



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA

**Síntesis de compuestos
heterocíclicos utilizando
catalizadores heterogéneos
mono y multifuncionales**

TESIS DOCTORAL

Autora

LAURA MARTÍ MONTANER

Dirigida por

MARÍA JOSÉ CLIMENT OLMEDO

SARA IBORRA CHORNET

VALENCIA, JULIO DE 2015

Derechos de autor ©2015 por Laura Martí Montaner. Todos los derechos reservados.

La *Universidad Politécnica de Valencia* (España) podrá distribuir esta tesis, solo para usos no comerciales.

El uso personal de este material esta permitido. Sin embargo, el permiso para reimprimir/republishar este material con fines publicitarios o promocionales o para la creación de nuevos trabajos colectivos para la reventa o redistribución a servidores o listas, la reutilización de cualquiera de los componentes con derechos de autor de esta obra en otros trabajos se debe obtener de su autor.

Los derechos de autor y todos los derechos pertenecen al autor.

Esta tesis ha sido escrita usando L^AT_EX.

Agradecimientos

Al profesor Avelino Corma y al CSIC por haberme concedido la maravillosa experiencia de realizar la Tesis Doctoral, en el que durante estos años, ha sido mi casa, el Instituto de Tecnología Química.

A mis directoras de Tesis, Sara Iborra y Maria José Climent, porque gracias a su experiencia y conocimientos todo ha llegado a tener sentido.

A mis compañeros de laboratorio. ¿Qué decir? No podría haberme tocado mayor lotería que compartir mi día a día con vosotros. Desde que entré siendo “la xiqueta” hemos vivido tantos momentos de risas, confianzas y charlas. Gracias a vuestra visión Pablo y Carmen siempre habéis sabido aconsejarme lo mejor. ¡Cuanto hemos cambiado! Y por supuesto para bien. Gracias a Raquel Montón por sus siempre entretenidas visitas.

Gracias a la meua xiqueta, a esa eterna sonrisa que muestras en tu cara que ilumina a los demás. Sí, a ti Saray, por compartir todos y cada uno de mis días. Sin ti, la Tesis y la vida, no hubiese sido lo mismo, por nuestra banda sonora del doctorado, por nuestras frases, por ser mi hombro y mi abrazo.

Gracias a mi compañera y amiga, Sara Sendín, porque cuando a penas nos conocíamos endulzabas mis tardes de paseo. Por tenderme una mano que nunca has soltado. Por tus buenas palabras, por tus ánimos, por nuestras confesiones en las tardes del laboratorio. Porque, aunque ahora estés lejos, siempre te siento en mi corazón.

A mis queridos vecinos del laboratorio, al cual siempre daba gusto entrar por el buen “rollo” que se respiraba allí, gracias Javi, Juan, Víctor y Fran, y a la reina de estos caballeros, Victoria, que siempre me ha mostrado su apoyo incondicional y su gran bondad.

A mi Karitina, gracias por tu compañía, por tus consejos, por nuestras

risas y aguantarme cuando las cosas no salían como quería.

A Amparo, Sergio, Nastia, Susana, Marvin, José Miguel que aun estando en la otra ala, siempre os habéis mostrado amables y accesibles para todo. A Borja y Lina por su paciencia cuando mis muestras colapsaban el cromatograma. A Paula, Judit, Guillermo, Alexandra Velty y Abde. A Eva López y Isabel Millet porque siempre en nuestros encuentros por los pasillos me mostrabais una sonrisa.

A los de la planta de arriba, a Amada, Cristina, Elena, Belén, Chelo, Alejandro Prieto y Chema por ser tan encantadores.

A Gaona por sus innumerables consejos, reactores y por nuestras confianzas en los pasillos.

A los teóricos, por acogerme tan bien en estos últimos meses de largos silencios frente a los ordenadores, y nuestros amenos cafés.

A todos y cada uno de los que mediante vuestro trabajo y medidas habéis colaborado en esta Tesis, a Fani y M. Jesús, a Rosa, Maribel, Estrella, José Miguel, Miguel y Jesús. Al personal de administración y a Maria Jesús la bibliotecaria. Y como no, a los chicos de taller, Álvaro, Óscar y Rafa.

A los del servicio de Microscopía Electrónica, Manolo, Merche, y Ximo.

A Xavi, por siempre querer que vea lo que tu ves en mi y por tu APOYO con mayúsculas. A Victoria Vargas, por velar por mí sea donde fuere que estuvieses, por ser mi remanso de paz.

A las personas que a lo largo de los años han estado en mi vida de una manera u otra, y ahora siguen su camino, porque me habéis hecho lo que soy ahora.

A mi pequeño, por mostrarme que la vida puede verse con otros ojos, sin esquemas ni planes. Por los buenos momentos que me das y las experiencias compartidas. Por enseñarme que si se quiere se puede, que solo es necesario soñarlo. Por ser mi “y si”. Por ser el sol que me ilumina cuando la oscuridad ciega mis ojos.

A mi FAMILIA, por apoyarme en este sueño, que aun sin entenderlo no dudasteis nunca en acompañarme en el camino, no siendo siempre fácil.

A mi madre, por enseñarme los valores que me definen, porque sin ti no seria como soy. Por ser mi espejo.

A mis hermanas, porque a través de vuestros ojos me mostrabais la mejor

parte de mí.

A mis sobrin@s, por arrancarme siempre una sonrisa, aun cuando vuestros llantos, riñas y juegos irrumpiesen mis horas de estudio.

A mi tío Julín, por siempre preocuparte por mí como si fuese tu hija.

A mi padre, porque con tu ausencia, me has demostrado todo lo que soy capaz de hacer por mí misma. Gracias por ser la estrella que ilumina mi cielo cada noche.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Química Verde	1
1.2. Química Sostenible	5
1.3. Catálisis	5
1.3.1. Clasificación de la Catálisis	7
1.4. Factor E, factor medioambiental (EQ) y Economía atómica	7
1.5. Catálisis heterogénea en Química Fina	9
1.6. Reacciones multietapa: definición y aplicación	10
1.7. Zeolitas	15
1.7.1. Naturaleza de los centros ácidos	18
1.7.2. Zeolitas con propiedades básicas	20
1.7.3. Aplicaciones de las zeolitas	20
1.7.4. Zeolita Y	21
1.7.5. Zeolita Beta	22
1.7.6. Problemas difusionales en las zeolitas	23
1.8. Materiales mesoporosos	24
1.8.1. Aluminosilicato mesoporoso MCM-41	24
1.9. Zeolitas deslaminadas	26
1.9.1. Zeolita ITQ-2	26
1.10. Catalizadores sólidos básicos	27
1.10.1. MgO	29
1.10.2. Hidrotalcitas	31
1.11. Catalizadores metálicos	33
1.11.1. Nanopartículas metálicas soportadas	33
1.11.2. Interacciones óxido-metal	35

1.11.3. Hidrogenaciones quimiosselectivas de grupos nitro a amino	36
1.12. Importancia de los compuestos heterocíclicos	37
2. Objetivos	47
3. Síntesis selectiva de 2'-aminochalconas	49
3.1. Introducción	49
3.2. Reacción de condensación de Claisen-Schmidt	53
3.3. Reducción de 2'-nitrochalcona utilizando metales soportados . .	61
3.3.1. Estudio de la reusabilidad del catalizador metálico Pt-TiO ₂	69
3.3.2. Estudio de la relación Sustrato/Pt en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona	70
3.3.3. Síntesis de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa	71
3.3.4. Estabilidad y reuso del catalizador bifuncional	76
3.3.5. Síntesis de 2'-aminochalconas sustituidas en un proceso multietapa	77
3.4. Conclusiones	80
3.5. Sección Experimental	81
3.5.1. Reactivos	81
3.5.2. Preparación y daracterización de catalizadores	81
3.5.3. Procedimiento de reacción	83
3.6. Anexo Figuras	89
4. Síntesis de 2-Aril-2,3-dihidroquinolinonas	103
4.1. Introducción	103
4.2. Influencia de la estructura del catalizador	105
4.3. Actividad catalítica de la MCM-41 en la ciclación	113
4.4. Actividad de catalizadores con centros ácidos de Lewis en la ciclación	116
4.5. Actividad de catalizadores sólidos básicos en la ciclación	117
4.6. Influencia del disolvente	118
4.7. Estudio cinético de la ciclación aza-Michael	122

4.8. Estudio del reuso del catalizador	125
4.9. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas sustituidas	126
4.10. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas en one pot	127
4.11. Conclusiones	130
4.12. Sección experimental	131
4.12.1. Reactivos	131
4.12.2. Preparación y caracterización de catalizadores	131
4.12.3. Procedimiento de reacción	132
5. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas	139
5.1. Introducción	139
5.2. Estudio de la ciclocondensación de chalcona y 2-aminotiofenol	144
5.2.1. Reusabilidad del catalizador	150
5.2.2. Influencia de la temperatura de reacción	151
5.2.3. Estudio del mecanismo de reacción	152
5.2.4. Estudio de la ciclocondensación utilizando catalizadores básicos	156
5.3. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas sustituidas	156
5.3.1. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina mediante un proceso multietapa	157
5.4. Síntesis de benzotiacepinas en un proceso en continuo	159
5.5. Conclusiones	162
5.6. Sección Experimental	163
5.6.1. Preparación y caracterización de catalizadores	163
5.6.2. Procedimiento de reacción	163
6. Síntesis de 2,1-benzoisoxazoles	171
6.1. Introducción	171
6.2. Estudio de la heterociclación reductiva	174
6.2.1. Influencia del tamaño del cristal en los catalizadores Pt/MgO	180
6.2.2. Influencia de la temperatura de reacción	188
6.2.3. Influencia de la naturaleza del metal soportado sobre MgO	189
6.2.4. Influencia de otras variables sobre la actividad	189
6.2.5. Reusabilidad del catalizador	191

6.2.6. Síntesis de 2,1-benzisoxazoles sustituidos	194
6.3. Conclusiones	196
6.4. Sección Experimental	197
6.4.1. Reactivos	197
6.4.2. Preparación y caracterización de catalizadores	197
6.4.3. Procedimiento de reacción	198
6.5. Anexo Figuras	201
7. Sección experimental	215
7.1. Técnicas de caracterización	215
7.1.1. Difracción de rayos X (DRX)	215
7.1.2. Microscopía electrónica de transmisión (TEM)	217
7.1.3. Análisis textural	218
7.1.4. Análisis químico, absorción atómica	219
7.1.5. Análisis término gravimétrico	219
7.2. Análisis e identificación de productos de reacción	220
7.2.1. Cromatografía de Gases (CG)	220
7.2.2. Espectrometría de gases masas	222
7.2.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)	222
7.2.4. Espectroscopía infrarroja	224
7.2.5. Espectroscopía FTIR de adsorción de CO	226
7.2.6. Medidas calorimétricas	227
7.3. Reactividad catalítica	227
7.3.1. Cuantificación mediante cromatografía	227
7.3.2. Actividad catalítica	228
7.3.3. Procedimientos generales	229
8. Conclusiones	233
9. Anexo	237
10. Resumen	287

Capítulo 1

Introducción

1.1. Química Verde

Durante la década de los ochenta, la industria química empezó a ser consciente de que su reputación medioambiental estaba gravemente perjudicada y que debía cambiar los procesos y/o solucionar los problemas causados. Por eso, durante los noventa se introdujo el concepto de Química Verde (Estados Unidos) como una nueva filosofía en investigación química e ingeniería para favorecer el diseño de procesos y productos que minimicen el uso y la generación de sustancias peligrosas. Este término, utilizado por primera vez en 1991 por Anastas y Warner fue definido de la siguiente forma [1]:

La **Química Verde** es la utilización de los principios establecidos que reduce o elimina el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicación de productos químicos.

Las principales áreas de aplicación de la Química Verde se resumen en la Figura 1.1.

Mediante la introducción de 12 principios, Anastas y Warner establecieron lo que la Química Verde significa en la práctica.



Figura 1.1: Áreas de la Química Verde

Los 12 principios de la Química Verde

1. **PREVENCIÓN DE LOS RESIDUOS:** Prevenir los residuos desde el principio es mejor que tratarlos o eliminarlos a *posteriori*.
2. **ECONOMIA ATÓMICA:** Diseño de métodos sintéticos que maximicen la incorporación de todos los átomos de los materiales de partida en el producto final, minimizando la formación de subproductos.
3. **SÍNTESIS MÁS SEGURAS:** Diseño de métodos sintéticos que minimicen el uso y generación de sustancias tóxicas.
4. **PRODUCTOS MENOS TÓXICOS:** Minimización tanto en el uso de reactivos químicos tóxicos como en la generación de productos de elevada toxicidad.
5. **EVITAR EL USO DE SUSTANCIAS AUXILIARIES:** Minimizar el uso de disolventes y otras sustancias auxiliares, y que sean lo más inocuas posible.
6. **EFICIENCIA ENERGÉTICA:** Minimizar la energía utilizada en procesos químicos, y si es posible, realizarlos a temperatura ambiente y presión atmosférica.

7. MATERIAS PRIMAS RENOVABLES: Uso de biomasa y otras materias primas renovables siempre que sea posible.
8. REDUCCIÓN DE LAS ETAPAS DE DERIVACIÓN: Minimizar el uso de grupos protectores y otras modificaciones temporales de intermedios.
9. CATÁLISIS: Preferentemente la utilización de sistemas catalíticos, tan selectivos como sea posible, frente a catalizadores en cantidades estequiométricas.
10. DEGRADABILIDAD: Diseño de productos químicos para su disponibilidad eventual, de modo que puedan ser destruidos posteriormente en compuestos no nocivos, que no persistan en el medio ambiente.
11. PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN: Desarrollo de métodos de monitorización y control de procesos químicos que permitan evaluar en tiempo real la formación de sustancias preligrosas.
12. PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES: Elección de procesos y prácticas que minimicen la posibilidad de accidentes químicos, incluyendo derrames, explosiones y fuegos.

De modo que, el principal objetivo de la Química Verde es la concienciación, a través del rediseño de los fundamentos de los procesos químicos, para la mejora de la Industria Química (Figura 1.2).

Por tanto, y de acuerdo con lo descrito anteriormente, esto puede resumirse en el denominado principio de las cuatro *erres*: reducir, reutilizar, reciclar y rediseñar. Este, aunque inicialmente se introdujo en el marco de la industria, puede y debe aplicarse a nuestras actuaciones individuales.

En concreto, este principio de las cuatro *erres* procura básicamente conseguir:

1. Reducir el consumo. No solo en la reducción de energía, materias primas, etapas en un proceso, etc. sino también en la de residuos, especialmente los contaminantes, dañinos y peligrosos.

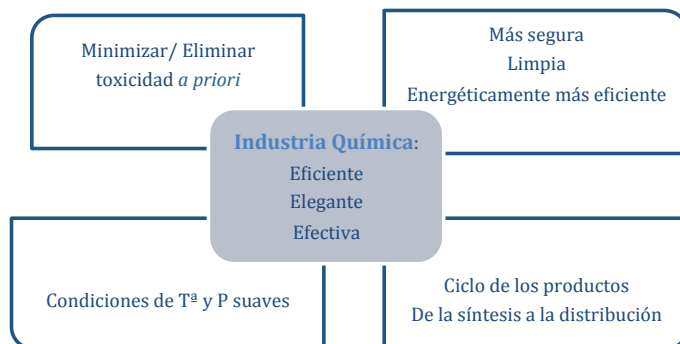


Figura 1.2: Fundamentos para la mejora de la Industria Química

2. Reutilizar materias primas. Es decir, emplear subproductos como materias primas en otros procesos. Ejemplo de ello es el caso del glicerol, para el cual se están buscando nuevos usos, ya que se trata de un excedente de la síntesis de biodiesel a partir de biomasa (triglicéridos).
3. Reciclar. Tanto la industria, como los organismos gubernamentales deben reciclar si se quiere que, con posterioridad y mediante el empleo de tecnologías respetuosas con el medio ambiente, se dé un nuevo uso de los materiales desechados.
4. Rediseñar nuevos procesos que hagan la obtención de productos inofensivos más fácil y más rentable. Esto ya es una realidad en un buen número de procesos industriales, aunque quedan muchos por modificar y/o mejorar.

De modo que, conviene tener en cuenta que, aunque la Química Verde está dirigida inicialmente a modificar conductas en la Industria Química y en los químicos e investigadores, lo ideal es que algunos de sus supuestos básicos se incorporen al resto de la sociedad, dando respuesta a las demandas de esta. La Química Verde se implementará a la Industria si somos capaces de proponer procesos competitivos, que empleen materias primas respetuosas con el medio ambiente.

Por último, cabe destacar que un factor clave en el desarrollo de la Química Verde es la presión social y la corresponsabilidad de los gobiernos y los diver-

Los sectores gubernamentales. En este sentido, la creación de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA), supuso un ejemplo a seguir e imitar para otros países.

1.2. Química Sostenible

Aproximadamente hace una década, Hutzinger [2] remarcó que el significado de Química Verde y Química Sostenible, eran diferentes. La Química Sostenible es el mantenimiento y continuación del desarrollo ecológico, mientras que la Química Verde se centra en el diseño, manufactura y uso de los productos químicos y de los procesos que tienen poco o ningún potencial de contaminación o riesgo medioambiental, y son factibles tanto económicamente como tecnológicamente. De modo que, la Química Sostenible propone una visión integrada donde la Química, la Sostenibilidad y la Innovación son los componentes clave en el futuro de la sociedad. Estos conceptos son una parte integral de la estrategia para empresas futuras.

1.3. Catálisis

Uno de los pilares básicos para el desarrollo de procesos químicos sostenibles es la Catálisis, como enuncia el noveno principio de la Química Verde, donde se indica que es preferible el empleo de catalizadores al uso de reactivos estequiométricos. Pero este concepto no es actual, sino que es la base de nuestra forma de vida, ya que las enzimas, polipéptidos de gran tamaño, son los catalizadores responsables de que las reacciones químicas que ocurren en los seres vivos se produzcan de forma selectiva y eficaz.

La catálisis es el proceso en el cual, mediante la participación de una sustancia llamada catalizador, se produce un aumento o disminución de la velocidad de una reacción química. Las características de una reacción catalizada son las siguientes:

El catalizador ofrece un camino alternativo para la reacción, más complejo pero energéticamente más favorable. La energía de activación es menor que la del proceso no catalizado. El cambio en

la Energía libre para la reacción catalítica es el mismo que para la reacción no catalizada. Y por último el catalizador acelera tanto la reacción directa como la indirecta de reactivos a productos.

Además, los catalizadores deberán ser muy selectivos, favoreciendo una ruta sintética sobre otras posibles y/o facilitando la transformación de un reactivo sobre otros. En general, un catalizador hará que el proceso sea menos costoso y tenga un menor impacto medioambiental.

Cabe destacar que el catalizador ideal es aquel que no cambia con la reacción, aunque generalmente pueden sufrir pequeños cambios reversibles o irreversibles, como su envenenamiento. Por tanto, además de la actividad y selectividad, un factor clave en la viabilidad del proceso catalítico será la estabilidad o vida del catalizador, debiendo tener en cuenta su regeneración en la evaluación del proceso.

El ser humano ha sido capaz de desarrollar materiales con efectos catalíticos, en aplicaciones tan variadas como la obtención de combustibles, energía, plásticos, pinturas, fibras, eliminación de agentes contaminantes, etc. En esta sociedad industrial sostenible, la catálisis cumple un objetivo doble: protección medioambiental y beneficio económico, puesto que se disminuyen los requerimientos energéticos, usando mejor los recursos naturales, se reducen los subproductos formados y se eliminan los vertidos contaminantes [1].

La incorporación de la catálisis ha facilitado el desarrollo de la química y el bienestar de la humanidad, gracias a los estudios básicos y al desarrollo de nuevos catalizadores eficaces realizados a lo largo del siglo XX. Esto ha servido para optimizar la obtención de los productos ya conocidos anteriormente, desarrollando nuevos métodos de síntesis y/o creando nuevos productos químicos que han permitido la aparición de procesos más limpios y más sostenibles. Estos procesos catalíticos se han hecho esenciales hoy en día, representando más de un 90 % de toda la industria química [3]. Así, un ejemplo de ello son los procesos catalizados por las zeolitas, como el craqueo de petróleo, que han permitido la sustitución de ácidos o bases inorgánicos muy contaminantes, corrosivos y que requieren métodos caros para su posterior eliminación.

1.3.1. Clasificación de la Catálisis

Los procesos catalíticos se pueden clasificar teniendo en cuenta el medio en el que se encuentra el catalizador en:

- homogéneos (misma fase que el sustrato),
- heterogéneos (distinta fase al medio de reacción) y recientemente
- homogéneos heterogeneizados, catalizadores homogéneos sobre soportes sólidos que facilitan la separación del catalizador de los productos de reacción.

Aunque en general, la actividad con catalizadores homogéneos es mayor que con heterogéneos, la catálisis heterogénea proporciona una serie de ventajas adicionales por su fácil separación, recuperación y menor producción de residuos. En la Tabla 1.1 se presentan las principales características de la catálisis heterogénea y homogénea.

Catalizadores Heterogéneos	Catalizadores Homogéneos
Menor actividad	Alta interacción con reactivos
Fácil separación y recuperación del catalizador	Mayor coste de separación
Mayor estabilidad	Tratamiento de subproductos
Mayor coste inicial	Mayor coste final
Menos conocidos a nivel molecular	Mayor conocimiento a nivel molecular
Procesos en continuo	

Tabla 1.1: Principales características de los catalizadores heterogéneos y homogéneos.

1.4. Factor E, factor medioambiental (EQ) y Economía atómica

En relación con la generación de residuos de un proceso, Sheldon introdujo el concepto de Factor E [4], el cual es un índice que indica la cantidad de residuos formados en un proceso (disolventes, ácidos y bases, aditivos, etc.) por Kg de producto deseado:

$$E = \frac{Kg_{residuos}}{Kg_{producto}} \quad (1.1)$$

Las diferentes áreas de la Industria Química se pueden clasificar según su valor del Factor E (Tabla 1.2).

Industria	Volumen de producción (Toneladas)	Factor E
Petroquímica	10^6 - 10^8	0.1
Productos a gran escala	10^4 - 10^6	1-5
Química Fina	10^2 - 10^4	5-50
Farmacéutica	10 - 10^3	25-100

Tabla 1.2: Clasificación de la Industria Química según el valor del factor E.

Como puede observarse, los sectores de la Química Fina y de productos farmacéuticos producen la mayor cantidad de residuos por unidad de producto fabricado, mientras que el sector del petróleo tiene una tasa de formación de residuos mucho más baja.

Sin embargo, los valores del Factor E podrían cambiar significativamente si se modificaran los criterios de optimización, teniendo en cuenta valores en los que también se apreciaran aspectos tales como el impacto ambiental de dichos residuos, la eliminación de residuos o el empleo de productos tóxicos y/o peligrosos. Con este fin, normalmente se utiliza un factor medioambiental denominado EQ [5].

$$EQ = \frac{Kg_{residuo}}{Kg_{producto}} \cdot Q \quad (1.2)$$

En la ecuación 1.2 vemos que este parámetro es el factor E multiplicado por un valor arbitrario Q que gradúa la agresividad hacia el medioambiente del compuesto químico.

En este siglo, la síntesis orgánica se dirige, cada vez más, hacia la economía sintética, la cual incluye, pero no limita, la economía atómica y la economía en el número de etapas. La economía sintética provee de importantes herramientas conceptuales para el diseño y planificación de los procesos orientados hacia la síntesis. Es fundamental minimizar el número de pasos sintéticos así como el uso de átomos no implicados en la reacción para alcanzar la eficiencia global del proceso. El concepto de Economía atómica o ahorro atómico [4], ofrece una idea cuantitativa respecto a la cantidad de átomos introducidos

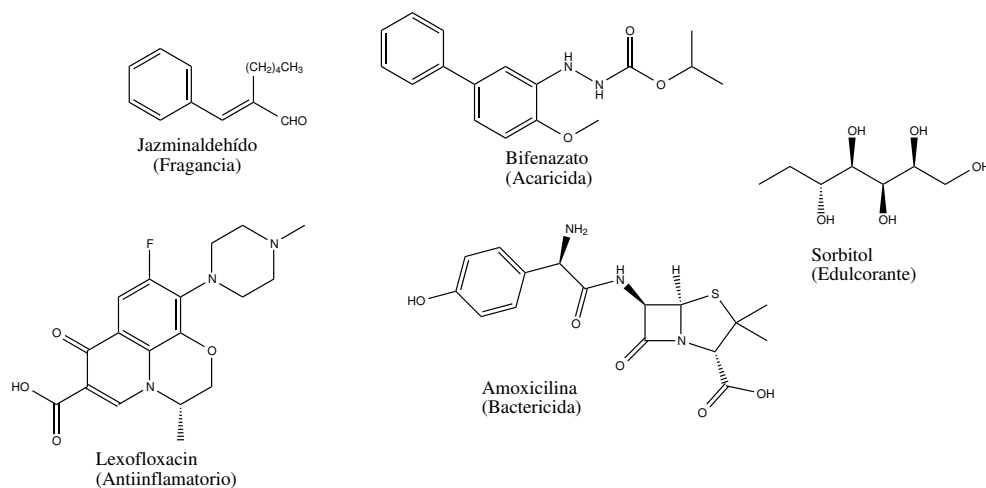
como reactivos que realmente son utilizados en la reacción química.

Por tanto, la incorporación de estos conceptos debería favorecer no solo una mejora para el medio ambiente, sino también un ahorro para las industrias químicas, al reducir los procesos de eliminación de residuos y la cantidad de energía utilizada. A ello, ha contribuido de manera importante, el desarrollo de leyes más restrictivas, haciendo que ciertos sectores industriales tengan que adoptar nuevas políticas en su gestión.

1.5. Catálisis heterogénea en Química Fina

La Química Fina se define como una parte de la Química dirigida hacia la obtención de productos con volúmenes de producción limitados y con un alto valor añadido, debido a su gran complejidad estructural y a los procesos sintéticos que los originan [6, 7].

Además, los productos de Química Fina se diferencian de los productos a gran escala en el nivel de producción, en el tiempo de vida medio en el mercado, en el coste de la investigación y en el desarrollo de los mismos.



Esquema 1.1: Productos de Química Fina

En el Esquema 1.1 se representan algunos ejemplos de compuestos de Química Fina. En general, estos cumplen las siguientes características:

- Deben ser sustancias muy puras: producidas comercialmente para aplicaciones altamente especializadas.
- Complejas: lo que guarda una estrecha relación con su estructura química, ya que contienen diversos grupos funcionales, heteroátomos, etc.
- En la mayoría de los casos, su síntesis implica etapas estequiométricas y muy contaminantes.

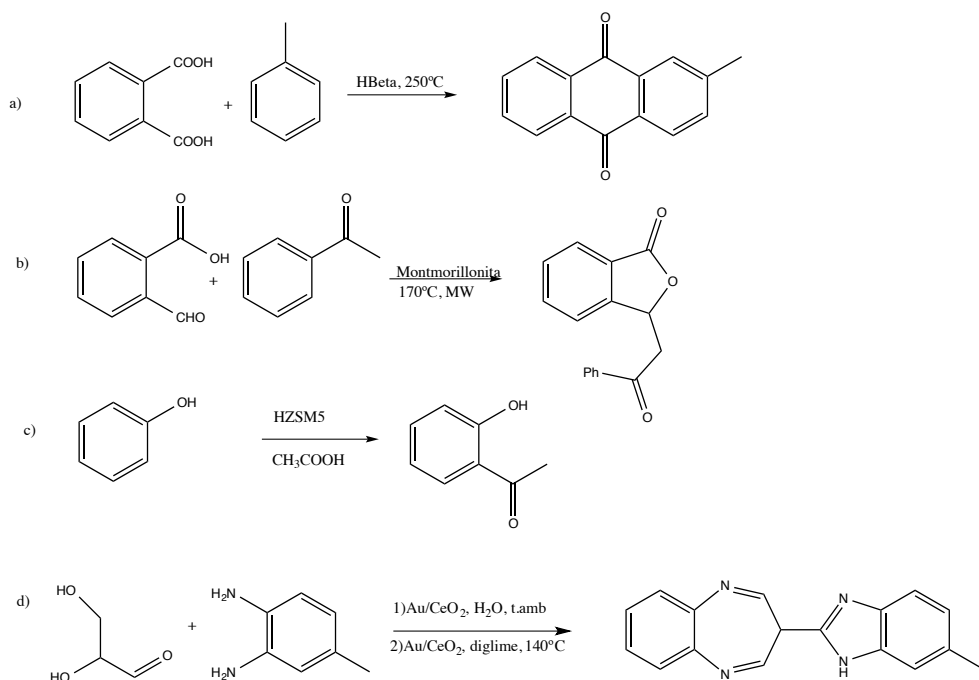
Una posible alternativa para solucionar el último punto pasa por el uso de procesos enzimáticos, catálisis homogénea o heterogénea.

Incluso considerando su baja producción, la Química Fina presenta alta flexibilidad y disponibilidad para la innovación, suponiendo un prometedor campo de investigación para el diseño y desarrollo de procesos químicos respetuosos desde el punto de vista medioambiental. Por eso, actualmente existe un gran interés en la utilización de catalizadores heterogéneos en la síntesis de productos de Química Fina. En el Esquema 1.2 (a) [8], b) [9], c) [10], d) [11]) se muestran algunos ejemplos de reacciones de Química Fina catalizadas con sólidos heterogéneos.

Cabe destacar que la intensificación de los procesos en la síntesis de productos de Química Fina mediante el uso de procesos multietapa con catalizadores sólidos bifuncionales permite disminuir el factor E en, al menos, un orden de magnitud [12].

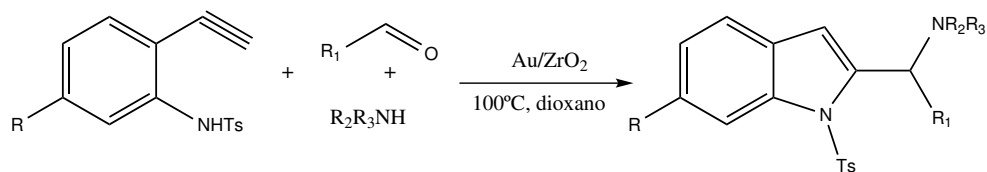
1.6. Reacciones multietapa: definición y aplicación

A medida que la complejidad molecular crece, el número de transformaciones químicas aumenta en paralelo, lo que supone una alta demanda en términos de tiempo y recursos. La pérdida de materia después de cada etapa de purificación aumenta drásticamente, al mismo tiempo que la eficiencia global del proceso disminuye de manera importante. Esto hace que, la conversión de estas transformaciones en procesos prácticos y eficientes sea un gran reto para los químicos sintéticos [13]. Así, la combinación de varias etapas de síntesis en un único reactor, es un medio poderoso para mejorar la eficiencia sintética [14], de manera que el uso de protocolos “one pot” se ha visto incrementado significativamente en las últimas décadas [15, 16]. Recientemente,



Esquema 1.2: Algunas reacciones utilizando catalizadores heterogéneos para la obtención de productos de Química Fina.

se han desarrollado gran variedad de sistemas catalíticos multifuncionales que pueden reducir el número de etapas sintéticas mediante la transformación de procesos catalíticos secuenciales en operaciones sintéticas únicas, como es el caso de las reacciones de acoplamiento de tipo A^3 (Esquema 1.3) [17].



Esquema 1.3: Ejemplo de reacción de acoplamiento de tres componentes.

Estos procesos multietapa o “one pot” permiten realizar varias etapas de una ruta sintética en un único reactor o recipiente sin la necesidad de realizar procesos de purificación entre etapas, evitando así la generación de residuos y

el consiguiente ahorro energético, dando lugar tanto a un beneficio medioambiental como económico.

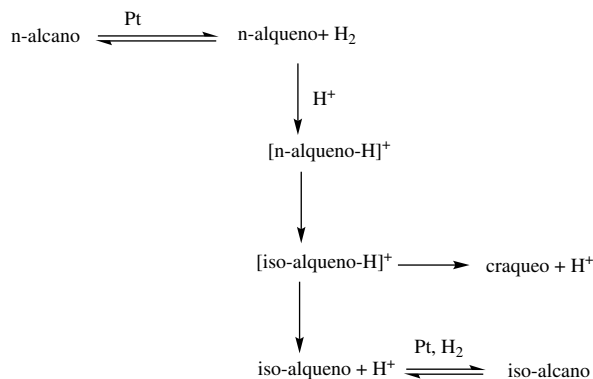
A pesar de las ventajas que presentan este tipo de procesos, las reacciones catalíticas en “one pot” no están siendo todavía de aplicación general. Una de las razones principales es que, el control de éstas, es bastante difícil porque a diferencia de los biocatalizadores, las interacciones que surgen entre los diferentes centros activos y los compuestos implicados en la secuencia sintética global pueden causar la desactivación del catalizador. De hecho, un centro activo puede no ser compatible con materias residuales, sustratos, intermedios, disolventes y/o aditivos que coexisten procedentes de etapas anteriores. Esto implica que en la práctica se deben encontrar las condiciones de reacción compatibles como temperatura, disolvente y presión. Por lo que el primer paso en el diseño de un proceso catalítico multietapa es realizar un estudio termodinámico para establecer la compatibilidad de las diferentes reacciones. Por otra parte, en las reacciones multietapa es necesario encontrar una ventana operacional común para conectar cada reacción individual en un proceso global, teniendo en cuenta que, las dificultades se incrementarán a medida que aumenta el número de etapas catalíticas combinadas.

Una forma de abordar el problema es la preparación de catalizadores sólidos multifuncionales en los cuales una serie de centros activos aislados y bien optimizados inmovilizados sobre un soporte son capaces de catalizar las diferentes etapas de reacción. Por ejemplo, si consideramos un catalizador bifuncional, este puede ser diseñado de modo que, las dos funciones catalíticas diferentes, por ejemplo ácida y básica, actúen de manera cooperativa en el estado de transición, o cada una catalice una etapa diferente en el proceso catalítico multietapa.

Resulta evidente que el diseño del catalizador sólido multifuncional ideal, debería implicar la generación de centros activos sobre un único soporte. Sin embargo, el procedimiento de síntesis de materiales para alcanzar este objetivo puede ser, muchas veces, complejo y en algunos casos se puede recurrir al uso de catalizadores constituidos por mezclas físicas de sólidos que contienen diferentes centros activos necesarios para la reacción multietapa.

Un ejemplo bien establecido de catalizador bifuncional (ácido-metal) son los catalizadores sólidos de hidrocraqueo utilizados en la hidroisomerización de

alcanos que están constituidos por una función metálica (Pt) sobre un soporte ácido, como sílica o zeolitas (Esquema 1.4) [18].



Esquema 1.4: Diferentes etapas de reacción en la hidro-isomerización de n-alcanos.

Aunque la metodología “one pot” presenta aspectos muy prometedores, a efectos prácticos está pobremente explotada, seguramente debido a que no hay unas reglas definitivas para anticipar las interacciones e incompatibilidades entre los componentes implicados en cada etapa de reacción. Por lo que futuros desarrollos en este campo requerirán, no solo de un diseño sistemático sino también, de mayor conocimiento de las características físico-químicas del catalizador y de los mecanismos de reacción [19].

Debido al gran interés que ha suscitado este tipo de procesos hay diversidad de reacciones descritas en la bibliografía que, aunque pareciendo intercambiables, no lo son. Estos son, reacciones en tándem, dominó, multicomponentes y cascada. De modo que con la intención de aclarar el estado actual en este campo, Fogg y dos Santos [20] propusieron la clasificación de estos procesos, basándose en el número de catalizadores y el mecanismo del mismo.

1. Reacción dominó: Tietze [21] la define como un proceso en el cual tienen lugar dos o más procesos de formación de enlaces bajo las mismas condiciones de reacción, sin aislamiento de intermedios ni adición de reactivos, y en la cual, la siguiente reacción está basada en la funcionalidad formada en la etapa anterior. Faber [22] añade a esto, que el proceso secuencial no es fácilmente interceptado, esto es, que los intermedios no son general-

mente aislables. Fogg y dos Santos adoptan este concepto estableciendo además, que en la catálisis dominó, las múltiples transformaciones están afectadas por un único mecanismo catalítico.

2. Reacciones en tándem: Este término se reserva para describir catalizadores acoplados, en los cuales, las transformaciones secuenciales del sustrato ocurren mediante dos o más procesos mecanísticamente distintos. Existen dos significados aceptados para la palabra tándem que son: a) un conjunto de dos mecanismos trabajando en cooperación y b) uno detrás del otro [23].

3. Reacción multicomponente: Hesse [24] la define como aquellas reacciones en las que interviene una mezcla de dos o más catalizadores monofuncionales y en las que se dan una secuencia de varias etapas, tanto reversibles como irreversibles, donde la manera más simple de llevarlas a cabo es en etapas consecutivas en el mismo recipiente y bajo las mismas condiciones de reacción. El término multicomponente se utiliza ampliamente para sistemas catalíticos que contienen, además de una especie catalíticamente activa, aditivos estequiométricos que regulan las propiedades catalíticas.

En la Figura 1.3, se muestra cómo siguiendo una serie de preguntas, se pueden clasificar fácilmente este tipo de reacciones catalíticas.

