rendimientos (83-90 %) a partir de varios aldehídos (aromáticos, heterocíclicos y no saturados) y  $\beta$ -cetoésteres (acetoacetato de etilo y acetoacetato de metilo) en presencia de acetato de amonio a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  y en ausencia de disolvente. Para comparar la actividad catalítica del ácido sulfónico soportado sobre diferentes soportes se emplearon además, el ácido sulfónico soportado sobre poliestireno y polietilenglicol en la reacción de acoplamiento entre 4-metoxibenzaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio para obtener dietil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Tabla 1).

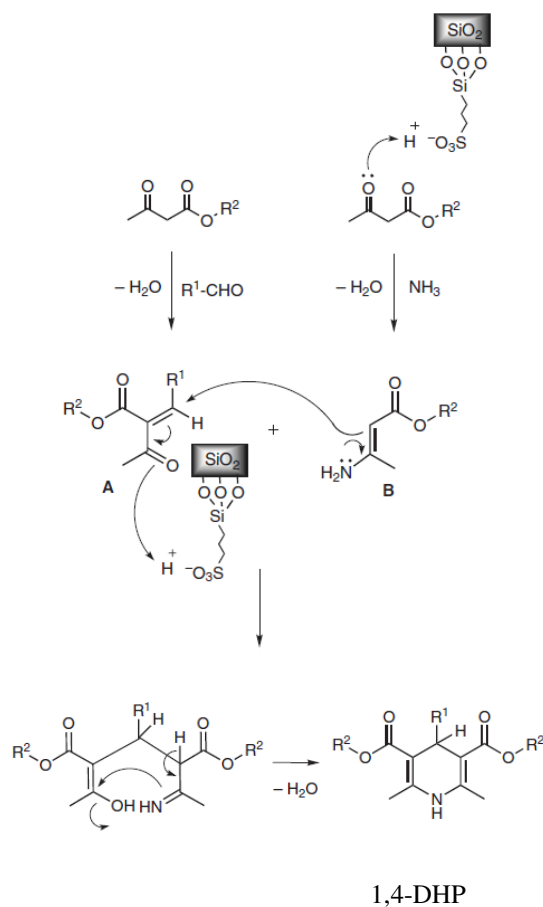
**Tabla 1. Resultados de síntesis de 1,4-DHP utilizando el ácido sulfónico soportado sobre diferentes soportes como catalizador.**

Catalizador	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
SiO <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H	5.00	95
Poliestireno- SO <sub>3</sub> H	6.50	82
PEG-SO <sub>3</sub> H	6.25	85

Condiciones de reacción: 4-metoxibenzaldehido (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol), acetato de amonio (1.5 mmol), catalizador (0.2 g), 60 °C.

Los resultados de la Tabla 1 demuestran que el ácido sulfónico anclado sobre sílice SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H es el catalizador más activo seguido del que está soportado sobre poliestireno (Poliestireno-SO<sub>3</sub>H) y polietilenglicol (PEG-SO<sub>3</sub>H). Además, el catalizador SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H es muy estable y mantiene, sin cambios significativos, su actividad catalítica incluso después de 8 usos consecutivos.

El mecanismo de síntesis de 1,4-DHP catalizado por el catalizador ácido SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H propuesto por autores se representa en la Figura 13.

**Figura 13. Mecanismo de formación de 1,4-DHP en presencia del catalizador ácido.**

La primera etapa es la reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y un equivalente del acetoacetato de etilo para dar el producto de Knoevenagel (intermedio A). Por otro lado, el segundo equivalente de acetoacetato de etilo reacciona con el amoniaco generado a partir del acetato de amonio. La adición del nitrógeno del amoniaco al grupo carbonilo protonado y posterior deshidratación conduce a la formación del etil-3-aminobut-2-enoato (intermedio B). La ciclocondensación sucesiva de los dos intermedios y deshidratación da lugar al producto 1,4-DHP.

Otros compuestos orgánicos derivados de N-aril-1,4-dihidropiridinas tienen numerosas aplicaciones farmacéuticas y agroquímicas. Sin embargo, el método clásico de síntesis de Hantzsch descrito para la obtención de 1,4-DHP no es apropiado para estos compuestos. Por ese motivo, para obtener estos compuestos fue desarrollada la ruta complementaria de la síntesis de Hantzsch que incluye el acoplamiento de las aminas aromáticas, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y cetoésteres. Utilizando el ácido sulfónico soportado sobre sílice ( $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  [37]) como el catalizador heterogéneo ácido (Figura 14), varios N-aril-1,4-DHPs fueron sintetizados con buenos rendimientos (80-89 %) a partir de cinamaldehído, diferentes aminas aromáticas y acetoacetato de metilo o etilo, a temperatura ambiente y cortos tiempos de reacción (5-30 min).

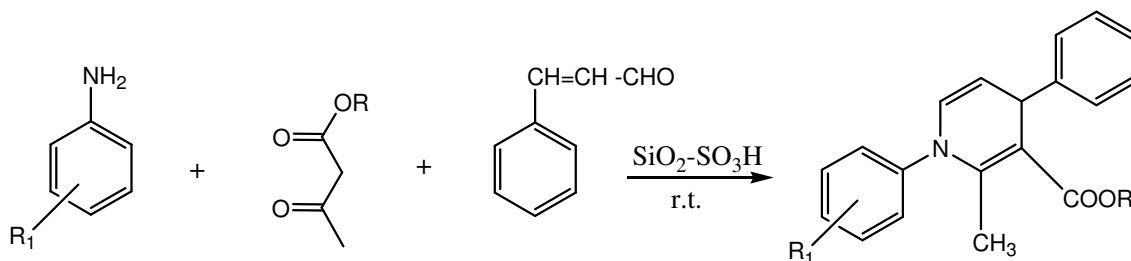
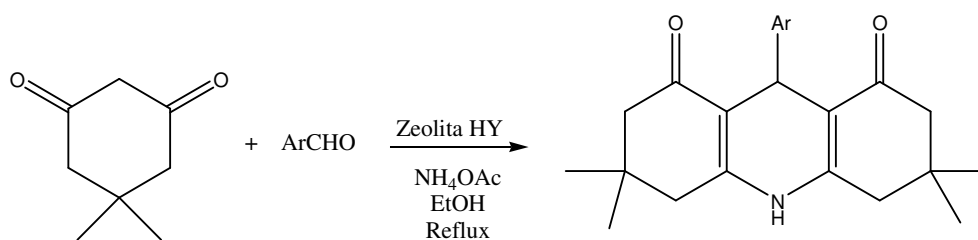


Figura 14. Esquema de reacción de síntesis de N-aril-1,4-dihidropiridinas.

Mohammad Nikpassand y colaboradores utilizaron la Zeolita HY como el catalizador heterogéneo ácido en la síntesis de derivados 1,4-DHPs [38]. Las reacciones de condensación de dimedona (2 equivalentes) con 1 equivalente de diferentes aldehídos y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en etanol se llevaron a cabo en presencia de zeolita HY ( $\text{Si/Al}=2.54$ ). Los autores desatacan los altos rendimientos (70-90 %) en tiempos cortos de reacción (2.5-3.5 h). El esquema de la reacción y las condiciones de reacción se representan en la Figura 15.

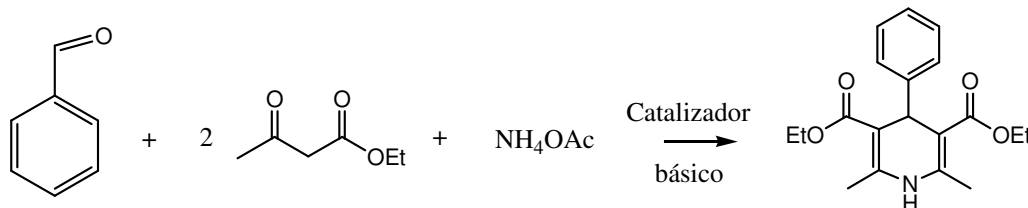


**Figura 15. Síntesis de polihidroquinolina que contiene el grupo 1,4-DHP utilizando zeolita HY como catalizador.**

Otros ejemplos de la síntesis de 1,4-DHPs incluyen el uso de microondas [39], el empleo de líquidos iónicos [40] o en medio acuoso [41], y el uso de los triflatos de metales [42] como catalizadores.

Además de catalizadores heterogéneos ácidos existen varios ejemplos del empleo de catalizadores sólidos básicos en la síntesis de 1,4-DHP. Así, Antonyraj y colaboradores [43] han publicado un trabajo sobre la síntesis de 1,4-DHPs a partir de benzaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio utilizando hidrotalcitas (HT), hidrotalcitas calcinadas (CHT), que son óxidos mixtos de aluminio y magnesio, y hidrotalcitas rehidratadas (RHT) como catalizadores heterogéneos básicos. Se han empleado hidrotalcitas con diferente relación Mg/Al en la síntesis de 1,4-DHP (ver Tabla 2).

Los autores descubrieron que la actividad de la HT disminuye con el aumento de la relación Mg/Al siendo el material MgAl<sub>2</sub>-HT (Mg/Al=2.1) el catalizador más activo. Este material posee el mayor contenido en Al y menos centros básicos tipo Brønsted que otras muestras.

**Tabla 2. Principales características y rendimientos de 1,4-DHPs obtenidos de varios Hidrotalcitas como catalizadores.**

Catalizador	M(II)/Al	Área superficial (m <sup>2</sup> /g)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
MgAl <sub>2</sub> -HT	2.10	118	45	61
MgAl <sub>3</sub> -HT	2.87	100	29	35
MgAl <sub>4</sub> -HT	4.36	92	25	30
NiAl <sub>3</sub> -HT	2.95	145	20	22
CoAl <sub>3</sub> -HT	2.53	10	20	35
MgAl <sub>2</sub> -CHT <sup>c</sup>	2.10	Nd <sup>e</sup>	-	15
MgAl <sub>4</sub> -RHT	4.36	Nd	-	32
Blanco	-	-	18	9

**Condiciones de reacción:** Benzaldehído (0.0039 M), acetoacetato de etilo (0.0078 M), acetato de amonio (0.0039 M), temperatura de ambiente. <sup>a</sup> 25 mg de catalizador, tiempo de reacción 1h, 10 ml EtOH, <sup>b</sup> 50 mg de catalizador, tiempo de reacción 6.5 h, 1 ml MeCN, <sup>c</sup> Calcinado a 450 °C durante 5 h. <sup>e</sup> Nd: no determinado.