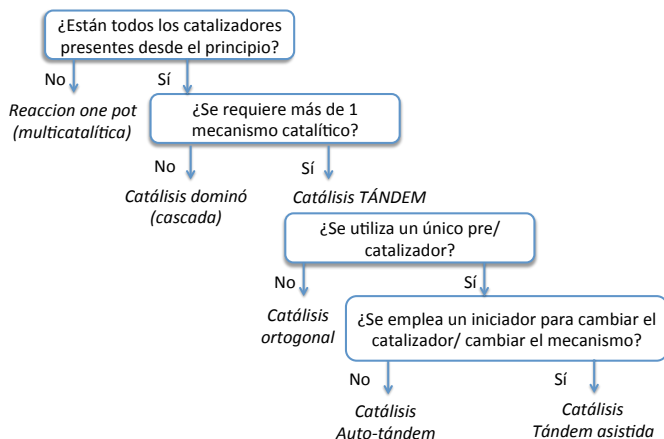


Figura 1.3: Clasificación de los procesos “one pot” que implican la elaboración secuencial de sustratos orgánicos mediante transformaciones catalíticas múltiples.

1.7. Zeolitas

Como se ha comentado, la creciente preocupación medioambiental y la promoción de los procesos verdes, están forzando a la sustitución de los catalizadores homogéneos ácido-base tradicionales por otros de naturaleza sólida. En este sentido, catalizadores heterogéneos, como las zeolitas y zeotipos pueden ser considerados como catalizadores verdaderamente verdes, debido a su naturaleza benigna desde un punto de vista medioambiental.

Sin embargo, el uso de zeolitas para procesos catalíticos está poco desarrollado, en términos generales se puede decir que, solo el 20 % del consumo de zeolitas se utilizan en procesos catalíticos, mientras que el 70 % se utilizan en la industria de los detergentes y el resto, 10 %, como adsorbentes [25]. A pesar de estos datos de consumo, las aplicaciones catalíticas son, en términos de valor de mercado, las más importantes. De hecho, solo la industria del craqueo catalítico ya representa más de un 95 % [26].

Las zeolitas por definición son [27]:

Aluminosilicatos cristalinos cuya red está compuesta por tetraedros de TO_4 donde T puede ser Si , Al , P , Ti , Ge y Sn , conectados por átomos de O en vértices. Mediante la unión de estos tetraedros, que constituyen las unidades estructurales primarias, se forman unidades estructurales secundarias dando lugar a estructuras microporosas tridimensionales de canales y cavidades de dimensiones moleculares. Estos materiales se sintetizan bajo condiciones hidrotermales a temperaturas entre 100 y 200 °C partiendo de la fuente requerida y agentes mineralizantes, como aniones fluoruro o hidroxilo, y cationes orgánicos o inorgánicos como agentes directores de estructura (SDAs) [28].

Las zeolitas poseen ciertas peculiaridades que las hacen materiales únicos en su utilización como catalizadores. Las principales propiedades de estos sólidos están relacionadas con su topología, morfología, y composición química, lo que proporciona como resultado una elevada área superficial, alta capacidad de adsorción, y la posible modulación de las propiedades químicas de los centros activos mientras que, la presencia de campos eléctricos fuertes y efectos de confinamiento en el interior de los poros, lo cual puede conducir a la preactivación de los reactivos. Por último, pero no menos importante, las zeolitas presentan una espectacular estabilidad termal e hidrotermal [29].

Además, sus canales microporosos, con dimensiones en el rango de muchas de las moléculas que intervienen en una reacción, proporcionan a las zeolitas lo que se conoce como *selectividad de forma* hacia reactivos, productos o estados de transición, lo que les permite actuar como verdaderos tamices moleculares. Las implicaciones en aplicaciones petroleras y petroquímicas de los fundamentos de la *selectividad de forma* en el desarrollo de catalizadores han sido de vital importancia [30]. Muchas otras de las características de las zeolitas como simetría, átomos de coordinación, unidades de construcción secundarias, coordinación secuencial de los nodos tetraédricos, conectividad de los poros y dimensiones entre otras, se pueden consultar en la web de la Asociación de Zeolitas (IZA) www.iza-structure.org/databases/.

Las zeolitas se pueden clasificar según el número de átomos de oxígeno puente, creando la siguiente división:

- **Zeolitas de poro pequeño** (4 Å): compuestas por 8 tetraedros, del cual es buen ejemplo la ferrierita.
- **Zeolitas de poro medio** (5-5.5 Å): formada por ventanas de anillos de 10 miembros. La *MCM* – 22 y la *ZSM* – 5 forman parte de este grupo.
- **Zeolitas de poro grande** (7-8 Å): con anillos de 12 miembros. En este grupo encontramos ejemplos tales como la *Mordenita*, la zeolita *Beta*, y la *Y*.
- **Sólidos de poro extra-grande**: de anillos de 14-18 miembros. Como la *ITQ* – 54.

Para obtener catalizadores zeolíticos adecuados con propiedades ácidas, bifuncionales o básicas, el material inicial debe ser modificado y diseñado para la reacción prevista.

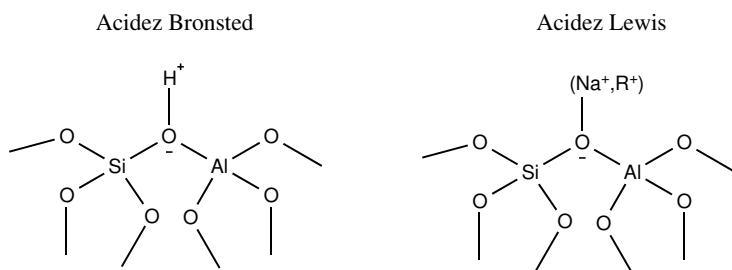
En el caso de las zeolitas ácidas, es importante distinguir entre los siguientes parámetros:

1. La naturaleza química de los centros ácidos en una zeolita, esto es, los centros de tipo Bronsted y Lewis.
2. La concentración o densidad de estos centros.
3. La fortaleza y distribución de los centros ácidos, además de
4. La accesibilidad de los centros, pudiendo estar localizados en la superficie externa, dentro de los microporos y en las cavidades de la red de la zeolita.

Estos dos últimos parámetros también son importantes para las zeolitas con propiedades básicas.

1.7.1. Naturaleza de los centros ácidos

En las zeolitas de tipo aluminosilicato, la sustitución isomórfica de átomos de *Si* en la red por átomos de *Al*, genera una carga formal negativa (-1). Esta carga negativa se compensa mediante cationes metálicos extra-red o mediante protones, formando centros débiles de tipo Lewis o centros fuertes de tipo Bronsted respectivamente, siendo responsables de la actividad catalítica de estos materiales. Los protones se conectan a los oxígenos puente de los tetraedros coordinados de la red de átomos de *Si* y *Al* formando el puente, *SiOHA* (Esquema 1.5).



Esquema 1.5: Estructura del grupo hidroxilo puente presente en las zeolitas.

La mejor descripción de estos centros ácidos de tipo Bronsted es que son protones débilmente enlazados a grupos silanoles coordinados tetrahédricamente a átomos de *Si* interaccionando con los átomos vecinos actuando como centros de tipo ácido de Lewis. Para las zeolitas que están sustituidas por diferentes átomos metálicos (*SiOHT*, $T = Al, Ga, Fe$, etc.), éstos influyen en la fortaleza ácida de los protones puente, además de que el enlace $Si - O - T$, afecta a la carga parcial y a la fortaleza ácida.

El proceso de generación de centros Bronsted en las zeolitas se describe mediante el siguiente esquema (Esquema 1.6):



Esquema 1.6: Estructura del grupo hidroxilo puente presente en las zeolitas.

donde Z^- es la zeolita, la cual permanece cargada negativamente.

La zeolita en forma sódica se transforma mediante intercambio iónico a amónica, y finalmente por descomposición térmica del ión amonio y desorción de amoniaco tiene lugar la formación del puente $SiOHAAl$.

Las zeolitas también presentan acidez de tipo Lewis debida a tratamientos térmicos o químicos que provocan la desaluminización de la red. Este proceso genera especies aluminio extra-red y defectos que actúan como fuertes atractores de electrones para los oxígenos puente, lo que hace que se vea incrementada la acidez de tipo Bronsted (Esquema 1.5).

Fortaleza y Distribución

En las zeolitas, el número total de centros ácidos está controlado por el número total de iones aluminio presentes en la red [31]. Al mismo tiempo, la fortaleza ácida dependerá de la densidad de los centros ácidos y consecuentemente de la relación Si/Al . En este sentido, la fortaleza de los centros ácidos asociados a Al depende del número Al y de la composición en las siguientes esferas de coordinación (NNN) [32]. La acidez resulta máxima cuando el número de aluminios de la siguiente esfera de coordinación es cero. Además, dada una estructura de tipo zeolita, todos los centros ácidos deben ser equivalentes y exhiben la máxima acidez cuando los iones de Al están completamente aislados. Mediante cálculos teóricos, se predice la variación de la densidad de carga del protón en función de la relación Si/Al [33]. De estos cálculos, se deduce que existe una dependencia entre la relación Si/Al y la distribución de fuerza ácida. De modo que, a medida que aumenta la cantidad de Al en la red, menor relación Si/Al , se produce una disminución de la fortaleza de los centros ácidos aunque el número de estos aumenta.

Además de la influencia de la relación Si/Al en las propiedades ácidas, la hidrofobicidad e hidrofiliidad de la superficie del catalizador también depende del contenido de aluminio, la cual afecta a la adsorción de moléculas polares o apolares en la zeolita ya que la densidad de los átomos de Al en el interior de los microporos define una mayor o menor polaridad de los espacios interiores [34,35]. En general, la hidrofobicidad de estos materiales aumenta a medida que se incrementa la relación Si/Al .

La relación Si/Al puede ser determinada mediante la combinación de técnicas espectroscópicas como la resonancia magnética nuclear en estado sólido para los núcleos ^{29}Si y ^{27}Al . Mientras que la medida de la acidez (Bronsted y Lewis) de las zeolitas se determina principalmente, mediante espectroscopía infrarroja de moléculas sonda como piridina [36].

1.7.2. Zeolitas con propiedades básicas

En contraste con las amplias aplicaciones de las zeolitas ácidas como catalizadores sólidos en la Industria Química, mucha menos atención han recibido los materiales micro y mesoporosos con propiedades básicas, a pesar de que tienen un considerable potencial. La naturaleza de los centros básicos es menos conocida que en el caso de los ácidos, además de que la fortaleza de los centros básicos debe ser lo suficientemente fuerte como para estabilizar especies aniónicas o polarizadas que se produzcan en el ciclo catalítico.

El intercambio de zeolitas con cationes alcalinos en solución acuosa o mediante intercambio iónico en estado sólido, lleva a materiales que poseen átomos de oxígeno en la red con relativa fortaleza básica. La basicidad de los átomos de O de la red aumenta con la disminución de la electronegatividad del catión, y para un mismo catión, con el aumento del contenido de Al en la red, debido a la menor electronegatividad del aluminio con respecto al átomo de silicio. Un ejemplo de zeolita básica es la zeolita X intercambiada con Cs [37,38].

1.7.3. Aplicaciones de las zeolitas

El desarrollo de zeolitas con diferente arquitectura de poro y composición química, ha permitido un gran número de aplicaciones en varios campos relevantes además de la catálisis, como la adsorción y separación de gases, intercambio iónico, electrónica y biomedicina [28, 39, 40]. Las zeolitas tienen un gran interés industrial, y sus aplicaciones pueden agruparse atendiendo a la función que desarrollan:

1. **Adsorbentes o tamices moleculares** [41]: debido a la variedad de tamaños de sus canales y a sus propiedades hidrofóbicas/hidrofílicas, las

zeolitas se utilizan como tamices moleculares para la adsorción física de compuestos en el secado de gases y disolventes, en la separación de los compuestos del aire, en la extracción de compuestos sulfurados del gas natural o del petróleo, en la separación de hidrocarburos lineales y ramificados, así como en la separación de isómeros de a fracción C_8 en alquil aromáticos.

2. **Intercambiadores iónicos** [42]: Las aplicaciones más importantes de las zeolitas como intercambiadores iónicos se dan como aditivos de detergentes en sustitución de los polifosfatos como intercambiadores de Ca^{2+} y Mg^{2+} , en la extracción de NH_4^+ en aguas residuales por intercambio iónico y en la captura de iones radioactivos presentes en aguas de enfriamiento de centrales nucleares.
3. **Catalizadores heterogéneos** [43]: Siendo la clave en la actividad catalítica la relación Si/Al , la estructura cristalina y los cationes de intercambio, como se ha descrito anteriormente y se desarrollará en la presente Tesis.
4. Nuevas aplicaciones en el campo de la **fotónica y electrónica** [44].

1.7.4. Zeolita Y

Una de las zeolitas de poro grande y con gran aplicación industrial es la zeolita Y [45]. Exhibe una estructura de tipo faujasita, constituida por una red tridimensional de poros perpendiculares a cada plano x, y, z . Estos poros presentan una apertura de 7.4 Å definida por anillos de 12 miembros, dirigidos hacia una cavidad mayor de 12 Å de diámetro. Esta cavidad, está rodeada de 10 cajas tipo sodalita (octaedros truncados) conectados por sus caras hexagonales (Figura 1.4).

Para su síntesis se parte de aluminatos como fuente de Al y de sílica coloidal como fuente de Si , los cuales se mezclan con una disolución alcalina ($NaOH$) para formar un gel, el cual es primero envejecido y luego calentado en un rango de temperaturas de entre 70 y 300°C que da lugar a la cristalización de la zeolita. Tras este tratamiento, el material se encuentra en forma sódica, y

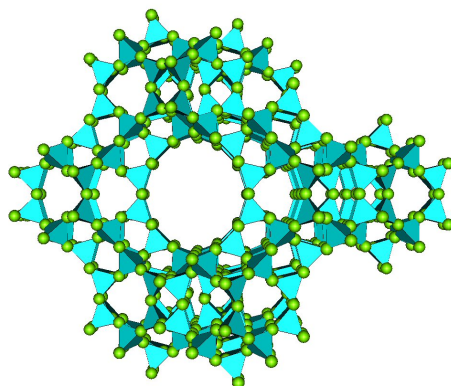


Figura 1.4: Estructura de la zeolita Y.

tras ser intercambiado por el catión NH_4^+ y calcinado, se obtiene la zeolita con propiedades ácidas.

Una de las principales aplicaciones de este tipo de zeolita es en el craqueo catalítico del petróleo [46]. En la década de los sesenta, reemplazó a la sílice-alumina amorfa como componente activo en los catalizadores de FCC. Sin embargo, esta zeolita ha sido mejorada (Zeolita Y ultraestable) progresivamente con el objetivo de incrementar su actividad y selectividad, y adaptarse a la producción.

1.7.5. Zeolita Beta

La zeolita Beta fue descrita por primera vez en 1967 [47], en una patente estadounidense licenciada a la empresa Mobil Oil Corporation bajo la siguiente fórmula:

$$[xNa \cdot (1 - x)TEA]AlO_2 \cdot ySiO_2 \cdot wH_2O \quad (1.3)$$

donde $x \leq 10$, donde típicamente es 0.4, $5 < y < 100$, típicamente 10, $w \leq 4$, donde *TEA* es el catión tetraalquilamonio, el cual actúa como agente director de estructura. Fue la primera zeolita de elevada relación *Si/Al* preparada mediante la utilización de cationes orgánicos en la síntesis.

A pesar de que las características catalíticas, de adsorción y volumen de poro indicaban que se trataba de una zeolita de estructura muy abierta, el alto grado de desorden y defectos dificultó su determinación estructural. Se trata

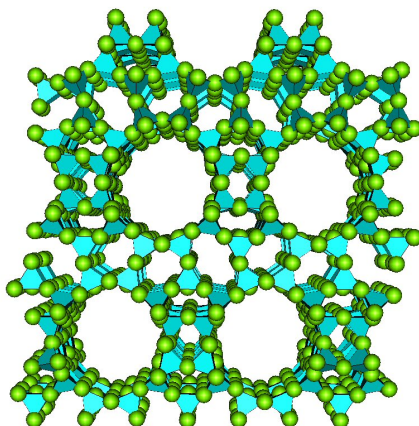


Figura 1.5: Estructura de la zeolita *Beta*.

pues de, un material microporoso constituido por un sistema tridireccional de poros de gran tamaño (Figura 1.5).

Este material se ha empleado como catalizador, por ejemplo en *O*-alquilaciones [48], separación de gases [49], acilación de Friedal-Crafts [50], etc.

1.7.6. Problemas difusionales en las zeolitas

Aunque el tamaño de poro en las zeolitas puede ser modulado mediante su síntesis, así como por tratamientos post-síntesis, el uso de los materiales descritos está limitado a la catálisis de reacciones orgánicas donde intervienen moléculas relativamente pequeñas, ya que el acceso de los reactivos a su superficie interna está limitado para moléculas con diámetros mayores a los 10 Å.

Con el objeto de preservar las remarcables propiedades catalíticas de las zeolitas, y expandir su uso a procesos donde intervienen moléculas con mayores tamaños, se han desarrollado diferentes estrategias para aumentar la accesibilidad a los centros activos y reducir el impacto de los problemas difusionales. Estas estrategias han consistido en:

- Sintetizar zeolitas con tamaño de poro extragrande [51, 52]. Utilizando agentes directores de estructura de mayor tamaño. Ejemplo de este tipo de sólidos son la caxoxenita o la VPI-5 y VFI con diámetros de poro de

entre 13-14 Å. Un factor clave a tener en cuenta en estos materiales es que presentan inestabilidad térmica.

- Disminuir el tamaño del cristal por síntesis directa [53].
- Deslaminar la zeolita [54], reduciendo de esta manera la longitud de los caminos difusionales.
- Generar mesoporos en la zeolita que disminuyen la longitud de los caminos difusionales [55].
- Sintetizar aluminosilicatos mesoporosos con diámetro de poro entre 2 y 50 nm.

A continuación se tratará detalladamente los materiales mesoporosos y las zeolitas deslaminadas.

1.8. Materiales mesoporosos

Los materiales mesoporosos son aquellos cuyo diámetro de poro se encuentra entre 2 y 50 nm [56].

La síntesis de los primeros materiales mesoporosos a partir de sílicas y alúminas amorfas estuvo limitada por problemas de estabilidad térmica. Sin embargo, se produjo un enorme avance en el campo de los catalizadores mesoporosos cuando en 1992, el equipo de investigación de Mobil Oil Company sintetizó una nueva familia de materiales, llamados M41S que presentaban una distribución de poros ordenada, incluyendo materiales hexagonales (MCM-41), cúbicos (MCM-48) y laminares (MCM-50) [57–60]. Los sólidos mesoporosos ordenados fueron sintetizados empleando surfactantes como agentes directores de estructura. Estos materiales ofrecen la posibilidad de controlar la relación Si/Al , además de ajustar el tamaño de sus canales a valores entre 20-100 Å.

1.8.1. Aluminosilicato mesoporoso MCM-41

De entre los materiales mencionados, el que presenta una estructura hexagonal, *MCM* – 41, es el más utilizado como catalizador ácido y se sintetiza mediante adición de la disolución del surfactante ($C_{16}H_{33}(CH_3)_3NOH/Cl$) a

una disolución ácida de silicato sódico para formar un gel (Figura 1.6), el cual se mezcla con agua y se calienta a 100°C durante 144 h. Cuando los materiales mesoporosos ácidos se preparan con un metal trivalente, como por ejemplo aluminio, este se añade en forma de $\text{Na}_2\text{Al}_2\text{O}_4$ a la disolución del surfactante.

Existen multitud de trabajos sobre la síntesis estos sólidos mesoporosos ordenados, donde las condiciones de síntesis de la *MCM* – 41 son variadas, desde condiciones ácidas a temperatura ambiente [61, 62]. Una desventaja de estos materiales es que sus paredes no presentan orden a corta distancia, y sus propiedades de asemejan más a las de una sílice-alúmina amorfa que a una zeolita. Lo que en consecuencia supone una menor acidez en comparación a la que presentan los materiales zeolíticos.

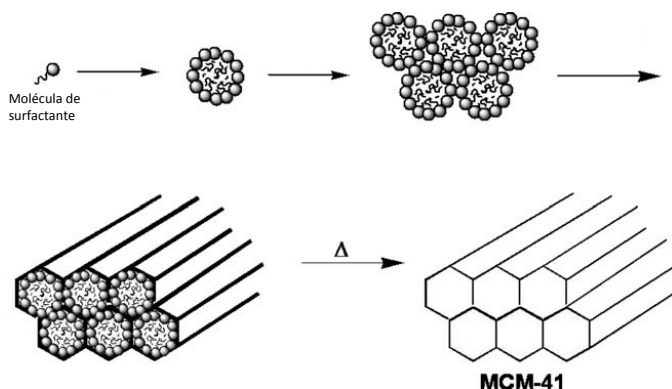


Figura 1.6: Proceso de formación del material mesoporoso *MCM* – 41.

Este tipo de materiales se han empleado en reacciones donde intervienen moléculas voluminosas como, por ejemplo, en oligomerización [63], epoxidación de olefinas [64], formación de acetales [65] y de alquilglucósidos [66].

Recientemente los materiales mesoporosos también han sido ampliamente utilizados como portadores de fármacos [67], ya que las redes de puentes siloxanos y grupos silanoles libres, les confieren propiedades adecuadas para albergar moléculas huésped, en comparación con sílices amorfas coloidales y porosas, permitiendo la liberación controlada del fármaco.

1.9. Zeolitas deslaminadas

Una familia nueva de tamices moleculares son las zeolitas deslaminadas, materiales que exhiben una elevada accesibilidad debido a su estructura abierta, caracterizada por una elevada superficie externa. Estas zeolitas abiertas están conformadas por láminas individuales cristalinas desordenadas que presentan propiedades texturales adecuadas para llevar a cabo procesos catalíticos en los que es necesario aumentar la accesibilidad de los reactivos a los centros activos.

La preparación de esta familia de materiales está basada en la modificación de precursores zeolíticos, previamente sintetizados, los cuales son preexpandidos para obtener la zeolita deslaminada, la cual presenta propiedades físico-químicas muy diferentes en comparación con los materiales de partida.

Los precursores laminares inorgánicos están estructuralmente conformados por la repetición consecutiva de láminas localizadas en planos paralelos, unidas electrostáticamente por interacciones de Van der Waals o enlaces de hidrógeno a lo largo del plano perpendicular al cual las láminas están dispuestas. A partir de estos materiales laminares se sintetizan sólidos de tipo deslaminado en los que, prácticamente toda la superficie microporosa inicial se transforma en área externa accesible, por colapso de los precursores laminares iniciales. Un ejemplo representativo de este tipo de materiales es la zeolita *ITQ* – 2.

1.9.1. Zeolita *ITQ*-2

Dentro de la familia de los materiales zeolíticos deslaminados un material representativo es la zeolita *ITQ* – 2. El método de preparación está basado en el hinchado y deslaminación del precursor laminar *MCM* – 22, previamente sintetizado. El sólido está formado por láminas individuales de 2.5 nm de espesor, presentando una gran accesibilidad a reactivos y productos y elevada área superficial ($>700 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$). Las monocapas están estructuradas por una distribución hexagonal de copas presentes a ambos lados de la lámina zeolítica.

Las copas están delimitadas por aperturas de anillos de 12 miembros, de $0.7 \times 0.7 \text{ nm}$, estando conectadas por el lado opuesto a través de anillos de 6 miembros, con conformación de prisma hexagonal. Además, a lo largo de la

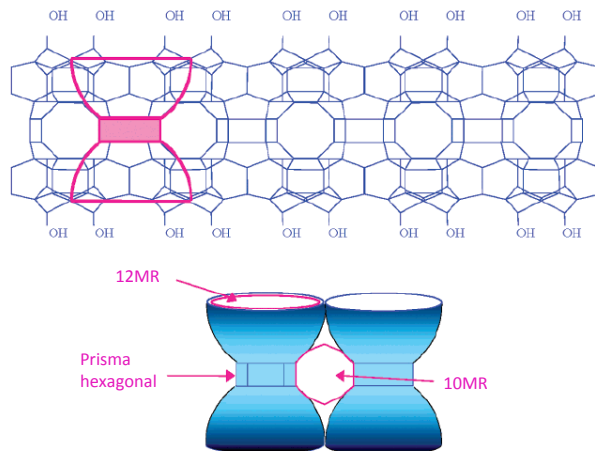


Figura 1.7: Estructura de la zeolita *ITQ* – 2.

parte interna de cada lámina individual de *MCM* – 22 y alrededor de las copas se encuentran canales sinusoidales formados por anillos de 10 miembros (Figura 1.7).

La *ITQ* – 2 ha sido ampliamente utilizada en reacciones que involucran moléculas voluminosas como, por ejemplo, en reacciones de alquilación [68,69] y acetalización [70].

1.10. Catalizadores sólidos básicos

Actualmente, se conocen un enorme número de reacciones catalizadas por ácidos y bases homogéneas. Sin embargo, las reacciones catalizadas por sólidos básicos son bastante más limitadas que las catalizadas por sólidos ácidos. Esto es debido principalmente a que, los catalizadores ácidos se han empleado ampliamente en procesos de craqueo catalítico, el mayor proceso a escala industrial, lo que ha contribuido a su mayor estudio y mejor conocimiento de este tipo de catalizadores. Otra de las principales razones por la que los estudios de catalizadores básicos heterogéneos no son tan amplios como los equivalentes ácidos, es porque requieren de elevadas temperaturas de pretratamiento,

para que las moléculas que recubren la superficie del sólido sean desorbidas, dejando los centros básicos accesibles.

Pines y col. (1955) [71] realizaron el primer estudio con catalizadores básicos heterogéneos. Para ello, se empleó sodio metálico dispersado sobre alúmina, que actuaba como catalizador efectivo para la migración del doble enlace de alquenos debido a la fuerte tendencia del Na a ceder electrones. Siguiendo con estos estudios, en la década de los setenta se descubrió que ciertos óxidos metálicos actuaban como catalizadores heterogéneos básicos en ausencia de metales alcalinos como Na o K [72]. Casi al mismo tiempo, se encontró [73] que las zeolitas (X e Y intercambiadas) también poseían capacidad para la catálisis básica mediante la selección del catión intercambiado.

En la actualidad se conocen una variedad de catalizadores básicos que se pueden clasificar como (Figura 1.8):

1. Óxidos metálicos: Como los óxidos de tierras raras y óxidos metálicos alcalinotérreos: MgO , CaO , ThO_2 , ZrO_2 , ZnO , TiO_2 .
2. Zeolitas intercambiadas con cationes alcalinos: por ejemplo la zeolita X intercambiada con Cs .
3. Iones de metales alcalinos soportados sobre alúmina y sílica.
4. Arcillas minerales: como hidrotalcita, crisolita, sepiolita.
5. No-óxidos: como KF sobre Al_2O_3 .

A continuación se describirán con más detalle los sólidos con carácter básico que se han utilizado como catalizadores en esta Tesis Doctoral.

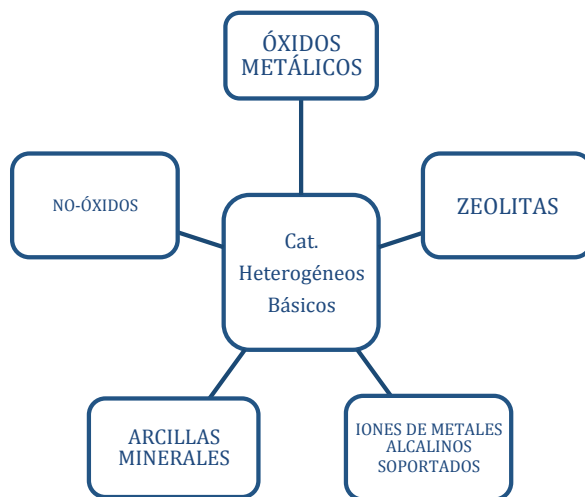


Figura 1.8: Tipos de catalizadores heterogéneos básicos.

1.10.1. MgO

Uno de los óxidos metálicos más empleados es el óxido de magnesio. Coluccia y Trend [74] propusieron el modelo superficial para la estructura del MgO (Figura 1.9), donde existen varios tipos de pares iónicos $Mg - O$ con diferentes números de coordinación. Las propiedades más importantes del MgO están relacionadas con la presencia de defectos, particularmente con defectos estructurales. Los pares iónicos de baja coordinación se sitúan en las esquinas, bordes y superficies de los planos. Los diferentes centros básicos se generan según la temperatura de pretratamiento del material. Así por ejemplo, los pares iónicos de bajo número de coordinación, como el par $Mg_{3c}^{2+}O_{3c}^{2-}$ adsorbe dióxido de carbono fuertemente, por tanto requieren de temperaturas elevadas de pretratamiento. Además este par, también es el más inestable y tiende a reorganizarse con facilidad a altas temperaturas.

Los defectos más importantes en el óxido de magnesio son aquellos creados por las vacantes de oxígeno. Las vacantes de oxígeno se denominan centros F_s , donde s indica la localización de estos defectos en la estructura. Los centros F_s pueden ser neutros o cargados, dependiendo del número de electrones asociados al defecto. En los centros F_s neutros (centros diamagnéticos), se encuentran atrapados dos electrones, mientras que los centros paramagnéticos, F_s^+ , con-

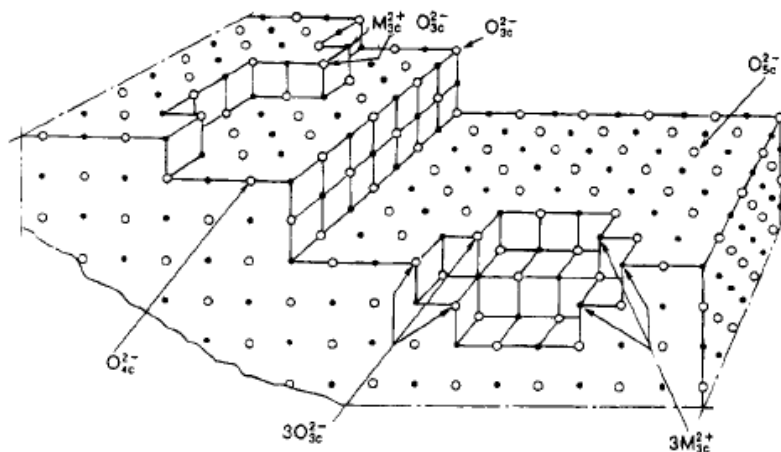


Figura 1.9: Estructura del MgO.

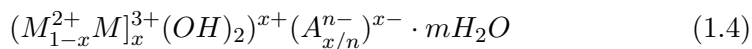
sisten en un electrón deslocalizado en la superficie de la cavidad. La formación de vacantes de oxígeno está asociada a la creación de estados electrónicos entre el nivel más alto en la banda de valencia ($2p$ del O) y el menor de la banda de conducción ($3s$ y $2p$ del Mg). Las moléculas neutras de oxígeno, monóxido de carbono y nitrógeno interactúan débilmente con la superficie sin defectos del MgO , mientras que las mismas moléculas interactúan fuertemente con las vacantes de oxígeno para formar radicales aniónicos. Se ha propuesto que esta interacción está dominada por un mecanismo electrostático de transferencia electrónica, y que este está estrictamente conectado a las vacantes de oxígeno.

Los defectos no sólo actúan como centros catalíticos por quimisorción de especies pequeñas, sino que también actúan como centros de nucleación para el crecimiento de islas de metales o clusters, pudiendo modificar estos defectos la actividad catalítica de las partículas de metal adsorbidas mediante la interacción en la interfase.

El óxido de magnesio ha sido ampliamente empleado como catalizador básico, como por ejemplo en reacciones de condensación aldólica [75, 76], o como soporte sobre el que se depositan metales, tales como Au para la síntesis de propargilaminas [77].

1.10.2. Hidrotalcitas

Otro tipo de materiales con propiedades básicas son las arcillas aniónicas, de entre las cuales la hidrotalcita ha recibido un particular interés en los últimos años. Se trata de un hidróxido laminar doble (LDH) que presenta la siguiente fórmula general:



donde los cationes M^{2+} y M^{3+} , siendo típicamente Mg^{2+} y Al^{3+} , se localizan en una misma lámina y los aniones (A^{n-}), habitualmente CO_3^{2-} , y agua ocupan el espacio interlaminar.

Cada lámina está formada por metales divalentes M^{2+} (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , etc.) y parcialmente por un metal trivalente M^{3+} (Al^{3+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , etc.) coordinados octaédricamente por grupos OH.

Los vértices de cada unidad octaédrica son compartidos por tres octaedros contiguos formando una lámina bidimensional infinita de tipo Brucita. El exceso de carga de la lámina, procedente de la sustitución de un anión bivalente por uno trivalente, se compensa por un anión intercambiable, situado en el espacio interlaminar (Figura 1.10).

Su simple y económica preparación, el amplio rango de composición química, la posibilidad de tener más o menos especies en las láminas catiónicas, la elevada superficie externa, su porosidad controlada mediante la descomposición térmica, y la buena dispersión y estabilidad de las especies activas son, factores clave que determinan sus aplicaciones en catálisis.

Las arcillas son materiales versátiles, y cientos de miles de toneladas encuentran aplicación actualmente, no solo en cerámica, construcción de materiales, tratado del papel, moldes y fármacos, sino también como adsorbentes, catalizadores, soportes para catálisis, intercambio de iones, etc. dependiendo de sus propiedades [78]. En particular, la utilización de las arcillas como catalizadores parecen tener un futuro prometedor, ya que día tras día aparecen nuevas aplicaciones catalíticas [79].

Los métodos de síntesis de estos materiales consisten en la precipitación de sales solubles de cationes di y trivalentes por soluciones alcalinas a pH variable [80] o mediante coprecipitación a pH constante [81, 82].

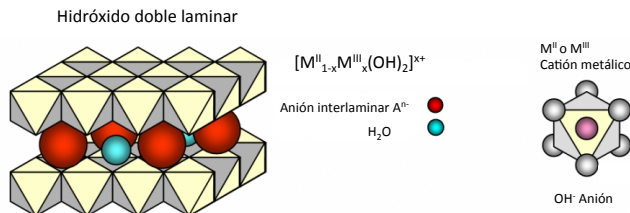


Figura 1.10: Estructura laminar de la hidrotalcita.

La estructura de las hidrotalcitas tales como las de *Al/Mg* puede modificarse tras tratamientos post-síntesis convirtiéndose en los siguientes materiales:

Óxido mixto de aluminio y magnesio

Después del tratamiento térmico a temperaturas alrededor de los 450°C , la estructura laminar de la hidrotalcita colapsa formando un óxido mixto amorfo. Este material presenta un área superficial mayor ($200\text{-}300\text{ m}^2\text{g}^{-1}$) y mayor basicidad que el material de partida.

La formación de centros básicos de mayor basicidad es debida a la aparición de átomos de oxígeno de baja coordinación unidos a átomos de magnesio que tienen completa su esfera de coordinación. Además, la sustitución isomórfica de magnesio por aluminio provoca la aparición de defectos metálicos debido a la aparición de una vacante en la lámina, procedente de la sustitución de 3 *Mg* por 2 *Al*. Esta vacante producirá nuevos centros básicos asociados a los defectos de coordinación en los oxígenos.

Estos materiales son aplicados a una amplia variedad de reacciones, como por ejemplo la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y metilenos activos con diferentes valores de pK_a [83] y condensaciones aldólicas [75].

Hidrotalcita rehidratada

Debido al *efecto memoria* de estos materiales [84], si el óxido mixto obtenido por calcinación es tratado con agua descarbonatada o con algunos alcoholes de cadena corta, como MeOH, el óxido mixto puede recuperar la estructura laminar de la hidrotalcita original [85]. El material reconstruido presenta aniones OH^- o RO^- interlaminares como aniones de compensación que pueden actuar como centros básicos de tipo Bronsted muy fuertes [86]. La estructura de la hidrotalcita de Al/Mg totalmente intercambiada por aniones OH^- es de tipo Meixnerita.

La aplicación de estos materiales reconstruidos como catalizadores se ha descrito en reacciones de condensación aldólica [76, 87], adiciones de Michael [88] y síntesis de pseudoiononas [75].

1.11. Catalizadores metálicos

1.11.1. Nanopartículas metálicas soportadas

Las nanopartículas metálicas se encuentran presentes en muchas áreas de la ciencia, desde la física a la química, la ciencia de los materiales y la nanotecnología. Las tecnologías relacionadas con estas partículas tienen un impacto directo sobre la sociedad y la industria, por ejemplo, los catalizadores metálicos soportados son componentes claves en los automóviles, la refinería y en fotocatalisis [89]. En los últimos años, estas partículas han sido objeto de muchos estudios gracias a que mediante la nanotecnología se han podido sintetizar con tamaño y forma controlada y composición definida [90], y porque han surgido aplicaciones interesantes en campos tan diversos como fotónica, sensores, imagen e incluso en medicina [91, 92].

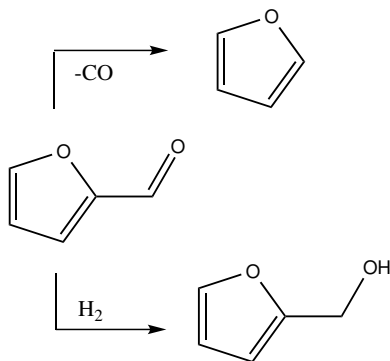
Hoy en día, el término nanopartícula se utiliza en muchos sentidos, que cubren casi todos los rangos desde pequeños clusters en fase gas hasta partículas grandes que contienen miles de átomos.

A medida que las nanopartículas se hacen más pequeñas, emergen nuevas propiedades químicas, físicas y catalíticas. Geométricamente, cuando más pequeña sea la nanopartícula mayor número relativo de bordes y esquinas por unidad de superficie presenta. Cuando las nanopartículas presentan un ta-

maño inferior a 2.7 nm, se revelan efectos de tamaño finito, como el cambio de la fuerza de adsorción o el estado de oxidación por cambios en su estructura electrónica. El tamaño determina la densidad electrónica de los estados mediante la modificación de la estructura de banda del sólido y la forma cristalográfica de la superficie catalítica por delimitación de los límites externos del material catalítico.

En 1969, Boudart mencionó por primera vez las reacciones sensibles/insensibles a la estructura para una serie de catalizadores heterogéneos [93]. Cuando la velocidad de la reacción depende del tamaño del cristal del metal activo, estamos frente a una reacción sensible a la estructura. Para definir las reacciones sensibles o no a la estructura se debe determinar la superficie activa del centro metálico y considerar la posibilidad de la interacción entre el metal y el soporte.

El tamaño de las nanopartículas no solo afecta a la velocidad de reacción sino también a la selectividad a los productos. Por ejemplo, la reacción de hidrogenación del furfural utilizando nanopartículas de *Pt* con diferentes formas (esféricas, cúbicas y octaédricas) y tamaños (de 1.5 a 7.1 nm), presenta sensibilidad a la estructura, ya que parámetros como la selectividad, el *TON* y la energía de activación se ven afectadas por el diámetro de partícula, como se observa en la Tabla 1.3 [94].



Diámetro de partícula (nm)	Selectividad a furfural alcohol	TON (s ⁻¹)	Ea (KJmol ⁻¹)
1.5	1	1·10 ⁻³	104
7.1	66	7.6·10 ⁻²	15

Tabla 1.3: Influencia del tamaño de partícula en la selectividad de la hidrogenación de furfural

1.11.2. Interacciones óxido-metal

Los óxidos habitualmente actúan como soportes para catalizadores metálicos, aunque también, en muchos casos, pueden actuar como co-catalizadores. Los óxidos empleados en las transformaciones catalíticas pueden variar desde soportes inertes, como silicas mesoporosas (*SBA - 15*), a metales alcalinos (*MgO*) o lantánidos (*CeO₂*).

La reactividad catalítica y la selectividad de las nanopartículas metálicas soportadas sobre un óxido puede ser alterada por la transferencia de carga. En 1960, Schwab descubrió que un centro activo es la interfase óxido-metal [95]. En la reacción de oxidación de metano a *CO₂*, encontró que la *Ag* soportada sobre *ZnO* presentaba una actividad mucho mayor que para *Ag* o *ZnO* debido al efecto promotor de la catálisis mediante un intercambio electrónico entre el soporte y el catalizador. Después, Tauster y col.(1978) [96] mencionaron la fuerte interacción metal-soporte al describir el cambio drástico en las propiedades de quimisorción de los metales del grupo VII como *Fe, Ni, Rh, Pt, Pd* e *Ir*, cuando eran soportados sobre ciertos óxidos, *TiO_x, TaO_x, CeO_x* y *NbO_x*. Además, estos efectos de interacción no solo afectan a la actividad catalítica sino también a la selectividad.

Las principales características que afectan a la reactividad de nanopartículas metálicas se puede resumir en la Figura 1.11.

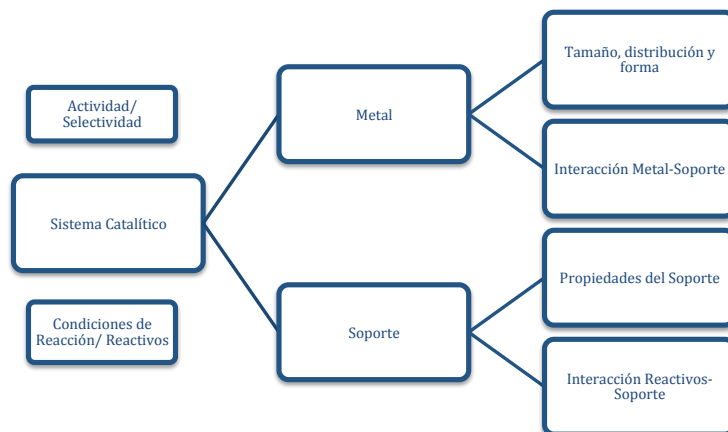


Figura 1.11: Principales factores determinantes en la actividad y selectividad de sistemas catalíticos heterogéneos basados en metales soportados.

1.11.3. Hidrogenaciones quimioselectivas de grupos nitro a amino

Un catalizador selectivo debe reconocer e interaccionar preferentemente con el grupo químico deseado, evitando la transformación de los otros grupos presentes (quimioselectividad). La quimioselectividad del catalizador es crucial en presencia de compuestos orgánicos que presentan dos o más grupos susceptibles de ser hidrogenados. Las hidrogenaciones de grupos NO_2 , en este tipo de moléculas con más de un grupo reducible, con metales nobles como catalizadores, como *Pd* [97] presentan el problema de que, aunque son altamente activos, no son quimioselectivos, por lo que deben modificarse mediante formación de aleaciones o envenenamiento con otros metales para mejorar la selectividad al producto deseado, aún cuando esto implique reducir su actividad.

La reducción de nitroarenos es una reacción de remarcable interés, ya que las anilinas resultantes son importantes intermedios de reacción en la industria de polímeros, agroquímica, tintes y farmacéutica [98]. Los métodos convencionales de reducción de nitroarenos usualmente implican el uso de reductores como hierro (Proceso Béchamp), estaño y zinc en medio ácido, y sulfitos (H_2S o $NaSH$) [99]. Sin embargo, es medioambientalmente preferible el uso de hidrógeno como agente reductor. Consecuentemente, hoy en día, el desarrollo de nuevos catalizadores metálicos para esta transformación es objeto de interés.

Aún cuando, tanto catalizadores homogéneos (basados en complejos de *Mo*, *Au* o *Fe*), como heterogéneos (basados en algunos metales como *Au*) [100, 101] muestran un nivel significativo de quimioselectividad en muchos casos, está acompañada de una baja actividad catalítica intrínseca. De entre estos catalizadores, las nanopartículas metálicas, parecen ser sistemas prometedores con propiedades únicas [102].

Las nanopartículas presentan una eficiente combinación de las ventajas de catalizadores heterogéneos y homogéneos, como una elevada superficie activa con un gran número de centros catalíticos potenciales [103].

Parece generalmente aceptado que catalizadores con metales nobles, y no nobles, como *Pt*, *Ru* o *Ni* con elevada actividad catalítica no pueden ser quimioselectivos en la reducción de grupos nitro en compuestos nitroaromáticos.

No obstante, es posible transformar un catalizador metálico no quimioselectivo en uno altamente selectivo, mediante la modificación de la superficie del metal y el efecto cooperativo con el soporte.

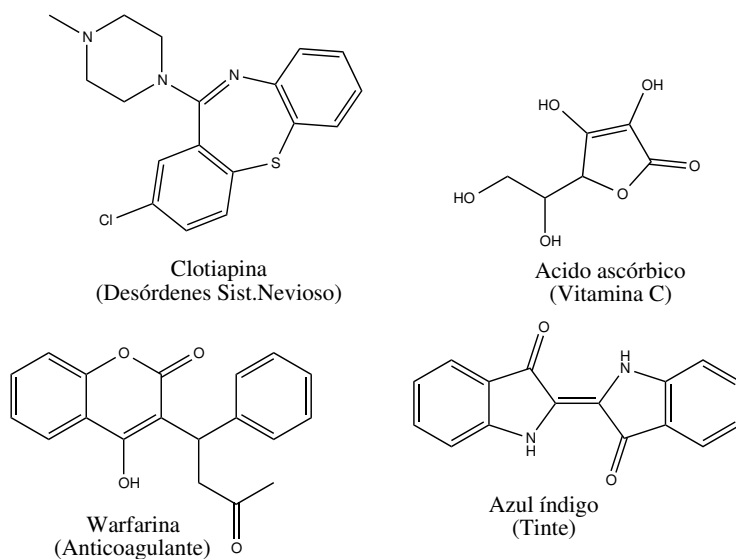
Es conocido que diferentes planos cristalográficos de los metales exhiben diferente actividad catalítica. Aunque hay muchos trabajos sobre la influencia de los diferentes planos cristalográficos de metales en la activación de alquenos, alquinos y grupos carbonilo [104], solo hay unos pocos sobre la activación del grupo nitro en la superficie de estas partículas, mostrando que este es un proceso complejo. Un ejemplo de catalizador para la hidrogenación selectiva de grupos nitro, es el $Pt - TiO_2$, donde mediante la modificación por decoración con partículas del óxido de las caras expuestas (111) y (100) por simple tratamiento térmico [105], se consigue una alta actividad y selectividad [106].

1.12. Importancia de los compuestos heterocíclicos

La sociedad moderna depende de la síntesis de moléculas heterociclas debido a su gran utilización como fármacos, pesticidas y herbicidas, así como de tintes y plásticos. Los compuestos heterocíclicos constituyen una familia importante de compuestos orgánicos y se caracterizan porque los átomos en sus moléculas están unidos en anillos que contienen al menos un átomo diferente a carbono. Estos compuestos son estructuralmente similares a los hidrocarburos cíclicos orgánicos, pero sus propiedades pueden variar mucho de sus equivalentes hidrocarbonados y están gobernadas por la identidad, localización y el número de heteroátomos presentes en la molécula. La diversidad en las propiedades físicas y biológicas lleva al estudio exhaustivo de los mismos, a través de la Química Heterocíclica.

Estas moléculas son de gran importancia, ya que muchos de los materiales bioquímicos esenciales para la vida pertenecen a esta clase de compuestos, constituyendo bloques fundamentales en los sistemas biológicos, ejemplo de ello son los ácidos nucleicos, las sustancias químicas que llevan la información de la herencia genética, las cuales consisten en largas cadenas de unidades heterocíclicas unidas entre ellas. Otros ejemplos presentes en la naturaleza son las hormonas y las vitaminas (Esquema 1.7).

Los heterociclos más comunes son los anillos de 5 o 6 miembros, que contie-



Esquema 1.7: Estructura química de heterociclos de interés farmacológico e industrial.

nen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Una de las principales propiedades de estos materiales es la capacidad de reaccionar y convertirse en otros compuestos de interés, como los heterociclos de 3 y 4 átomos que, debido a su tensión, se abren fácilmente.

Para el diseño de medicamentos mediante la síntesis de nuevas moléculas es muy importante que estos heterociclos contengan fragmentos parecidos a la moléculas biológicamente activas conocidas. Ciertos pequeños heterociclos altamente funcionalizados actúan como pilares de partida de conocidos farmacóforos biológicamente activos y medicamento útiles.

Bibliografía

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, in *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford university press (2000).
- [2] O. Hutzinger, *Environ Sci Pollut Res Int* **6**(3), 123 (1999).
- [3] J. N. Armor, *Catalysis Today* **163**(1), 3 (2011).
- [4] R. A. Sheldon, J. Dakka, *Catalysis Today* **19**(2), 215 (1994).
- [5] B. M. Trost, *Science* **254**(5037), 1471 (1991).
- [6] P. Pollak, *Fine Chemicals: The Industry and the Business*, Fine Chemicals: The Industry and the Business (2011).
- [7] S. Lehmann, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. John Wiley & Sons, Inc. (2000).
- [8] M. Ahmar, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron Letters* **25**(40), 4505 (1984).
- [9] G. Kuriakose, J. B. Nagy, N. Nagaraju, in M. C. a. L. H. C. E. van Steen (ed.), *Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. 154, Part C of *Recent Advances in the Science and Technology of Zeolites and Related Materials Proceedings of the 14th International Zeolite Conference*, pp. 2803–2808. Elsevier (2004).
- [10] Q. Hou, B. Zheng, C. Bi, J. Luan, *Journal of Catalysis* **268**(2), 376 (2009).
- [11] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, S. Martnez-Silvestre, *ChemCatChem* **5**(12), 3866 (2013).

- [12] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. Mifsud, A. Velty, *Green Chem.* **12**(1), 99 (2010).
- [13] P. F. Leadlay, *Current Opinion in Chemical Biology* **1**(2), 162 (1997).
- [14] W. Zhao, F.-E. Chen, *Current Organic Synthesis* **9**(6), 873 (2012).
- [15] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.* **111**(2), 1072 (2011).
- [16] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, *RSC Adv.* **2**(1), 16 (2012).
- [17] X. Zhang, A. Corma, *Angewandte Chemie International Edition* **47**(23), 4358 (2008).
- [18] V. Calemma, S. Peratello, C. Perego, *Applied Catalysis A: General* **190**(12), 207 (2000).
- [19] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. J. Sabater, *ACS Catal.* **4**(3), 870 (2014).
- [20] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coordination Chemistry Reviews* **248**(2124), 2365 (2004).
- [21] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **96**(1), 115 (1996).
- [22] S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **30**(6), 332 (2001).
- [23] O. Dictionaries, *Shorter Oxford English Dictionary*. Also available as: Software CD-ROM, sixth edition edn. (2007).
- [24] B. Cornils, W. A. Herrmann, I. T. Horváth, P. Panster, S. Wieland, in B. Cornils, W. A. Herrmann (eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, pp. 593–767. Wiley-VCH Verlag GmbH (1996).
- [25] B. Yilmaz, U. Mller, *Top Catal* **52**(6-7), 888 (2009).
- [26] M. S. Rigutto, in P. M. a. F. B. Antoine Gdon (ed.), *Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. 174, Part A of *Zeolites and related materials: Trends, targets and challenges Proceedings of the 4th International FE-ZA Conference*, pp. 43–52. Elsevier (2008).

- [27] E. M. Flanigen, in E. M. F. a. J. C. J. H. van Bekkum (ed.), *Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. 58 of *Introduction to Zeolite Science and Practice*, pp. 13–34. Elsevier (1991).
- [28] A. Corma, M. E. Davis, *ChemPhysChem* **5**(3), 304 (2004).
- [29] A. Corma, *Chem. Rev.* **97**(6), 2373 (1997).
- [30] T. F. Degnan Jr., *Journal of Catalysis* **216**(12), 32 (2003).
- [31] M. Boronat, A. Corma, *Catal. Lett.* **145**(1), 162 (2015).
- [32] A. Corma, *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **2**(1), 63 (1997).
- [33] R. A. van Santen, G. J. Kramer, *Chem. Rev.* **95**(3), 637 (1995).
- [34] P. L. Llewellyn, Y. Grillet, J. Rouquerol, *Langmuir* **10**(2), 570 (1994).
- [35] A. Omegna, J. A. van Bokhoven, R. Prins, *J. Phys. Chem. B* **107**(34), 8854 (2003).
- [36] L. A. Pine, P. J. Maher, W. A. Wachter, *Journal of Catalysis* **85**(2), 466 (1984).
- [37] D. G. Lahr, J. Li, R. J. Davis, *Journal of the American Chemical Society* **129**(11), 3420 (2007), PMID: 17319661.
- [38] J. Li, J. Tai, R. J. Davis, *Catalysis Today* **116**(2), 226 (2006), International Symposium on Acid-Base Catalysis V.
- [39] M. E. Davis, *Nature* **417**(6891), 813 (2002).
- [40] A. Corma, *Journal of Catalysis* **216**(12), 298 (2003).
- [41] G. Sethia, R. S. Somani, H. Chand Bajaj, *RSC Adv.* **5**(17), 12773 (2015).
- [42] S. Malamis, E. Katsou, *Journal of Hazardous Materials* **252253**, 428 (2013).
- [43] K. Na, G. A. Somorjai **145**(1), 193 (2014).

- [44] L. Chen, B. Yan, *New J. Chem.* (2015).
- [45] D. Breck, *Crystalline zeolite y* (1964), US Patent 3,130,007.
- [46] Y. Shu, A. Travert, R. Schiller, M. Ziebarth, *Top Catal* **58**(4-6), 334 (2015).
- [47] R. Wadlinger, G. Kerr, E. Rosinski, *Catalytic composition of a crystalline zeolite* (1967), US Patent 3,308,069.
- [48] B. Sarmah, R. Srivastava, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **3**(2), 210 (2015).
- [49] S. M. Kumbar, T. Selvam, C. Gellermann, W. Storch, *Journal of Membrane Science* **347**(12), 132 (2010).
- [50] Y. Wang, Y. Sun, C. Lancelot, C. Lamonier, *Microporous and Mesoporous Materials* **206**, 42 (2015).
- [51] P. Sun, L. Fang, L. Wu, *Journal of Sulfur Chemistry* **32**(3), 257 (2011).
- [52] R. Simancas, et al., *Science* **330**(6008), 1219 (2010).
- [53] M. Choi, et al., *Nature* **461**(7261), 246 (2009).
- [54] A. Corma, V. Fornes, S. B. Pergher, T. L. M. Maesen, J. G. Buglass, *Nature* **396**(6709), 353 (1998).
- [55] M. Moliner, C. Martnez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(12), 3560 (2015).
- [56] M. Grun, I. Lauer, K. K. Unger, *Advanced Materials* **9**(3), 254 (1997).
- [57] C. Kresge, M. Leonowicz, W. Roth, J. Vartuli, *Inorganic oxides as an absorbent and for catalytic conversion of inorganic and organic compounds* (1992), US Patent 5,098,684.
- [58] J. Beck, D. Calabro, S. McCullen, B. Pelrine, *Method for functionalizing synthetic mesoporous crystalline material* (1992), US Patent 5,145,816.
- [59] J. Beck, C. Chu, I. Johnson, C. Kresge, *Synthesis of mesoporous crystalline material* (1992), US Patent 5,108,725.

- [60] J. S. Beck, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **114**(27), 10834 (1992).
- [61] G. D. Stucky, et al., *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals* **240**(1), 187 (1994).
- [62] P. T. Tanev, M. Chibwe, T. J. Pinnavaia, *Nature* **368**(6469), 321 (1994).
- [63] E. Rossetto, B. P. Nicola, R. F. de Souza, K. Bernardo-Gusmo, S. B. C. Pergher, *Journal of Catalysis* **323**, 45 (2015).
- [64] S. Zhang, Y. Jiang, S. Li, X. Xu, K. Lin, *Applied Catalysis A: General* **490**, 57 (2015).
- [65] I. Rodriguez, M. J. Climent, S. Iborra, V. Fornés, A. Corma, *J. Catal.* **192**(2), 441 (2000).
- [66] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, F. Rey, *Journal of Catalysis* **183**, 76 (1999).
- [67] A. Kiwilsza, L. E. Coy, M. Grzeszkowiak, M. Jarek, *J Porous Mater* pp. 1–13 (2015).
- [68] J. Aguilar, S. Pergher, C. Detoni, A. Corma, *Catalysis Today* **133**, 667 (2008).
- [69] K. S. Arias, M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Energy Environ. Sci.* **8**(1), 317 (2015).
- [70] M. J. Climent, A. Corma, A. Velty, *Applied Catalysis A: General* **263**(2), 155 (2004).
- [71] H. Pines, H. E. Eschinazi, *J. Am. Chem. Soc.* **77**(23), 6314 (1955).
- [72] R. J. Kokes, A. L. Dent, in H. P. a. P. B. W. D.D. Eley (ed.), *Advances in Catalysis*, vol. 22, pp. 1–50. Academic Press (1972).
- [73] T. Yashima, K. Sato, T. Hayasaka, N. Hara, *Journal of Catalysis* **26**(3), 303 (1972).

- [74] S. Coluccia, A. J. Tench, R. L. Segall, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **75**(0), 1769 (1979).
- [75] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Catalysis Letters* **79**(1-4), 157 (2002).
- [76] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *J. Catal.* **221**(2), 474 (2004).
- [77] K. Layek, R. Chakravarti, M. L. Kantam, H. Maheswaran, A. Vinu, *Green Chem.* **13**(10), 2878 (2011).
- [78] C. Lucarelli, A. Vaccari, *Green Chem.* **13**(8), 1941 (2011).
- [79] S. N. Basahel, S. A. Al-Thabaiti, K. Narasimharao, N. S. Ahmed, M. Mokhtar, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **14**(2), 1931 (2014).
- [80] M. C. Gastuche, *Clay Minerals* **7**(2), 177 (1967).
- [81] R. M. Taylor, *Clay Minerals* **15**(4), 369 (1980).
- [82] R. M. Taylor, *Clays and Clay Minerals* **28**(3), 179 (1980).
- [83] A. Corma, V. Fornés, R. M. Martín-Aranda, F. Rey, *Journal of Catalysis* **134**(1), 58 (1992).
- [84] T. Sato, T. Wakabayashi, M. Shimada, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **25**(1), 89 (1986).
- [85] S. Miyata, *Clays and Clay Minerals* **28**(1), 50 (1980).
- [86] K. K. Rao, M. Gravelle, J. S. Valente, F. Figueras, *J. Catal.* **173**(1), 115 (1998).
- [87] M. L. Kantam, B. M. Choudary, M. L. Kantam, F. Figueras, *Chem. Commun.* (9), 1033 (1998).
- [88] B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, C. R. Venkat Reddy, K. Koteswara Rao, F. Figueras, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **146**(12), 279 (1999).

- [89] P. V. Kamat, *J. Phys. Chem. B* **106**(32), 7729 (2002).
- [90] Y. Xia, Y. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **48**(1), 60 (2009).
- [91] F. Vies, J. R. B. Gomes, F. Illas, *Chem Soc Rev* **43**(14), 4922 (2014).
- [92] H. M. Chen, R.-S. Liu, *J. Phys. Chem. C* **115**(9), 3513 (2011).
- [93] M. Boudart, in H. P. a. P. B. W. D.D. Eley (ed.), *Advances in Catalysis*, vol. 20, pp. 153–166. Academic Press (1969).
- [94] V. V. Pushkarev, N. Musselwhite, K. An, S. Alayoglu, G. A. Somorjai, *Nano Lett.* **12**(10), 5196 (2012).
- [95] G.-M. Schwab, *Angewandte Chemie International Edition in English* **6**(4), 375 (1967).
- [96] S. J. Tauster, S. C. Fung, R. L. Garten, *J. Am. Chem. Soc.* **100**(1), 170 (1978).
- [97] G. C. Bond, *Chemical Society Reviews* **20**(4), 441 (1991).
- [98] A. M. Tafesh, J. Weiguny, *Chem. Rev.* **96**(6), 2035 (1996).
- [99] F. Ullmann, et al., *Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry*, no. v. 2 in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. VCH (1995).
- [100] H. Blaser, Hans-Ulrich; Steiner, M. Studer, *ChemCatChem* **1**(2), 210 (2009).
- [101] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, S. Martnez-Silvestre, *ChemCatChem* **5**(12), 3866 (2013).
- [102] G. Schmid, *Nanoparticles: From Theory to Application*. Wiley (2004).
- [103] F. Epron, C. Especel, G. Lafaye, P. Marcot, in D. Astruc (ed.), *Nanoparticles and Catalysis*, pp. 279–302. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2007).
- [104] F. Zhao, Y. Ikushima, M. Arai, *Journal of Catalysis* **224**(2), 479 (2004).

- [105] A. Corma, C. P. Serna, Pedro, J. J. Calvino, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(27), 8748 (2008).
- [106] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, L. Santos, *Chem. Eur. J.* **15**(35), 8834 (2009).

Capítulo 2

Objetivos

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es el estudio de la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos mediante procesos multietapa, utilizando catalizadores heterogéneos mono o bifuncionales diseñados según las necesidades de reactividad de cada proceso. La principal ventaja de estas reacciones multietapa es que se llevan a cabo en un mismo sistema de reacción, evitando de este modo, las etapas de aislamiento y purificación de intermedios, con el consiguiente ahorro, tanto económico como medioambiental.

Concretamente, los objetivos específicos son los siguientes:

Se procederá al estudio de la obtención de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas mediante la ciclación de 2'-aminochalconas con catalizadores heterogéneos ácidos. Para ello, previamente se llevará a cabo el estudio de la síntesis de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa que implica la reacción de Claisen-Schmidt entre 2'-nitroacetofenona y benzaldehído para dar 2'-nitrochalcona, y que posteriormente será reducida a 2'-aminochalcona. Así, se seleccionará en primer lugar, el catalizador sólido básico más adecuado para llevar a cabo la condensación de Claisen-Schmidt, y posteriormente se diseñarán y optimizarán catalizadores basados en metales nobles sobre diferentes soportes que sean capaces de reducir selectivamente el grupo nitro a amino en presencia de otros grupos susceptibles de reducción.

Una vez sintetizadas las 2'-aminochalconas, se llevará a cabo el estudio de su ciclación a 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas, utilizando como catalizadores

ácidos zeolitas y aluminosilicatos mesoporosos. Además, se desarrollará un método de obtención directa de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas a partir de 2'-nitrochalconas, a través de un proceso multietapa.

En segundo lugar, se estudiará la obtención selectiva de 1,5-benzotiacepinas a través de la reacción de ciclocondensación entre 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona) y 2-aminotiofenol, empleando catalizadores ácidos heterogéneos. Se estudiará la posibilidad de llevar a cabo la síntesis a través de un proceso multietapa que implica como primer paso la obtención de chalcona, seguida de la ciclocondensación de ésta con 2-aminotiofenol utilizando catalizadores con centros básicos y ácidos respectivamente.

Por último, se estudiará la obtención selectiva de 2,1-benzisoxazoles mediante la ciclación reductiva de 2-nitroacilarenos utilizando metales nobles sobre diferentes soportes como catalizadores, e hidrógeno como agente reductor.

Capítulo 3

Síntesis selectiva de 2'-aminochalconas

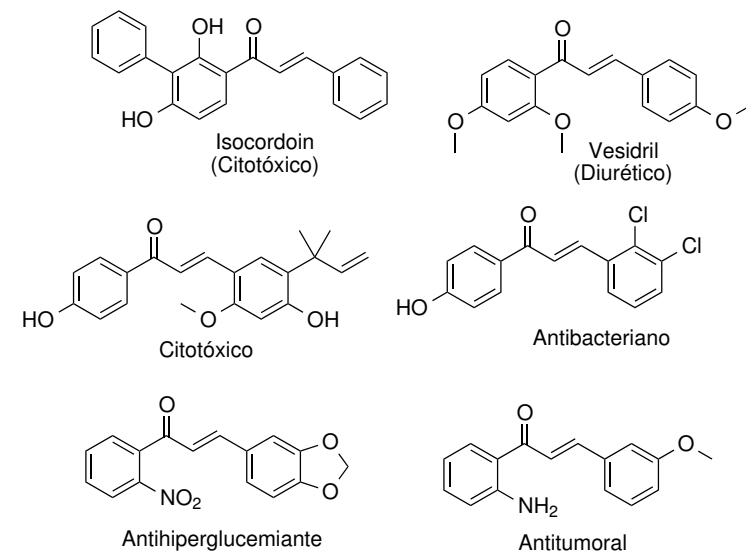
Siguiendo con los objetivos descritos, en este capítulo se presenta, en primer lugar la síntesis de 2'-aminochalconas utilizando catalizadores heterogéneos. Estos compuestos presentan no solo una gran importancia farmacológica sino también industrial, y además son compuestos cuya ciclación intramolecular conduce a las 2,3-dihidroquinolinonas, también con importantes actividades farmacológicas y cuya síntesis se presenta en el capítulo 4.

Los métodos descritos en bibliografía para la síntesis de 2'-aminochalconas son, en general, complicados y poco selectivos. Por ello, en esta primera parte del trabajo se ha llevado a cabo el estudio de la obtención de 2'-aminochalconas mediante un proceso multietapa, utilizando un catalizador bifuncional que permite sintetizar este tipo de compuestos con elevada selectividad.

3.1. Introducción

Las chalconas, 1,3-diaril-2-propen-1-onas, son compuestos biosintéticos que pertenecen a la familia de los flavonoides. Estos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos en plantas, donde presentan diferentes funciones fisiológicas como por ejemplo, fotoprotectores ultravioleta, repelentes de insectos.

tos y atrayentes de polinizadores [1]. Una gran variedad de chalconas presentan un enorme interés comercial debido a sus diversas aplicaciones farmacológicas, tales como anticancerígenos (inhibiendo la polimerización de la tubulina), diuréticos, coleréticos, espasmolíticos, bactericidas, antiinflamatorios, antimaláricos y fungicidas [2–4]. En el Esquema 3.1, se presentan las estructuras químicas de algunas chalconas de interés farmacológico.



Esquema 3.1: Estructura química de algunas chalconas de interés farmacológico.

Dentro de este grupo, los derivados de 2'-aminochalconas son compuestos de gran interés debido a que presentan actividad antitumoral [5, 6] y además, por su elevado coeficiente de extinción en el UV-Visible se utilizan como fotoprotectores en la formulación de cremas solares, polímeros textiles [7] y aditivos alimentarios.

El método general para obtener chalconas es mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en presencia de catalizadores homogéneos convencionales, como hidróxidos metálicos en disoluciones acuosas [8, 9].

En los últimos años, la utilización de catalizadores heterogéneos por parte de las industrias de Química Fina ha tenido una gran relevancia debido principalmente a factores medioambientales y económicos. De modo que, una

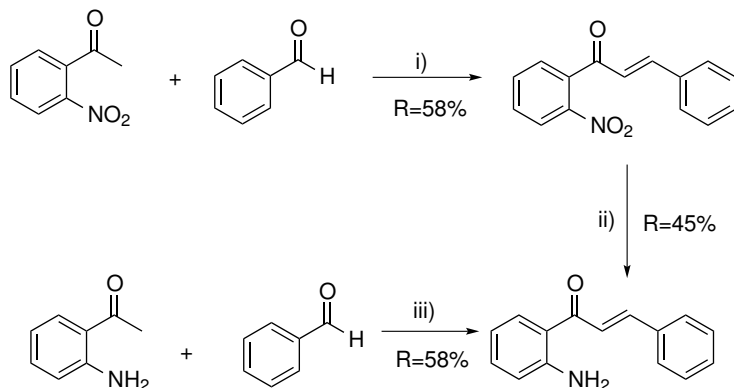
gran variedad de catalizadores ácidos sólidos, como zeolitas [10], H_2SO_4 sobre sílica [11], *KSF* Montorillonita [12] y otros catalizadores heterogéneos básicos, como óxido de magnesio [13], óxidos mixtos de *Al/Mg* [8, 10], *Ba(OH)₂* activado, carbonos básicos activados (*Na-* y *Cs-Norit*) [14], hidroxapatitas y *KF* soportado sobre alúmina [15], han sido evaluados para la síntesis de una gran variedad de chalconas.

Sin embargo, la síntesis de 2'-aminochalconas por condensación de Claisen-Schmidt entre derivados de o-aminoacetofenona y benzaldehído no es un proceso sencillo, ya que en presencia de bases fuertes, además de las típicas reacciones secundarias como son la desproporción de Cannizzaro de aldehídos aromáticos [13] y la autocondensación de acetofenona, pueden tener lugar fácilmente reacciones de oligomerización del amino compuesto, disminuyendo considerablemente el rendimiento final de 2'-aminochalconas [16, 17]. Por ejemplo, ha sido descrito que cuando se ha llevado a cabo la condensación entre o-aminoacetofenona y benzaldehído utilizando *NaOH* o *KOH* (10-15 % en peso) como catalizador, disuelto en una solución acuosa o etanólica en el intervalo de temperaturas entre 5-25°C [16, 18], el rendimiento de 2'-aminochalcona obtenido está comprendido entre el 52-72 %. Un mayor rendimiento (94 %) de 2'-aminochalcona ha sido descrito por Lee y col. [19], aunque en este caso se requiere no solo de una alta concentración de base fuerte (*MeONa*, 25 % en peso), sino que se requieren bajas temperaturas (0°C) y el uso de disolventes tóxicos como por ejemplo *THF*.

En la bibliografía se han descrito diferentes estrategias para incrementar el rendimiento de 2'-aminochalcona y superar estos inconvenientes. Una de ellas es la protección del grupo amino de la acetofenona por acetilación con anhídrido acético antes de la reacción de condensación. Con este método se alcanzan rendimientos entre 68-84 % de 2'-aminochalconas. Sin embargo, es necesario un proceso adicional de hidrólisis de la 2-acetamidochalcona formada [20].

Otro procedimiento para obtener 2'-aminochalconas, consiste en la reducción de las 2'-nitrochalconas correspondientes. Aunque la existencia de los diferentes grupos susceptibles de ser reducidos, como el doble enlace $C = C$ y el grupo carbonilo, hace esta alternativa compleja, proporcionando bajas selectividades al producto deseado. Por ejemplo, se han empleado para esta reducción

diferentes catalizadores homogéneos como *Fe* en ácido acético, hidróxido ferroso, hidrosulfuro de sodio, cloruro de estaño en ácido clorhídrico, etc [21]. Así, en presencia del catalizador más activo, el cloruro de estaño en ácido clorhídrico, solo se obtiene un 45 % de 2'-aminochalcona a partir de 2'-nitrochalcona. Además, tras esta etapa de reducción, se requiere la adición de una disolución acuosa de amoníaco seguida de la extracción del crudo con acetona. Por otra parte, hay que tener en cuenta, que por esta ruta se requiere una primera etapa de condensación de *o*-nitroacetofenona y benzaldehído que, en presencia de catalizadores convencionales como *NaOH* da lugar a 2'-nitrochalcona con bajos rendimientos (~60 %) [22]. De modo, que si se combinan los resultados de ambas etapas, para la obtención de 2'-aminochalcona, el rendimiento máximo alcanzado empleando catalizadores homogéneos convencionales es de alrededor de un 25 % (Esquema 3.2, etapas i e ii).

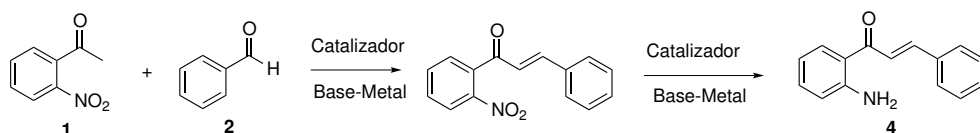


Esquema 3.2: Síntesis de 2'-aminochalcona a partir de nitro o aminoacetofenona y benzaldehído empleando métodos convencionales. i) *o*-nitroacetofenona (25 mmol), benzaldehído (25 mmol), *NaOH* (14.8 mmol), *EtOH*, temperatura ambiente, 24 h. ii) *SnCl*₂, *HCl* concentrado, 90°C. iii) *o*-aminoacetofenona=benzaldehído (139 mmol), *NaOH* (10 % peso), *EtOH*, 5°C, 8 h.

Como se deduce de lo descrito anteriormente, estos métodos para la síntesis de 2'-aminochalcona presentan una serie de inconvenientes como bajos rendimientos, uso de reactivos caros, e incluso muchas veces corrosivos, dando sales y otros contaminantes como residuos, además de que requieren de varias etapas de purificación, lo que implica un consumo energético elevado. De modo que,

se hace necesario el desarrollo de nuevos procesos catalíticos medioambientalmente adecuados para la obtención de 2'-aminochalconas y que, al mismo tiempo minimicen el número de etapas de reacción.

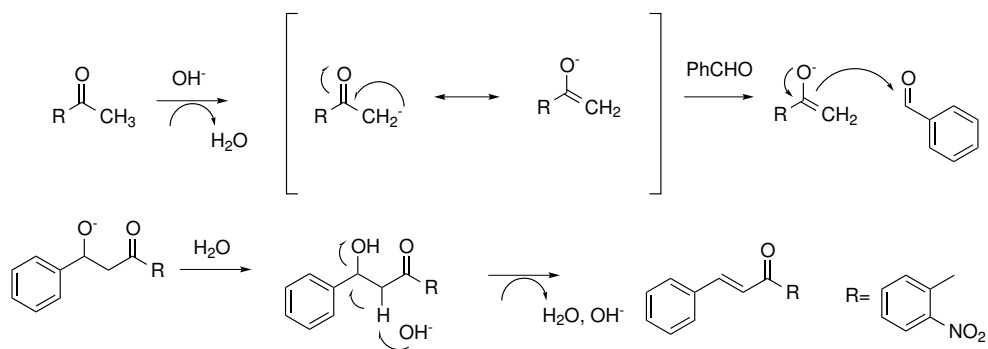
En este capítulo de la Tesis, por tanto, se va a plantear por primera vez la síntesis de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa empleando catalizadores bifuncionales heterogéneos, que combinen una función básica y metálica. El proceso implica como primera etapa la condensación de Claisen-Schmidt entre o-nitroacetofenona y benzaldehído, catalizada por centros básicos, y una segunda etapa de hidrogenación selectiva del grupo nitro a amino, catalizada por centros metálicos (Esquema 3.3).



Esquema 3.3: Síntesis multietapa de 2'-aminochalcona a partir de o-nitroacetofenona y benzaldehído.

3.2. Reacción de condensación de Claisen-Schmidt

De acuerdo con el objetivo propuesto, en primer lugar se procedió a la optimización de la primera etapa, la condensación de Claisen-Schmidt, tomando como reacción modelo la condensación entre o-nitroacetofenona y benzaldehído, utilizando catalizadores sólidos básicos (Esquema 3.3). El mecanismo generalmente aceptado para la condensación de Claisen-Schmidt en medio básico, implica la formación del anión de la o-nitroacetofenona. En la etapa siguiente, se produce el ataque nucleofílico del anión formado al grupo carbonilo del benzaldehído formando el aldol intermedio, que se deshidrata posteriormente dando lugar a 2'-nitrochalcona (Esquema 3.4).



Esquema 3.4: Mecanismo de reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis de 2'-nitrochalconas en medio básico.

Para llevar a cabo esta transformación se seleccionaron diferentes sólidos con centros básicos capaces de abstraer el protón del grupo metilo de la acetofenona, tales como un óxido mixto de Al/Mg derivado de la hidrotalcita (HTc), este mismo sólido rehidratado (HTr) y óxido de magnesio de elevada superficie.