Para estudiar la importancia de los centros básicos de Brönsted, los grupos OH que se encuentran en la red de HT, la muestra de MgAl<sub>2</sub>HT fue calcinada para obtener el óxido mixto (MgAl<sub>2</sub>-CHT) que contiene los centros básicos tipo Lewis asociados con O<sup>2-</sup>, y fue empleada en la síntesis de 1,4-DHP. Utilizando esta muestra calcinada de MgAl<sub>2</sub>-HT se obtuvieron bajos rendimientos y se propuso que la presencia de grupos OH en la HT es necesaria para la reacción. La estructura original laminar de las hidrotalcitas puede ser restaurada mediante la hidratación del óxido mixto (efecto memoria) en la cual los aniones de carbonato se intercambian por los aniones hidroxilo, formando de este modo el material con centros fuertes básicos tipo Brönsted. Cuando la reacción de Hantzsch fue llevada a cabo con la muestra del catalizador hidratado MgAl<sub>4</sub>-RHT y con MgAl<sub>4</sub>-HT se obtuvieron resultados similares. Analizando estos resultados, los autores concluyeron que la alta actividad catalítica del material MgAl<sub>2</sub>-

CHT se debe al comportamiento cooperativo de los centros ácidos y básicos presentes en este material.

Según el mecanismo de reacción propuesto por los autores (Figura 16), en el medio básico, la primera etapa consiste en la abstracción de un protón del metileno activo (acetoacetato de etilo), seguida de la N-adición al grupo carbonilo protonado y la deshidratación, dando lugar a la formación del intermedio 3-aminobut-2-enoato de etilo (I). La posterior condensación del intermedio I con otra molécula de acetoacetato de etilo permite la formación de la imina (III) (etil-3-(4-etoxi-4-oxobutan-2-ilideneamino)but-2-enoato)). Esta imina III, mediante la reacción de tautomerización en presencia del catalizador básico, forma la enamina (II), que finalmente se condensa con benzaldehído para dar 1,4-DHP (IV).

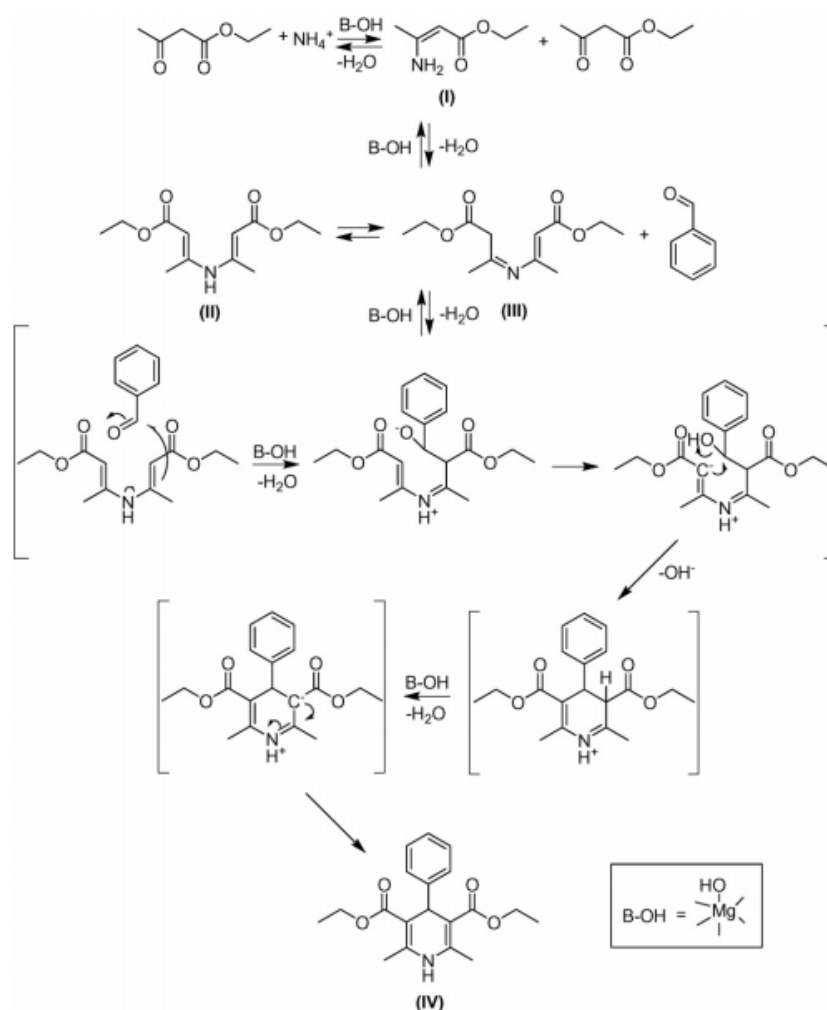


Figura 16. Mecanismo de reacción catalizado por bases en la síntesis de 1,4-DHP.

Muchos de los ejemplos descritos ofrecen diferentes ventajas en la síntesis de 1,4-DHPs. Sin embargo, todavía existen algunas desventajas entre las cuales se destacan las siguientes:

- El uso de precursores metálicos caros y difíciles de conseguir.
- El uso de catalizadores perjudiciales para el medio ambiente.
- El uso de disolventes poco benignos.
- Largos tiempos de reacción.
- Bajos rendimientos.
- Varias etapas de purificación para conseguir un producto relativamente puro.

## 1.5 Objetivos.

El presente trabajo tiene por objeto llevar a cabo la síntesis de unos compuestos derivados de 1,4-dihidropiridina en una sola etapa utilizando tanto catalizadores heterogéneos ácidos (zeolita Beta, zeolita ITQ-2 y un material mesoporoso MCM-41) como básicos (óxido de magnesio). Como reacción modelo se va escoger la reacción de Hantzsch entre el benzaldehído, el acetoacetato de etilo y el acetato de amonio. De este modo, se va a estudiar la actividad catalítica de varios materiales tanto de carácter ácido como de carácter básico en la reacción de síntesis de un derivado de 1,4-DHP. Una vez elegido el catalizador más activo y selectivo, se van a optimizar las condiciones de reacción, tales como la temperatura, la cantidad y polaridad de disolvente, así como la relación Si/Al del catalizador, con el fin de conseguir el máximo rendimiento al producto deseado. El estudio se va a basar en los principios de la Química Sostenible. Por ello, se intenta a minimizar la cantidad de disolvente, utilizado tanto para la síntesis como para los tratamientos posteriores. En las condiciones de reacción óptimas se estudiara la síntesis de otros compuestos derivados de 1,4-DHP a partir de los aldehídos con diferentes sustituyentes.



## 2 Parte experimental.

### 2.1 Reactivos empleados.

Los gases, reactivos y disolventes empleados en la parte experimental de este trabajo son los siguientes:

- Nitrógeno, 99.9999%.
- Acetato de amonio,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich.
- 4-clorobenzaldehído, 97 %, Sigma-Aldrich.
- 4-metoxibenzaldehído, 98 %, Scharlau.
- p-metilbenzaldehído, 97 %, Aldrich.
- Benzaldehído,  $\geq 99.5 \%$ , Sigma-Aldrich.
- Acetoacetato de etilo,  $\geq 99.0 \%$ .
- Etanol,  $\geq 99.9 \%$ , Scharlau.
- Tolueno,  $\geq 99.9 \%$ , Sigma-Aldrich.
- Acetonitrilo,  $\geq 99.85 \%$ , Scharlau.

Los catalizadores empleados son los siguientes:

- Zeolita  $\beta$  comercial CP-811(Si/Al =25), suministrada por PQ Corporation.
- MCM-41 (Si/Al =15) sintetizada en el ITQ.
- MCM-41 (Si/Al =25) sintetizada en el ITQ.
- MCM-41 (Si/Al =65) sintetizada en el ITQ.
- Zeolita ITQ-2 (Si/Al =15) sintetizada en el ITQ.
- MgO, suministrada por Nano Scale Corporation.

### 2.2 Técnicas de Caracterización.

#### 2.2.1 Cromatografía de gases.

Se utiliza la cromatografía de gases para poder identificar y cuantificar los reactivos y productos a medida que transcurre la reacción. El cromatógrafo empleado para seguir las reacciones fue el modelo VARIAN 3000, provisto de una columna capilar HP5 de 30 m de extensión, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25  $\mu\text{m}$  de espesor

de fase (5% de fenilmetilsilicona) y un detector de ionización de llama (FID). El gas portador utilizado fue nitrógeno. El programa de temperatura del método de análisis del GC se detalla en la Tabla 3.

**Tabla 3. Condiciones de temperatura del cromatógrafo utilizadas en las reacciones de síntesis de 1,4-dihidropiridina**

Temperatura inicial $T_0, ^\circ C$	Tiempo inicial $t_0, min$	Rampa de Temperatura $R, ^\circ C/min$	Temperatura final $T_f, ^\circ C$	Tiempo final $t_f, min$
100	1	30	280	10

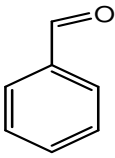
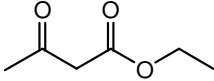
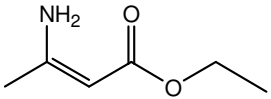
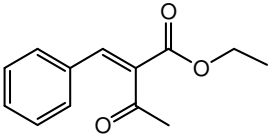
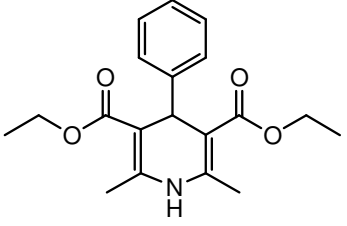
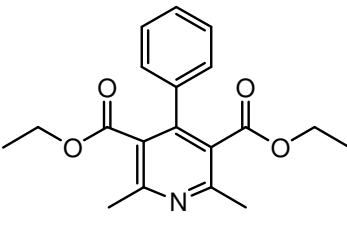
En general, para poder analizar los compuestos de la reacción de modo cuantitativo se emplean factores de respuesta (FR) de cada reactivo y producto respecto a un patrón (interno o externo). Para ello, se preparan distintas alícuotas de distinta concentración con masas de compuestos y patrón conocidas. El FR se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$FR = \frac{Area(compuesto) \times m(patrón)}{Area(patrón) \times m(compuesto)}$$

Debido a la dificultad de obtención de los productos e intermedios de reacción de forma pura se estimaron los factores de respuesta de todos los componentes de reacción con el valor de 1. No se empleó patrón. La conversión y el rendimiento se calcularon a partir de las áreas, obtenidas del cromatógrafo de gases.