Los óxidos mixtos de aluminio y magnesio que se obtienen por calcinación de la hidrotalcita poseen centros básicos fuertes de Lewis asociados a los pares iónicos [23, 24] $O^{2-}M^{2+}$ que son capaces de catalizar la condensación de Claisen-Schmidt [8] y otras condensaciones aldólicas [24, 25]. Sin embargo, se ha demostrado que cuando los óxidos mixtos de Al/Mg se rehidratan con una cantidad controlada de agua descarbonatada (HTr), la actividad catalítica aumenta considerablemente en reacciones de condensación aldólica [26–28]. El incremento en la actividad de la hidrotalcita hidratada se atribuye a una reestructuración parcial de la estructura laminar de la hidrotalcita, en la cual los aniones de compensación (CO_3^{2-}) del espacio interlaminar son sustituidos por aniones OH^- que actúan como centros básicos de Bronsted de carácter fuerte [29–31]. Es conocido que el óxido mixto rehidratado (HTr) con un 36 % de agua, presenta una excelente actividad catalítica en la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y acetofenona, y además presenta la posibilidad de ser reutilizado [32]. Así, con el objetivo de estudiar la actividad de estos materiales en la condensación aldólica de o-nitroacetofenona y benzaldehído, se preparó en primer lugar una muestra de hidrotalcita rehidratada

(*HTr*) (con una relación $Mg/Al = 3$) a partir de una hidrotalcita calcinada a 450°C y posterior hidratación con un 36 % en peso de agua descarbonatada.

En la Figura 3.1, se puede ver el perfil de difracción de los sólidos estudiados. La hidrotalcita sintetizada de Al/Mg , Figura 3.1b, presenta las bandas típicas de este material laminar, las cuales desaparecen después de la calcinación dando lugar a un óxido mixto de Al/Mg , (*HTc* Figura 3.1c). Como se puede observar en la Figura 3.1d tras hidratación de la *HTc* se recupera parcialmente su estructura laminar inicial.

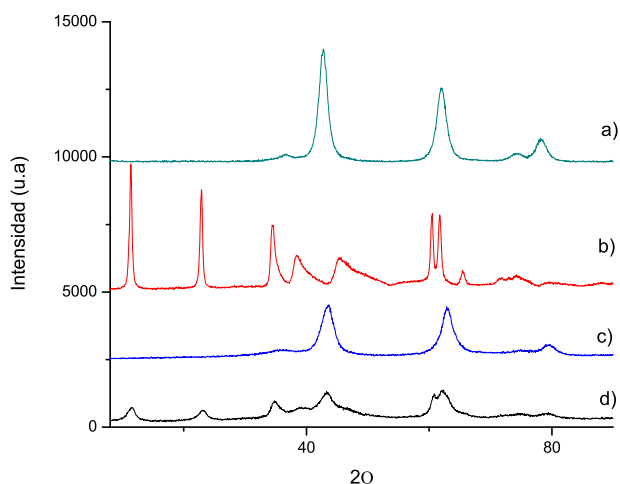


Figura 3.1: Difracción de rayos-X para las muestras de: a) MgO , b) hidrotalcita Al/Mg , c) óxido mixto de Al/Mg (*HTc*), y d) *HTc* rehidratada (*HTr*).

La condensación de Claisen-Schmidt se llevó a cabo empleando una cantidad equimolar de *o*-nitroacetofenona y benzaldehído en *o*-xileno como disolvente a una temperatura de 90°C , en presencia de un 10 % en peso de *HTc* o del correspondiente sólido rehidratado (*HTr*). Como se observa en la Figura 3.2, con ambos catalizadores se alcanzan rendimientos máximos del 77 % y 40 % de *trans*-2'-nitrochalcona respectivamente que no varían con el tiempo de reacción (Tabla 3.1), lo que puede ser atribuido a la desactivación de los catalizadores.

Para confirmar esta hipótesis, tras la reacción de condensación, los cata-

lizadores fueron sometidos a una extracción con diclorometano mediante un equipo Soxhlet y reusados en un segundo ciclo de reacción. Como puede observarse en la Figura 3.2, se produce una importante disminución de la actividad catalítica para ambos catalizadores, confirmando así que durante la reacción de condensación tiene lugar una importante desactivación del catalizador.

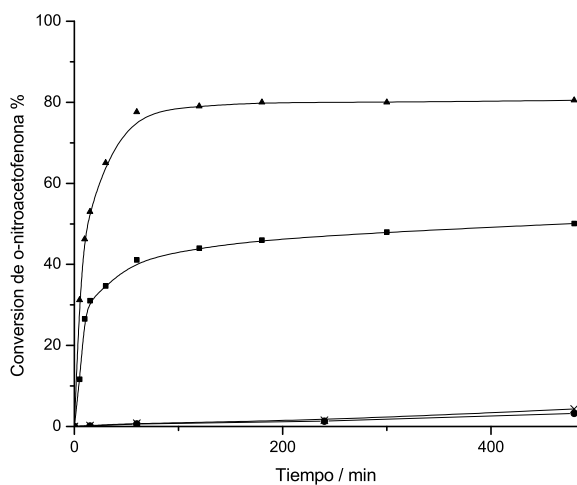


Figura 3.2: Resultados de la reacción de condensación utilizando *HTc* (▲), *HTr* (■) y sus respectivos reusos después de extracción soxhlet: *HTc* reusada (●), *HTr* reusada (×).

Entrada	Catalizador	$r^0 \cdot 10^2$	$r^0 \cdot 10^4$	Conv. (%)	Rto. (%)	Select. (%)
		$mmolmin^{-1}$	$mmolmin^{-1}m^{-2}$	1	3	3
1	<i>MgO</i>	10.60	1.6	99	98	99
2	<i>HTc</i>	6.00	2.2	78	77	99
3	<i>HTr</i>	1.33	4.4	41	40	99
4	<i>KF - Al₂O₃</i>	0.44	-	34	29	86

Condiciones de reacción: Relación molar benzaldehído/o-nitroacetofenona=1, 10% en peso de catalizador, 0.5 mL o-xileno, 90°C.

Tabla 3.1: Resultados de la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y o-nitroacetofenona utilizando diferentes catalizadores sólidos básicos a 1h de reacción.

En ningún caso se detectó ácido benzoico ni alcohol benílico en el medio de reacción, indicando que la desproporción de Cannizzaro del benzaldehído no

tiene lugar bajo estas condiciones de reacción y por lo tanto, la formación de ácido benzoico no es la causa de la desactivación. Además, en el caso de la muestra de *HTr*, se realizó el análisis de difracción de rayos X (Figura 3.3) después de su uso, confirmándose que la estructura laminar del material de partida se mantenía inalterada, indicando así que, la desactivación no era debida a los cambios en la estructura del catalizador. Por lo tanto, la disminución de la actividad catalítica debe ser atribuida a una fuerte adsorción de los reactivos y/o productos sobre la superficie del catalizador. De hecho, el análisis de la materia orgánica obtenida tras la extracción con un equipo Soxhlet, mostró que estaba compuesta en su mayor parte por 2'-nitrochalcona.

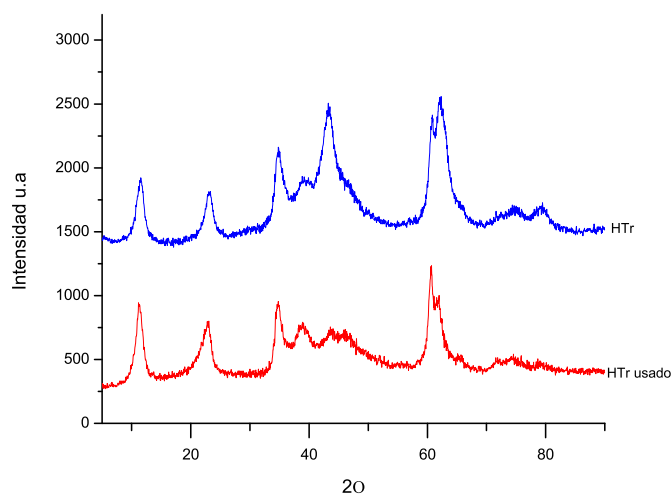


Figura 3.3: Difracción de rayos X para el óxido mixto de *Al – Mg* rehidratada antes y después de su uso en la reacción de condensación.

Dado que la adsorción es un proceso exotérmico, un aumento de la temperatura de reacción podría favorecer su desorción. Por ello, la condensación se realizó a una temperatura de 120°C, utilizando *HTc* como catalizador. Sin embargo, sólo se obtuvo un 25 % de rendimiento de 2'-nitrochalcona tras 8h de reacción, debido a la reacción de oligomerización de la enona, la cual está favorecida a temperaturas elevadas.

Con el fin de explicar la mayor desactivación mostrada por la *HTr* frente a

la *HTc* se realizó un análisis termogravimétrico de los catalizadores utilizados, tras la extracción mediante un equipo Soxhlet. Los resultados muestran que la cantidad de materia orgánica adsorbida sobre el catalizador en el caso de la *HTr* (10 % en peso) fue similar a la detectada en el catalizador *HTc* (11 % en peso). Sin embargo, considerando las diferencias en el área superficial entre ambos catalizadores ($267 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ y $30 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ para *HTc* y *HTr* respectivamente), la cantidad de materia orgánica retenida por m^2 sobre la *HTr* es 10 veces superior que la de la muestra *HTc*. Estos resultados, pueden explicar la rápida desactivación observada sobre el material rehidratado, que puede estar relacionado con su mayor carácter polar.

Debido a la fuerte desactivación mostrada por los catalizadores basados en hidrotalcita, se decidió utilizar *MgO* como catalizador, ya que presenta una fuerte basicidad de tipo Lewis y ha mostrado buena actividad para reacciones de condensación aldólica [33]. Los centros básicos capaces de abstraer protones están asociados al par iónico $\text{Mg}^{2+}\text{O}^{2-}$, en el cual el O^{2-} actúa como centro básico de Lewis. Además, en estudios anteriores, se ha demostrado que la condensación aldólica es una reacción sensible a la estructura del *MgO*, ya que los centros básicos (O^{2-}) asociados a esquinas y bordes, los cuales presentan mayor fuerza básica [34], son los más activos, y que el número de estos puede ser incrementado mediante la disminución del tamaño de cristal del *MgO*.

Considerando estos resultados, se seleccionó una muestra de óxido de magnesio con un tamaño de cristal de 3 nm y $670 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ de área superficial, para llevar a cabo la reacción de condensación aldólica entre o-nitroacetofenona y benzaldehído. Como puede observarse en la Figura 3.4 y en la Tabla 3.1, el *MgO* resulta ser el catalizador más activo cuando se compara con los sólidos estudiados anteriormente (*HTc* y *HTr*). Sin embargo, si se tiene en consideración su área superficial, se encuentra que la actividad inicial de la muestra *HTr*, que presenta centros básicos tipo Bronsted, es considerablemente superior a los centros de tipo Lewis, del *MgO* o *HTc*, lo que está de acuerdo con los resultados encontrados en la bibliografía [35].

Como se observa en la Figura 3.4, el óxido de magnesio muestra una velocidad de desactivación más lenta que las hidrotalcitas, siendo posible alcanzar un rendimiento del 98 % de 2'-nitrochalcona en un tiempo de reacción de 1 h.

Con fines comparativos, la reacción también se realizó utilizando un cata-

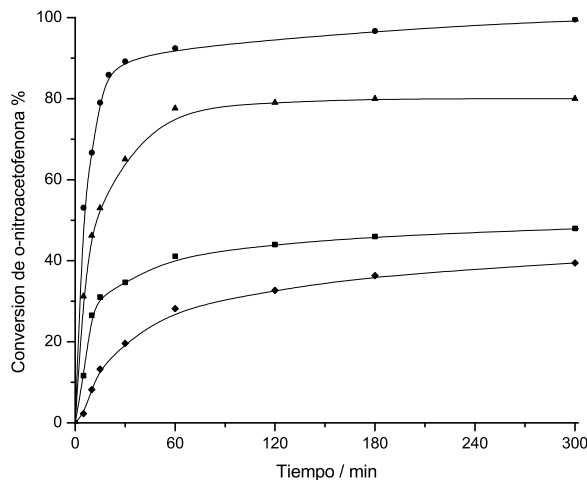


Figura 3.4: Curvas cinéticas de la condensación aldólica entre o-nitroacetofenona y benzaldehído en presencia de MgO (●), HTc (▲), HTr (■), $KF - Al_2O_3$ (◆).

lizador que presenta centros básicos tipo Lewis fuertes como KF soportado sobre Al_2O_3 . Sin embargo, en este caso, se observó una menor velocidad inicial de reacción además de una mayor velocidad de desactivación.

Considerando que la 2'-nitrochalcona presenta interés farmacológico por ser un potente inhibidor de la biosíntesis y liberación de Interleucina-1, citosina que regula la respuesta inmune y antiinflamatoria, y que se utiliza en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y los shock sépticos [22], podemos concluir que el MgO es un excelente catalizador para producir 2'-nitrochalcona de manera selectiva. Cabe destacar que el rendimiento alcanzado empleando catalizadores homogéneos convencionales es considerablemente menor (59% a las 2 h de reacción), mientras que utilizando MgO , se obtiene un 98% tras 1 h.

Para estudiar la estabilidad y la posibilidad de reuso de este catalizador básico después de la reacción, el sólido se filtró y se sometió a una extracción sólido-líquido mediante un equipo Soxhlet durante 10 h, utilizando diclorometano como disolvente. Cuando este catalizador se volvió a emplear en segundo ciclo, sólo se alcanzó un 5% de 2'-nitrochalcona tras 8 h de reacción, indi-

cando que también en este caso, se produce una importante desactivación del catalizador durante la reacción, que puede ser atribuida a una fuerte adsorción de materia orgánica sobre la superficie del sólido. De hecho, el análisis termogravimétrico del MgO mostró que un 22% de materia orgánica, con respecto al peso del catalizador, permanecía retenida, incluso después de la extracción con Soxhlet. La mayor cantidad de materia orgánica retenida sobre el MgO con respecto a las muestras de HTc y HTr puede atribuirse a su mayor área superficial ($670\text{ m}^2\text{g}^{-1}$). Sin embargo, si la materia orgánica es eliminada por calcinación a 450°C en un flujo de aire, la actividad catalítica prácticamente se recupera siendo posible la reutilización del catalizador durante 5 ciclos consecutivos (Figura 3.5) manteniéndose una selectividad a 2'-nitrochalcona del 100% con tan solo una disminución de la actividad del 7%, tras el quinto ciclo.

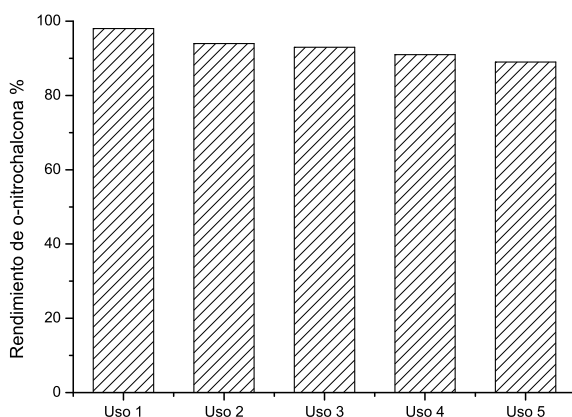


Figura 3.5: Reuso de MgO en la condensación de Claisen-Schmidt entre o-nitroacetofenona y benzaldehído tras calcinación a 450°C en presencia de aire.

De estos resultados se puede concluir que el MgO es el catalizador básico óptimo para llevar a cabo la primera etapa del proceso, la condensación aldólica entre o-nitroacetofenona y benzaldehído.

3.3. Reducción de 2'-nitrochalcona utilizando metales soportados

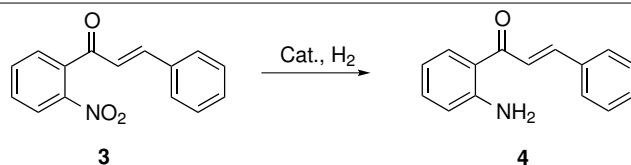
Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo final es desarrollar una nueva ruta sintética para obtener 2'-aminochalconas, directamente a partir de derivados de o-nitroacetofenona y benzaldehído mediante un proceso multi-etapa. De modo que, una vez seleccionado el catalizador óptimo para la obtención de 2'-nitrochalcona, el estudio se centró en la segunda etapa, su reducción selectiva hacia el producto deseado, 2'-aminochalcona.

Ha sido descrito en la bibliografía que las nanopartículas de paladio, platino y oro soportados sobre diferentes óxidos pueden actuar como catalizadores quimioselectivos de la reducción de grupos nitro a amino en diversos compuestos orgánicos [36–38]. De acuerdo con estos resultados previos, se prepararon y evaluaron en la etapa de hidrogenación una serie de catalizadores bifuncionales con centros básicos y metálicos basados en estos metales soportados sobre óxido de magnesio (Esquema 3.3). Las propiedades de los catalizadores preparados se encuentran en la Tabla 3.2.

Catalizador	Contenido metálico (%)	Tamaño de partícula (nm)
<i>Pd</i> – <i>MgO</i>	0.5	3-5
0,05 <i>Pt</i> – <i>MgO</i>	0.05	1.5
0,1 <i>Pt</i> – <i>MgO</i>	0.1	1.7
0,2 <i>Pt</i> – <i>MgO</i>	0.2	2.4
0,5 <i>Pt</i> – <i>MgO</i>	0.5	3
1 <i>Pt</i> – <i>MgO</i>	1	8.7
<i>Au</i> – <i>MgO</i>	0.5	8.5
<i>Au</i> – <i>Pt</i> – <i>MgO</i> (1) ^[a]	1	12.3
<i>Au</i> – <i>Pt</i> – <i>MgO</i> (2) ^[b]	0.7	12.1
<i>Au</i> – <i>TiO</i> ₂	1.5	3-6
<i>Pt</i> – <i>TiO</i> ₂	0.2	1.5
<i>Pt</i> – <i>Al</i> ₂ <i>O</i> ₃	0.2	4

^[a]El cat. contiene 100ppm de *Pt*, cuyo tamaño es menor a la resolución de HR-Stem.^[b]El cat. contiene 0.45% de *Pt* con un tamaño de cristal de 2.3 nm.

Tabla 3.2: Características físico-químicas de los catalizadores soportados.



Entrada	Catalizador	S/C	TOF (h^{-1}) ^[b]	t (h) ^[c]	Conv. (%) 3	Rto. (%) 4	Select. ^[a] (%) 4
1	<i>Pd</i> – <i>MgO</i>	550	1130	0.50	100	43	43
2	<i>1Pt</i> – <i>MgO</i>	233	555	0.33	100	58	58
3	<i>0.5Pt</i> – <i>MgO</i>	421	1897	0.33	100	69	69
4	<i>0.2Pt</i> – <i>MgO</i>	647	1830	0.42	100	70	70
5	<i>0.1Pt</i> – <i>MgO</i>	1209	4029	1	100	71	71
6	<i>0.05Pt</i> – <i>MgO</i>	2248	3705	1.83	100	31	31
7	<i>Au</i> – <i>MgO</i>	250	167	8	28	5	17
8	<i>Au</i> – <i>Pt</i> – <i>MgO</i> (1)	276	35	8	100	25	25
9	<i>Au</i> – <i>Pt</i> – <i>MgO</i> (2)	234	1490	0.33	100	69	69
10	<i>Au</i> – <i>TiO</i> ₂	229	76	5	100	96	96
11	<i>Pt</i> – <i>Al</i> ₂ <i>O</i> ₃	1176	3868	0.33	100	51	51
12	<i>Pt</i> – <i>TiO</i> ₂	980	1565	0.42	96	90	94
13	<i>Pt</i> – <i>TiO</i> ₂ ^[d]	1000	1108	5	100	83	83

Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 .

^[a]En todos los casos 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropanona formada por hidrogenación del doble enlace $C = C$ de la 2'-aminochalcona y/o el intermedio 2'-nitrosochalcona fueron los subproductos detectados.

^[b]TOF se calculó como velocidad inicial de desaparición de **3** ($mmolh^{-1}$) dividido entre los moles de metal.

^[c]Tiempo en el cual se detectó el máximo rendimiento de 2'-aminochalcona.

^[d] *Pt* – *TiO*₂ activado a 200°C en presencia de H_2 .

Tabla 3.3: Resultados de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona (**3**) en presencia de diferentes catalizadores metálicos soportados.

En primer lugar, el proceso de reducción de 2'-nitrochalcona se efectuó en presencia de nanopartículas de *Pd* soportadas sobre *MgO* con un contenido metálico del 0.5 % utilizando o-xileno como disolvente, a 70°C y a una presión de hidrógeno de 9 bar (Tabla 3.3, entrada 1). Bajo estas condiciones, se obtuvo 2'-aminochalcona con un rendimiento moderado (43 %). También se observó la formación en cantidades considerables de un compuesto intermedio de la reducción, identificado por CG-MS como 2'-nitrosochalcona (Esquema 3.5), además de la aparición de 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropanona, producto proveniente de la reducción del doble enlace $C = C$ de la 2'-aminochalcona, en cantidades significativas (Figura 3.6). Este hecho no es de extrañar, si se tiene en cuenta que existen precedentes sobre el uso de *Pd* – *MgO* como catalizador selectivo para la reducción del doble enlace $C = C$ en enonas α, β -conjugadas [34].

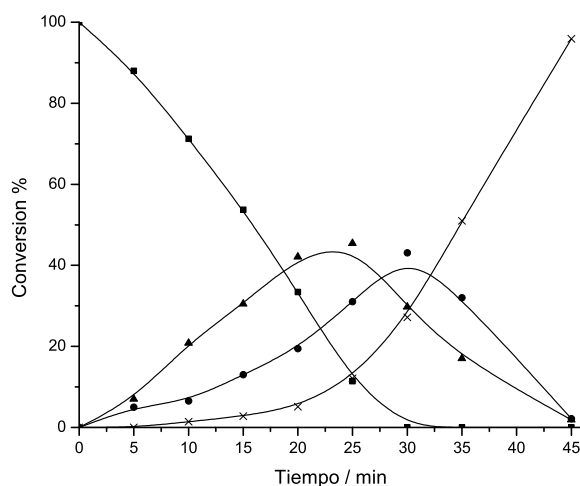
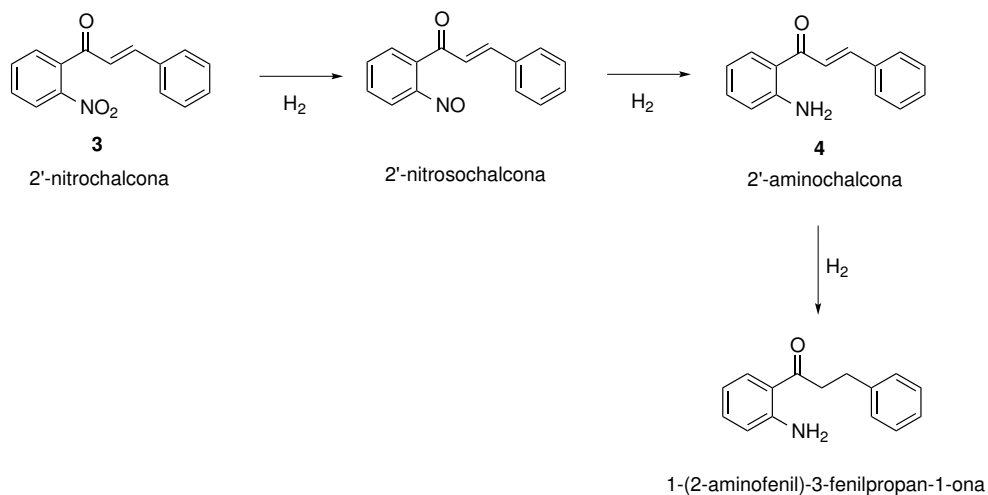


Figura 3.6: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.5 % *Pd* – *MgO* como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

En el Esquema 3.5 se resumen los productos observados en la etapa de reducción, dando una idea de la dificultad que presenta la hidrogenación selectiva del grupo nitro a amino.



Esquema 3.5: Estructuras de los productos formados en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona

Puesto que el paladio resultó un metal poco adecuado para llevar a cabo la reducción al producto deseado, se consideró la utilización del platino soportado sobre *MgO* como alternativa. Así, cuando se utilizó una muestra con 1% de *Pt* sobre *MgO*, la actividad (*TOF*) y selectividad a 2'-aminochalcona fueron muy bajas, alcanzándose un rendimiento máximo del 58%, debido de nuevo, a la formación de 2'-nitrosochalcona y a la hidrogenación competitiva del doble enlace *C = C* de 2'-aminochalcona, las cuales tienen lugar de manera considerable (Tabla 3.3, entrada 2 y Figura 3.7).

Con objeto de estudiar el efecto del tamaño de cristal del metal sobre la hidrogenación selectiva del grupo nitro, se prepararon muestras con diferente diámetro de cristal mediante la modificación del contenido de *Pt*. Así se sintetizaron cuatro muestras con contenidos de *Pt* de 0.5, 0.2, 0.1, 0.05%, etiquetadas como 0.5*Pt* – *MgO*, 0.2*Pt* – *MgO*, 0.1*Pt* – *MgO* y 0.05*Pt* – *MgO*. Los resultados obtenidos en la reducción de 2'-nitrochalcona con estos sólidos se muestran en la Tabla 3.3 (entradas 3-6), y la representación de sus curvas cinéticas puede verse en el Anexo Figuras de este capítulo (3.17-3.19). Los resultados indican que la disminución del tamaño de partícula mejora significativamente la actividad catalítica (*TOF*) y la selectividad de 2'-aminochalcona. De modo que, cuando el tamaño de cristal del metal se reduce de 8.7 a 3 nm,

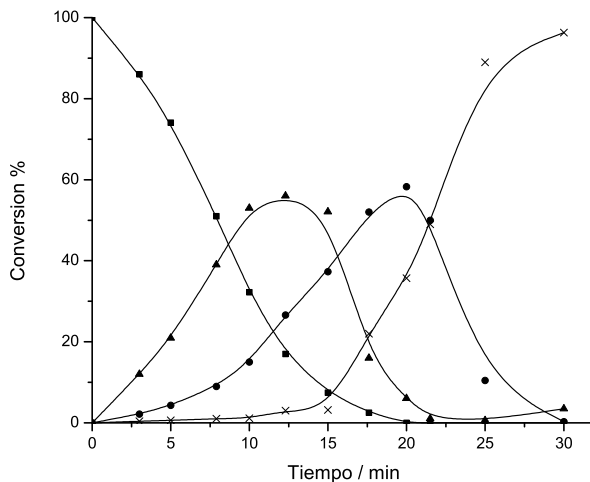


Figura 3.7: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 1%Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

la selectividad a 2'-aminochalcona aumenta considerablemente (entradas 2-3), alcanzando un rendimiento de 2'-aminochalcona del 69% para la muestra con un 0.5% en peso de metal (entrada 3), mientras que el rendimiento y la selectividad permanecen constantes para contenidos menores de Pt (entradas 4-5). Como puede observarse, un mayor descenso del contenido de Pt (entrada 6) provoca una disminución de la selectividad al producto deseado, debido a que en este caso el nitroso derivado intermedio fue el producto mayoritario (Figura 3.8).

En un trabajo previo donde se estudió la hidrogenación selectiva de nitroestireno en presencia de nanopartículas de oro sobre diferentes soportes, como TiO_2 , Fe_2O_3 , SiO_2 y C , se encontró que el oro sobre óxido de titanio y óxido de hierro (III) eran catalizadores quimioselectivos para la reducción del grupo nitro, mientras que cuando se emplearon soportes inertes como sílica y carbón la quimioselectividad disminuía [39, 40].

Por ello, se estudió la posibilidad de que el oro sobre óxido de magnesio

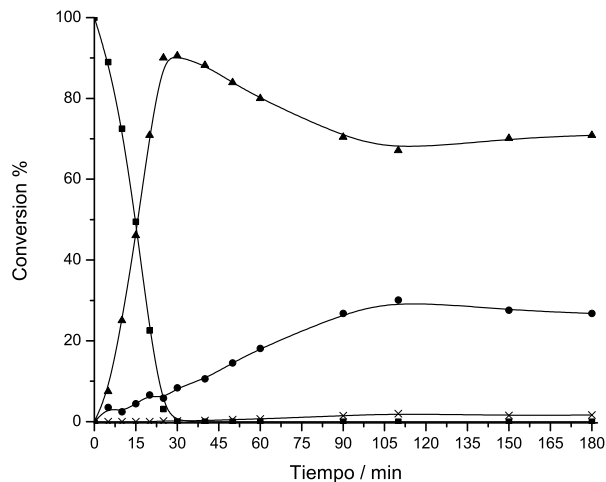


Figura 3.8: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.05%Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

(Au – MgO) pudiese resultar selectivo para la síntesis de 2'-aminochalcona en un proceso en cascada. Sin embargo, los resultados obtenidos (Tabla 3.3, entrada 7 y Figura 3.20 Anexo), indican que el oro sobre MgO era incluso menos activo y selectivo para la formación de 2'-aminochalcona que los catalizadores Pd – MgO o Pt – MgO.

Adicionalmente, y con el propósito de mejorar la disociación del hidrógeno, se preparó un catalizador bimetalico Au – Pt – MgO(1), con un contenido en Au del 1% y 100 ppm de Pt. Los resultados del proceso de reducción (Tabla 3.3, entrada 8 y Figura 3.21 Anexo) mostraron que ni la actividad ni la selectividad a 2'-aminochalcona mejoraron, y que eran similares a los observados para la muestra 0.05Pt – MgO (Tabla 3.3, entrada 6 y Figura 3.8).

Con el fin de mejorar estos resultados, se preparó una muestra de Au – Pt – MgO(2) con un mayor contenido de Pt (0.45%), y por lo tanto con un mayor tamaño de cristal (2.3 nm). En este caso, se incrementó considerable-

mente tanto la actividad catalítica como la selectividad a 2'-aminochalcona (69 %) (Tabla 3.3, entrada 9), aunque se forman en gran extensión otros productos procedentes de la reducción del doble enlace $C = C$ y el intermedio 2'-nitrosochalcona. Sin embargo, el rendimiento máximo de 2'-aminochalcona fue solo del 69 % (Figura 3.22 Anexo). Estos resultados son similares a los obtenidos utilizando los catalizadores $0.2Pt - MgO$ y $0.5Pt - MgO$, lo que parece indicar que únicamente los centros de Pt son los activos en esta transformación.

Puesto que los resultados obtenidos, para la síntesis de 2'-aminochalcona utilizando metales tales como Pd , Pt y Au soportados sobre MgO fueron poco satisfactorios, se pensó en la posibilidad de realizar el proceso multi-etapa mediante el uso de una mezcla física de dos catalizadores, un catalizador metálico que fuera quimioselectivo para la reducción del grupo nitro, y el óxido de magnesio, como catalizador básico para llevar a cabo la reacción de condensación.

Para ello en primer lugar, se evaluó la actividad de nanopartículas de oro soportadas sobre TiO_2 puesto que estos catalizadores han mostrado una alta actividad y selectividad en la reducción de compuestos nitroaromáticos [39,40]. Los resultados obtenidos (Tabla 3.3, entrada 10) mostraron que se obtenía una buena actividad y selectividad a 2'-aminochalcona, aunque se requiere de una elevada relación catalizador/sustrato y largos tiempos de reacción (Figura 3.23 Anexo).

Por otro lado, se ha descrito en la literatura [36] que catalizadores basados en nanocristales de Pt decorados con especies de TiO_x , presentan una alta quimioselectividad en la reducción del grupo nitro a amino para un amplio rango de compuestos nitroaromáticos sustituidos con grupos reducibles bajo condiciones de reacción suaves. Este material, $Pt - TiO_2(dec.)$, se prepara soportando cristales de platino de tamaño nanométrico sobre TiO_2 y decorando las caras expuestas (111) y (110) de los cristales de platino con TiO_2 del soporte mediante el tratamiento del material a una temperatura de $450^\circ C$ en presencia de hidrógeno. Puesto que este material podía ser un excelente candidato para la reducción de 2'-nitrochalconas, la reacción se llevó a cabo utilizando $Pt - TiO_2(dec.)$ con un contenido de Pt del 0.2 % bajo las condiciones de reacción indicadas en la Tabla 3.3. Los resultados obtenidos (Tabla 3.3,

entrada 12) mostraron que el material $Pt - TiO_2(dec.)$ era altamente quimioselectivo, obteniéndose la 2'-aminochalcona con una selectividad del 94 % con una conversión casi completa de 2'-nitrochalcona (Figura 3.9). Esto debe ser atribuido a la adsorción preferencial de la 2'-nitrochalcona a través del grupo nitro frente al doble enlace.

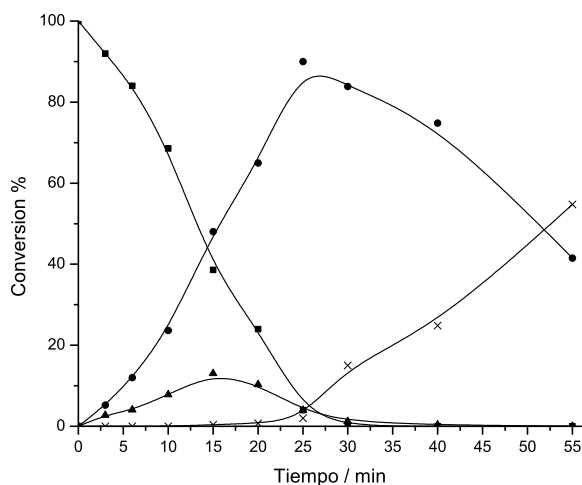


Figura 3.9: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando $Pt - TiO_2(dec.)$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

Es interesante destacar que, cuando se utilizaron catalizadores convencionales para procesos de hidrogenación como $Pt - Al_2O_3$ o incluso con $Pt - TiO_2$ (no decorado) activado a $200^\circ C$ (Tabla 3.3, entradas 11 y 13, Figuras 3.24 y 3.25 Anexo), aunque se obtuvieron conversiones completas, la selectividad a 2'-aminochalcona fue sensiblemente inferior.

3.3.1. Estudio de la reusabilidad del catalizador metálico Pt-TiO₂

Una vez mostrado que el $Pt-TiO_2$ era el catalizador más activo y selectivo para la síntesis de 2'-aminochalcona, se procedió al estudio de la reusabilidad del mismo. Así, en primer lugar, se llevó a cabo la regeneración del sólido mediante un simple lavado con un disolvente polar, como el diclorometano. En la Figura 3.10 se puede observar como el rendimiento de la reacción disminuye ligeramente tras cuatro ciclos consecutivos, desde un 95 % hasta un 87 %. Esto podría ser debido a la acumulación de materia orgánica sobre el catalizador.

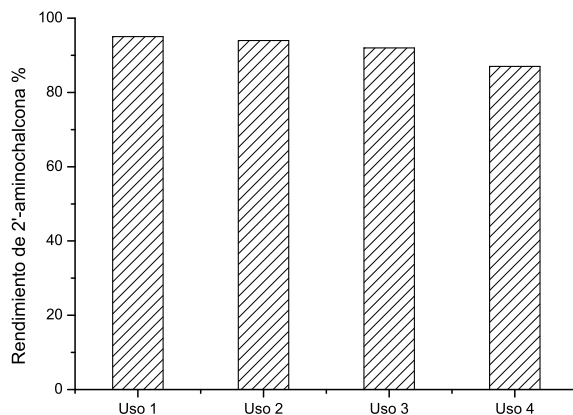


Figura 3.10: Reuso de $Pt-TiO_2$ en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona después de lavar el catalizador con diclorometano. Condiciones de reacción: S/C= 2700, 0.5 mmol de 2'-nitrochalcona, 0.5 mL o-xileno, 70°C, 9 bar H_2 .

Con objeto de comprobar si la desactivación observada era debida a la presencia de materia orgánica adsorbida sobre la superficie del catalizador, la reusabilidad del $Pt-TiO_2$ se estudió mediante la calcinación de la muestra inicialmente a 550°C en aire y después se redujo a 450°C en atmósfera de hidrógeno. De este modo, tras cinco ciclos consecutivos de reacción no se detectó pérdida significativa de la actividad catalítica, como puede observarse en la Figura 3.11.

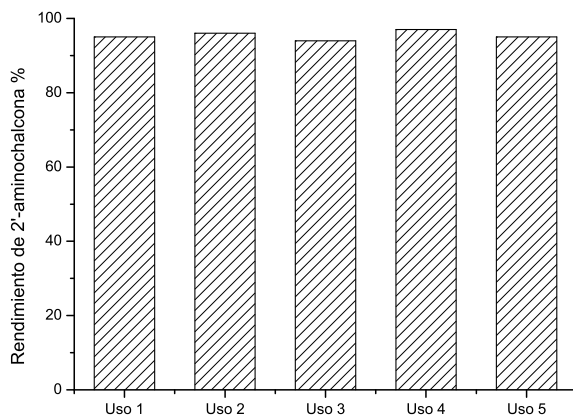


Figura 3.11: Reusos de $Pt-TiO_2$ en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona tras calcinación a $550^\circ C$ en aire y posterior reducción a $450^\circ C$. Condiciones de reacción: $S/C=2700$, 0.5 mmol de 2'-nitrochalcona, 0.5 mL o-xileno, $70^\circ C$, 9 bar H_2 .

3.3.2. Estudio de la relación Sustrato/Pt en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona

Un parámetro importante que controla la actividad y selectividad de los catalizadores basados en metales soportados para un proceso determinado es la relación molar sustrato/metal.