Todos los reactivos, intermedios y productos de reacción se detectaron y se identificaron, utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (GC-MS). Los compuestos detectados por la cromatografía de gases en la reacción de síntesis de 1,4-DHP a partir de benzaldehído, acetoacetato de etilo e acetato de amonio, se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Compuestos de reacción identificados por GC-MS.

Nº	Compuestos	Peso molecular (g/mol)	Tiempo de retención (min)
Reactivos			
1	 Benzaldehído	106	2.416
2	 Acetoacetato de etilo	130	2.304
Intermedios			
3	 3-Amino-2-butenoato de etilo (Intermedio 1)	129	2.946
4	 2-Benzilideno-2-oxobutanoato de etilo (Intermedio 2)	218	5.355
Producto			
5	 2,6-Dimetil-4-fenil-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina	329	7.852
Otros productos			
6	 2,6-Dimetilpiridina- 4-fenil-3,5-dicarboxilato de etilo	327	7.604

### 2.2.2 Cromatografía de Gases-Espectroscopia de Masas (GC-MS).

Para identificar los intermedios y los productos de reacción de manera inequívoca se utilizó la técnica combinada de GC-MS. Esta técnica no solo permite separar los componentes de una mezcla, sino que además se puede obtener el espectro de masas característico para cada molécula. Dentro del espectrómetro de masas se procede a la ionización de la muestra mediante diferentes métodos, entre los cuales, el más frecuente es el impacto electrónico que bombardea las moléculas con electrones de una cierta energía, capaces de provocar la emisión estimulada de un electrón de las moléculas y así ionizarlas. Además de moléculas ionizadas o iones moleculares ( $M^+$ ), también se forman fragmentos de iones debido a la descomposición de los iones moleculares con exceso de energía. El tipo y proporción relativa de cada uno de estos fragmentos es característico de las moléculas analizadas y de las condiciones del proceso de ionización.

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

El equipo utilizado en esta técnica está formado por un espectrómetro (Fisons Instruments MD800), provisto de un cromatógrafo (GC 8000 de Fisons Instruments), con la misma fase estacionaria que la descrita en el apartado anterior, pero con una columna de 60 m.

Los espectros de los compuestos analizados se representan en el Anexo.

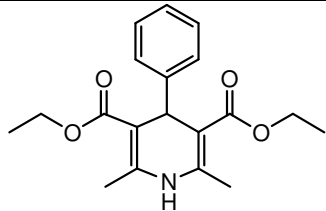
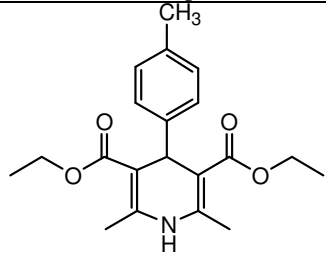
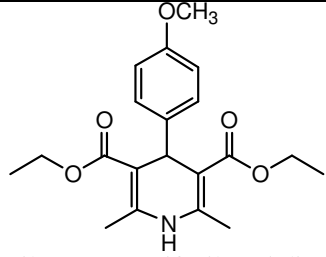
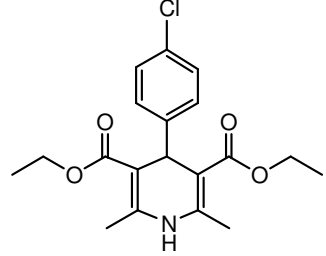
### 2.2.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

La espectroscopía de RMN se utiliza en química orgánica para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Mediante esta técnica de caracterización se

pueden estudiar solo núcleos magnéticamente activos, es decir, que poseen un espín. Esta situación se da en los átomos de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ .

Los espectros de RMN se realizaron a temperatura termostataada empleando un equipo Varian Unity 300 plus Gemini, que opera a 299.95 MHz para RMN de  $^1\text{H}$ . El disolvente utilizado fue  $\text{CDCl}_3$ , empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia estándar para los espectros de  $^1\text{H}$ . Los desplazamientos químicos se expresan en ppm ( $\delta$ ). Los espectros de 1H-RMN de los distintos productos buscados se detallan en la Tabla 5.

**Tabla 5. Datos más característicos de RMN de los productos.**

Producto	$^1\text{H}$ -RMN, 300MHz, $\text{CDCl}_3$
 <p>2,6-Dimetil-4-fenil-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina</p>	$\delta$ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.32 (s, 6H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 5.00 (s, 1H), 5.63 (brs, 1H), 7.12—7.31 (m, 5H).
 <p>2,6-Dimetil-4-(p-metilfenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina</p>	$\delta$ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 5.02 (s, 1H), 5.60 (brs, 1H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)
 <p>2,6-Dimetil-4-(p-metoxifenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina</p>	$\delta$ : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.33 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 5.02 (s, 1H), 5.69 (brs, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).
 <p>2,6-Dimetil-4-(p-clorofenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina</p>	$\delta$ =1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.33 (s, 6H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 5.02 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

#### 2.2.4 Determinación de la superficie específica.

Las medidas de superficie específica se realizaron mediante técnicas de adsorción/desorción de nitrógeno a 77 K sobre muestras desgasificadas durante 18 horas a vacío ( $5 \cdot 10^{-2}$  mmHg) y a la temperatura adecuada para cada catalizador. A partir de las isotermas registradas y haciendo uso de la ecuación de Brunauer-Emmet-Teller (B.E.T.) [44] se calculó la superficie específica de los catalizadores. Estas medidas se llevaron a cabo en un aparato automático ASAP 2000 MICROMERITICS. La cantidad de muestra empleada en estos análisis fue de unos 200 mg, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.59-0.84 mm de diámetro.

#### 2.2.5 Determinación de la distribución de volumen de poro.

El volumen de poro se calculó a partir del volumen de gas adsorbido a la presión de saturación y la distribución del volumen de poro se determinó a partir de los valores de la isoterma de desorción y la ecuación de Kelvin, que se resume en la Ecuación 1 ( $N_2$  a 77 K):

$$r(\text{Å}) = 4.14 / \log(P_0/P)$$

**Ecuación 1. Fórmula de la ecuación de Kelvin.**

De forma que al representar  $r$  frente a la presión relativa, y el volumen adsorbido frente a  $P/P_0$ , y combinando ambas representaciones, resulta inmediata la obtención de volumen de poro frente al radio, obteniéndose de esta manera la curva de distribución de volumen de poro.

#### 2.2.6 Espectroscopia Infrarroja. Determinación de acidez de los catalizadores.

La espectroscopia infrarroja se basa en la medida de la absorción de radiación infrarroja por la muestra. La radiación absorbida corresponde a la frecuencia de vibración de los grupos funcionales presentes en las moléculas de la muestra, a los cuales esté asociada una variación en el momento dipolar. El uso de esta técnica para la

caracterización de materiales zeolíticos o mesoporosos proporciona información sobre las características estructurales y las propiedades ácido-base del material en función de la región de frecuencias analizada.

En general, la acidez de los distintos aluminosilicatos se determina a través del estudio de la desorción de piridina con el aumento de la temperatura mediante espectroscopia de infrarrojo. La temperatura de desorción es directamente proporcional a la fuerza de los centros ácidos, de forma que cuanto más débil es el centro ácido, más débil será la interacción, y más baja por tanto será la temperatura de desorción. La piridina puede presentar una interacción con los centros ácidos del catalizador tanto de naturaleza Lewis como de Brönsted, mostrando bandas fácilmente diferenciables que permiten identificar y cuantificar la naturaleza de dichos centros. Así, las bandas de piridina asociadas a los centros ácidos Brönsted aparecen a  $1545\text{ cm}^{-1}$  y los centros ácidos Lewis a  $1450\text{ cm}^{-1}$ .

Los resultados de análisis de acidez de algunos aluminosilicatos empleados en la síntesis de 1,4-DHP se detallan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Acidez de tipo Brönsted de diferentes aluminosilicatos.**

Nº	Catalizador	Si/Al	Acidez de Brönsted ( $\mu\text{mol}$ de piridina/g de catalizador)	
			250°C	350°C
1	Zeolita $\beta$ comercial	15	33	15
2	Zeolita ITQ-2	15	30	20
3	MCM-41	15	12	4

## 2.3 Procedimiento experimental.

### 2.3.1 Pretratamiento de los catalizadores.

La muestra de zeolita Beta comercial (CP-811) fue calcinada en un reactor de cuarzo a una temperatura de  $580\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) en flujo de aire y  $\text{N}_2$  con el fin de eliminar el contenido de materia orgánica y agua.

La zeolita ITQ-2 fue sintetizada en el Instituto de Tecnología Química y fue utilizada sin ningún tratamiento previo.

Las muestras de MCM-41 fueron sintetizadas en el Instituto de Tecnología Química y fueron calcinadas a 540 °C (3 °C/min) en N<sub>2</sub> y aire antes de su uso.

### **2.3.2 Descripción del procedimiento de síntesis de 1,4-DHPs.**

El procedimiento general de síntesis de 1,4-DHPs es el siguiente: en un matraz de 2 bocas se añaden 1 mmol de benzaldehído, 2 mmol de acetoacetato de etilo, 1 mmol de acetato de amonio, 100 mg de catalizador y 5 ml de etanol. A continuación se sumerge el matraz con la mezcla de reacción en un baño de silicona y se mantiene a una temperatura de 90 °C bajo agitación magnética. Para ello, se utiliza una placa provista de agitador y controlador de temperatura. El matraz se conecta al condensador y el sistema de reacción se mantiene bajo atmosfera de N<sub>2</sub> para mantener un ambiente inerte dentro del matraz. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de gases extrayendo alícuotas a diferentes tiempos de reacción y analizándolos por cromatografía de gases. Al final de la reacción, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el catalizador se separa del crudo mediante filtración a vacío. El catalizador se lava con etanol y el crudo de reacción se analiza por GC-MS.

El producto de la reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de hexano-diclorometano como eluyente o en, algunos casos, mediante la recristalización con etanol.



### 3 Resultados.

#### 3.1 Estudio de la reacción de síntesis de 1,4-DHP empleando diferentes catalizadores heterogéneos.

Con el fin de elegir el catalizador más activo para la síntesis de 1,4-DHP y optimizar las condiciones de reacción se tomó como modelo la reacción entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio (Figura 17).

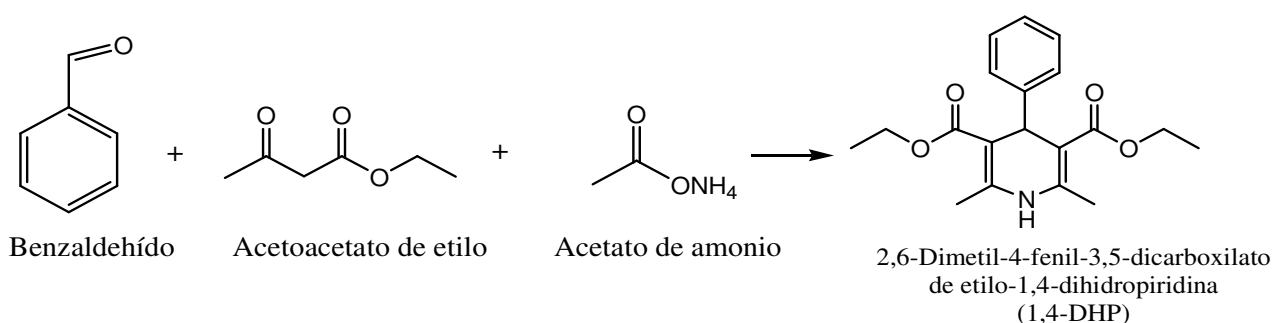
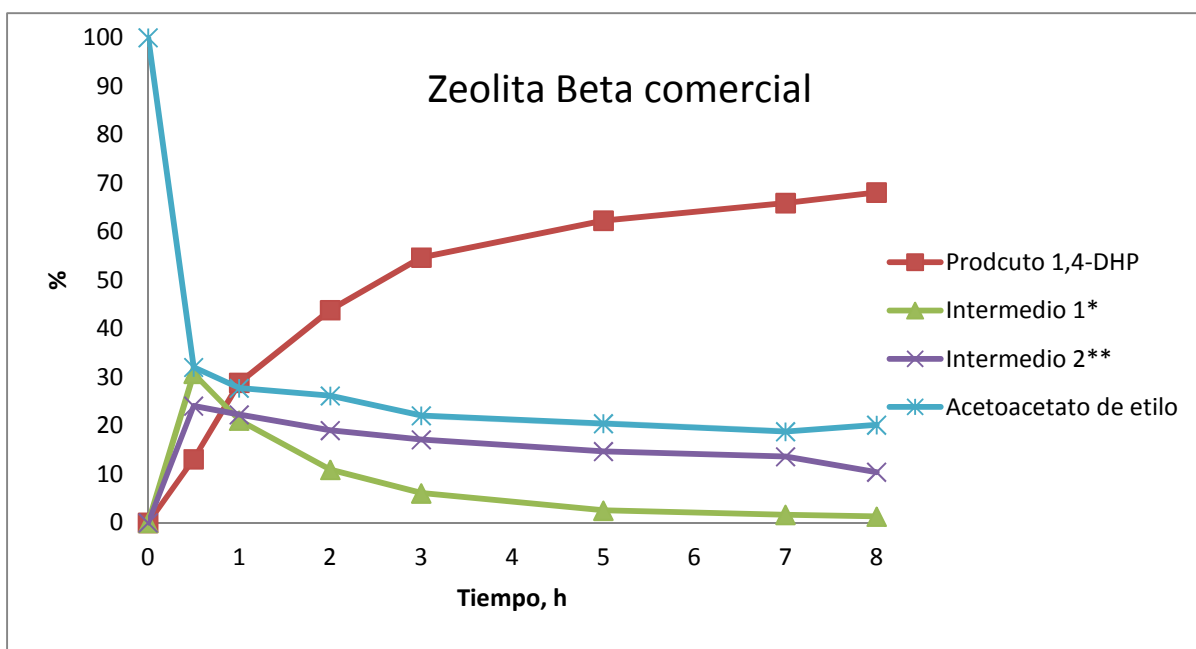


Figura 17. Reacción de síntesis de un derivado de 1,4-DHP.

Teniendo en cuenta que la reacción de síntesis de 1,4-DHP se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico se escogieron varios catalizadores heterogéneos ácidos y básicos. Considerando el tamaño molecular de las 1,4-DHPs se escogieron como catalizadores ácidos una zeolita tridireccional de poro grande (Beta), una zeolita deslaminada (ITQ-2) y el aluminosilicato mesoporoso MCM-41, mientras que como catalizador básico se escogió el MgO, el cual posee centros Lewis de elevada fuerza básica.

En una primera experiencia se llevo a cabo la reacción entre benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol) y acetato de amonio (1 mmol) en presencia de un catalizador de carácter ácido tal y como zeolita Beta comercial (Si/Al=15) a reflujo de etanol (78 °C) y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Las alícuotas de reacción se cogieron a unos determinados intervalos de tiempo. Los cálculos de rendimiento y selectividad de los intermedios y producto se hallaron respecto a acetoacetato de etilo. La evolución de los productos detectados por cromatografía de gases se representa en la Figura 18.



**Figura 18. Gráfico de la evolución del acetoacetato de etilo y los productos de reacción.**

Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador 100 mg; etanol 5 ml; T=90 °C; atmósfera de N<sub>2</sub>.

Intermedio 1\* - es el producto de condensación de acetoacetato de etilo y amoniaco; Intermedio 2\*\* – es el producto de condensación de benzaldehído y acetoacetato de etilo.

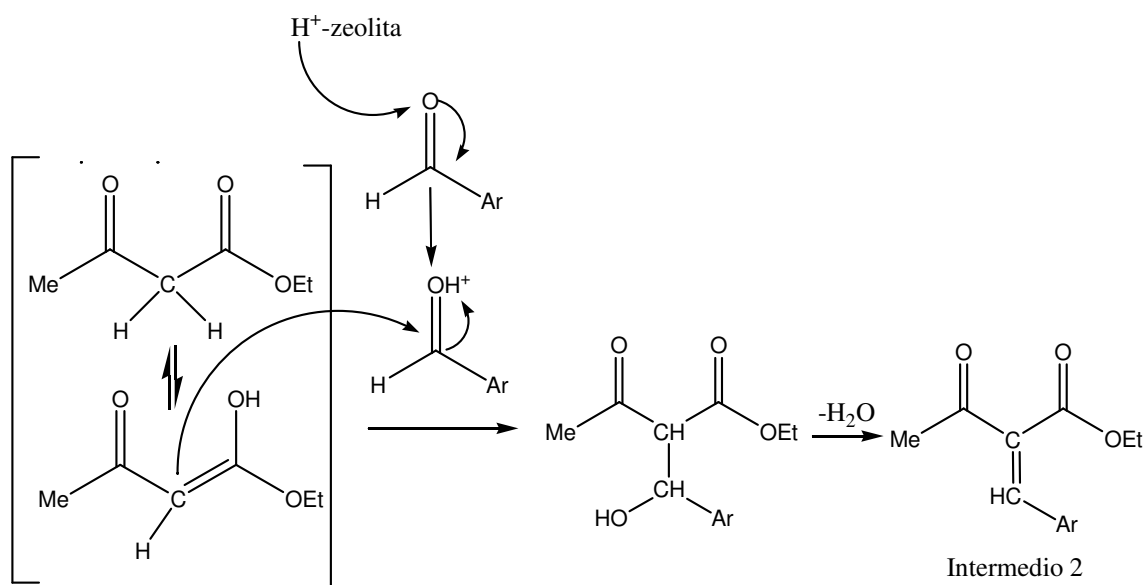
La cinética de la reacción se siguió mediante Cromatografía de Gases y permitió detectar, además de 1,4-DHP:

- El producto de condensación de acetoacetato de etilo y amoniaco (Intermedio 1)
- El producto de condensación de benzaldehído y acetoacetato de etilo (Intermedio 2)

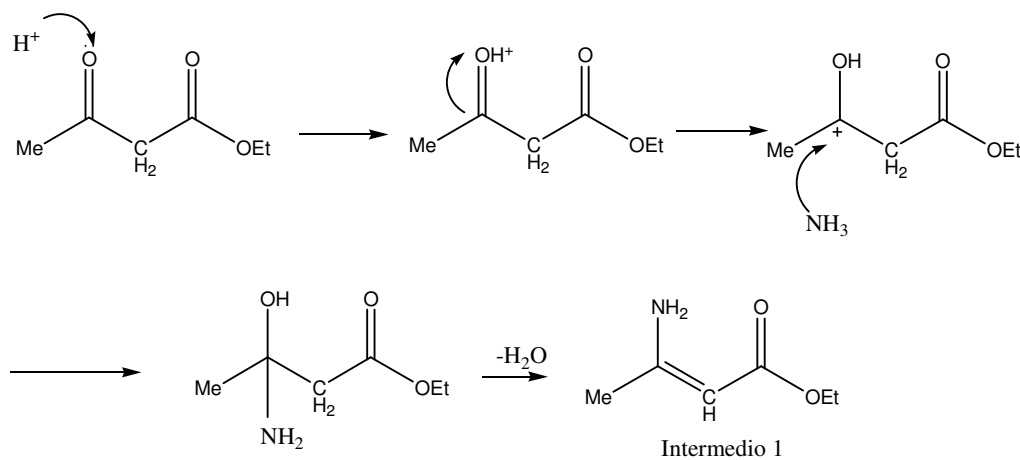
Como se puede observar en la Figura 18, el producto mayoritario al final de la reacción es el derivado de 1,4-DHP. Los intermedios 1 y 2 alcanzan un máximo de su rendimiento a los 30 min de reacción. Pero la velocidad de desaparición del intermedio 1 es mucho mayor que del intermedio 2. Así, tras 8 horas de reacción se observa solamente un 1.1 % del intermedio 1 y casi un 9 % del intermedio 2. Estos resultados podrían indicar que a esta temperatura posiblemente existen pérdidas del amoniaco generado por la descomposición térmica del acetato de amonio. Y por ese motivo, el intermedio 2 permanece en la reacción debido a ausencia del intermedio 1, con el cual reacciona para dar el producto 1,4-DHP.