Para estudiar la cantidad óptima de metal en el proceso de hidrogenación de 2'-nitrochalconas en presencia de $Pt - TiO_2$, se llevó a cabo la hidrogenación con diferentes relaciones molares de 2'-nitrochalcona y platino (S/C). En la Figura 3.12, donde se representa la velocidad inicial de formación de 2'-aminochalcona frente a la relación molar (mol 2'-nitrochalcona/mol Pt) (S/C), se puede observar que cuando se trabaja con relaciones molares entre 1000 y 2700 $molmol^{-1}$ se obtiene buena actividad catalítica (r^0). Además, para una relación S/C de 2700 $molmol^{-1}$, la selectividad máxima a 2'-aminochalcona fue del 95 %, mientras que cuando la relación S/C se incrementa hasta 5000, la selectividad disminuyó al 90 %. Por lo tanto, en sucesivos experimentos se eligió la relación molar S/C de 2700 $molmol^{-1}$.

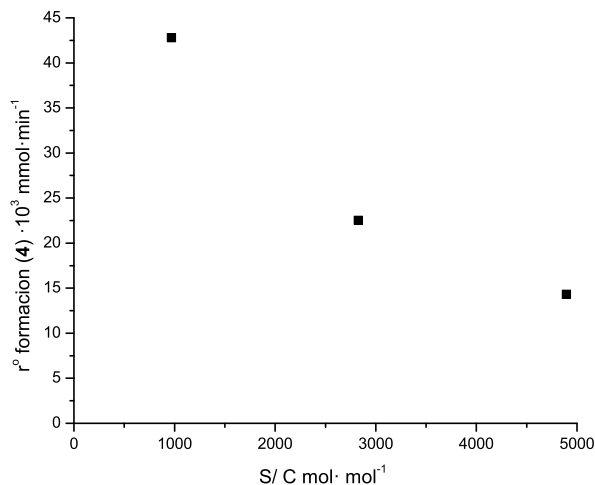


Figura 3.12: Velocidad inicial de formación de 2'-aminochalcona frente S/C ($\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$)

3.3.3. Síntesis de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa

De acuerdo con los resultados anteriores, a continuación se llevó a cabo el estudio de la síntesis de 2'-aminochalconas en un proceso multietapa, utilizando un catalizador bifuncional, compuesto por una mezcla física de MgO y $Pt - TiO_2$, para las etapas de condensación y reducción respectivamente.

Para ello, primero se preparó este catalizador bifuncional ($MgO/Pt - TiO_2$), combinando diferentes cantidades de MgO y $Pt - TiO_2$ (0.2% en peso de Pt) con objeto de optimizar la mejor composición de ambos catalizadores para la reacción de condensación. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.4, donde se puede observar que el catalizador más activo fue el correspondiente a una mezcla física compuesta por la misma cantidad de óxido de magnesio que de $Pt - TiO_2$ (1/1 en peso) obteniéndose un rendimiento del 98% y selectividad a 2'-nitrochalcona del 99% en 2h de reacción.

Cuando la relación en peso de $MgO/Pt - TiO_2$ fue de 1/2 (Tabla 3.4, entrada 3), se observó un descenso de la velocidad de reacción, que puede ser atribuido a una adsorción competitiva de los reactivos sobre TiO_2 , el cual no

Entrada	Catalizador	$MgO/Pt - TiO_2$	t (h)	Rto. (%) 3	Select. (%) 3
1	$MgO^{[a]}$	-	1	98	99
2	$MgO/Pt - TiO_2^{[b]}$	1/1	2	98	99
3	$MgO/Pt - TiO_2^{[b]}$	1/2	8.25	55	100
4	$MgO/Pt - TiO_2^{[b]}$	2/1	3	97	97
5	$TiO_2^{[a]}$	-	8	1	100

Condiciones de reacción: Benzaldeído (1 mmol), o-nitroacetofenona (1 mmol), o-xileno (0.5 mL), a 90°C.^[a] 10 % en peso de catalizador, ^[b] 20 % en peso del catalizador compuesto con respecto al peso total de los reactivos.

Tabla 3.4: Resultados de la condensación de Claisen-Schmidt de o-nitroacetofenona y benzaldehído empleando la mezcla física $MgO/Pt - TiO_2$ como catalizador.

presenta basicidad suficiente para llevar a cabo la reacción de condensación (Tabla 3.4, entrada 5). Cuando se utilizó un catalizador con una composición en peso de 2/1 de $MgO/Pt - TiO_2$, también se obtuvo un alto rendimiento y selectividad a 2'-nitrochalcona (Tabla 3.4, entrada 4), pero fue necesario un mayor tiempo de reacción (3h). Además, en este caso, el exceso de MgO promovió la reacción de Cannizzaro, detectándose pequeñas cantidades de alcohol bencílico y ácido benzoico en el medio de reacción. La formación de ácido benzoico podría explicar la desactivación del componente básico de la mezcla física ya que se requirieron mayores tiempos de reacción para conseguir resultados similares a los obtenidos cuando la relación entre los dos componentes del catalizador era 1/1.

Estos resultados permiten concluir que las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción multietapa es la utilización de una relación en peso 1/1 entre MgO y $Pt - TiO_2$ y una relación molar de 2'-nitrochalcona/ Pt de 2700.

Bajo estas condiciones, el procedimiento seguido para el proceso multietapa fue el siguiente: primero se llevó a cabo la reacción de condensación entre o-nitroacetofenona y benzaldehído utilizando o-xileno como disolvente a 90°C; posteriormente, tras alcanzar un rendimiento de 2'-nitrochalcona del 98 %, la temperatura de reacción se disminuyó a 70°C y el reactor se presurizó con hidrógeno (9 bar) (Esquema 3.6). Después de 1.5 h de reacción, se alcanzó un rendimiento del 97 % y una selectividad a 2'-aminochalcona del 98 %, siendo el rendimiento final del proceso del 95 % (Figura 3.13).

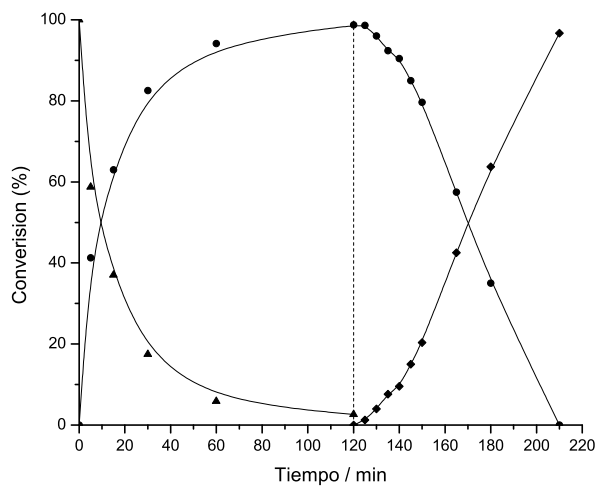
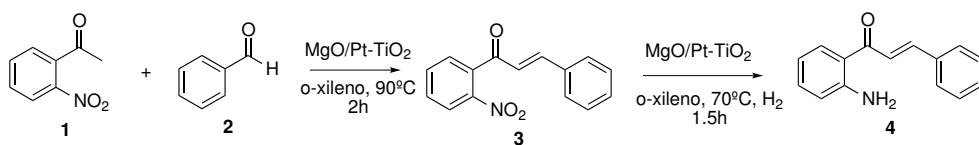


Figura 3.13: Cinética de la reacción multietapa. o-nitroacetofenona (▲), 2'-nitrochalcona (●), 2'-aminochalcona (◆) con MgO (30 mg) and $Pt-TiO_2$ (30 mg). Condiciones de reacción: o-nitroacetofenona (1 mmol), benzaldehído (1 mmol) en 0.5 mL de o-xileno. Primera etapa a $90^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. Segunda etapa a $70^\circ C$ a 9 bar de H_2 .

Este proceso, resultó ser un método de síntesis de 2'-aminochalconas muy efectivo (Esquema 3.6), proporcionando rendimientos tres veces superiores a los proporcionados en los procesos multietapa descritos anteriormente en la bibliografía.



Esquema 3.6: Proceso multietapa para la síntesis de 2'-aminochalcone utilizando $MgO/Pt - TiO_2$ como catalizador.

Con el objetivo de mostrar si había un posible efecto sobre la selectividad cuando se utiliza la mezcla física de $MgO/Pt - TiO_2$, se llevó a cabo un experimento adicional bajo las mismas condiciones de reacción, donde cada etapa de reacción se realizó en reactores separados. De modo que, la síntesis de 2'-nitrochalcona se hizo primero con óxido de magnesio, y cuando la reacción alcanzó el rendimiento máximo, el catalizador se filtró y el crudo de reacción resultante fue hidrogenado en presencia de $Pt - TiO_2$. Los resultados (Figura 3.14), muestran que mientras la actividad catalítica en la etapa de hidrogenación aumentó con respecto al sistema donde se utiliza la mezcla física, la quimioselectividad fue sensiblemente menor (87%). La menor actividad y el aumento de la selectividad observada en la etapa de hidrogenación cuando se utiliza la mezcla física podría ser debido a una desactivación parcial del Pt por pequeñas cantidades de impurezas no detectables formadas durante la reacción.

De estos resultados se puede concluir que existe una clara mejora en cuanto a selectividad cuando se utiliza la mezcla física $MgO/Pt - TiO_2$ con respecto a la realización del proceso en dos etapas separadas.

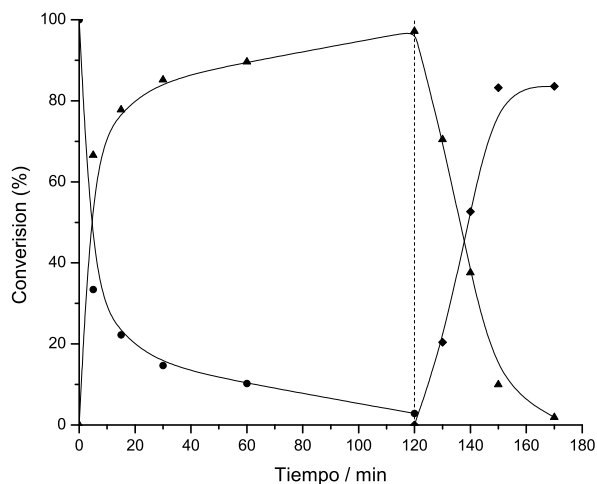


Figura 3.14: Cinética de la reacción de condensación realizada con 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de o-nitroacetofenona en 0.5 mL de o-xileno, MgO (30 mg) en una primera etapa a $90^{\circ}C$ en atmósfera de nitrógeno, en la cual el catalizador básico luego es filtrado y $Pt - TiO_2$ (30 mg) fue añadido para la etapa de hidrogenación a $70^{\circ}C$ y 9 bar H_2 . o-nitroacetofenona (▲), 2'-nitrochalcona (●), 2'-aminochalcona (◆).

3.3.4. Estabilidad y reuso del catalizador bifuncional

Finalmente, se evaluó la posibilidad de reutilización del catalizador ($MgO/Pt - TiO_2$) mediante reusos sucesivos del sólido en la reacción multietapa. Así, al terminar la reacción, el catalizador fue recuperado, calcinado y usado en consecutivos ciclos tal como se explica en el procedimiento experimental. Los resultados de conversión, rendimiento y selectividad de 2'-aminochalcona se muestran en la Figura 3.15. Según estos resultados se puede concluir que no hay pérdida de actividad tras tres ciclos consecutivos de reacción.

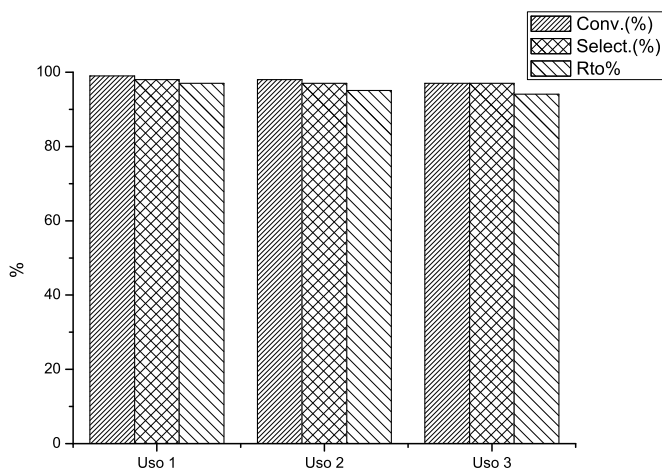


Figura 3.15: Reusos del catalizador compuesto $MgO/Pt - TiO_2$ en el proceso multietapa.

Adicionalmente, se realizó el análisis de difracción de rayos X del catalizador fresco, tras reacción y después del tratamiento térmico (Figura 3.16) y como puede observarse, la estructura de cada catalizador se mantiene después de su uso y la calcinación ($350^{\circ}C$ con aire y reducción a $450^{\circ}C$). Este tratamiento es necesario para la recuperación de la estructura del MgO , ya que, como se observa en el difractograma del catalizador usado aparecen las bandas típicas de las caras (001), (101), (102), (110), (111) del $Mg(OH)_2$ a ángulos de 2θ igual a 18, 37, 51, 56 y 63.

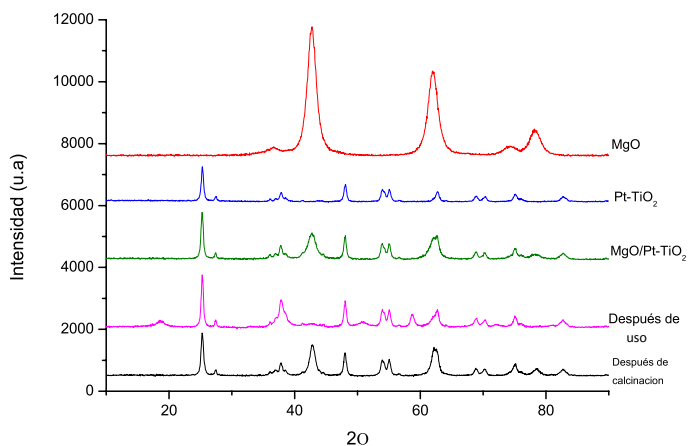


Figura 3.16: Difractograma de RX de las muestras de MgO y $Pt-TiO_2$, de la mezcla física, ($MgO/Pt - TiO_2$) y la mezcla física después de la reacción y tras el tratamiento térmico correspondiente.

3.3.5. Síntesis de 2'-aminochalconas sustituidas en un proceso multietapa

Con el objeto de extender este sistema catalítico a la síntesis de otras 2'-aminochalconas sustituidas, la reacción se llevó a cabo utilizando benzaldehídos sustituidos, tanto con grupos dadores de electrones como atractores de electrones. Como se observa en la Tabla 3.5, en general, en la etapa de condensación los grupos electroatrayentes como Cl y CN en el anillo aromático del benzaldehído proporcionan mejores resultados que los dadores de electrones, lo que está de acuerdo con los resultados encontrados en la literatura [10]. Por otra parte, el mayor rendimiento de 2'-nitrochalcona (Tabla 3.5, entrada 1) comparado con los rendimientos obtenidos para 2'-nitrochalconas sustituidas con grupos atractores de electrones no puede ser atribuidos a factores electrónicos, sino que probablemente esté relacionado con efectos geométricos asociados a problemas difusionales y/o restricciones geométricas en la adsorción del sustrato con la adecuada configuración, causada por la presencia de substituyentes voluminosos en el anillo aromático.

1 + **2-2e** $\xrightarrow[\text{Paso I}]{\text{MgO/Pt-TiO}_2, \text{N}_2}$ **3-3e** $\xrightarrow[\text{Paso II}]{\text{MgO/Pt-TiO}_2, \text{H}_2}$ **4-4e**

2:R=H; 2a:R=Cl
2b:R=F; 2c:R=CN
2d:R=OCH₃; 2e:R=CH₃

Entrada	R	Paso I			Paso II			Rto. Total (%) ^[a]
		t (h)	Rto. (%)	Select. (%)	t (h)	Rto. (%)	Select. (%)	
			3-3e	3-3e		4-4e	3-3e	
1	<i>H</i>	2	98	99	1.5	97	98	95(84)
2	<i>Cl</i>	3.5	90	97	0.5	73	71	65(58)
3	<i>F</i>	2	93	99	0.75	65	68	60(53)
4	<i>CN</i>	2	83	100	0.75	93	92	77(67)
5	<i>OCH₃</i>	7	80	98	1.15	91	90	73(67)
6	<i>CH₃</i>	8	80	98	0.75	71	92	57(49)

Condiciones de reacción: Paso I: *o*-nitroacetofenona (1 mmol), derivado de benzaldehído (1 mmol), 30 mg *MgO*, 30 mg 0.2%*Pt – TiO₂*, 0.5 mL *o*-xileno, 90°C, atmósfera de *N₂*.

Paso II: 70°C, 9 bar *H₂*. La temperatura de reacción de la segunda etapa fue de 90°C. ^[a] Resultados procedentes del análisis por cromatografía gaseosa con patrón interno.

En paréntesis se muestran los rendimientos de los productos aislados.

Tabla 3.5: Síntesis de 2'-aminochalconas en un proceso multietapa en presencia de *MgO/Pt – TiO₂*.

En la etapa de reducción cabe destacar que no se ha observado la hidrogenación del grupo ciano (Tabla 3.5, entrada 4), ni la hidrodehalogenación de los derivados halogenados (entradas 2 y 3), y que en todos los casos, se mantiene constante la hidrogenación quimioselectiva de 2'-nitrochalcona. Por tanto, de los resultados reflejados en la Tabla 3.5 se concluye que pueden obtenerse 2'-aminochalconas sustituidas con rendimientos de buenos a moderados en tiempos de reacción cortos mediante un proceso multietapa.

A efectos de comparación, se llevó a cabo la síntesis de 2'-aminochalconas partiendo de 2'-aminoacetofenona y benzaldehídos sustituidos utilizando como catalizador $NaOH$, y los resultados se muestran en la Tabla 3.6.

Entrada	R	t (h)	Conv. (%)	Rto. (%) 4	Select. ^[a] (%) 4
1	<i>H</i>	4	100	60	60
2	<i>Cl</i>	16	75	50	66
3	<i>CN</i>	16	80	55	68
4	<i>OCH₃</i>	16	88	61	69
5	<i>CH₃</i>	18	90	51	55

Condiciones de reacción: 2-aminoacetofenona (2 mmol), derivado de benzaldehído (2 mmol) en 15 mL de etanol, 15 % en peso de $NaOH$ a 25°C.^[a] Resultados de conversión y rendimiento procedentes del análisis por cromatografía de gases.

Tabla 3.6: Síntesis de 2'-aminochalconas por condensación de Claisen-Schmidt entre 2'-aminoacetofenona y derivados de benzaldehído utilizando $NaOH$ como catalizador homogéneo.

De los resultados presentados en la Tabla 3.6, se concluye que los rendimientos y las selectividades de 2'-aminochalconas sustituidas son en todos los casos menores a los obtenidos para el proceso multietapa descrito, y además requieren de tiempos de reacción mayores.

3.4. Conclusiones

Se ha llevado a cabo la optimización del proceso de preparación de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa que implica como primer paso la condensación de Claisen-Schmidt entre o-nitroacetofenona y benzaldehído catalizada por centros básicos, seguida de la reducción selectiva del grupo nitro a amino catalizada por centros metálicos.

El estudio del primer paso de condensación ha mostrado que el catalizador básico óptimo es un *MgO* de elevada área superficial, con el que es posible alcanzar conversiones de 2'-nitrochalcona del 98 % con un 100 % de selectividad.

Para el estudio de la reducción de 2'-nitrochalcona a 2'-aminochalcona se han preparado diferentes catalizadores bifuncionales basados en metales como *Pd*, *Pt*, *Au* soportados sobre *MgO*. Los resultados mostraron que los catalizadores basados en nanopartículas de *Pt* (con tamaño de cristal entre 1.7-3 nm) soportado sobre *MgO* eran los más activos y selectivos a 2'-aminochalcona, obteniéndose conversiones del 100 % y selectividades máximas a 2'-aminochalconas del orden del 70 %.

Sin embargo, los mejores resultados en cuanto a actividad y selectividad para la etapa de hidrogenación de 2'-nitrochalcona a 2'-aminochalcona se han obtenido con un catalizador de *Pt* soportado sobre *TiO₂*, donde las caras expuestas (111) y (110) de los cristales del *Pt* han sido decoradas con *TiO₂* del soporte.

Finalmente, estos resultados se han utilizado para diseñar un catalizador bifuncional constituido por una mezcla física de *MgO* y *Pt - TiO₂* con el que se ha llevado a cabo el proceso multietapa para la preparación de 2'-aminochalconas a partir de o-nitroacetofenona y benzaldehídos. Utilizando este catalizador bifuncional, es posible conseguir 2'-aminochalconas con rendimientos y selectividades sensiblemente superiores a los obtenidos utilizando otros métodos convencionales.

3.5. Sección Experimental

3.5.1. Reactivos

El benzaldehído fue purificado por destilación ($\geq 99,5\%$), 1,1'-bifenilo (99.5%), o-nitroacetofenona (95%), o-aminoacetofenona (98%), o-xileno ($\geq 99\%$), nitrato de magnesio hexahidratado ($\geq 99\%$), nitrato de aluminio no-nahidratado ($\geq 98\%$), carbonato sódico ($\geq 99,5\%$), hidróxido sódico ($\geq 95\%$) fueron suministrados por Aldrich. Las diferentes sales metálicas de cloruro de oro (III) trihidratada (99.9%), acetilacetato de paladio (II) (99%), acetilacetato de platino (II) (97%), y el ácido hexacloroplatínico (99.9%) también fueron suministradas por Aldrich.

3.5.2. Preparación y caracterización de catalizadores

El dióxido de titanio (P-25 Degussa) fue suministrado por Evonik Industries.

La hidrotalcita de Al/Mg se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía [8]. La hidrotalcita preparada, con relación Mg/Al de 3, fue obtenida a partir de geles procedentes de la mezcla de dos disoluciones: la disolución *A*, que contenía 2.25 mol de $Mg(NO_3)_2$ y 0.75 mol de $Al(NO_3)_3$ en concentraciones $Al - Mg$ de 1.5 molL^{-1} y una disolución *B* que contenía 6.75 mol de $NaOH$ y 2 mol de Na_2CO_3 disueltos en el mismo volumen que la disolución *A*. Ambas disoluciones se añadieron a una velocidad de 1 mLmin^{-1} bajo agitación mecánica vigorosa a temperatura ambiente. Una vez finalizado, la suspensión se dejó durante 18h a 60°C . Posteriormente se filtró y lavó hasta pH 7, y el sólido se secó a 60°C . La hidrotalcita fue calcinada a 450°C en nitrógeno durante 6 h, para obtener el óxido mixto de Al/Mg (HTc), el cual presenta un área superficial de $270 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. La hidrotalcita rehidratada se obtuvo por adición directa de un 36% de agua descarbonatada sobre la HTc, justo antes de reacción. El área superficial de la HTc es de $30 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$.

La muestra de MgO con un área superficial de $670 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ fue suministrada por NanoScale Materials. Antes de cada experimento, el catalizador fue calcinado a 450°C durante 10 h, primero en un flujo de aire, y finalmente con un flujo de nitrógeno, con el objetivo de eliminar todas las impurezas y carbonatos

adsorbidos.

La $KF - Al_2O_3$, con un contenido del 40 % en peso fue suministrada por Aldrich.

1 % $Au - TiO_2$ fue suministrado por Strem Chemicals, Inc.

0.2 % $Pt - TiO_2$, y 0.2 % $Pt - Al_2O_3$ se prepararon mediante impregnación a volumen de poro [36]. La deposición del platino se llevó a cabo adicionando una disolución acuosa de H_2PtCl_6 , que contenía la cantidad requerida de platino sobre el soporte. A modo de ejemplo, para preparar 10 g del catalizador 0.2 % $Pt - TiO_2$ se utilizaron 20 mL de una disolución acuosa que contenía 53.1 mg de H_2PtCl_6 . Tras homogeneizar el gel resultante, el catalizador se secó en una estufa convencional a 100°C durante 6 horas. Finalmente, la muestra se redujo bajo un flujo de H_2 (100 $mLmin^{-1}$) a la temperatura deseada (200 ó 450°C) durante 3 horas.

$Pd - MgO$ y $Pt - MgO$ con diferente carga de metal fueron preparados mediante impregnación del soporte (1 g) con la correspondiente cantidad de la sal, de acetilacetato de paladio (II) o acetilacetato de platino (II), en tolueno anhidro (12.5 mL). La mezcla se mantuvo en agitación mecánica durante 12h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida y el sólido resultante se secó a vacío durante toda la noche. Las muestras fueron calcinadas durante 3.5 h a 550°C en un flujo de N_2 (100 $mLmin^{-1}$) y activadas posteriormente por hidrogenación a 450°C H_2 (100 $mLmin^{-1}$) durante 3 h.

0.5 % $Au - MgO$ fue preparada siguiendo el procedimiento descrito para $Pd - MgO$, pero la sal empleada fue $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$. El catalizador se activó a 250°C con hidrógeno con un flujo de 100 $mLmin^{-1}$ durante 3 h.

1 % en peso Au -100ppm Pt sobre MgO fue preparado por impregnación del soporte en una disolución acuosa (25 mL) de acetilacetato de platino (II) (1 mg) y $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$ (40 mg), a la cual se le añadieron 2 g de MgO . La mezcla fue agitada durante 12h a temperatura ambiente y el disolvente eliminado a presión reducida. Las muestras fueron calcinadas durante 3.5 h a 450°C en un flujo de N_2 (100 $mLmin^{-1}$) y activadas posteriormente por hidrogenación a 450°C (100 $mLmin^{-1}$) durante 2 h.

La cantidad de metal de cada catalizador fue determinada mediante adsorción atómica, y el tamaño de cristal fue medido por microscopía electrónica

de barrido.

La estructura cristalina se evaluó mediante difracción de rayos X.

3.5.3. Procedimiento de reacción

Procedimiento general de síntesis de 1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (3) (2'-nitrochalcona)

La condensación de Claisen-Schmidt fue realizada en un autoclave de 3 mL que contenía 30 mg de catalizador básico, en atmósfera inerte (N_2), al cual se le añadió una disolución formada por o-nitroacetofenona (165 mg, 1 mmol), benzaldehído (106 mg, 1 mmol) y 0.5 mL de o-xileno. Además, se añadió 1,1'-bifenilo como patrón interno. La mezcla de reacción se calentó a 90°C mientras se mantenía bajo agitación magnética vigorosa. Al finalizar la reacción, el catalizador se filtró, y el disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El producto se recristalizó en etanol obteniéndose cristales en forma de agujas blancas.

Procedimiento general de reducción de 2-nitrochalcona (3) a 1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2'-aminochalcona, 4)

Una disolución de o-xileno (0.5 mL) que contenía 2'-nitrochalcona (0.5 mmol, 126 mg), 1,1'-bifenilo como patrón interno (72 mg, 0.5 mmol) se vertió en un autoclave (3 mL) que contenía el catalizador metálicos. Dicho reactor se calentó a 70°C, manteniéndose bajo agitación vigorosa y a una presión de H_2 de 9 bar.

Procedimiento multietapa: Preparación de 1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4)

Una disolución que contenía o-nitroacetofenona (165 mg, 1 mmol), benzaldehído (106 mg, 1 mmol), 1,1'-bifenilo como estándar interno (72 mg, 0.5 mmol) disueltos en o-xileno (0.5 mL) fue añadida a una mezcla física de MgO (30 mg), calcinado previamente y 0.2% $Pt - TiO_2$ (30 mg). La suspensión se calentó a 90°C mientras se mantenía bajo agitación magnética. Cuando

se alcanzó el rendimiento máximo de 2'-nitrochalcona (98%), la temperatura de reacción se disminuyó hasta 70°C, y el autoclave fue presurizado con H_2 (9 bar). Al finalizar la reacción, el catalizador fue filtrado a vacío, y la fase orgánica fue analizada mediante cromatografía de gases (CG).

En todos los casos, durante el trascurso de la reacción se tomaron muestras a intervalos regulares, que tras ser diluidas con acetonitrilo fueron analizadas por CG. El cromatógrafo de gases estaba equipado con una columna del tipo Biorad (30mx0.25mmx0.25 μ m) con un detector de ionización de llama (FID). El método empleado para el análisis utilizaba un flujo de N_2 de 2.5 mLmin⁻¹ con una rampa de temperatura de 15°Cmin⁻¹ desde 50°C hasta 180°C y luego una rampa de 7°Cmin⁻¹ hasta 230°C. La temperatura del detector era de 390°C. En todos los casos el balance molar fue $\geq 95\%$.

Reuso del catalizador bifuncional compuesto por la mezcla física de MgO/Pt-TiO₂

Al finalizar la reacción, el catalizador se filtró y calcinó a 350°C en presencia de un flujo de aire (7h), seguido de un flujo de nitrógeno (3h). Posteriormente, el catalizador fue reducido a 450°C con un flujo de hidrógeno (3h).

Síntesis de 2'-aminochalconas en condiciones homogéneas

La síntesis de 2'-aminochalconas empleando catalizadores homogéneos fue realizada según el procedimiento descrito en la referencia [17]. Así, 2'-aminoacetofenona (2 mmol) se añadió a una disolución del benzaldehído correspondiente (2 mmol) en 15 mL de etanol que contenía un 15% en peso de NaOH. La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente (25°C) durante 16h. La 2'-aminochalcona obtenida se extrajo del crudo de reacción mediante extracción CH_2Cl_2/H_2O , y posteriormente se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor la 2'-aminochalcona se purificó por recristalización en etanol.

La identificación de los productos se realizó mediante cromatografía de gases masas (CG-MS) en un equipo Agilent MDS-5973 con una columna capilar HP5 y además mediante resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C (Bruker Avance 300 espectrómetro de 300 MHz). Los espectros de 1H y ^{13}C RMN

fueron registrados empleando $CDCl_3$ como disolvente y TMS como referencia interna. La constante de acoplamiento de los hidrógenos del doble enlace $C=C$ fue de aproximadamente de 16 Hz para las 2'-aminochalconas, lo cual indica que presentan una geometría del tipo trans.

Características espectroscópicas de los compuestos implicados

trans-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (3):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.19 (ddd, 8.10, 1.32, 0.38 Hz, 1H); 7.77 (td, 7.54, 1.32 Hz, 1H); 7.66 (ddd, 9.04, 7.54, 1.51 Hz, 1H); 7.53-7.47 (m, 3H); 7.42-7.35 (m, 3H); 7.24 (d, 16.20 Hz, 1H); 7.01 (d, 16.20 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 192 (C), 146 (C), 146 (CH), 136 (C), 134 (CH), 133 (C), 131 (CH), 130 (CH), 129 (CH), 128 (2xCH), 126 (CH), 124 (CH). MS m/z (%) 253 (M^+ , 6), 207 (36), 191 (4), 147 (16), 119 (16), 105 (67), 77 (93), 51 (36), 28 (28).

trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (3a):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.2 (dd, 8.2, 1 Hz, 1H); 7.8 (td, 7.5, 1.2 Hz, 1H); 7.7 (ddd, 8.1, 7.5, 1.5 Hz, 1H); 7.5 (dd, 7.8, 1.5 Hz, 1H); 7.4 (dt, 8.4, 2.1 Hz, 2H); 7.3 (dt, 8.4, 2.1 Hz, 2H); 7.2 (d, 16.2 Hz, 1H); 6.95 (d, 16.2 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 192(C), 145 (CH), 139 (C), 138 (C), 137 (CH), 136 (CH), 130 (CH), 128 (CH), 125 (CH), 118 (C), 115 (C). MS m/z (%) 257 (3), 228 (1), 208 (9), 147 (16), 139 (100), 119 (27), 111 (37), 92 (9), 75 (18), 50 (12).

trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (3b):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.1 (dd, 8.2, 1 Hz, 1H); 7.75 (td, 7.5, 1.1 Hz, 1H); 7.63 (8.0, 1.05 Hz, 1H); 7.45 (dd, 7.5, 1.4 Hz, 1H); 7.3-7.1 (m, 4H); 7 (td, 8.31, 2.46 Hz, 1H); 6.8 (d, 16.2 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 193(C), 164 (C), 161 (C), 146 (CH), 144 (CH), 136 (C), 134 (CH), 130 (CH), 127 (C), 128 (CH), 127 (C), 125 (CH), 124 (CH), 117 (CH), 115 (CH), 114 (CH). MS m/z (%) 260 (6), 223 (10), 207 (67), 191 (9), 165 (4), 147 (31), 124 (100), 122 (99), 119 (25), 95 (81), 75 (28), 44 (24), 28 (33).

trans-4-(3-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzocitrilo (3c):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.15 (dd, 8.2, 1 Hz, 1H); 7.75 (td, 7.5, 1.2 Hz, 1H); 7.7-7.65 (m, 3H); 7.55 (d, 16.56 Hz, 2H); 7.45 (dd, 7.4, 1.5 Hz, 1H);

7.2 (d, 16.3 Hz, 1H); 6.95 (d, 16.3 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 192(C), 146 (C), 142 (CH), 138 (C), 136 (C), 134 (CH), 132 (CH), 130 (CH), 128 (CH), 125 (CH), 118 (C), 115 (C).

trans-3-(4-metoxifenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (3d):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.20 (dd, 8.13, 1.08 Hz, 1H); 7.75 (td, 7.47, 1.26 Hz, 1H); 7.64 (td, 7.53, 1.56 Hz, 1H); 7.50 (dd, 7.47, 1.44 Hz, 1H); 7.45 (dt, 8.64, 1.86 Hz, 1H); 7.20 (d, 16.2 Hz, 1H); 6.9-6.86 (m, 3H); 3.81 (s, 3H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 193 (C), 162 (CH), 146 (C), 136 (C), 134 (CH), 130 (CH_{x2}), 129 (CH), 127 (C), 124 (CH_{x2}), 114 (CH), 55 (CH₃). MS m/z (%) 252 ($M^+ - 1$, 100), 236 (31), 209 (22), 180 (13), 164 (10), 146 (99), 120 (22), 92 (31), 65 (25), 39 (6).

trans-1-(2-nitrofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (3e):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.18 (dd, 8.1, 1.2 Hz, 1H); 7.76 (td, 7.5, 1.2 Hz, 1H); 7.65 (dd, 7.5, 1.5 Hz, 1H); 7.50 (dd, 7.2, 1.5 Hz, 1H); 7.39 (d, 8.1 Hz, 2H); 7.22 (d, 16.2 Hz, 1H) 7.21 (d, 7.8 Hz, 2H); 6.96 (d, 16.2 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 193 (C), 147 (C), 146 (CH), 142 (C), 136 (C), 134 (CH), 131 (C), 130 (CH_{x2}), 129 (CH), 128 (CH_{x2}), 125 (CH), 124 (CH), 21 (CH₃). MS m/z (%) 267 (M^+ , 4), 252 (7), 223 (100), 207 (49), 179 (67), 146 (22), 121 (49), 105 (60), 93 (39), 77 (51), 51 (24), 28 (54), 18 (51).

trans-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4):

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.875 (dd, 8.29, 1.32 Hz, 1H); 7.75 (d, 15.45 Hz, 1H); 7.65-7.59 (m, 3H); 7.44-7.39 (m, 3H); 7.31 (dd, 15.45, 1.51 Hz, 1H); 6.72 (td, 8.29, 1.13 Hz, 2H); 6.51 (s, 2H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 192 (C), 150 (C), 143 (CH), 135 (C), 134 (CH), 131 (CH), 130 (CH), 129 (CH), 128 (3xCH), 126 (C), 123 (CH), 117 (CH), 116 (CH). MS m/z (%) 222 ($M^+ - 1$, 89), 194 (12), 146 (100), 120 (15), 92 (21), 65 (24), 39 (7).