Teniendo en cuenta los intermedios detectados por la Cromatografía de Gases y el carácter ácido tipo Brönsted de la zeolita Beta comercial (Si/Al =15), se propone, de acuerdo con la bibliografía, que el mecanismo de la reacción de síntesis de 1,4-DHP transcurre a través de las siguientes etapas:

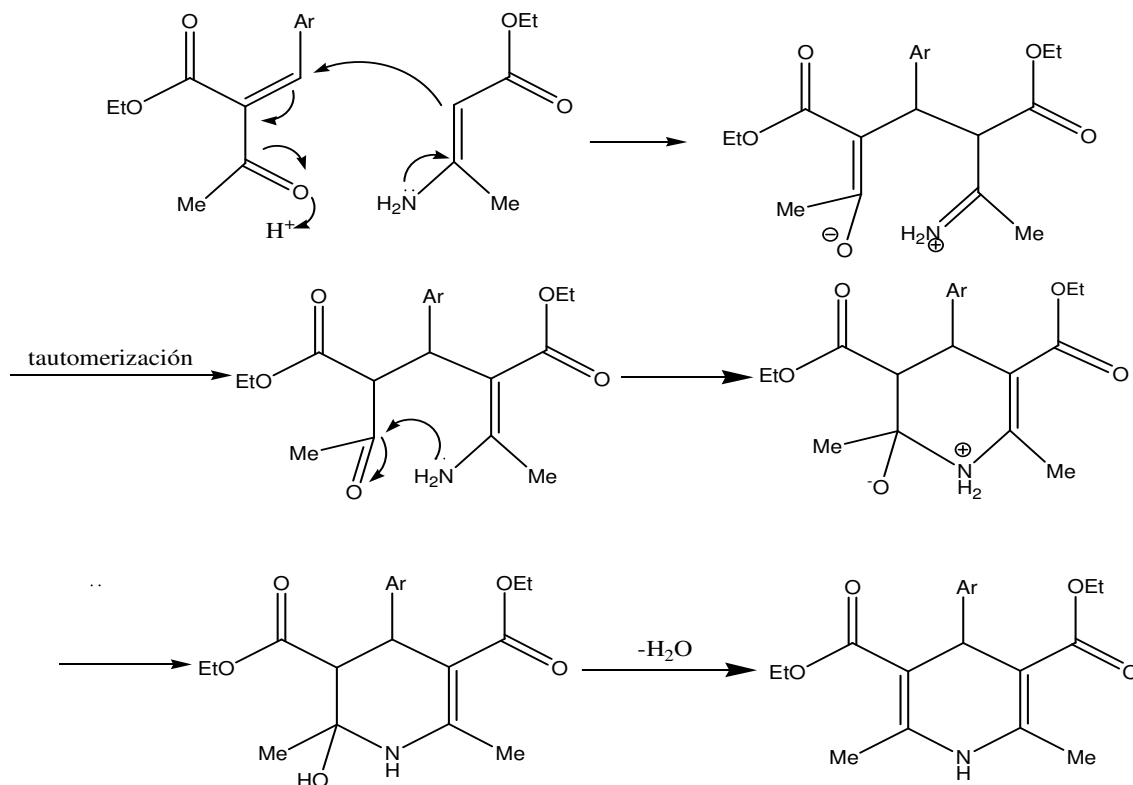
1. Condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y acetoacetato de etilo para dar el producto de Knoevenagel. Esta reacción transcurre a través del siguiente mecanismo (Esquema 1):



2. Condensación de otro equivalente de acetoacetato de etilo con amoníaco para dar la enamina (Esquema 2):



3. La reacción de Michael entre la enamina y el producto de condensación de Knoevenagel, seguida de la ciclación y deshidratación (Esquema 3):



**Esquema 3. Reacción de Michael entre la enamina y el producto de condensación de Knoevenagel seguida de la ciclación y deshidratación.**

En segundo lugar, la síntesis de 1,4-DHP se llevó a cabo en presencia de diferentes catalizadores ácidos y básicos con el fin de elegir el catalizador más activo y selectivo para esta reacción. Los resultados de las reacciones se representan en la Tabla 7.

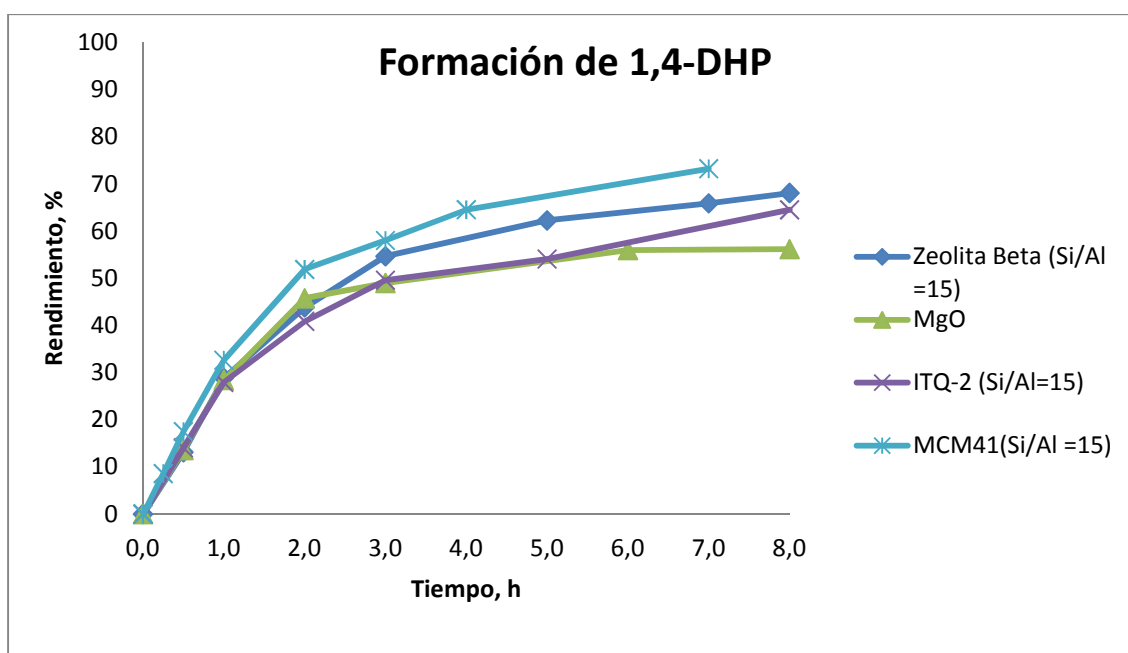
**Tabla 7. Resultados de la reacción de síntesis de 1,4-DHP empleando diferentes catalizadores heterogéneos.**

Reacción	Catalizador	Tiempo (h)	Conversión acetoacetato de etilo (%)	Rendimiento 1,4-DHP (%)	Selectividad (%)
1	Zeolita Beta comercial (Si/Al=15)	8	79.8	68.1	85.3
2	Zeolita ITQ-2 (Si/Al=15)	8	76.5	62.9	82.1
3	MCM-41 (Si/Al=15)	7	86.3	73.3	84.9
4	MgO	8	62.0	56.2	90.6

**Condiciones de reacción:** benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador 100 mg; etanol 5 ml; T=90 °C; atmósfera de N<sub>2</sub>.

Los datos mostrados en la Tabla 7 confirman que los mejores resultados en cuanto a rendimiento y la conversión se obtienen con catalizadores heterogéneos ácidos tales como zeolita Beta comercial, zeolita ITQ-2 y material mesoporoso MCM-41. Mientras que con el MgO, material que posee centros de Lewis de elevada fuerza básica, muestra una actividad muy inferior a la del resto de catalizadores.

En la Figura 19 se presenta la velocidad de formación del producto deseado.



**Figura 19. La formación de 1,4-DHP con el tiempo.**

Así, se observa que el catalizador básico MgO se desactiva rápidamente y se obtiene una conversión y un rendimiento a 1,4-DHP más bajos (Tabla 7, reacción 4).

Por otra parte la zeolita Beta presenta la actividad inicial de formación de 1,4-DHP semejante a la MCM-41, aunque sufre una desactivación más rápida. Estos resultados están indicando que la reacción no requiere de una acidez elevada, puesto que la acidez de la MCM-41 es mucho menor que la de zeolita Beta (Tabla 6), por lo que posiblemente los grupos silanoles (Si-OH), muy abundantes en la MCM-41, estarían participando también como centros catalíticos.

Por otra parte, la menor desactivación del catalizador MCM-41 debe estar relacionada con su débil acidez y su estructura mesoporosa. Así, los centros ácidos débiles limitarían la adsorción de reactivos básicos (por ejemplo,  $\text{NH}_3$ ) y/o productos (1,4-DHP), mientras que la estructura mesoporosa con canales de 3.5 nm de diámetro de poro facilitarían la difusión del producto 1,4-DHP.

Por otra parte, la ITQ-2, con una menor concentración de centros ácidos que la Beta y estructura laminar presenta menor velocidad de formación de 1,4-DHP pero también menor velocidad de desactivación. Esto sería consecuencia de su estructura laminar que limitaría problemas difusionales así como su menor acidez.

A partir de los resultados obtenidos con los diferentes catalizadores heterogéneos se puede concluir que el mejor catalizador para la síntesis de 1,4-DHP es el material mesoporoso la MCM-41 (Si/Al=15) ya que muestra la mayor actividad catalítica, tanto a tiempos cortos como largos de reacción, obteniéndose de reacción un rendimiento del 73.3 % después de 7 horas.

### 3.2 Estudio de la influencia de la relación de Si/Al de MCM-41 en la reacción de síntesis de 1,4-DHP.

El material mesoporoso MCM-41 puede poseer diferente acidez en función de la cantidad de Al incorporado en su estructura. En general, al aumentar la relación de Si/Al del catalizador disminuye la cantidad de los centros ácidos pero aumenta la fortaleza ácida de estos centros. Modificando la relación de Si/Al del material se puede encontrar la acidez óptima necesaria para cada proceso en concreto. Para saber la fuerza ácida óptima necesaria para llevar a cabo la síntesis de 1,4-DHP se han empleado como catalizadores las muestras de MCM-41 de diferente relación Si/Al. Los resultados se representan en la Tabla 8.

**Tabla 8. Resultados de la síntesis de 1,4-DHP utilizando MCM-41 de diferente relación Si/Al.**

Catalizador	Conversión Acetoacetato de etilo (%)	Rendimiento 1,4-DHP (%)	Selectividad (%)
MCM-41 (Si/Al=15)	86.3	73.3	84.9
MCM-41 (Si/Al=25)	78.8	61.5	78.0
MCM-41 (Si/Al=65)	80.0	60.1	75.1

**Condiciones de reacción:** benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador 100 mg; etanol 5 ml; T=90 °C; atmósfera de N<sub>2</sub>, tiempo de reacción 8 horas.

En la Tabla 9 se detallan las características más importantes de las muestras de MCM-41 de diferente relación Si/Al.

**Tabla 9. Principales características de las muestras de MCM-41.**

Muestra	Área BET (m <sup>2</sup> /g)	Volumen de poro (cc/g)	Diámetro de poro (Å)
MCM-41 (Si/Al =15)	853	0.72	35
MCM-41 (Si/Al =25)	957	0.77	35
MCM-41 (Si/Al=65)	1104	0.78	36

Los resultados de la Tabla 8 demuestran que existe una ligera influencia de la fuerza ácida del catalizador en la formación del producto 1,4-DHP. El rendimiento más alto del producto se obtiene utilizando como catalizador MCM-41 con relación de Si/Al=15. Estos resultados estarían de acuerdo, con lo concluido anteriormente, es decir, para esta reacción es más importante la concentración de centros ácidos de fuerza media-débil, que la fortaleza acida.

### 3.3 Estudio de la influencia de la temperatura en la reacción de síntesis de 1,4-DHP.

Tras comprobar la acidez óptima de MCM-41 necesaria para esta reacción, proseguimos el estudio de la influencia de la temperatura de la reacción. La reacción se llevó a cabo a 40 °C, 90 °C y 120 °C y los resultados de las reacciones de síntesis de 1,4-DHP después de 8 horas se representan en la Tabla 10 y en la Figura 20.

**Tabla 10. Influencia de la temperatura en la reacción de síntesis de 1,4-DHP.**

Temperatura (°C)	Conversión acetoacetato de etilo (%)	Rendimiento (Intermedio 1) (%)	Rendimiento (Intermedio 2) (%)	Rendimiento 1,4-DHP (%)	Selectividad 1,4-DHP (%)
40	69.2	25.7	24.6	18.9	27.3
90	86.3	6.0	7.0	73.3	84.9
120	94.7	0.0	7.6	87.1	92.0

**Condiciones de reacción:** benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador MCM-41 (Si/Al=15) 100 mg; etanol 5 ml; atmósfera de N<sub>2</sub>, tiempo de reacción 8 h (40 y 90 °C) y 6 h (120 °C).

Los datos de la Tabla 10 demuestran que al aumentar la temperatura aumenta considerablemente la conversión y el rendimiento al producto deseado. La evolución del producto en función de la temperatura se representa en la Figura 20.



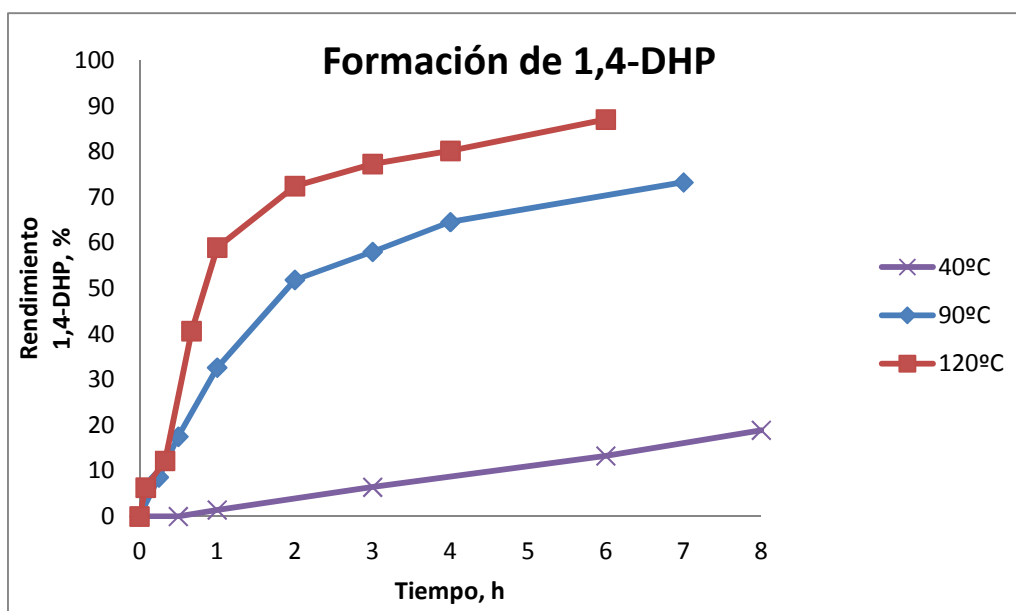


Figura 20. Formación del producto 1,4-DHP a diferentes temperaturas.

Por otra parte en la Tabla 10 se observa que cuando la reacción se lleva a cabo a 120 °C, a las 6 horas de reacción se llega a la conversión de acetoacetato de etilo casi completa y no se detecta el intermedio 1, mientras que queda aproximadamente un 7.6 % del intermedio 2. Estos resultados están indicando que a esta temperatura existen pérdidas de amoníaco generado por la descomposición térmica del acetato de amonio.

### 3.4 Estudio de la influencia de la naturaleza y la cantidad de disolvente.

A continuación se estudió el efecto de la polaridad del disolvente en la reacción. Para ello, se han empleado disolventes polares como etanol y acetonitrilo y un disolvente apolar como el tolueno. Los resultados de la reacción se detallan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Resultados de síntesis de 1,4-DHP utilizando diferentes disolventes.**

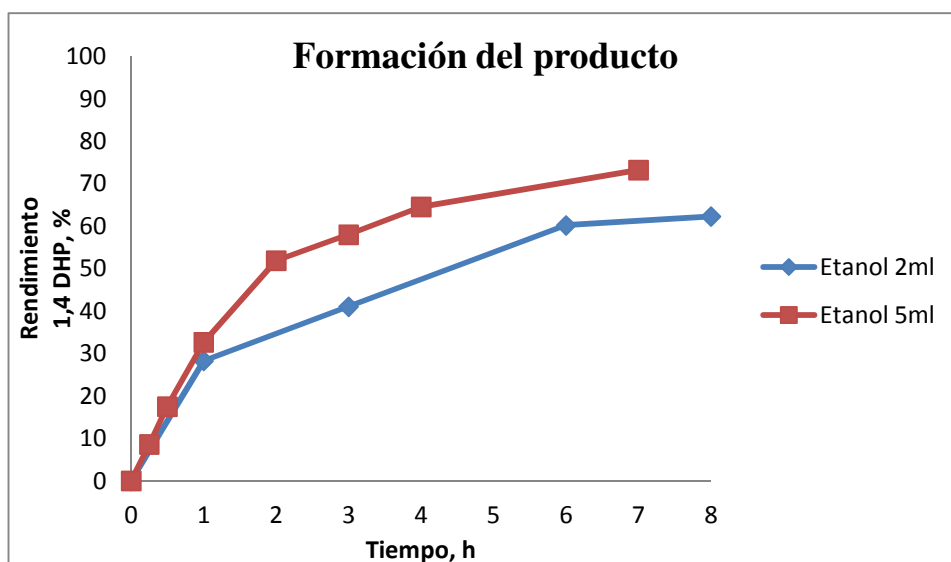
Disolvente	Conversión acetoacetato de etilo (%)	Rendimiento producto 1,4-DHP (%)	Selectividad 1,4-DHP (%)	Tiempo (h)
Etanol	86.3	73.3	84.9	7
Tolueno	57.3	27.3	47.6	7
Acetonitrilo	66.1	28.8	43.5	8

**Condiciones de reacción:** benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador MCM-41 (Si/Al=15) 100 mg; disolvente 5 ml; T = 90 °C; atmósfera de N<sub>2</sub>, tiempo de reacción 8 h.

Los datos presentados en la Tabla 11 demuestran que utilizando un disolvente polar y prático como el etanol se obtienen los mejores resultados en cuanto a la conversión y al rendimiento del producto deseado. Estos resultados se podrían explicar por otra parte, por la diferencia en la solubilidad del acetato de amonio en estos disolventes. El acetato de amonio es muy soluble en etanol, mientras que solo se disuelve parcialmente en acetonitrilo y tolueno. Esta peor solubilidad del acetato de amonio en tolueno y acetonitrilo podría provocar la liberación más lenta de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (fuente de amoniaco) y disminuir la velocidad de formación del 1,4-DHP.

Por otra parte, considerando el mecanismo de reacción que implica la generación de especies cargadas, cabría esperar, que un disolvente polar y prático como el etanol fuera capaz de estabilizar mucho mejor el estado de transición que conduce al producto deseado, lo que conllevaría a un aumento de la velocidad de reacción.

La siguiente etapa fue la optimización de la cantidad de etanol. Por ello, la reacción se llevó a cabo con una menor cantidad de disolvente. Los resultados en cuanto al rendimiento de 1,4-DHP, utilizando diferente cantidad de etanol, se representan en la Figura 21.



**Figura 21.** Evolución del rendimiento de 1,4-DHP en función de la diferente cantidad de disolvente.

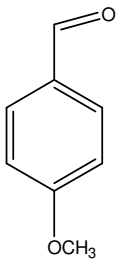
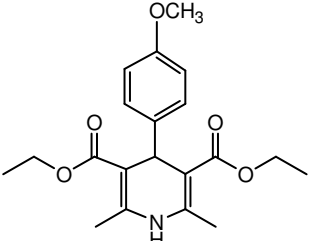
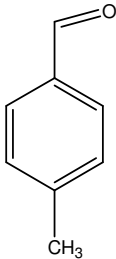
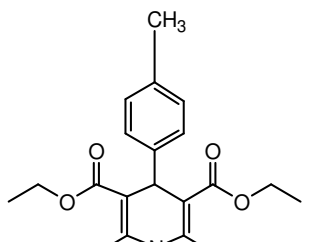
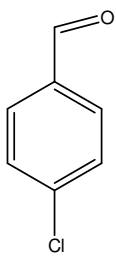
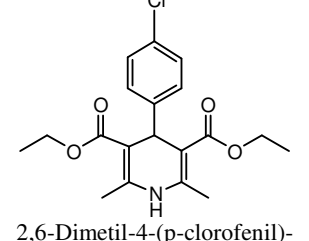
**Condiciones de reacción:** benzaldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador MCM-41 (Si/Al=15) 100 mg; T = 90 °C; atmosfera de N<sub>2</sub>.