1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona:

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.66 (dd, 8.01, 1.41Hz, 1H); 7.25-7.1 (m, 6H); 6.57 (d, 8.34 Hz, 1H); 6.54 (td, 7.08 Hz, 1H); 6.1 (s, 2H); 3.25 (t, 8.4 Hz, 2H); 3 (t, 8.34 Hz, 2H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 201 (C), 150 (C), 142 (C), 141 (C), 134 (CH), 131 (CH), 129 (CH), 128 (CH_{x2}), 127 (CH), 126 (CH), 117 (CH), 116 (CH), 41 (CH₂), 30 (CH₂). MS m/z (%) 225 (M^+ , 84), 207 (18), 120 (100), 92 (24), 65 (18), 44 (4), 28 (12), 19 (9).

trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-one (4a):

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.75 (dd, 8.43, 1.53 Hz, 1H); 7.55 (q, 15.6 Hz, 2H); 7.45 (dt, 8.4, 1.7.1 Hz, 2H); 7.30 (dt, 8.49, 1.83 Hz, 2H); 7.20 (td, 8.37, 1.5 Hz, 1H); 6.61 (tt, 7.14, 1.14 Hz, 1H); 6.62 (dd, 8.28, 1.26 Hz, 1H); 6.27 (s, 2H). $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 191 (C), 151 (C), 141 (CH), 136 (C), 134 (CH), 133 (C), 131 (CH), 129 (CHx2), 123 (CH), 119 (C), 117 (C), 116 (C). MS m/z (%) 256 ($M^+ - 1$, 33), 146 (100), 120 (9), 92 (13), 65 (12), 39 (3).

trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-one (4b):

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.7 (dd, 8.4, 1.14 Hz, 1H); 7.55 (q, 15.6 Hz, 2H); 7.35-7 (m, 5H); 6.65-6.6 (m, 2H); 6.26 (s, 2H). $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 191 (C), 164 (C), 161 (C), 151 (C), 141 (CH), 136 (C), 134 (CH), 131 (CH), 130 (CH), 124 (CH), 118 (C), 117 (CH), 116 (CH), 115 (CH), 114 (CH). MS m/z (%) 240 ($M^+ - 1$, 39), 212 (6), 146 (100), 120 (16), 92 (13), 65 (13), 39 (4).

trans-4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzotrilo (4c):

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.76 (dd, 8.7, 1.5 Hz, 1H); 7.63 (s, 4H); 7.61 (s, 2H); 7.40 (d, 15.51 Hz, 1H); 7.24 (td, 8.3, 1.5 Hz, 1H); 6.63 (m, 2H); 6.3 (s, 2H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 191 (C), 151 (C), 140 (CH), 139 (C), 135 (CH), 133 (CH), 131 (CH), 128 (CH), 126 (CH), 119 (C), 118 (C), 117 (CH), 116 (CH), 113 (C). MS m/z (%) 247 (M^+ , 67), 219 (10), 146 (100), 120 (16), 92 (19), 65 (21), 39 (6).

trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (4d):

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.80 (dd, 8.4, 1.56 Hz, 1H); 7.65 (d, 15.51 Hz, 1H); 7.50 (dt, 9.63, 2.88 Hz, 2H); 7.40 (d, 15.51 Hz, 1H); 7.20 (dd, 7.05, 1.44 Hz, 1H); 6.8 (dt, 9.63, 2.88 Hz, 2H); 6.62 (td, 7.1, 1.14 Hz, 1H); 6.61 (dd, 8.25, 1.24 Hz, 1H); 6.20 (s, 2H); 2,30 (s, 3H). $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 192(C), 161 (C), 151 (C), 143 (CH), 134 (CH), 131 (CH), 130 (CH), 128 (C), 121 (CH), 119 (C), 117 (CH), 116 (CH), 114 (CH), 55 (CH_3). MS m/z (%) 252 ($M^+ - 1$, 100), 236 (31), 209 (22), 180 (13), 164 (10), 146 (99), 120 (22), 92 (31), 65 (25), 39 (6).

trans-1-(2-aminofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (4e):

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.80 (dd, 8.4, 1.5 Hz, 1H); 7.65 (d, 15.54 Hz, 1H); 7.50 (d, 15.54 Hz, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.20 (td, 8.4, 1.5 Hz, 2H); 7.15 (d,

8.1 Hz, 2H); 6.62 (td, 8.28, 1.14 Hz, 1H); 6.61 (dd, 8.28, 1.2 Hz, 1H); 6.22 (s, 2H); 2,30 (s, 3H). $RMN\text{-}^{13}C(CDCl_3, 75MHz)$: δ 192(C), 151 (C), 142 (CH), 140 (C), 136 (CH), 135 (C), 132 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 122 (CH), 119 (CH), 117 (C), 115 (CH), 21(CH_3). MS m/z (%) 236 ($M^+ - 1$, 81), 146 (100), 115 (16), 92 (13), 65 (18), 39 (4).

3.6. Anexo Figuras

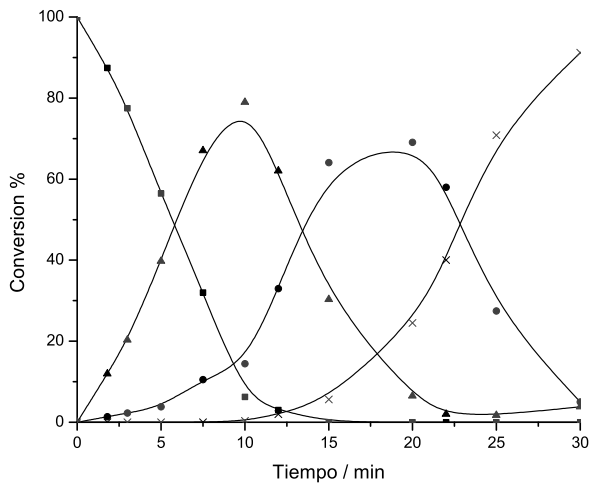


Figura 3.17: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.5%Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

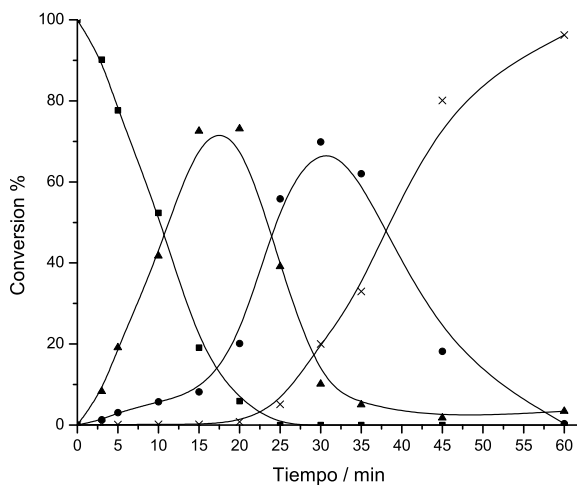


Figura 3.18: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.2%Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

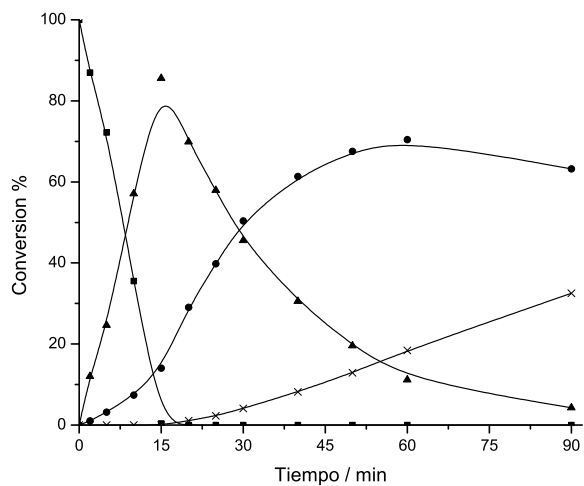


Figura 3.19: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.1%Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

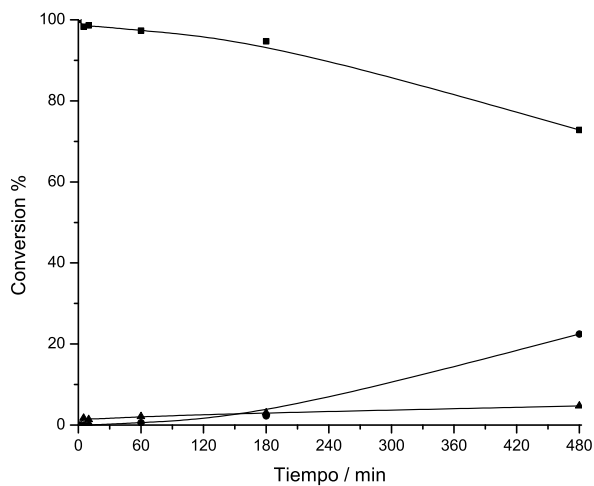


Figura 3.20: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.5% $Au - MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●).

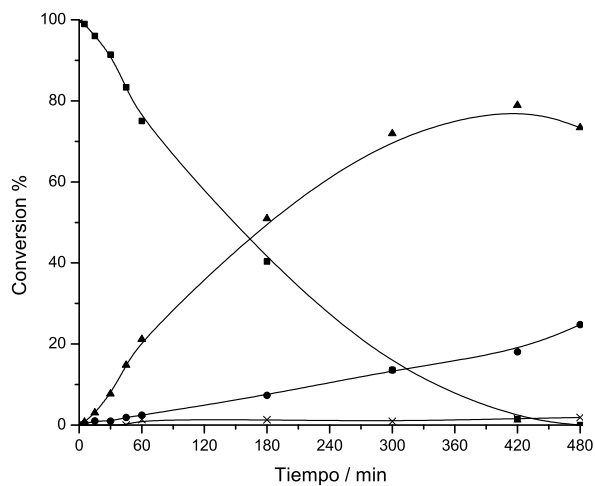


Figura 3.21: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 1wt %Au-0.01wt %Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

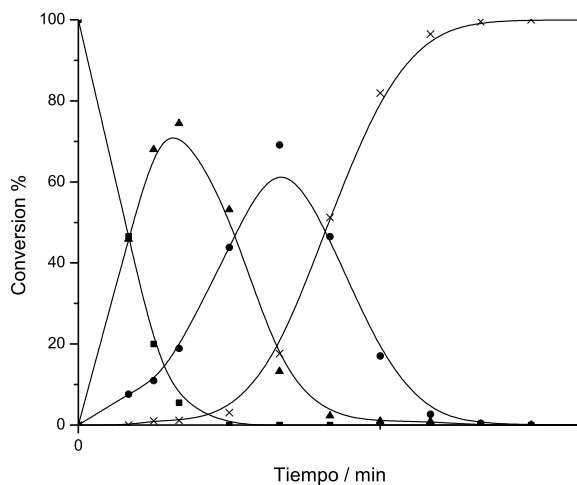


Figura 3.22: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando $0.7Au-0.45Pt - MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

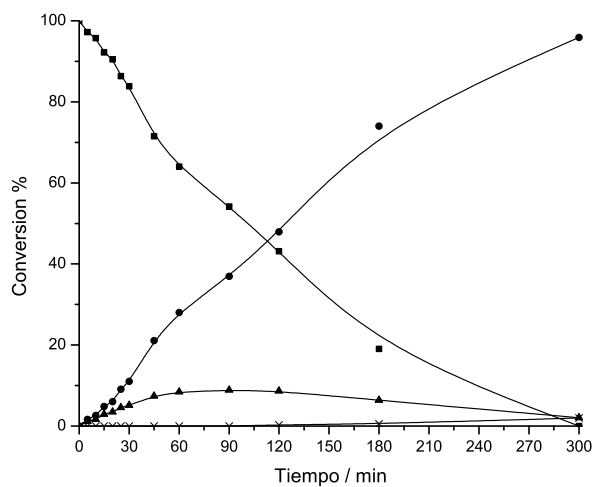


Figura 3.23: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando $Au - TiO_2$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

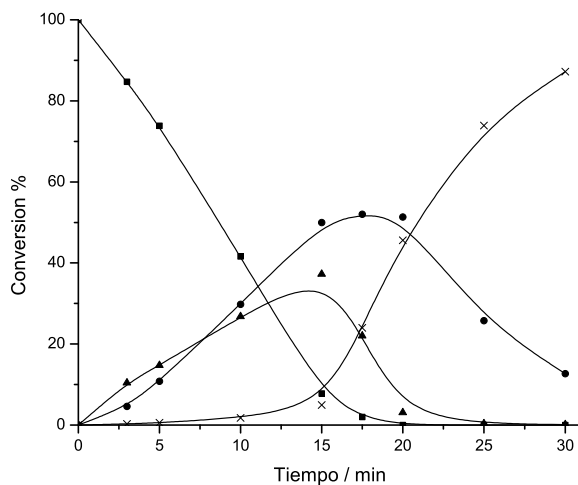


Figura 3.24: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.2%Pt - Al₂O₃ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

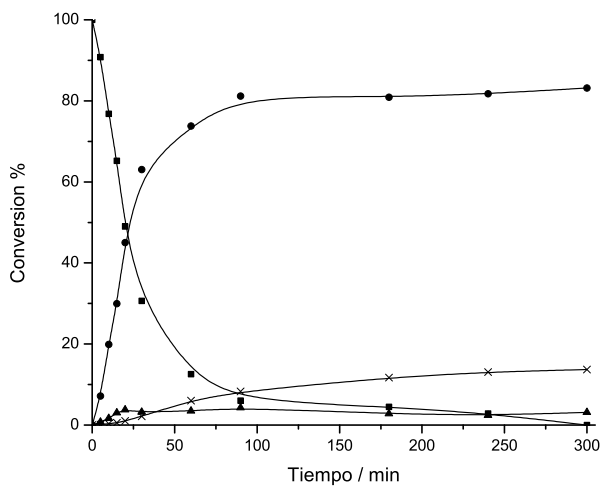


Figura 3.25: Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.2%Pt - TiO_2nd (activado a 200 °C) como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

Bibliografía

- [1] D. N. Dhar, *The chemistry of chalcones and related compounds*. Wiley (1981).
- [2] J. R. Dimmock, D. W. Elias, M. A. Beazely, N. M. Kandepu, *Curr. Med. Chem.* **6**(12), 1125 (1999).
- [3] Z. Nowakowska, B. Kdzia, G. Schroeder, *Eur. J. Med. Chem.* **43**(4), 707 (2008).
- [4] B.-T. Yin, C.-Y. Yan, X.-M. Peng, S.-L. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **71**, 148 (2014).
- [5] H. N. Pati, J. Holt, Herman L., R. LeBlanc, J. Dickson, *Medicinal Chemistry Research* **14**(1), 19 (2005).
- [6] Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **10**(8), 699 (2000).
- [7] F. George, T. Fellague, 'Cosmetic compositions containing nitrogen-substituted chalcone derivatives, useful for protection against UV radiation' (2003), WO2003097577.
- [8] A. Guida, M. H. Lhouty, D. Tichit, F. Figueras, P. Geneste, *Applied Catalysis A: General* **164**(12), 251 (1997).
- [9] A. Fuentes, J. M. Marinas, J. V. Sinisterra, *Tetrahedron Lett.* **28**(39), 4541 (1987).
- [10] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.* **151**(1), 60 (1995).

- [11] A. Sultan, A. R. Raza, M. Abbas, *Molecules* **18**(8), 10081 (2013).
- [12] R. Ballini, G. Bosica, R. Maggi, M. Ricciutelli, *Green Chem.* **3**(4), 178 (2001).
- [13] B. M. Choudary, M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(11), 3396 (2004).
- [14] C. J. Durán-Valle, I. M. Fonseca, V. Calvino-Casilda, *Catalysis Today* **107**, 500 (2005).
- [15] B. E. Blass, *Tetrahedron* **58**(46), 9301 (2002).
- [16] J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.* **55**(6), 1757 (1990).
- [17] S. Wattanasin, W. S. Murphy, *Synthesis* **1980**(08), 647 (1980).
- [18] H. Iqbal, V. Prabhakar, A. Sangith, B. Chandrika, R. Balasubramanian, *Med Chem Res* **23**(10), 4383 (2014).
- [19] J. I. Lee, J. S. Youn, *Bull. Korean Chem.Soc.* **29**, 1853 (2008).
- [20] W. Davey, J. R. Gwilt, *J. Chem. Soc.* (0), 1008 (1957).
- [21] A. I. R. N. A. Barros, A. F. R. Dias, A. M. S. Silva, *Monatsh. Chem.* **138**(6), 585 (2007).
- [22] D. G. Batt, R. Goodman, D. G. Jones, J. S. Kerr, *J. Med. Chem.* **36**(10), 1434 (1993).
- [23] M. A. Aramendia, V. Boru, C. Jimnez, J. M. Marinas, *Materials Letters* **46**(6), 309 (2000).
- [24] S. Albertazzi, F. Basile, A. Vaccari, in Fernando Wypych and Kestur Gundappa Satyanarayana (ed.), *Interface Science and Technology*, vol. Volume 1, pp. 496–546. Elsevier (2004).
- [25] D. Tichit, B. Coq, *CATTECH* **7**(6), 206 (2003).
- [26] K. K. Rao, M. Gravelle, J. S. Valente, F. Figueras, *J. Catal.* **173**(1), 115 (1998).

- [27] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Catal. Lett.* **79**(1-4), 157 (2002).
- [28] L. Hora, V. Kelbichov, O. Kikhtyanin, O. Bortnovskiy, D. Kubicka, *Catalysis Today* **223**, 138 (2014).
- [29] J. C. A. A. Roelofs, D. J. Lensveld, A. J. van Dillen, K. P. de Jong, *J. Catal.* **203**(1), 184 (2001).
- [30] S. Abelló, F. Medina, D. Tichit, J. Pérez-Ramírez, *Applied Catalysis B: Environmental* **70**(14), 577 (2007).
- [31] S. Abelló, F. Medina, D. Tichit, J. Pérez-Ramírez, *Chemical Communications* (11), 1453 (2005).
- [32] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *J. Catal.* **221**(2), 474 (2004).
- [33] A. Corma, S. Iborra, in Bruce C. Gates and Helmut Knzinger (ed.), *Advances in Catalysis*, vol. Volume 49, pp. 239–302. Academic Press (2006).
- [34] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. Mifsud, *J. Catal.* **247**(2), 223 (2007).
- [35] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *J. Catal.* **221**(2), 474 (2004).
- [36] A. Corma, P. Serna, P. Concepción, J. J. Calvino, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(27), 8748 (2008).
- [37] L. Santos, P. Serna, A. Corma, *Chem. Eur. J.* **15**(33), 8196 (2009).
- [38] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, L. Santos, *Chem. Eur. J.* **15**(35), 8834 (2009).
- [39] A. Corma, P. Concepción, P. Serna, *Angewandte Chemie International Edition* **46**(38), 7266 (2007).
- [40] A. Corma, P. Serna, *Science* **313**(5785), 332 (2006).

Capítulo 4

Síntesis de

2-Aril-2,3-dihidroquinolinonas

Continuando con los objetivos propuestos, en este capítulo se presenta el estudio de la ciclación de 2'-aminochalconas en 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas utilizando catalizadores heterogéneos.

4.1. Introducción

Los derivados de 2-aril-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinonas son compuestos heterocíclicos nitrogenados de seis miembros considerados como los aza-análogos de las flavanonas. La síntesis de estos compuestos ha suscitado un continuo interés debido a su amplio rango de actividad biológica, como hipertensivos, antibacterianos, antiinflamatorios, anticancerígenos y como agentes inmunopresores [1–3]. Además, también son precursores valiosos para la síntesis de otros productos farmacéuticos [4, 5], como por ejemplo derivados de 2-aril-4-quinolonas [6] y 4-alcoxi-2-arilquinolinas [7], las cuales no son accesibles mediante otras rutas sintéticas [8], y además son compuestos con potentes efectos antimitóticos y antitumorales [9, 10].

La síntesis de 2-aril-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinonas generalmente se realiza mediante una ciclación aza-Michael intramolecular de 2'-aminochalconas

sustituidas en presencia de catalizadores ácidos o básicos. La ciclación del tipo 6-endo-trig, como predicen las reglas de Baldwin [11], se produce mediante el ataque nucleofílico del grupo amino sobre al carbono β de la función enona, dando lugar a la formación de un sistema heterocíclico de 6 miembros (Esquema 4.2).

La ciclación de 2'-aminochalconas ha sido descrita utilizando diferentes catalizadores básicos como piperidina, KOH [12] o L -prolina [13]. También se han descrito diferentes catalizadores ácidos tanto de tipo Bronsted como Lewis para la ciclación de 2'-aminochalconas, como por ejemplo, ácido ortofosfórico y ácido acético [6], $PEG - 400$ [14], cianuro clorhídrico hidratado, cloruro de zinc [15], triflato de yterbio ($YbOTf$)₃ en liquid iónico $[bmim]BF_4$ [16] o litio-tetrafluoroborato [17] obteniéndose quinolinonas con rendimientos variables. Sin embargo, muchos de estos procedimientos implican el uso de catalizadores homogéneos en grandes cantidades, reactivos corrosivos, largos tiempos de reacción, elevadas temperaturas y en muchos casos, se obtienen dihidroquinolinonas con bajos rendimientos, debido a que tanto las bases fuertes como los ácidos promueven reacciones de polimerización, generando cantidades considerables de subproductos. Con el objeto de superar estas desventajas, se han empleado diferentes catalizadores ácidos heterogéneos tanto Bronsted como Lewis para promover la ciclación intramolecular de 2'-aminochalconas, como por ejemplo ácido fosfomolibdico ($PMA - SiO_2$) soportado sobre sílica [18], $TaBr_5$ soportada sobre sílica [19], $NaHSO_4$ soportada sobre sílica [20], $CeCl_3 \cdot 7H_2ONaI$ soportada sobre alúmina [21] y arcillas como la *Montorillonita K - 10* en presencia de radiación microondas [22]. En la Tabla 4.1 se muestran las condiciones de reacción empleadas y los rendimientos alcanzados utilizando los sistemas catalíticos anteriormente mencionados.

Como puede verse, los sistemas catalíticos descritos presentan varias limitaciones, como son el uso de grandes relaciones sustrato catalizador, en algunos casos se requieren largos tiempos de reacción y elevadas temperaturas o incluso de la activación mediante microondas. Además, en el caso de los ácidos soportados, cabe esperar que el lixiviado del ácido al medio de reacción pueda limitar la recuperación y el reuso del catalizador. Por ello resulta evidente que el desarrollo de catalizadores heterogéneos eficientes y estables para el proceso de ciclación intramolecular de 2'-aminochalconas presenta gran interés.

Catalizador	Cantidad catalizador	Disolvente	T(°C)	t	Rto.(%)	Ref.
<i>PMA</i> – <i>SiO</i> ₂	1 mol %	EtOH	reflujo	18h	52	[18]
<i>TaBr</i> ₅ – <i>SiO</i> ₂	5-10 mol %	-	150	3-5 min	92	[19]
<i>NaSO</i> ₄ – <i>SiO</i> ₂	<i>NaSO</i> ₄ (2g) <i>SiO</i> ₂ (2g)	-	150	8h	72(95) ^[c]	[20]
<i>CeCl</i> ₃ · 7 <i>H</i> ₂ <i>O</i> <i>NaI</i> – <i>Al</i> ₂ <i>O</i> ₃	0.3-0.4 g	-	70	2.5h	98	[21]
<i>Montmorillonita</i>	1g ^[c]	-	MW	1.5 min	80	[22]

^[a] 1 mmol de 2'-aminochalcona; ^[b] 0.45 mmol de 2'-aminochalcona;
^[c] con radiación microondas (MW).

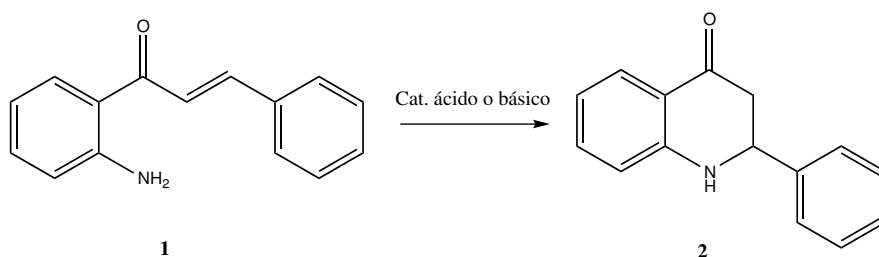
Tabla 4.1: Catalizadores heterogéneos y condiciones de reacción para la síntesis de 2-fenil-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinona encontradas en la bibliografía.

Además, como se ha visto en el capítulo anterior, es posible la obtención de 2'-aminochalconas a partir de 2'-nitrochalconas mediante la reducción selectiva del grupo nitro. Por tanto, resultaría interesante desarrollar un proceso en cascada en el que se obtuviesen 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas utilizando 2'-nitrochalconas como reactivo de partida.

En este capítulo, se mostrará como es posible llevar a cabo la síntesis de 2-fenil-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinonas mediante el uso de catalizadores heterogéneos basados en tamices moleculares micro y mesoporosos. Así, en la primera parte de este estudio se mostrará como, en presencia del catalizador óptimo, se pueden sintetizar una gran variedad de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas de interés farmacológico con excelentes rendimientos (> 95 %) y selectividades (97 %) en condiciones suaves de reacción. También se presentará un proceso en cascada, en el cual la 2'-nitrochalcona será reducida a 2'-aminochalcona y posteriormente ciclada en presencia de un catalizador bifuncional metal-ácido para obtener dihidroquinolinonas con muy buenos rendimientos y selectividades.

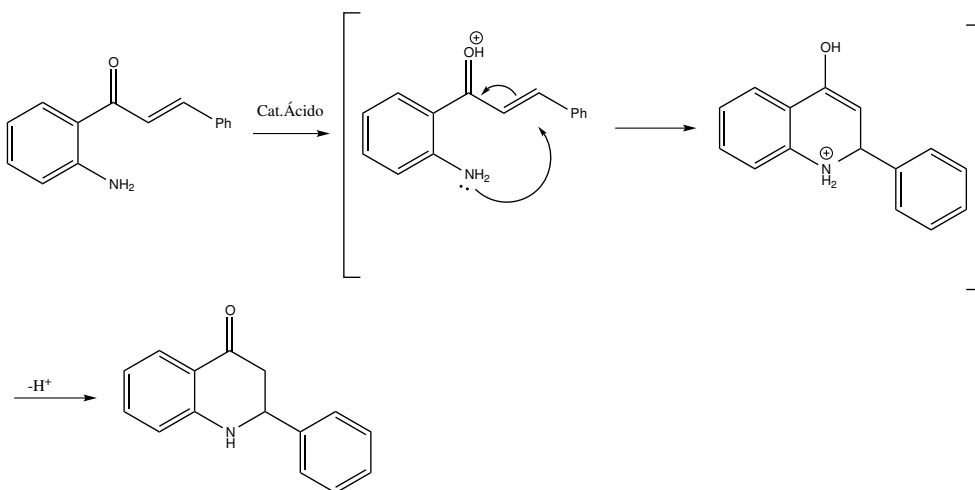
4.2. Influencia de la estructura del catalizador

Como se ha mencionado, el método más común de obtención de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona (**2**) a partir de 1-(2-aminofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona o 2'-aminochalcona (**1**) es a través de la adición aza-Michael intramolecular catalizada por ácidos (Esquema 4.1).



Esquema 4.1: Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona (**2**) a partir de 2'-aminochalcona.

El mecanismo general para la ciclación intramolecular de 2'-aminochalcona en medio ácido, tiene lugar mediante la protonación o la interacción del ácido de Lewis, con el átomo de oxígeno del grupo enona. Esto produce la activación del carbono en la posición β que es atacado por el grupo amino dando lugar a la formación de un sistema heterocíclico de seis miembros mediante una ciclación del tipo 6-endo-trig, resultando así la dihidroquinolinona (Esquema 4.2).



Esquema 4.2: Mecanismo de reacción de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona en medio ácido.

Este mecanismo de reacción está en concordancia con los estudios teóricos presentados recientemente por Reyes y col. [23] mediante teoría del funcional

de densidad (DFT), donde se muestra que el carácter electrofílico del carbono en la posición β en las 2'-aminochalconas en medio ácido, concretamente con ácido trifluoroacético, se ve incrementado en un 18 %.

Para llevar a cabo la ciclación de aza-Michael de 2'-aminochalconas, se pensó en emplear como catalizadores ácidos diferentes aluminosilicatos con centros tanto de tipo Bronsted como Lewis, ya que éstos ofrecen multitud de posibilidades. Así, estos materiales pueden ser amorfos o cristalinos, de estructuras micro a mesoporosas, permiten sintetizarse con diferentes tamaños de poro, acidez e incluso propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas. Además, en la mayor parte de los casos, la estabilidad térmica de los aluminosilicatos hace posible su regeneración mediante simple calcinación con aire, de modo que se elimina la materia orgánica adsorbida sin que se vea alterada la estructura del catalizador.

Para el estudio del proceso de ciclación, se seleccionó como sustrato modelo la trans-2'-aminochalcona, y se utilizaron diferentes catalizadores sólidos ácidos estructurados, que contienen sitios activos ácidos de tipo Bronsted o Lewis, con diferentes topologías y dimensiones de poro. Así, se evaluó la actividad catalítica de una zeolita con anillos de 12 miembros con cavidades, como la zeolita *HY*; una zeolita tridireccional sin cavidades como la *HBeta*; una zeolita unidireccional (*Mordenita*); una zeolita deslaminada (*ITQ - 2*) y un aluminosilicato mesoporoso estructurado, como la *MCM - 41* con centros de tipo Bronsted. También se utilizaron catalizadores que presentan acidez tipo Lewis como *Sn - Beta*, *Zr - Beta* y *Sn - MCM - 41*. Además, a efectos de comparación se eligió el ácido p-toluensulfónico (*p - TSA*) como catalizador homogéneo.

En la Tabla 4.2, se muestran las principales propiedades de los catalizadores empleados, como su composición química, acidez y propiedades texturales.

Catalizador	Si/Al	BET (m^2g^{-1})	Acidez ($\mu mol_{piridina}g_{cat}^{-1}$)					
			150°C		250°C		350°C	
			$B^{[b]}$	$L^{[c]}$	$B^{[b]}$	$L^{[c]}$	$B^{[b]}$	$L^{[c]}$
<i>Mordenita</i>	12	550	67	25	54	25	29	28
<i>HBeta</i>	12	602	65	69	58	56	25	29
<i>HBeta_{nano}</i>	8	600	59	81	34	36	32	32
<i>HY</i> ^[e]	6	593	58	25	49	19	31	14
<i>HYM</i> ^[e]	5.3	449	34	25	29	21	19	14
<i>ITQ-2</i>	15	643	57	27	37	18	16	13
<i>MCM-41(15)</i>	15	1000	19	62	5	46	4	34
<i>MCM-41(30)</i>	30	732	17	31	3	27	0	20
<i>MCM-41(50)</i>	50	730	8	20	3	14	0	10
<i>Sn-MCM-41</i>	146	1110	0	13	0	6	-	-
<i>Sn-Beta</i>	130	470	0	10	0	0	-	-
<i>Zr-Beta</i>	130	482	0	15	0	0	-	-

^[a] Acidez medida por adsorción-desorción de piridina a diferentes temperaturas calculada según los coeficientes de extinción dados en la referencia [24]. ^[b] Bronsted acidez; ^[c] Lewis acidez.

^[d] Si/Sn o Si/Zr relación molar. ^[e] HY: $V_{micro}=0.25\text{ cm}^3g^{-1}$, $V_{meso}=0.13\text{ cm}^3g^{-1}$; HMY: $V_{micro}=0.09\text{ cm}^3g^{-1}$, $V_{meso}=0.24\text{ cm}^3g^{-1}$.

Tabla 4.2: Principales características de los catalizadores utilizados.

En primer lugar, se seleccionó para la reacción de ciclación, una zeolita con anillos de 12 miembros unidireccional (*Mordenita*), y dos zeolitas tridimensionales de poro grande, *HBeta* y *HY* que presentan una fuerte acidez de tipo Bronsted. Cuando la reacción de ciclación se realizó empleando estos catalizadores a una temperatura de 100°C con tolueno como disolvente, se observó que la *Mordenita* presentaba una actividad catalítica (*TOF*) similar a la zeolita *HBeta* (Tabla 4.3, entradas 1 y 2), pero con una mayor velocidad de desactivación para el caso de la *Mordenita*, como puede verse en la Figura 4.1. Este hecho, puede ser debido a que los poros de esta zeolita unidireccional pueden bloquearse fácilmente por una fuerte adsorción de reactivos y/o productos. En el caso de la zeolita tridireccional con cavidades *HY* (Tabla 4.3, entrada 4), se alcanzaron mejores actividades catalíticas y rendimientos, mostrando un *TOF* 6 veces superior que en el caso de la zeolita *HBeta*, a pesar de que el número de centros ácidos medidos por adsorción-desorción de piridina de la primera es ligeramente inferior (Tabla 4.2).

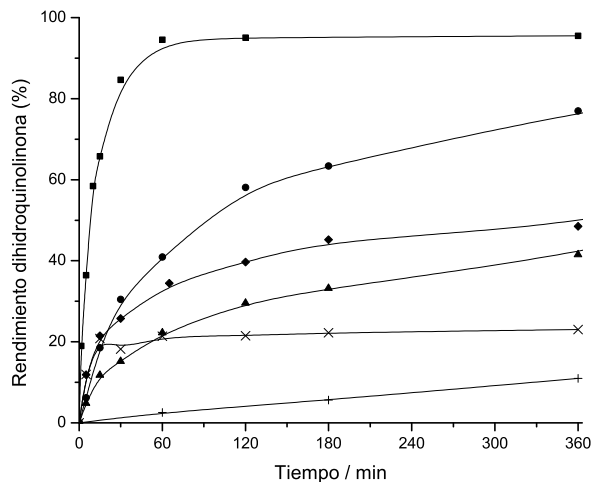


Figura 4.1: Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona frente al tiempo obtenido con diferentes catalizadores ácidos (8% en peso) partiendo a partir de 2'-aminochalcona (1mmol) en tolueno (0.5 mL) a 100°C. MCM-41 (■), ITQ-2 (●), HBeta (▲), HY (◆), 15 en peso% Mordenita (×), 15 en peso% Sn-MCM-41 (+).

Estos resultados parecen indicar que la topología, las dimensiones del poro y la accesibilidad (tamaño de cristal) tienen un efecto sobre la actividad catalítica. En el caso de la zeolita *HY*, que presenta supercajas en su estructura, muestra menores restricciones geométricas para la difusión del reactivo y/o producto que la zeolita *HBeta*. De hecho, si se consideran las dimensiones moleculares de la trans-2'-aminochalcona (0.78 x 0.74 x 0.64 nm) y la dihidroquinolona (1.07 x 0.59 x 0.55 nm) se puede ver que, la 2'-aminochalcona presenta un tamaño molecular que está en el rango del tamaño de poro de la *Mordenita* (0.65 x 0.70 y 0.57 x 0.56 nm), la zeolita *HBeta* (0.76 x 0.64 y 0.56 x 0.56 nm) y la zeolita *HY* (0.74 x 0.74 nm). Consecuentemente, debe esperarse que exista una importante restricción geométrica para la difusión, particularmente del reactivo en los tres catalizadores.

Entrada	Catalizador	$r^0 \cdot 10^2$ ($molh^{-1}g^{-1}$)	TOF ^[c] (h^{-1})	t (h)	Conv. (%)	Rto.2 (%)	Select.2 (%)
1	<i>Mordenita</i>	3.40	508	8	22	21	98
2	<i>HBeta</i>	3.67	472	6	42	42	99
3	<i>HBeta_{nano}</i>	17	2882	8	92	92	100
4	<i>HY</i>	16.28	2807	6	48	48	100
5	<i>HYM</i>	2.38	700	6	73	73	100
6	<i>ITQ-2</i>	10.90	1912	6	72	72	100
7	<i>MCM-41(15)</i>	21.80	11476	1	94	94	100
8	<i>MCM-41(30)</i>	6.8	2400	6	75	75	100
9	<i>MCM-41(50)</i>	4.70	3525	6	62	62	100
10	<i>Si-MCM-41</i>	0.15	-	6	5	4.7	94
11	<i>Sn-MCM-41</i> ^[a]	0.08	5	8	15	12	80
12	<i>Sn-Beta</i>	1.55	92	8	59	59	100
13	<i>Zr-Beta</i>	1.15	54	8	48	48	100
14	<i>p-TSA</i> ^[b]	-	-	4	11	5	50
15	Blanco	-	-	8	5	2	43

Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1mmol), catalizador (8 % en peso), tolueno (0.5 mL), 100°C . ^[a] 15 % en peso de catalizador; ^[b] 15 % en peso de catalizador a 30°C ; ^[c] Calculadas como velocidad inicial de reacción ($mmolh^{-1}$) dividido entre el número de centros ácidos Bronsted medidos a 150°C.

Tabla 4.3: Resultados de la ciclación de aza-Michael de 2'-aminochalcona en presencia de catalizadores ácidos.

Con el objeto de comprobar esta hipótesis, se preparó y utilizó una zeolita *HBeta* de menor tamaño de cristal, entre 10 y 20 nm (*HBeta_{nano}*). Como puede observarse en la Figura 4.2, cuando la relación entre la superficie externa y la interna se aumenta como es el caso de la *HBeta* nanocristalina, la velocidad inicial se incrementa considerablemente, alcanzándose un rendimiento de dihidroquinolinona del 92 % tras 6h de reacción (Tabla 4.3, entrada 3). Estos resultados muestran la existencia de una importante limitación en la difusión del reactivo y/o producto en las zeolitas tridireccionales.

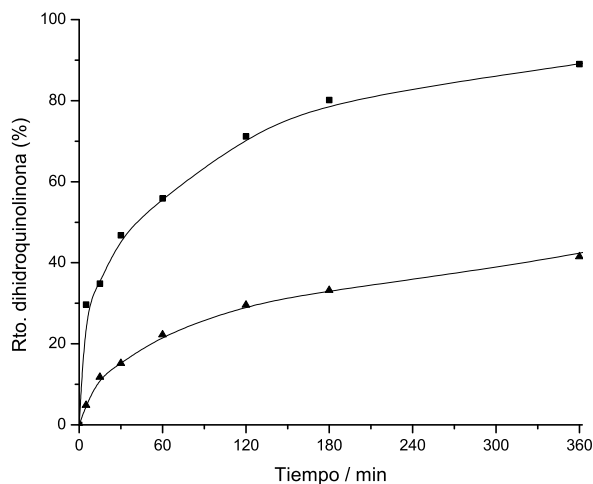


Figura 4.2: Rendimiento obtenido de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona frente al tiempo para *HBeta* (▲) and *HBeta_{nano}* (■) empleando 2'-aminochalcona (1 mmol) en tolueno (0.5 mL) a 100°C.

Además de disminuir el tamaño de cristal, otra manera de aumentar la accesibilidad a los centros activos en estas zeolitas tridireccionales sería aumentar su mesoporosidad. Por ello, se preparó una muestra de zeolita Y con mayor volumen de mesoporo (*HMY*) (Tabla 4.2). Los resultados de la Tabla 4.3 y Figura 4.3, muestran un descenso de la velocidad inicial en la muestra *HMY* lo que se justifica por la menor acidez que presenta esta muestra con respecto a la zeolita *HY*. Sin embargo, su mayor mesoporosidad claramente incrementa la accesibilidad a los centros activos, consiguiendo un mayor rendimiento de dihidroquinolinona (75 %) tras 8h de reacción.