Al disminuir la cantidad del disolvente se observa una ligera disminución en el rendimiento final, pero la selectividad al producto deseado se mantiene. Por lo tanto, se puede concluir que reacción se puede llevar a cabo con 60 % menos de etanol que el empleado anteriormente (5 ml).

### 3.5 Síntesis de derivados de 1,4-DHP a partir de aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes.

En la siguiente etapa del trabajo, se llevó a cabo la síntesis de varios derivados de 1,4-DHP a partir de aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes. Los resultados de la reacción se representan en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados de síntesis de 1,4-DHPs utilizando MCM-41 (Si/Al =15) como catalizador.

Aldehído	Conversión aldehído (%)	Producto	Rendimiento 1,4-DHP (%)	Selectividad (%)
	66.9	 2,6-Dimetil-4-(p-metoxifenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina	48.9	73.2
	74.9	 2,6-Dimetil-4-(p-metilfenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina	58.5	78.1
	72.2	 2,6-Dimetil-4-(p-clorofenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina	63.8	88.4

**Condiciones de reacción:** aldehído (1 mmol) 106 mg; acetoacetato de etilo (2 mmol) 260 mg; acetato de amonio (1 mmol) 77 mg; catalizador MCM-41 (Si/Al=15) 100 mg; etanol 5 ml; T = 90 °C; atmósfera de N<sub>2</sub>, tiempo de reacción 8 h.

Como se puede observar en la Tabla 12, el máximo rendimiento de 1,4-DHP se obtiene con 4-clorobenzaldehído que contiene cloro, un grupo desactivante débil. La presencia de un desactivante débil en posición *para* en el anillo aromático hace que el grupo carbonilo sea más susceptible a ser atacado por un nucleófilo. En el caso de metoxibenzaldehído, que contiene el grupo activante fuerte -OCH<sub>3</sub> (dador de electrones) en posición *para*, se produce el efecto contrario, aumentando la carga negativa del carbonilo y haciéndolo menos susceptible para el ataque de un nucleófilo. Por este motivo, con el metoxibenzaldehído se consiguen rendimientos más bajos hacia el producto deseado.

En la Figura 22 se representa la evolución de los productos a partir de varios aldehídos con diferentes sustituyentes.

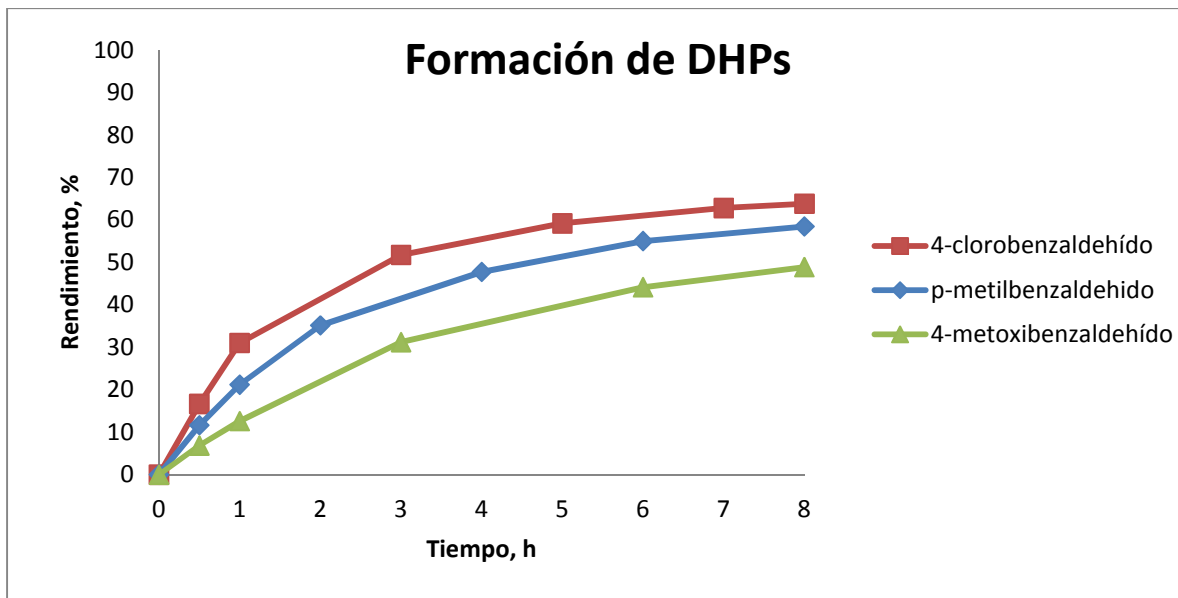


Figura 22. Formación de diferentes 1,4-DHPs.

Analizando la evolución del producto con el tiempo para diferentes aldehídos (Figura 22) se observa la formación más rápida del derivado de 1,4-DHP sintetizado a partir de clorobenzaldehído en comparación con otros aldehídos, tanto a tiempos cortos como a tiempos largos de reacción.

## 4 Conclusiones.

- Se ha demostrado que para la síntesis de 1,4-DHP, los catalizadores heterogéneos como MCM-41, zeolita Beta y la zeolita ITQ-2 son mucho más adecuadas que los catalizadores básicos como el MgO. Este último sufre una rápida desactivación dando lugar a rendimientos mucho más bajos.
- El material mesoporoso MCM-41 ha resultado ser un catalizador óptimo para llevar a cabo la síntesis de 1,4-DHP, lo que resulta de su alta concentración de centros ácidos de fuerza media y baja, además de su estructura mesoporosa.
- El estudio de la influencia de la relación Si/Al de la MCM-41 en la actividad catalítica ha confirmado que el factor más importante que controla la actividad es la presencia de una alta concentración de centros ácidos de fuerza media-baja altamente accesibles.
- El estudio de optimización de temperatura de la reacción mostró que al aumentar la temperatura de 40 °C y 90°C a 120 °C incrementa considerablemente tanto el rendimiento (de 18.9 % a los 40 °C hasta 87.1 % a los 120 °C) como la selectividad hacia al producto deseado.
- Estudiando el efecto de la naturaleza y la cantidad de disolvente, la reacción se ha llevado a cabo en presencia de tolueno, acetonitrilo y etanol. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando etanol como disolvente, lo que se atribuye a la mayor solubilidad del acetato de amonio, así como a la mayor estabilización del estado de transición que conduce al producto.
- La reacción se ha extendido a la síntesis de varios derivados de 1,4-DHP a partir de aldehídos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático. En función de los resultados obtenidos se ha determinado que los grupos electroatrayentes aumentan la reactividad del grupo carbonilo, aumentando así la velocidad de formación del producto, mientras que los grupos activantes tienen el efecto contrario, disminuyendo la reactividad del aldehído.

## 5 Bibliografía.

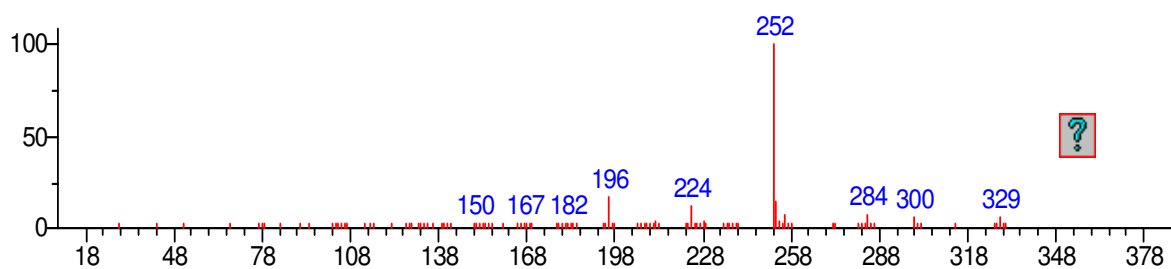
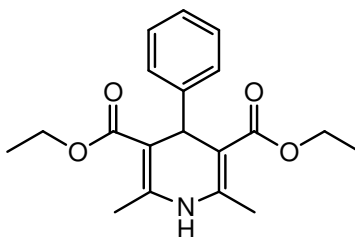
1. P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff. *Accounts of Chemical Research* 35 (2002) 686-694.
2. P.T. Anastas, J.C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press. 1998. New York.
3. P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson. *Applied Catalysis A: General* 221 (2001) 3-13.
4. R.A. Sheldon. *Chem.Ind.* (1992) 906
5. J. García Martínez, J. Pérez Pariente. *Materiales zeolíticos: síntesis, propiedades y aplicaciones*. Universidad de Alicante. Servicio de Publicaciones. 2003.
6. B. Van, E.M. Flanagan, J.C. Jansen, Editors. *Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 58: Introduction to Zeolite Science and Practice*. Elsevier. 1991. 754
7. <http://www.iza-online.org/default.htm>.
8. C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck. *Nature* 359 (1992) 710-712.
9. V.B. Kazanskii. *Accounts of Chemical Research* 24 (1991) 379-383.
10. L.A. Pine, P.J. Maher, W.A. Wachter. *Journal of Catalysis* 85 (1984) 466-476.
11. A. Tavolaro, E. Drioli. *Advanced Materials* 11 (1999) 975-996.
12. P.A. Jacobs, J.A. Martens. *Studies in Surface Science and Catalysis* 58 (1991) 445-496.
13. A. Corma, V. Fornes, J.M. Guil, S. Pergher, T. Maesen, J.G. Buglass. *Microporous and Mesoporous Materials* 38 (2000) 301-309.
14. A. Corma, V. Fornés, J. Martínez-Triguero, S.B. Pergher. *Journal of Catalysis* 186 (1999) 57-63.
15. A. Corma, V. Fornés, J.M. Guil, S. Pergher, T. Maesen, J.G. Buglass. *Microporous and Mesoporous Materials* 38 (2000) 301-309.
16. I. Rodríguez, M.J. Climent, S. Iborra, V. Fornés, A. Corma. *Journal of Catalysis* 192 (2000) 441-447.
17. A. Corma, V. Fornes, F. Rey. *Advanced Materials* 14 (2002) 71-74.
18. A. Corma. *Chemical Reviews* 97 (1997) 2373-2420.
19. M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M.C. Navarro, J. Primo. *Journal of Catalysis* 161 (1996) 783-789.
20. M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, F. Rey. *Journal of Catalysis* 183 (1999) 76-82.
21. A. Corma, M.T. Navarro, L. Nemeth, M. Renz. *Chemical Communications* (2001) 2190-2191.
22. A. Fuerte, M. Iglesias, F. Sánchez, A. Corma. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 211 (2004) 227-235.
23. S. Miyata. *Clays and Clay Minerals* 28 (1980) 50
24. W.T. Reichle. *Journal of Catalysis* 94 (1985) 547-557.
25. A. Corma, V. Fornés, R.M. Martín-Aranda, F. Rey. *Journal of Catalysis* 134 (1992) 58-65.
26. K.K. Rao, M. Gravelle, J.S. Valente, F. Figueras. *Journal of Catalysis* 173 (1998) 115-121.
27. S. Kumbhar, J. Sanchez-Valente, J. Lopez, F. Figueras. *Chemical Communications* (1998) 535-536.
28. U. Pleiss. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 50 (2007) 818-830.
29. G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana. *International Journal of ChemTech Research* 3 (2011) 75-89.
30. J. Marco-Contelles, R. Leon, R. de, A. Guglietta, J. Terencio, M.G. Lopez, A.G. Garcia, M. Villarroya. *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2006) 7607-7610.
31. H.M. Schuller, M. Orloff, G.K. Reznik. *Toxicology in Vitro* 8 (1994) 455-459.
32. Q. Kang, Z.A. Zhao, S.L. You. *Organic Letters* 10 (2008) 2031-2034.

33. M. Rueping, C. Brinkmann, A.P. Antonchick, I. Atodiresei. *Org.Lett.* 12 (2010) 4604-4607.
34. D.K. Yadav, R. Patel, V.P. Srivastava, G. Watal, L.D.S. Yadav. *Chinese Journal of Chemistry* 29 (2011) 118-122.
35. A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni. *Tetrahedron Letters* 50 (2009) 5248-5250.
36. R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy. *Synthesis* 2007 (2007) 2835,2838
37. B. Das, K. Suneel, K. Venkateswarlu, B. Ravikanth. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 56 (2008) 366-368.
38. M. Nikpassand, M. Mamaghani, K. Tabatabaeian. *Molecules (Basel, Switzerland)* 14 (2009) 1468-1474.
39. B.M. Khadilkar, V.G. Gaikar, A.A. Chitnavis. *Tetrahedron Letters* 36 (1995) 8083-8086.
40. S.J. Ji, Z.Q. Jiang, J. Lu, T.P. Loh. *Synlett* 2004 (2004) 0831,0835
41. A.M. Zonouz, N. Sahranavard. *E-Journal of Chemistry* 7 (2010) S372-S376.
42. L.M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J.W. Han, Z.Y. Fan, H. Tian, C.T. Qian. *Tetrahedron* 61 (2005) 1539-1543.
43. C.A. Antonyraj, S. Kannan. *Applied Catalysis A: General* 338 (2008) 121-129.
44. S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller. *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938) 309-319.

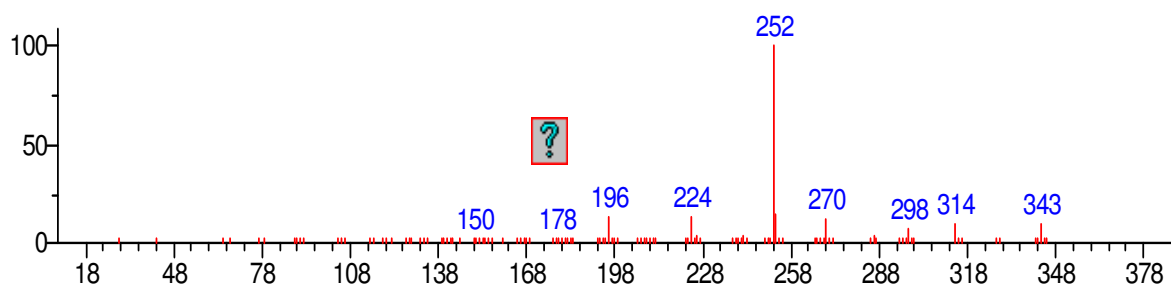
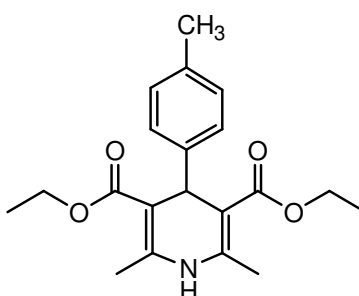


# **ANEXO**

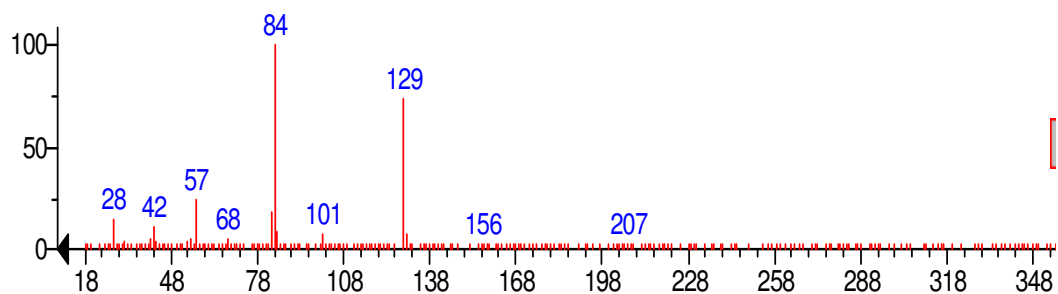
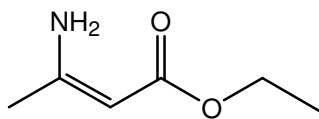
# **ESPECTROS DE MASAS**

**1. 2,6-Dimetil-4-fenil-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina**

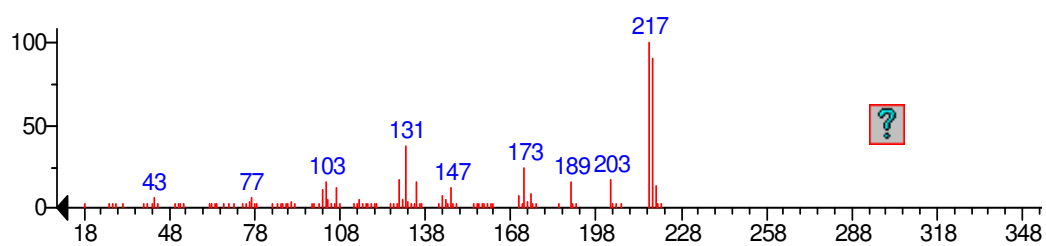
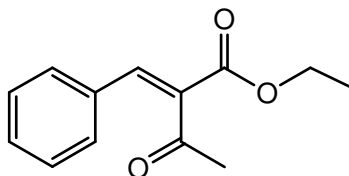
Peso molecular  $\approx 329$  g/mol.

**2. 2,6-Dimetil-4-(p-metilfenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina**

Peso molecular  $\approx 343$  g/mol.

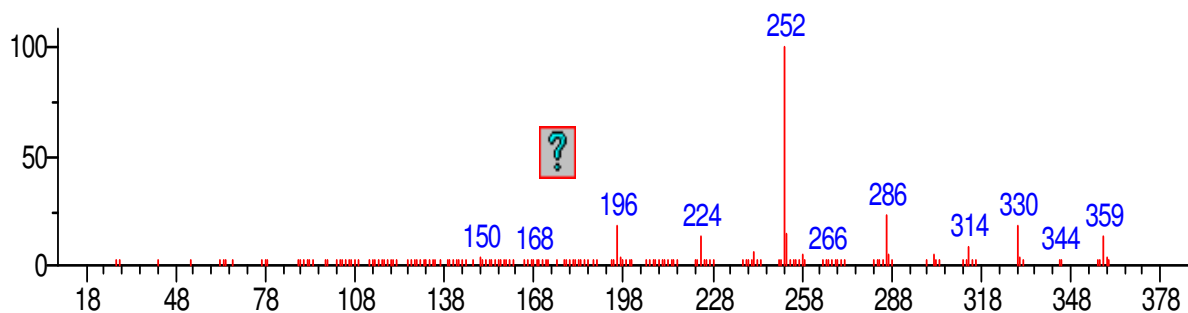
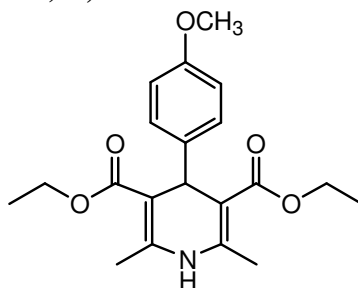
**3. 3-Amino-2-butenolato de etilo**

Peso molecular  $\approx 129$  g/mol.

**4. 2-Benzilideno-2-oxobutanoato de etilo**

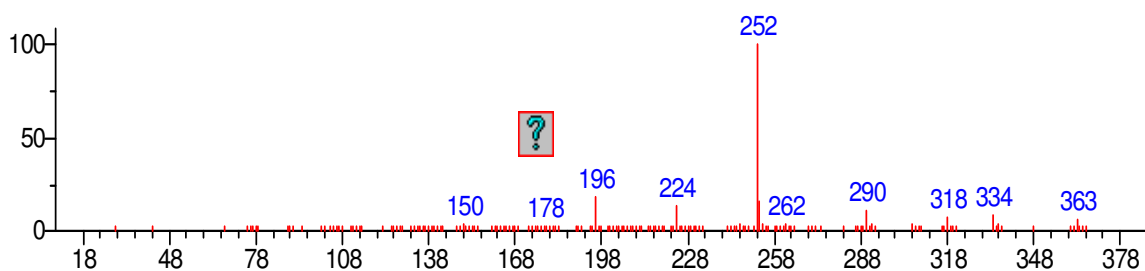
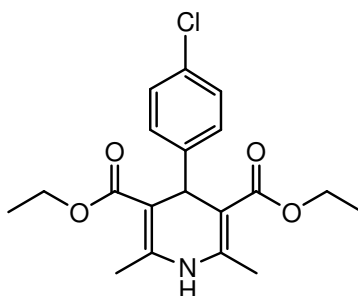
Peso molecular  $\approx 218$  g/mol.

### 5. 2,6-Dimetil-4-(p-metoxifenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina



Peso molecular  $\approx 359$  g/mol.

### 6. 2,6-Dimetil-4-(p-clorofenil)-3,5-dicarboxilato de etilo-1,4-dihidropiridina



Peso molecular  $\approx 363$  g/mol.