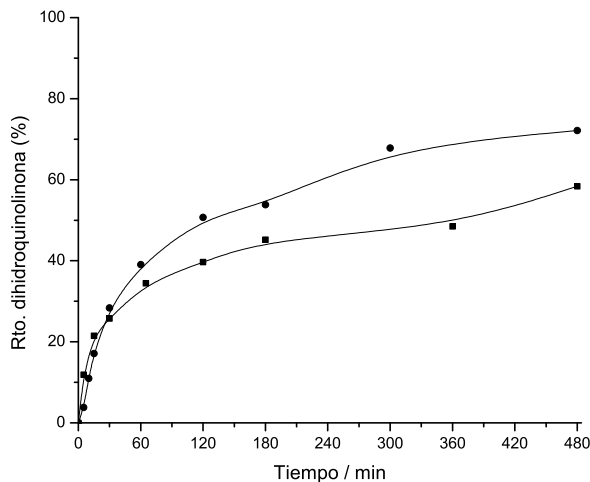


Figura 4.3: Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona frente al tiempo empleando las zeolitas *HY* (■) y *HMY* (●).

Aunque un reactor de tipo batch no es el mejor reactor para el estudio de la desactivación del catalizador, observando la forma de las curvas cinéticas (Figura 4.1) se puede decir que existe una importante desactivación del catalizador que sigue el orden: *Mordenita* > *HBeta* > *HY*.

La desactivación del catalizador se debe probablemente al hecho que tanto la 2'-aminochalcona como la dihidroquinolinona poseen cierto carácter básico, que favorece la adsorción y el bloqueo de los poros y/o los centros ácidos. Como puede verse en la Figura 4.1, la desactivación del catalizador es más importante para la zeolita *HBeta* que para la *HY*, lo que se confirma a través del análisis termogravimétrico de ambos catalizadores usados, mostrando que mientras la zeolita *HY* presenta un 17% en peso de materia orgánica retenida tras reacción, la zeolita *HBeta* contiene el doble de materia orgánica (38% en peso).

De los resultados mostrados hasta ahora, se podría pensar que catalizadores con poros de gran tamaño y con centros activos de menor acidez podrían ser los más apropiados para llevar a cabo la ciclación aza-Michael intramolecular de 2'-aminochalcona. Por ello, se seleccionó como catalizador la zeolita

deslaminada *ITQ* – 2, que posee elevada superficie externa y acidez media-fuerte.

Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de esta zeolita se observó un incremento significativo de la conversión con respecto a las zeolitas tridimensionales (Figura 4.1, Tabla 4.3, entradas 1, 2, 4 y 6).

Este resultado podría atribuirse a la disminución de los problemas difusionales, debido a la mayor accesibilidad del reactivo a los centros ácidos en el material deslaminado. Sin embargo, por la forma de la curva cinética, se puede inferir una desactivación del catalizador con el tiempo, que de nuevo podría ser atribuida a una fuerte adsorción de dihidroquinolinona sobre los centros activos.

De hecho, cuando después de reacción se realizó una extracción sólido-líquido del catalizador con un equipo Soxhlet, y se analizó el sólido termogravimetricamente se observó que un 34 % en peso (respecto a la cantidad de catalizador) de materia orgánica quedaba retenida en la superficie del catalizador. Además, cuando se utilizó este catalizador en un segundo ciclo de reacción el máximo rendimiento de dihidroquinolinona alcanzado fue del 45 % tras 6h de reacción.

Esto permite concluir que los centros ácidos Bronsted de la zeolita *ITQ* – 2 son todavía demasiado fuertes para esta reacción, lo que provoca la adsorción del reactivo y/o producto de reacción con la consiguiente desactivación del catalizador. Para superar este problema, se seleccionó como catalizador un aluminosilicato con estructura mesoporosa que presenta tamaño de poro elevado y una acidez suave (*MCM* – 41).

4.3. Actividad catalítica de la MCM-41 en la ciclación

Para evaluar la actividad catalítica del material *MCM* – 41 en la reacción de ciclación de la 2'-aminochalcona se prepararon muestras con diferentes relaciones *Si/Al* y con un diámetro de poro de 3.2 nm. De los resultados mostrados en la Figura 4.4, se observa que la actividad catalítica aumenta cuando el número de centros ácidos Bronsted se incrementa, es decir, cuando

la relación Si/Al disminuye. Así, la muestra con una relación Si/Al de 15, posee un TOF 6 veces mayor que la $ITQ - 2$, con una conversión prácticamente completa (94%) y una selectividad del 100% a dihidroquinolinona (**2**) (Tabla 4.3). De estos resultados se puede concluir que la combinación en el catalizador de un tamaño de poro elevado y acidez débil son determinantes en su actividad catalítica.

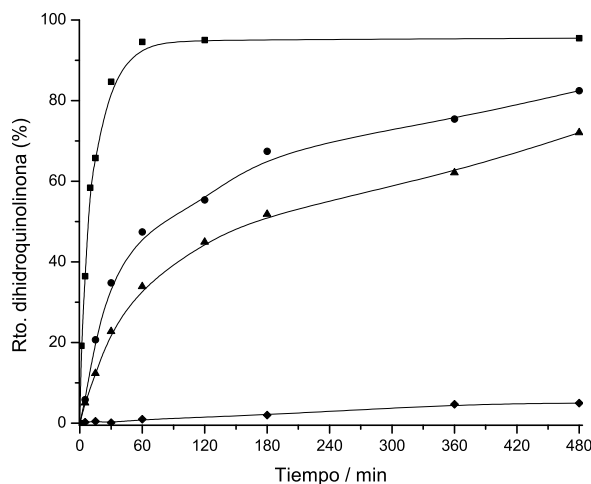


Figura 4.4: Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (**2**) frente al tiempo utilizando $MCM - 41$ con diferentes relaciones $Si/Al = 15$ (■), 30 (●), 50 (▲), $Si - MCM - 41$ (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), $MCM-41$ (8% en peso), $100^{\circ}C$, tolueno (0.5 mL).

Sin embargo, cuando la $MCM - 41(15)$ fue reutilizada en un segundo ciclo catalítico sin ningún tratamiento previo, solo se obtuvo un 50% de rendimiento de dihidroquinolinona (**2**) tras 8 h de reacción. Este resultado indica que también en este caso se produce una importante desactivación del catalizador durante el proceso, que puede ser debida de nuevo a la fuerte adsorción del reactivo y/o producto, ambos con carácter básico, sobre los centros de acidez débil.

Para confirmar esta hipótesis, después del primer uso, el catalizador se sometió a una extracción sólido-líquido mediante un equipo Soxhlet con diclo-

rometano del que se recuperó un 9% en peso de materia orgánica (respecto a la cantidad en peso del catalizador). El análisis de este extracto orgánico mostró que el principal compuesto retenido era la dihidroquinolina (**2**). Además, cuando el catalizador utilizado fue analizado por espectroscopía IR se observó una banda de adsorción a 1630 cm^{-1} , correspondiente a la banda de adsorción del grupo carbonilo de la dihidroquinolina tal y como se muestra en la Figura 4.5. Estos resultados nos permiten concluir que la desactivación de este catalizador esta ocasionada principalmente por la fuerte adsorción de dihidroquinolina sobre la superficie del catalizador.

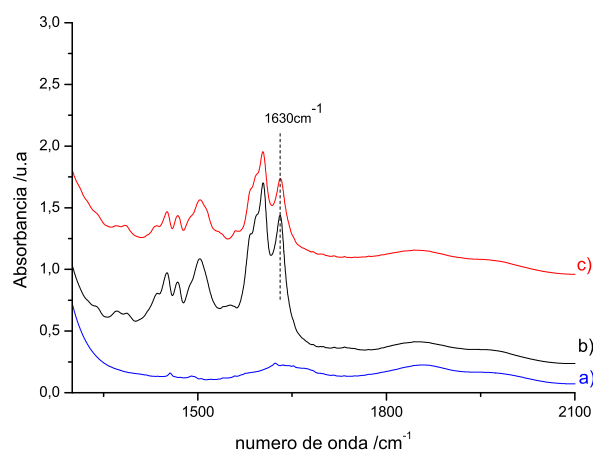


Figura 4.5: Espectro de infrarrojo de la: a) *MCM41(15)*, b) *MCM41(15)* después de reacción, c) 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona sobre la *MCM41(15)*.

Con el fin de determinar si los grupos silanoles, débilmente ácidos, contribuían en alguna medida a la actividad catalítica y a la desactivación del catalizador, se llevó a cabo la ciclación de 2'-aminchalcona con una muestra de *MCM - 41* pura sílice (*Si - MCM - 41*) con una superficie similar a la muestra de *MCM - 41(15)*. Este material mostró una actividad muy baja en la reacción de ciclación (5% de rendimiento tras 8h de reacción), indicando que los grupos silanoles prácticamente no contribuyen a la actividad catalítica de la muestras de *Al - MCM - 41*. Así pues, la reacción de aza-Michael está principalmente catalizada por los grupos hidroxilo puente de los aluminosili-

catos. Además, el análisis termogravimétrico de la *Si – MCM – 41* tras una extracción con un equipo Soxhlet mostró solo un 1% de material orgánico retenido sobre el catalizador, por lo que los grupos silanoles no contribuyen significativamente en la desactivación del catalizador.

4.4. Actividad de catalizadores con centros ácidos de Lewis en la ciclación

Desde un punto de vista mecanístico, el éxito de la reacción de aza-Michael catalizada por ácidos, recae en el incremento de la electrofilia del alqueno conjugado mediante la interacción del grupo carbonilo con los centros ácidos del catalizador.

El aumento del carácter electrofílico del carbono β del grupo enona puede también alcanzarse mediante el empleo de ácidos de Lewis, tal y como hemos visto en la introducción de este capítulo. Esta descrito en la bibliografía que, el ión metálico del ácido de Lewis forma un fuerte enlace de coordinación con el oxígeno del grupo carbonilo de la enona aumentando así su electrofilia, y por tanto facilita la adición de nucleófilos nitrogenados [17,25]. Por ello, y con el fin de estudiar la actividad catalítica de diferentes materiales con centros ácidos de Lewis, se prepararon diferentes muestras con *Sn* y *Zr*, incorporados en la red de la zeolita *Beta* (*Sn – Beta* y *Zr – Beta*) y de la *MCM – 41* (*Sn – MCM – 41*). En estos materiales, los átomos de estaño y zirconio actúan como centros ácidos de Lewis aislados, y de hecho, éstos han sido empleados satisfactoriamente en varias transformaciones químicas catalizadas por ácidos de Lewis [26,27]. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de *Sn – MCM – 41*, la velocidad inicial de reacción fue muy baja, alcanzando tan solo un rendimiento del 12% tras 8h de reacción. Mejores resultados se obtuvieron con la muestra de *Sn – Beta* (Tabla 4.3, entrada 11), aunque en este caso, el rendimiento de dihidroquinolinona (**2**) no superó el 60% después de 8h de reacción. Con el catalizador *Zr – Beta* se encontraron resultados similares, indicando que los centros ácidos de Lewis asociados a Sn^{4+} o Zr^{4+} no son suficientemente fuertes para llevar a cabo la ciclación de aza-Michael bajo las condiciones de reacción empleadas.

Finalmente, con el propósito de comparar los resultados obtenidos para la reacción de adición de aza-Michael utilizando catalizadores homogéneos, la reacción se llevó a cabo utilizando ácido *p*-toluensulfónico (*p* - *TSA*) como catalizador, en las mismas condiciones experimentales de reacción. Los resultados mostraron que bajo estas condiciones de reacción la 2'-aminochalcona presenta una gran tendencia a la oligomerización, alcanzándose un rendimiento de dihidroquinolinona (**2**) tan solo del 4% tras 4h de reacción. Incluso cuando la temperatura de reacción se disminuyó a 30°C, la conversión alcanzada fue del 11% con una selectividad al producto deseado del 50%, detectándose en el medio de reacción compuestos de alto peso molecular. Estos resultados indican de nuevo, que los catalizadores con centros ácidos Bronsted fuertes no son adecuados para llevar a cabo esta reacción, y particularmente en el caso del *p* - *TSA* se promueven reacciones secundarias, principalmente de oligomerización de 2'-aminochalcona.

4.5. Actividad de catalizadores sólidos básicos en la ciclación

Puesto que se ha descrito que la reacción de ciclación de 2'-aminochalconas puede ser catalizada por bases homogéneas, y que catalizadores básicos heterogéneos como el *MgO* y óxidos mixtos de *Al/Mg* [28, 29] son catalizadores eficientes en la reacción de ciclación de 2'-hidroxichalconas a flavanonas, se consideró llevar a cabo la reacción de ciclación de aza-Michael con una muestra de *MgO* de elevada área superficial ($600\text{ m}^2\text{g}^{-1}$), con centros básicos de tipo Lewis. Sin embargo, únicamente se obtuvo una conversión del 5% de 2'-aminochalcona durante 7 h de reacción, observándose que la condensación retro-aldólica era el proceso predominante. Resultados similares han sido descritos por Loh y col. [30] utilizando *KF/Al₂O₃*, donde se observó la completa descomposición de 2'-aminochalcona cuando la reacción se llevaba a cabo a una temperatura de 70°C.

4.6. Influencia del disolvente

Hasta el momento, se ha encontrado que el catalizador óptimo para llevar a cabo la ciclación de la trans-2'-aminochalcona es aquel que presenta una acidez débil y una buena accesibilidad a los centros activos, como es el caso del aluminosilicato mesoporoso *MCM* - 41, sin embargo, como se ha mostrado se produce una fuerte adsorción de materia orgánica sobre la superficie del catalizador que conduce a su desactivación.

Una estrategia para resolver el problema de la desactivación del catalizador es el empleo de un disolvente adecuado que facilite la desorción de los productos de la superficie del catalizador. Por ello, se estudió la influencia del disolvente sobre la actividad catalítica de la *MCM* - 41(15) en la ciclación de trans-2'-aminochalcona utilizando un disolvente polar prótico (etanol) y un disolvente polar aprótico (acetonitrilo), y comparándola con un disolvente no polar, como el tolueno. La temperatura de reacción se disminuyó a 80°C para poder observar mejor el efecto del disolvente. Las curvas cinéticas obtenidas para estos disolventes se muestran en la Figura 4.6.

Como se observa en esta figura, cuando la reacción se llevó a cabo en etanol, la actividad catalítica fue la más baja, lo que sugiere que puede existir una adsorción competitiva entre el disolvente polar prótico y 2'-aminochalcona sobre los centros activos del catalizador.

Por otro lado, cuando la reacción se realizó con acetonitrilo y tolueno a 80°C se observaron diferencias significativas en la velocidad inicial de reacción, siendo la actividad catalítica en acetonitrilo ($9.18 \cdot 10^{-2} \text{ mol h}^{-1}$), tres veces superior que en un disolvente apolar como el tolueno ($3.24 \cdot 10^{-2} \text{ mol h}^{-1}$). Sin embargo, el rendimiento alcanzado fue similar tras 8h de reacción.

Con el objetivo de estudiar el efecto de la desactivación del catalizador en estos dos disolventes, se llevó a cabo su reuso a 80°C. Como se observa en la Figura 4.7, la conversión de 2'-aminochalcona en ambos disolventes fue muy baja durante el segundo ciclo (Rto.12%), indicando que la adsorción de productos es todavía muy elevada bajo estas condiciones de reacción.

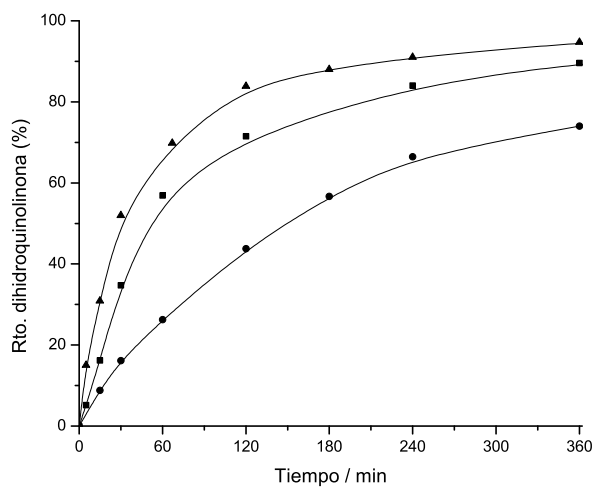


Figura 4.6: Curvas cinéticas obtenidas en la ciclación intramolecular de aza-Michael de 2'-aminochalcona en presencia de *MCM-41(15)* como catalizador con diferentes disolventes: acetonitrilo a 80°C con un 8% en peso de *MCM-41(15)* (▲), tolueno a 80°C con un 8% en peso de catalizador (■) y etanol a 100°C con un 15% en peso de sólido (●).

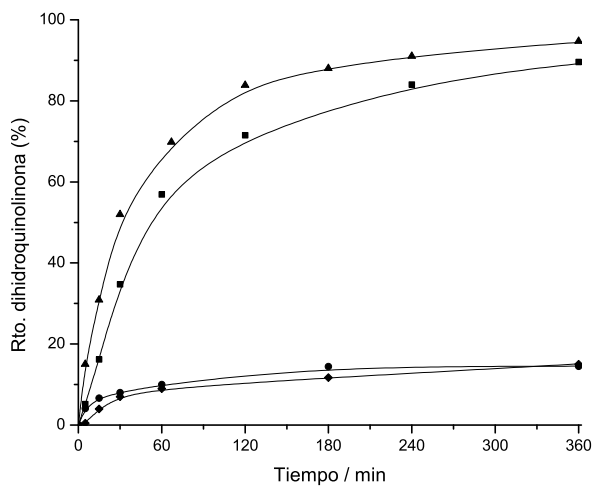


Figura 4.7: Ciclación de 2'-aminochalcona sobre *MCM* - 41(15) en presencia de diferentes disolventes: acetonitrilo (▲), tolueno (■). Segundo ciclo en acetonitrilo (●) y tolueno (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1mmol), 8% en peso de *MCM*-41(15), 80°C, 0.5 mL de disolvente.

Considerando que el proceso de adsorción es exotérmico, se debería esperar que la constante de equilibrio para la adsorción del producto, y consecuentemente la cantidad de producto adsorbido sobre la superficie, debería disminuir al aumentar la temperatura. Por ello, la reacción se llevó a cabo a 100°C con ambos disolventes, y los resultados presentados en la Figura 4.8 claramente muestran que la desactivación del catalizador en el segundo ciclo catalítico es mucho menor en acetonitrilo que en tolueno, comprobándose además que la cantidad de materia orgánica retenida sobre el catalizador después de reacción con acetonitrilo es muy pequeña (3 % en peso). Aunque el catalizador no recupera su actividad inicial (Figura 4.8), estos resultados indican que la temperatura de reacción y la naturaleza del disolvente tienen un efecto importante en la desactivación del catalizador.

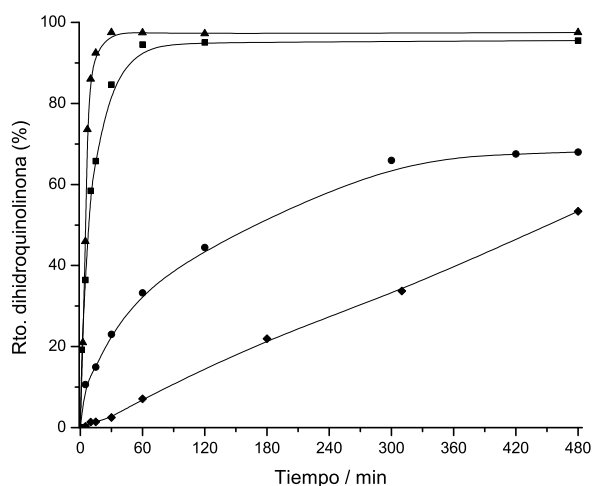


Figura 4.8: Ciclación de 2'-aminochalcona sobre $MCM - 41(15)$ en presencia de diferentes disolventes: acetonitrilo (▲), tolueno (■). Segundo ciclo de reacción en acetonitrilo (●) y en tolueno (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), 8 % en peso de $MCM - 41(15)$, 100°C , 0.5 mL de disolvente.

4.7. Estudio cinético de la ciclación aza-Michael

La determinación de la velocidad inicial de la ciclación de 2'-aminochalcona en función de la concentración llevada a cabo en tolueno a 60°C en presencia de *MCM* – 41(15) mostró una dependencia de primer orden de la velocidad inicial de la reacción frente a la concentración (Figura 4.9).

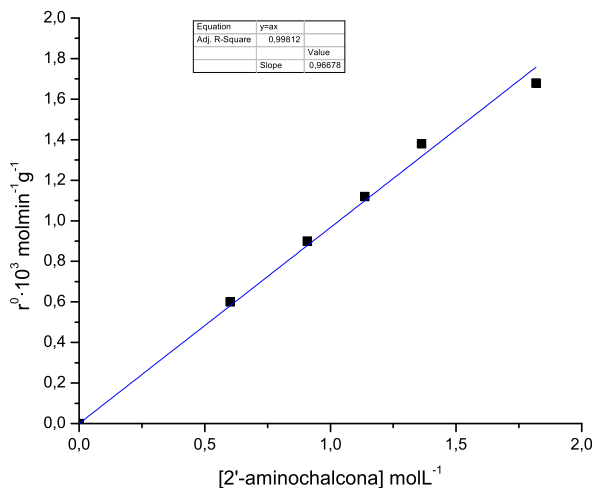


Figura 4.9: Gráfico de la velocidad inicial de ciclación frente a diferentes concentraciones molares de 2'-aminochalcona. Condiciones de reacción: Concentración de 2'-aminochalcona variable entre 0 y 2 molL^{-1} , 0.5 mL de tolueno, 32 mg de catalizador, 60°C.

Estos resultados sugieren que existe un bajo recubrimiento de 2'-aminochalcona sobre la superficie de la *MCM*–41(15) durante la reacción y por lo tanto, la ausencia de una acumulación significativa de reactivo sobre la superficie del catalizador. Una dependencia similar de primer orden se ha encontrado también para la isomerización de 2'-hidroxichalcona a flavanona con catalizadores homogéneos [31, 32] y heterogéneos [33].

Este resultado corrobora que el principal responsable de la desactivación del catalizador es la adsorción del producto, dihidroquinolinona, en lugar del reactivo, y está de acuerdo con los resultados mostrados anteriormente en la Figura 4.5, donde se muestra la similitud del espectro de infrarrojo entre la

dihidroquinolinona adsorbida sobre *MCM* – 41(15) y el catalizador después de reacción.

Sin embargo, con el fin de mostrar la influencia de la adsorción del producto sobre la velocidad de reacción, se llevaron a cabo dos experimentos adicionales en donde se determinó la velocidad de ciclación de la 2'-aminochalcona, cuando la concentración de esta es de $1.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, tras introducir cantidades conocidas (20 y 40 % en peso) de dihidroquinolinona en el medio de reacción. En el caso en que se introdujeron 0.24 y $0.45 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de dihidroquinolinona la velocidad disminuyó a $0.9 \cdot 10^{-3}$ y $0.71 \cdot 10^{-3}$ respectivamente, lo que claramente muestra el efecto negativo del producto de reacción sobre la velocidad inicial de ciclación ($1.1 \cdot 10^{-3}$) debido a la fuerte adsorción competitiva de la dihidroquinolinona frente a la 2'-aminochalcona.

Por otro lado, se determinó la velocidad inicial a diferentes temperaturas, en un intervalo de 50 a 100°C en presencia de *MCM* – 41(15), y se calcularon los valores de las constantes de velocidad utilizando la dependencia de primer orden respecto a 2'-aminochalcona. Mediante la ecuación de Arrhenius, la representación gráfica de las constantes de velocidad frente a la inversa de la temperatura (Figura 4.10) y permitió calcular la energía de activación del proceso, que resultó ser de 16 Kcalmol^{-1} (69 KJmol^{-1}).

$$\ln K = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (4.1)$$

$$\ln K = 24,7218 - \frac{8248,8874}{T} \quad (4.2)$$

Cabe destacar, que se ha descrito [34] una mayor energía de activación (57 Kcalmol^{-1}) para la ciclación de 2'-aminochalcona a dihidroquinolinonas en presencia del líquido iónico *[bmim]BF₄* y bajo radiación microondas. Esta diferencia en la energía de activación puede estar probablemente relacionada con el diferente calor de adsorción del reactivo en ambos sistemas catalíticos.

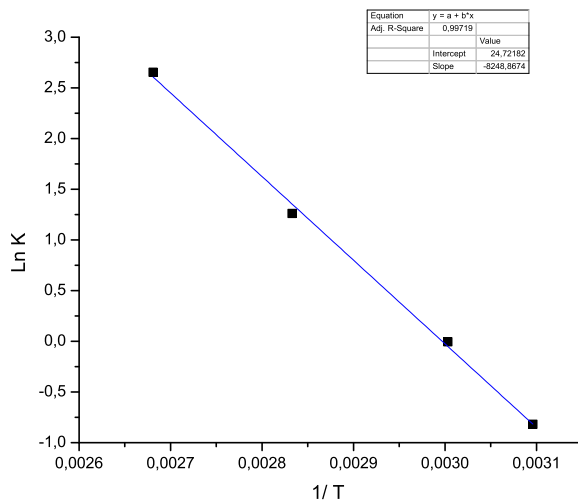


Figura 4.10: Representación de la ecuación de Arrhenius. Condiciones de reacción: 2'-aminochalcone (1 mmol), MCM-41 (15 % en peso), 100°C, 0.5mL Tolueno.

4.8. Estudio del reuso del catalizador

Puesto que una de las principales ventajas de los catalizadores heterogéneos es su fácil recuperación y la posibilidad de ser reutilizados a continuación, se llevó a cabo el estudio de su regeneración y posterior reutilización en la reacción de ciclación. Como se ha mostrado, un problema importante es la desactivación de la *MCM*–41 debida a la fuerte adsorción de la dihidroquinolinona. Aunque la utilización de disolventes polares y el aumento de la temperatura incide en el grado de desactivación, la actividad catalítica inicial no se pudo recuperar incluso tras una extracción exhaustiva del catalizador con Soxhlet.

Por ello, para recuperar la actividad catalítica se decidió calcinar el catalizador a 540°C en presencia de aire. El resultado de este estudio, se muestra en la Figura 4.11 donde se puede observar como es posible la reutilización de la *MCM*–41(15) en 5 ciclos consecutivos de reacción sin una pérdida significativa de actividad, manteniéndose el rendimiento del compuesto (**2**) entre un 99 y un 92 % en el quinto uso. Estos resultados muestran que el catalizador es estable tras varios ciclos consecutivos de calcinación.

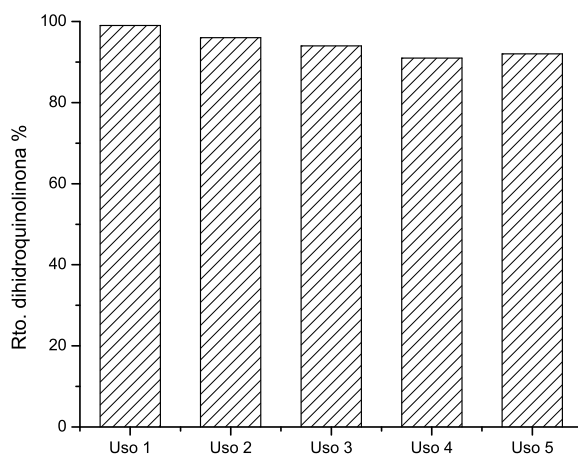


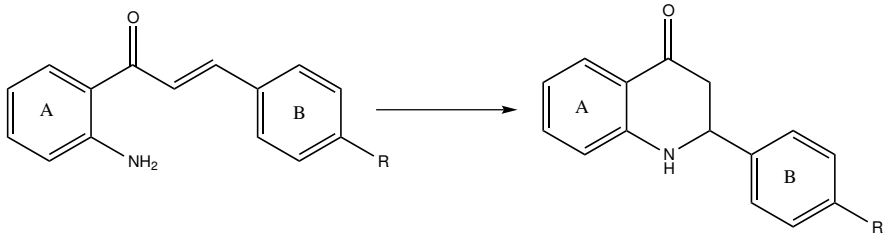
Figura 4.11: Reuso del catalizador *MCM*–41(15) en la síntesis de dihidroquinolinona. Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), 15 % en peso *MCM*–41(15), 80°C, 0.5 mL tolueno.

4.9. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas sustituidas

Tal y como se ha mostrado, el aluminosilicato *MCM* – 41(15) resultó ser el catalizador óptimo para la ciclación de 2'-aminochalcona en 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona, debido a que este material presenta el adecuado compromiso entre la acidez y la accesibilidad del reactivo a los sitios activos necesarios para maximizar el rendimiento. Por ello, a continuación se llevó a cabo el estudio de la aplicación de este sistema catalítico a la síntesis de diferentes dihidroquinolinonas con actividad farmacológica, a partir de 2'-aminochalconas sustituidas. Las reacciones se realizaron en tolueno y a la temperatura de 100°C y en todos los casos, se produjo una ciclación del tipo 6-endo-trig para dar lugar a las dihidroquinolinonas sustituidas correspondientes, no observándose en ningún caso la ciclocondensación 5-exo que conduce a la obtención de indolinonas, como ha sido descrito por Chamorro y col. [23]

Como se puede observar en la Tabla 4.4, utilizando 2'-aminochalconas con grupos atractores de electrones (entradas 2 y 3) o dadores de electrones (entradas 4 y 5) en el anillo aromático *B*, se obtienen excelentes rendimientos y selectividades a dihidroquinolinonas. Sin embargo, la velocidad de reacción parece influenciada por la estructura y las propiedades electrónicas de los derivados de 2'-aminochalcona (Tabla 4.4). Por ejemplo, cuando están presentes grupos dadores de electrones en el anillo aromático (*B*), la ciclación tiene lugar muy rápidamente obteniéndose dihidroquinolinonas con altos rendimientos. Sin embargo, cuando se utilizan 2'-aminochalconas sustituidas con grupos atractores de electrones se requieren tiempos de reacción más prolongados para alcanzar rendimientos elevados de la dihidroquinolinona correspondiente. No obstante, la selectividad no se ve afectada por la naturaleza de los sustituyentes.

Teniendo en cuenta los resultados presentados anteriormente, podemos concluir que el aluminosilicato *MCM* – 41(15) es un catalizador excelente y exhibe resultados en la ciclación de 2'-aminochalconas a dihidroquinolinonas muy superiores a los obtenidos en procesos previamente descritos en la bibliografía (Tabla 4.1), en los cuales se requieren en general elevadas cantidades de catalizador, temperaturas altas y tiempos de reacción prolongados, además de poca o nula posibilidad de recuperación y reuso del catalizador.



Entrada	R	t (min)	Conv. (%)	Rto. (%)	Select. (%)
1	<i>H</i>	15	98	95	97
2	<i>Cl</i>	180	100	98	98
3	<i>CN</i>	60	100	97	97
4	<i>OCH₃</i>	5	100	99	99
5	<i>CH₃</i>	5	100	98	98

Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona sustituida (0.5 mmol), 15 % en peso de *MCM* – 41(15), 0.25 mL tolueno, 100 °C.

Tabla 4.4: Resultados de la ciclación intramolecular de aza-Michael de derivados de 2'-aminochalconas en presencia de *MCM* – 41(15).

4.10. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas en one pot

Como se ha mostrado en el capítulo 3, la síntesis de 2'-aminochalconas mediante la condensación entre o-aminoacetofenonas y derivados de benzaldehído (condensación de Claisen-Schmidt) en presencia de bases fuertes, en general proporciona bajos rendimientos de 2'-aminochalcona debido al hecho de que los amino compuestos tienen tendencia a la oligomerización [6,35]. Por ello, se propone una alternativa a este proceso que consiste en la obtención de 2'-aminochalconas mediante la hidrogenación selectiva del grupo nitro de la correspondiente 2'-nitrochalcona [36].

Así, se pensó en obtener 2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas a partir de 2'-nitrochalconas en un proceso multietapa mediante la utilización de un catalizador bifuncional (metal-ácido) capaz de producir la reducción del grupo nitro a amino en presencia del centro metálico, mientras que el centro ácido catalizaría el proceso de ciclación. Para ello, inicialmente se preparará una muestra con un contenido de platino del 0.1 % soportado sobre el material

mesoporoso $MCM - 41(15)$ ($0.1Pt/MCM - 41(15)$). Con objeto de estudiar si este catalizador era activo y selectivo a la hidrogenación de grupos NO_2 en presencia de otros grupos reducibles se llevó a cabo la reducción de la 2'-nitrochalcona en tolueno bajo 9 bar de hidrógeno a $70^\circ C$ en presencia de $0.1Pt/MCM - 41(15)$. Sin embargo, bajo estas condiciones solo se obtuvo un 5 % de 2'-aminochalcona con una selectividad del 100 % tras 3h de reacción. Con objeto de aumentar la actividad catalítica, se preparó una muestra con mayor contenido de metal, 0.5 % en peso ($0.5Pt/MCM - 41(15)$), que se evaluó en la reducción de 2'-nitrochalcona bajo las mismas condiciones de reacción. En este caso, se obtuvo una alta conversión de 2'-nitrochalcona (85 %) a las 3h de reacción. No obstante, solo se alcanzó un rendimiento del 3 % de dihidroquinolinona (selectividad 4 %), siendo los productos mayoritarios la 2'-aminochalcona (55 %) y el procedente de la reducción del doble enlace $C = C$ (1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona) (19 %). También se detectó la formación de 2'-nitrosochalcona (8 %) como producto intermedio. Estos resultados indican, por una parte que el catalizador $Pt/MCM - 41$ no es quimioselectivo, y que además no posee la acidez necesaria para llevar a cabo la ciclación de la 2'-aminochalcona bajo estas condiciones de reacción.

En el capítulo 3 se ha mostrado que el catalizador óptimo en cuanto a actividad y quimioselectividad para la reducción de 2'-nitrochalcona a 2'-aminochalcona era un catalizador basado en Pt soportado, preparado depositando nanocristales de Pt sobre TiO_2 ($Pt - TiO_2$) y decorando las caras cristalinas (111) y (110) del Pt con el óxido de titanio, mediante tratamiento del material a $450^\circ C$ en presencia de hidrógeno.

Por lo tanto, se pensó en preparar un catalizador bifuncional con centros metálicos y ácidos constituido por una mezcla física de $MCM - 41(15)$ y 0.2 % $Pt - TiO_2$ para llevar a cabo la obtención de 2-fenil-2,3-2-fenil-2,3-dihidroquinolinonas en un proceso en cascada, a partir de 2'-nitrochalcona.

Con este catalizador se optimizaron las condiciones de reacción y el mejor resultado en términos de rendimiento y selectividad a 2-fenil-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinona se obtuvo cuando el proceso de hidrogenación de 2'-nitrochalcona se llevó a cabo en presencia de 9 bar de presión de hidrógeno a $70^\circ C$ y en tolueno como disolvente. Bajo estas condiciones, se alcanzó un 60 % de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinona y un 40 % de 2'-aminochalcona después

de 40 minutos de reacción, mientras que solo se detectaron trazas de 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona en la mezcla de reacción. A continuación, la temperatura se aumentó hasta 100°C, y la atmósfera de H_2 se cambió a una de N_2 . Así, el rendimiento de dihidroquinolinona alcanzado fue del 95 % con una selectividad del 95 %, tras otros 40 min de reacción (Figura 4.12). Estos resultados muestran que puede obtenerse 2-fenil-2,3-dihidroquinolinona con excelente rendimiento partiendo de 2'-nitrochalcona en un tiempo de reacción razonable (1.3 h), evitando así etapas de separación, purificación y neutralización, con el ahorro económico y beneficio medioambiental que esto supone.

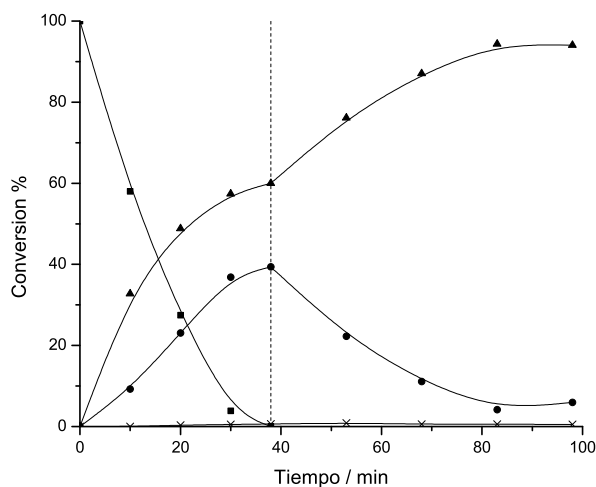


Figura 4.12: Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona en un proceso multietapa partiendo de 2'-nitrochalcona. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), tolueno (0.5 mL), 0.2 % $Pt - TiO_2dec$ (15 mg), $MCM - 41(15)$ (16 mg). Primer paso: 70°C, 9 bar presión de hidrógeno. Segundo paso: 100°C, N_2 atmósfera. 2'-nitrochalcona (■), 2'-aminochalcona (●), dihidroquinolinona (▲), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×).

4.11. Conclusiones

Se ha llevado a cabo el estudio de la síntesis de 2-fenil-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolinonas, importantes heterocícllos a nivel farmacológico, a través de una ciclación intramolecular aza-Michael de 2'-aminochalconas utilizando como catalizadores zeolitas y materiales mesoporosos.

Los resultados han mostrado que las zeolitas monodireccionales (*Mordenita*) y tridireccionales de poro grande (*HY* y *HBeta*) no son adecuadas para este tipo de reacción debido a la existencia de problemas de difusión del reactivo y la rápida desactivación del catalizador.

La accesibilidad del reactivo a los centros activos de las zeolitas tridireccionales puede aumentarse disminuyendo el tamaño de cristal de la zeolita (como en la *Beta* nanocristalina) o aumentando la mesoporosidad (*HYM*) del material, incrementándose así el rendimiento del producto final.

La utilización de una zeolita deslaminada como la *ITQ - 2* incrementa notablemente la accesibilidad del reactivo a los centros ácidos, aumentando el rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinona con respecto a las zeolitas tridireccionales. Sin embargo, también se observa una desactivación muy rápida del catalizador que es atribuida a la existencia de una fuerte adsorción del reactivo y/o producto de reacción, con carácter básico, sobre los centros activos de la *ITQ - 2*.

El aluminosilicato mesoporoso *MCM - 41* de relación $Si/Al = 15$, que combina un diámetro de poro elevado con una débil acidez, ha resultado ser el catalizador más activo para esta transformación, alcanzándose conversiones de 2'-aminochalcona del 94 % con una selectividad a dihidroquinolinona del 100 %, en tan solo 1h de reacción.

Las zeolitas y materiales mesoporosos con centros Lewis, *Sn - Beta*, *Zr - Beta* y *Sn - MCM - 41*, mostraron una actividad muy baja en la ciclación de 2'-aminochalconas, indicando que este tipo de sólidos no son adecuados para catalizar el proceso.

Los catalizadores sólidos de elevada fuerza básica, únicamente promueven la reacción retroaldólica de la 2'-aminochalcona.

El estudio de la influencia del disolvente, muestra que los disolventes polares apróticos, tal como el acetonitrilo, favorecen el proceso de ciclación con

respecto a los disolventes apolares, además de disminuir la desactivación del catalizador, debido a que facilita la desorción del producto de la superficie del catalizador.

El aluminosilicato mesoporoso *MCM* – 41(15), se ha aplicado a la síntesis de una variedad de dihidroquinolinonas sustituidas con excelentes rendimientos.

El catalizador *MCM* – 41(15) puede ser reutilizado hasta cinco ciclos consecutivos sin pérdida de actividad.

Finalmente, se ha llevado a cabo con éxito la síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolinona a través de un proceso multietapa que implica la reducción de 2'-nitrochalcona a 2'-aminochalcona, seguida de la ciclación mediante la utilización de un catalizador bifuncional constituido por una mezcla física de *MCM* – 41(15) y *Pt/TiO₂*.

4.12. Sección experimental

4.12.1. Reactivos

Las 2'-aminochalconas de partida fueron preparadas partiendo de o-nitroacetofenonas y benzaldehídos sustituidos sintetizadas mediante el procedimiento descrito en el capítulo 3. El tolueno ($\geq 99.9\%$), acetonitrilo ($\geq 99.9\%$) y THF ($\geq 99.9\%$), el ácido p-toluenesulfónico (99.8%) fueron suministrados por Aldrich y el etanol ($\geq 99.9\%$) por Scharlau.

4.12.2. Preparación y caracterización de catalizadores

Las zeolitas *Mordenita* (CBV-20A), *HBeta* (CP 811) con diámetro de cristal entre 25-40 nm y *HY* (CBV 712) con un diámetro de partícula entre 25-30 nm, fueron suministrados por PQ ZEOLITES B.V. Previamente a su uso, estos catalizadores fueron calcinados a 580°C durante 10h. Los siguientes catalizadores fueron preparados de acuerdo con la literatura: *Al* – *MCM* – 41 con diferentes relaciones *Si/Al* [37], *Sn* – *MCM* – 41 [38] y *Si* – *MCM* – 41 [39], Beta nanocristalina, con un diámetro de cristal entre 10-20 nm [40] y *HYM* [41]. Las principales características de los catalizadores se encuentran

resumidas en la Tabla 4.2.

Las muestras de *Sn – Beta* (2% en peso de *Sn*) y *Zr – Beta* (2% en peso de *Zr*) fueron preparadas siguiendo el método descrito en la bibliografía [42].

La *ITQ–2* deslaminada y la correspondiente zeolita *MCM–22* precursora fue sintetizada mediante el método descrito en bibliografía [43].

0.2% *Pt – TiO₂* con un tamaño de cristal de 1.5 nm fue preparado de acuerdo a la referencia [44].

0.1*Pt/MCM–41*(15) y 0.5*Pt/MCM–41*(15) fueron preparados por impregnación del soporte con la cantidad necesaria de *Pt* [45]. El soporte fue previamente calcinado durante 4h en flujo de *N₂* a 540°C, con una rampa de 3°Cmin⁻¹ y 6h en un flujo aire a la misma temperatura. La cantidad de *H₂PtCl₆ · 6H₂O* adecuada se disolvió en una disolución acuosa de 0.1 M de *HCl* que contenía 3 mL por gramo de soporte. La mezcla se agitó durante 30 min y luego el líquido fue evaporado y el sólido secado a 100°C durante 12h. El material resultante, finalmente se calcinó a 500°C en un flujo de *N₂* durante 3h, y posteriormente fue reducido en un flujo de *H₂* a 450°C durante 3 h. La carga nominal del contenido de platino fue de 0.1 y 0.5 % en peso para las muestras de 0.1*Pt/MCM41*(15) y 0.5*Pt/MCM41*(15) respectivamente.

4.12.3. Procedimiento de reacción

Procedimiento general de preparación de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona

Una mezcla de 2'-aminochalcona (1 mmol), 1,1'-bifenilo (0.5 mmol) como patrón interno y tolueno (0.5 mL) se vertió sobre el catalizador (8% en peso) calcinado y previamente activado (a 200°C y vacío), en un reactor cerrado. La suspensión resultante se sometió a agitación magnética a la temperatura deseada y en atmósfera inerte.

Procedimiento general de preparación de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona partiendo de o-nitrochalcona

Una mezcla de 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), 1,1'-bifenilo(0.5 mmol) como patrón interno disueltos en 0.5 mL de tolueno se vertió sobre una mezcla de

sólidos formada por 0.2% de $Pt - TiO_2$ (15 mg) y $MCM41$ (15) (16 mg). La primera etapa de hidrogenación de 2'-nitrochalcona se realizó a 9 bar de presión de hidrógeno y 70°C durante 40 min manteniéndose bajo agitación mecánica. Después de este tiempo, la temperatura de reacción se aumentó a 100°C y la reacción de ciclación se llevó a cabo en atmósfera de N_2 durante 40 min. Todas las reacciones se siguieron por cromatografía de gases, mediante la extracción de alíquotas del crudo de reacción. El cromatógrafo de gases estaba equipado con una columna del tipo Agilent 190915-4334I (30mx0.32mmx0.25 μ m) con un detector de ionización de llama (FID). El método empleado para el análisis utilizaba un flujo de N_2 de 1.2 $mLmin^{-1}$ con una rampa de temperatura de 30°C min^{-1} desde 50°C hasta 280°C. La temperatura del detector era de 300°C. Al final de la reacción, el catalizador se filtró, se lavó y la fase orgánica se concentró a vacío, analizándose por CG-MS y por RMN.

Características espectrocópicas de los compuestos implicados

2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.89 (ddt, 7.95, 1.6, 0.6 Hz, 1H); 7.51-7.31 (m, 6H); 6.55 (dd, 7.21, 1.05 Hz, 1H); 6.73 (dq, 8.25, 0.6 Hz, 1H); 4.6 (dd, 13.41, 4.17 Hz, 1H); 4.5 (s, 1H), 2.96 (dd, 16.23, 13.41 Hz, 1H); 2.8 (ddd, 16.23, 4.17, 1.7Hz, 1H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 193 (C), 151 (C), 141 (C), 135 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 126 (CH), 119 (C), 118 (CH), 116 (CH), 58 (CH), 46 (CH_2). MS m/z (%) 223 (M^+ , 100), 206 (12), 180 (7), 146 (87), 119 (22), 105 (10), 92 (16), 76 (16), 51 (7).

2-(p-toluil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.8 (d, 7.92 Hz, 1H); 7.3-7.1 (m, 5H); 6.71 (t, 7.11 Hz, 1H); 6.6 (d, 8.13 Hz, 1H); 4.65 (dd, 13.56, 3.93 Hz, 1H); 4.4 (s, 1H); 2.8 (dd, 16.23, 13.62 Hz, 1H); 2.67 (dd, 16.23, 3.9 Hz, 1H); 2.3 (s, 3H). $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 193 (C), 160 (C), 162 (C), 135 (CH), 133 (C), 129 (CH), 128 (CH), 127 (CH_x2), 119 (C), 118 (CH), 116 (CH), 114 (CH), 58 (CH), 55 (CH_3), 47 (CH_2). MS m/z (%) 237 (M^+ , 100), 222 (24), 194 (7), 165 (4), 146 (91), 119 (31), 115 (12), 92 (18), 77 (9), 65 (9), 39 (3).

2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.87 (dd, 7.95, 1.05 Hz, 1H); 7.4-7.3 (m,

4H); 6.94 (d, 8.7 Hz, 1H); 6.8 (t, 7.08 Hz, 1H); 6.7 (d, 8.22 Hz, 1H); 4.7 (dd, 13.65, 3.84 Hz, 1H); 3.9 (2, 3H); 2.8 (dd, 16.23, 13.65 Hz, 1H); 2.7 (dd, 16.23, 3.93 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 193 (C), 160 (C), 152 (C), 135 (CH), 133 (C), 129 (CH), 128 (C), 127 (CHx2), 119 (C), 118 (CH), 115 (CH), 114 (CH), 58 (CH), 55 (CH_3), 47 (CH_2). MS m/z (%) 253 (M^+ , 100), 238 (10), 222 (10), 209 (6), 180 (4), 167 (4), 146 (82), 134 (26), 119 (24), 92 (13), 65 (7), 39 (3).

4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)benzonitrilo:

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.87 (d, 7.92 Hz, 1H); 7.7 (d, 8.01 Hz, 2H); 7.59 (d, 8.13Hz, 2H); 7.39 (t, 6.9 Hz, 1H); 6.86 (t, 7.53 Hz, 1H); 7.74 (d, 8.22 Hz, 1H), 4.86 (dd, 10.2, 6.9 Hz, 1H); 4.5 (s, 1H); 2.83 (dd, 16.32, 10.44 Hz, 1H); 2.81 (dd, 16.32, 3.4Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 192 (C), 151 (C), 146 (C), 136 (CH), 133 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 119 (C), 129 (CH), 118 (C), 116 (CH), 112 (C), 58 (CH), 46 (CH_2). MS m/z (%) 248 (M^+ , 100), 233 (21), 219 (9), 205 (9), 177 (6), 146 (99), 119 (29), 105 (16), 92 (24), 87 (13), 64 (10), 39 (4).

2-(4-clorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

$RMN-^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.87 (d, 7.86 Hz, 1H); 7.43-7.26 (m, 5H); 6.82 (t, 7.2 Hz, 1H); 6.72 (d, 8.19 Hz, 1H); 4.76 (dd, 12.78, 4.53 Hz, 1H); 4.48 (s, 1H); 2.8 (dd, 16.11, 12.09 Hz, 1H); 2.7 (dd, 16.11, 4.44 Hz, 1H). $RMN-^{13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 192 (C), 152 (C), 140 (C), 135 (CH), 129 (CH), 128 (CHx2), 127 (CH), 126 (CH), 118 (C), 117 (CH), 116 (CH), 56 (CH), 45 (CH_2). MS m/z (%) 259 (M^++2 , 31), 257 (M^+ , 91), 256 (38), 242 (10), 222 (7), 167 (6), 146 (100), 119 (35), 92 (19), 77 (12).

Bibliografía

- [1] P. Hradil, J. Hlavác, M. Soural, M. Hajdúch, *Mini Rev Med Chem* **9**(6), 696 (2009).
- [2] Larsen, R. D, Cai, D, in *In Six-Membered Hetarenes with One Nitrogen or Phosphorus Atom*, vol. 15, pp. 551–660. Thieme: Stuttgart, science of synthesis edn. (2005).
- [3] Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, *J. Med. Chem.* **41**(7), 1155 (1998).
- [4] O. Prakash, D. Kumar, R. K. Saini, S. P. Singh, *Synth. Commun.* **24**(15), 2167 (1994).
- [5] V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **33**(3), 373 (1992).
- [6] J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.* **55**(6), 1757 (1990).
- [7] A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme, J. Bruneton, *Can. J. Chem.* **67**(12), 2116 (1989).
- [8] S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **32**(2), 237 (1991).
- [9] A. S. Wagman, M. P. Wentland, in J. B. T. J. Triggle (ed.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, pp. 567–596. Elsevier, Oxford (2007).
- [10] O. V. Singh, R. S. Kapil, *Synth. Commun.* **23**(3), 277 (1993).
- [11] J. Baldwin, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (18), 734 (1976).

- [12] X. Zheng, H. Jiang, J. Xie, Z. Yin, H. Zhang, *Synth. Commun.* **43**(7), 1023 (2013).
- [13] S. Chandrasekhar, K. Vijeender, C. Sridhar, *Tetrahedron Lett.* **48**(28), 4935 (2007).
- [14] D. Kumar, G. Patel, B. G. Mishra, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **49**(49), 6974 (2008).
- [15] J. I. Lee, J. S. Youn, *Bull. Korean Chem.Soc.* **29**, 1853 (2008).
- [16] V. K. Rao, M. S. Rao, A. Kumar, *J. Heterocyclic Chem.* **48**(6), 1356 (2011).
- [17] U. P. Lad, M. A. Kulkarni, U. V. Desai, P. P. Wadgaonkar, *Comptes Rendus Chimie* **14**(12), 1059 (2011).
- [18] Raghavendra Sakirolla, Marzieh Yaeghoobi, Noorsaadah Abd. Rahman, *Monatsh. Chem.* (2011).
- [19] N. Ahmed, J. E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* **47**(16), 2725 (2006).
- [20] P. T. P. K. Hemanth Kumar, *Can. J. Chem.* **84**(8), 1079 (2006).
- [21] N. Ahmed, J. E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* **48**(1), 13 (2007).
- [22] R. S. Varma, *J. Heterocyclic Chem.* **36**(6), 1565 (1999).
- [23] Eduardo Chamorro, Rodrigo Abonia, *J Mol Model* **19**, 3611 (2013).
- [24] C. A. Emeis, *J. Catal.* **141**(2), 347 (1993).
- [25] M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* **9**(6), 1189 (2008).
- [26] M. Boronat, A. Corma, M. Renz, S. Valencia, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11**(16), 2876 (2009).
- [27] A. Corma, M. Renz, M. Susarte, *Top Catal* **52**(9), 1182 (2009).
- [28] M. T. Drexler, M. D. Amiridis, *J. Catal.* **214**(1), 136 (2003).

- [29] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.* **151**(1), 60 (1995).
- [30] T.-P. Loh, L.-L. Wei, *Synlett* **1998**(9), 975 (1998).
- [31] J. J. P. Furlong, N. S. Nudelman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (7), 1213 (1988).
- [32] J. J. P. Furlong, N. S. Nudelman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (5), 633 (1985).
- [33] M. T. Drexler, M. D. Amiridis, *Catalysis Letters* **79**(1-4), 175 (2002).
- [34] D. Kumar, G. Patel, A. Kumar, R. K. Roy, *J. Heterocyclic Chem.* **46**(4), 791 (2009).
- [35] S. Wattanasin, W. S. Murphy, *Synthesis* **1980**(08), 647 (1980).
- [36] A. Corma, P. Serna, J. J. Calvino, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(27), 8748 (2008).
- [37] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **359**(6397), 710 (1992).
- [38] A. Corma, M. T. Navarro, F. Rey, *Chem. Commun.* (17), 1899 (1998).
- [39] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **114**(27), 10834 (1992).
- [40] M. A. Cambor, A. Corma, A. Mifsud, J. Prez-Pariente, S. Valencia, in S.-K. I. a. Y. S. U. Hakze Chon (ed.), *Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. Volume 105 of *Progress in Zeolite and Microporous Materials Preceedings of the 11th International Zeolite Conference*, pp. 341–348. Elsevier (1997).
- [41] D. Verboekend, G. Vilé, J. Pérez-Ramírez, *Advanced Functional Materials* **22**(5), 916 (2012).
- [42] S. Valencia, A. Corma, *Stannosilicate molecular sieves* (1999), US Patent 5,968,473.

- [43] A. Corma, V. Fornes, S. B. Pergher, T. L. M. Maesen, J. G. Buglass, *Nature* **396**(6709), 353 (1998).
- [44] A. Corma, P. Serna, *Science* **313**(5785), 332 (2006).
- [45] A. Corma, A. Martínez, V. Martínez-Soria, *Journal of Catalysis* **169**(2), 480 (1997).

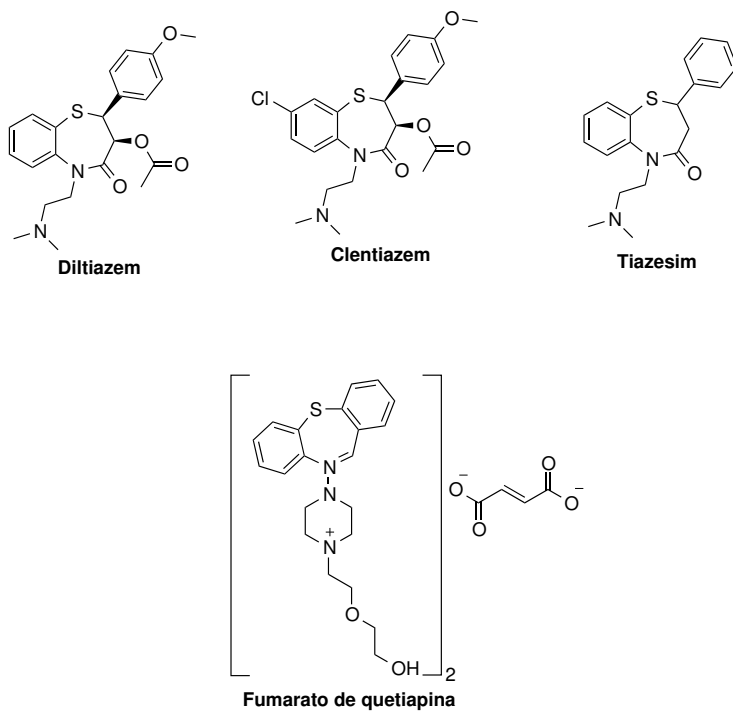
Capítulo 5

Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas

De acuerdo con los objetivos de la presente Tesis Doctoral, en este capítulo se presentan los resultados obtenidos en la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas a través de un proceso multietapa utilizando catalizadores heterogéneos.

5.1. Introducción

La síntesis de heterociclos que contienen átomos de N y S, como es el caso de las benzotiazepinas, presenta un gran interés debido a su amplio espectro farmacológico. Así, los compuestos con estructuras de 1,5-benzotiazepinas y 1,5-benzodiazepinas son dos de los principales sistemas de anillos heterocíclicos de siete miembros que han sido ampliamente utilizados por su actividad psicoterapéutica y a nivel cardiovascular. Por ejemplo, en el Esquema 5.1 se pueden ver las estructuras de varias benzotiazepinas de interés, concretamente diltiazem y clentiazem son 1,5-benzotiazepinas clínicamente utilizadas por su actividad para el tratamiento de la angina de pecho, hipertensión, arritmias y otras alteraciones cardíacas [1]; mientras que tiazesim y fumarato de quetiapina han sido empleados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

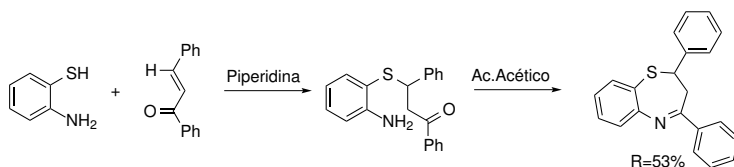


Esquema 5.1: Estructuras químicas de 1,5-benzotiazepinas de interés farmacológico.

También se ha encontrado que compuestos con estructura de 2,3-dihidro y 3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepinas son inhibidores de la colinesterasa, por lo que son potencialmente activos en el tratamiento del Alzheimer [2,3].

Además, se ha descrito que benzotiacepinas que contienen grupos con flúor y fluorofenilo han sido empleadas para el tratamiento en metástasis de cáncer [4]. Otras propiedades farmacológicas como: antagonistas del canal del Ca^{2+} , vasodilatador, antiagregante plaquetario, anti-VIH, antibiótico y antifúngico han sido también atribuidas a este grupo de compuestos [5].

El método general de síntesis del esqueleto del anillo de las 1,5-benzotiacepinas consiste en la ciclocondensación de derivados de 2-aminotiofenol con compuestos α, β -insaturados (ésteres o cetonas) o β -halocetonas en presencia de catalizadores homogéneos ácidos o básicos. Una reacción secundaria que puede limitar el rendimiento de estos compuestos es la dimerización competitiva de 2-aminotiofenol en el correspondiente disulfuro, la cual se produce en mayor o menor extensión dependiendo del catalizador utilizado y de las condiciones de reacción. Los catalizadores comunmente empleados son ácidos, tanto tipo Bronsted como Lewis [6–8], así como bases [9]. Así por ejemplo, han sido empleados como catalizadores etanol saturado con HCl (g), ácido trifluoroacético y ácido acético glacial en DMF BF_3Et_2O , triflato de galio [10] y líquidos iónicos, obteniéndose en la mayoría de los casos rendimientos moderados. De entre los catalizadores básicos más empleados en esta reacción, se encuentra la piridina y la piperidina [9]. Por ejemplo, cuando la reacción entre chalcona y 2-aminotiofenol se lleva a cabo en presencia de piperidina [11], se obtiene en un primer paso el intermedio, 1,3-difenil-3-(2-aminofenilsulfuril)-3-propanona, con un rendimiento del 72 %. A continuación, y en un segundo paso de reacción, se realiza la ciclación del intermedio mediante calentamiento a reflujo en presencia de ácido acético glacial dando lugar a la correspondiente 1,5-benzotiacepina con un rendimiento del 74 %. De modo que después de dos etapas de reacción el rendimiento final del proceso global es del 53 % (Esquema 5.2).



Esquema 5.2: Síntesis de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas empleando piperidina y ácido acético glacial.

Las principales desventajas del uso de catalizadores homogéneos son que implican de etapas de neutralización, utilizan disolventes con alto punto de ebullición (ej. *DMF*), y requieren largos tiempos de reacción lo que favorece las reacciones secundarias y por consiguiente, se disminuye el rendimiento final del producto.

En comparación con los catalizadores homogéneos, la utilización de catalizadores heterogéneos presenta importantes ventajas tales como su manejo fácil y seguro, se evitan las etapas de neutralización, disminuyendo así, la generación de residuos y además es posible su recuperación y reutilización.

Sin embargo, hay pocos ejemplos descritos en bibliografía donde la síntesis de 1,5-benzotiacepinas se realice mediante el empleo de catalizadores heterogéneos, y en la mayoría de ellos, el principal inconveniente es que para alcanzar rendimientos altos se requiere la utilización de una cantidad muy elevada de catalizador respecto a la cantidad de reactivos, que en algunos casos puede ser del 100 % en peso o incluso mayor. Así por ejemplo, cuando se lleva a cabo la síntesis de 2,4-diaril-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina a partir de 2-aminotiofenol y 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona) en presencia de sílica gel con una relación catalizador/sustrato de 5.7:1, se obtiene la correspondiente 1,5-benzotiacepina con un rendimiento del 87 % tras 3h de reacción [12]. Recientemente, Yadav y col. [13] han llevado a cabo la síntesis de derivados de 2,3-dihidro-2,4-difenil-1,5-benzotiacepinas con buenos rendimientos (86-93 %), utilizando *Amberlyst 15* como catalizador ácido con una relación catalizador/sustrato de 1.7:1 y líquidos iónicos como disolvente a 60°C.

Arya y Dandia [14] prepararon 2-carboxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas fluoradas por reacción de 2-aminotiofenoles sustituidos con ácido 3-(4-fluoro-2-metilbenzoil)-2-propenoico empleando como catalizadores ácidos diferentes zeolitas *Y* intercambiadas (*CeY*, *LaY*, *NaY*, *HY*). Cuando se utilizó la zeolita

intercambiada con lantano a la temperatura de 100°C, se obtuvo el correspondiente derivado de 2-carboxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina con rendimientos entre 50-94 %, aunque tuvo que ser empleada una relación en peso catalizador/sustrato de 1:1. La misma reacción ha sido llevada a cabo utilizando *Montmorillonita KSF*, sílica gel y alúmina ácida o básica [15], aunque con menores relaciones catalizador/sustrato en peso (0.2:1). El mejor resultado se obtuvo cuando se utilizó la *Montmorillonita KSF* como catalizador. No obstante, para alcanzar rendimientos entre el 60-70 % de 2-carboxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina fue necesario utilizar radiación microondas.

También han sido empleados como catalizadores heterogéneos algunos ácidos homogéneos soportados sobre sílice, como $HClO_4 - SiO_2$ [16] y $HBF_4 - SiO_2$ [17] obteniéndose buenos rendimientos (80-88 %) de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas. Así, por ejemplo, cuando se utilizó ácido perclórico adsorbido sobre gel de sílice a reflujo de metanol se obtuvo un rendimiento del 88 % de benzotiacepina tras 90 min de reacción. En general, aunque se obtienen buenos rendimientos con estos catalizadores, utilizando una baja relación catalizador/sustrato, el principal problema asociado con el uso de estos ácidos homogéneos soportados es el lixiviado del ácido al medio de reacción cuando se emplean disolventes polares, lo cual, dificulta el reuso de los mismos.

Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados, en la primera parte de este capítulo de la Tesis y tomando como reacción modelo la ciclocondensación entre 2-aminotiofenol y chalcona, se presenta por primera vez el estudio de la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas utilizando como catalizadores sólidos zeolitas y aluminosilicatos mesoporosos con acidez de tipo Bronsted. Se ha optimizado la estructura cristalina, acidez y composición química del catalizador. De modo que, se ha podido preparar un catalizador sólido reciclable que proporciona rendimientos cuantitativos de 1,5-benzotiacepinas.

Por otra parte, cabe destacar que la síntesis de benzotiacepinas desde sus productos primarios, es decir, desde benzaldehído y acetofenona para la formación de la chalcona como paso previo, no se ha llevado a cabo hasta el momento. Por lo que, en una segunda parte de este estudio se presenta la intensificación del proceso mediante el diseño de un proceso multietapa para la obtención de 1,5-benzotiacepinas, que implica como primer paso la obtención de chalcona mediante la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído

y acetofenona, seguida de la ciclocondensación con 2-aminotiofenol. De esta manera, se consigue un beneficio tanto económico, como medioambiental mediante la eliminación de etapas de separación y purificación. Para ello se ha diseñado un catalizador sólido bifuncional con centros básicos y ácidos, donde los centros básicos catalizan la condensación aldólica entre benzaldehído y acetofenona para dar chalcona mientras que, los centros ácidos catalizan la ciclocondensación de la chalcona con el aminotiofenol. La ventaja de este sólido frente a un catalizador homogéneo es evidente, puesto que, la presencia de centros ácidos y básicos introducidos en un medio homogéneo daría lugar a la neutralización de los mismos.

Por otro lado, la implantación de procesos en continuo para la síntesis de productos de Química Fina, está actualmente adquiriendo una gran importancia respecto a los procesos llevados a cabo en reactores discontinuos, ya que presentan importantes ventajas como son, la posibilidad de producción de grandes volúmenes en un tiempo corto con un menor coste de producción y un ahorro energético, que puede ser conseguido mediante la automatización del proceso. Además, esta automatización de la producción en continuo también contribuye a un aumento de la calidad del producto final debido a la reducción de posibles errores humanos. Finalmente, el diseño de microreactores multitubulares permite establecer una producción modular adaptada a las necesidades del producto.

Por todo ello, en la última parte de este capítulo se presenta el estudio de la obtención de 1,5-benzodiazepinas a través de un proceso en continuo utilizando un reactor de lecho fijo.

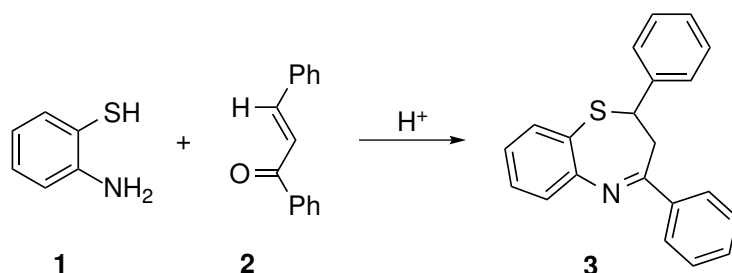
5.2. Estudio de la ciclocondensación de chalcona y 2-aminotiofenol

Tal como se ha comentado en la introducción de este capítulo, es posible encontrar en la bibliografía [6–8, 10, 11] ejemplos de síntesis de 1,5-benzotiazepinas con rendimientos razonables, partiendo de chalcona y 2-aminotiofenol mediante catalizadores ácidos homogéneos. Sin embargo, este tipo de procesos requieren de una etapa adicional de separación, neutralización y puri-

ficación. Por otra parte, los estudios en los que se utilizan catalizadores sólidos para llevar a cabo esta ciclocondensación muestran que, en general, los rendimientos obtenidos son moderados, inferiores al 70 %, y además se requieren elevadas cantidades de catalizador.

Por lo tanto, en primer lugar se realizó un estudio para seleccionar un catalizador sólido ácido capaz de llevar a cabo la ciclocondensación entre derivados del 2-aminotiofenol y chalconas con alto rendimiento y selectividad.

Para esto, se consideró que un catalizador efectivo para llevar a cabo esta ciclocondensación debía ser un material con un tamaño de poro lo suficientemente grande para permitir la fácil difusión de reactivos y producto, pero además, y dado el carácter básico que presenta el 2-aminotiofenol y la benzotiacepina, el sólido debería tener unas propiedades de adsorción-desorción de reactivos y productos óptimas para minimizar, en lo posible, una rápida desactivación del catalizador. En este sentido, los aluminosilicatos ofrecen múltiples posibilidades [18] como catalizadores sólidos ácidos ya que existen con diferentes características, desde amorfos a cristalinos, micro y mesoporosos y además, sus propiedades ácidas pueden ser modificadas a través de su composición química.



Esquema 5.3: Síntesis de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas a partir de 2-aminotiofenol y 1,3-difenilpropenona.

Por ello, tomando como reacción modelo la ciclocondensación entre la 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona) y el 2-aminotiofenol (Esquema 5.3), se seleccionaron en primer lugar como catalizadores ácidos, una zeolita unidimensional de poro grande como la *Mordenita*, una zeolita tridimensional (*HY*), ambas con centros ácidos fuertes y una zeolita deslaminada (*ITQ-2*) con una gran superficie externa y menor acidez. Las propiedades físico-químicas de estos

materiales se muestran en la Tabla 5.1.

Catalizador	Si/Al	Área m^2g^{-1}	Área externa m^2g^{-1}	A.B ^[a] 250°C	A.B ^[a] 350°C
Mordenita	12	507	53	54	29
HY	5	750	75	110	58
ITQ-2	12	573	348	30	20
MCM-41(12)	12	573	348	30	20
MCM-41(30)	30	875	231	11	0
MCM-41(50)	50	870	212	10	0
MCM-41(80)	80	840	157	7	0
MgO	-	670	-	-	-
HTr	-	27	-	-	-

^[a] Acidez de Bronsted ($\mu mol_{piridina}g_{cat}^{-1}$) calculada usando los coeficientes de extinción de la bibliografía [19].

Tabla 5.1: Características físico-químicas de los catalizadores empleados.

Los resultados de la Tabla 5.1, indican que las muestras presentan acidez de tipo Bronsted fuerte, ya que son capaces de retener piridina a 350°C y vacío, y el número de centros ácidos medidos por adsorción-desorción de piridina sigue el siguiente orden: $HY > Mordenita > ITQ - 2$. Así, cabe suponer que si todos los centros ácidos fuesen accesibles y activos para realizar la reacción, el orden de actividad debería ser el mismo.

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción a temperatura de reflujo de tolueno y utilizando un 15 % en peso de catalizador, los resultados mostraron que la zeolita $ITQ - 2$ es más activa que la HY , y esta a su vez más que la $Mordenita$ (Figura 5.1). Estos resultados parecen indicar que, en los aluminosilicatos microporosos cristalinos como es el caso de las zeolitas, las limitaciones difusionales juegan un papel importante en este proceso. De modo que la zeolita deslaminada $ITQ - 2$, que es la que presenta menor acidez, pero con mayor área superficial y mayor número de centro ácidos accesibles es la que proporciona una mayor velocidad de reacción. Sin embargo, como se puede observar en la Figura 5.1 y Tabla 5.2, independientemente de la zeolita utilizada, se alcanza un rendimiento máximo a 1,5-benzotiazepina aproximadamente del 80 % (con una selectividad del 98 % en todos los casos), indicando que estos materiales sufren una desactivación importante. La desactivación ob-

Catalizador	Conversion %	Rendimiento %	Selectividad % ^[a]
<i>Mordenita</i>	87	86	98
<i>HY</i>	88	83	90
<i>ITQ - 2</i>	80	79	98
<i>MCM - 41(12)</i> ^[b]	100	98	98
<i>MCM - 41 - Si</i>	53	45	85
<i>MgO</i>	46	45	98
<i>HTr</i>	24	23	96
<i>Blanco</i> ^[c]	20	18	93

Condiciones de reacción: Relación molar de (1)/(2)=1.2, 15 % en peso de catalizador temperatura de reflujo de tolueno durante 2.5h.

^[a] Trazas de **4** y de dos subproductos que fueron asignados por CG-MS como benzotiacepina deshidrogenada [M^+] m/z 313 y benzotiacepina saturada [M^+] m/z 317 fueron detectadas. ^[b] tiempo de reacción 1.6h.

^[c] tiempo de reacción 8h.

Tabla 5.2: Resultados de la síntesis de (**3**) utilizando diferentes catalizadores ácidos y básicos heterogéneos.

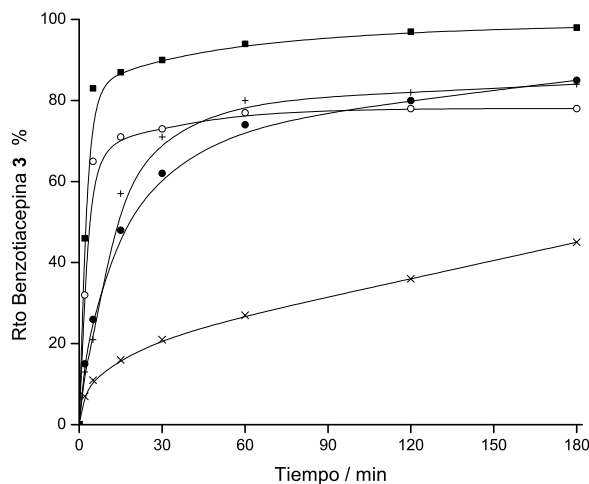


Figura 5.1: Resultados del rendimiento de 2,3-dihidrobenzotiacepina frente al tiempo empleando diferentes catalizadores ácidos. *MCM-41* (■), *ITQ - 2* (○), *HY* (+), *Mordenita* (●), *MCM - 41 - Si* (×).

servada, se debe probablemente, a la naturaleza básica de la benzotiazepina, que puede quedar fuertemente adsorbida sobre los centros ácidos fuertes del catalizador, incluso cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo de tolueno. De hecho, el análisis elemental de la zeolita *HY* después de la reacción mostró que existía un 17 % de materia orgánica adsorbida sobre el sólido. Sin embargo, la actividad de este catalizador pudo ser fácilmente recuperada mediante la combustión de los productos adsorbidos mediante la calcinación del catalizador a 580°C, tal y como puede observarse en la Figura 5.2.

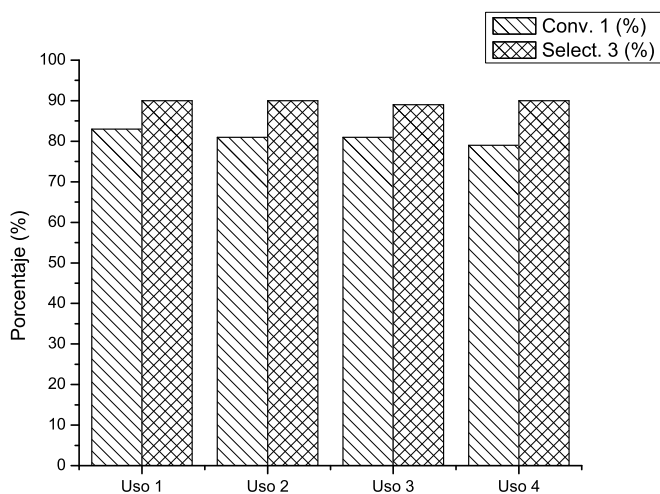


Figura 5.2: Conversión de chalcona (**1**) y selectividad a 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas (**3**) tras sucesivos reusos del catalizador *HY*. Condiciones de reacción: Relación molar $1/2=1.2$, 15 % en peso de catalizador, tolueno a reflujo durante 2.5 h. El catalizador fue recuperado por calcinación a 580°C en flujo de aire durante 10 h.

De los resultados anteriores se puede concluir que los centros ácidos de tipo Bronsted de las zeolitas son altamente activos y selectivos en la ciclocondensación de la chalcona y 2-aminotiofenol a 1,5-benzotiazepina (**3**), pero su acidez es probablemente demasiado fuerte y/o los poros demasiado pequeños, lo cual provoca una lenta desorción y difusión del producto, y por tanto su rápido envenenamiento. Por ello, fue necesaria la selección de otros materiales con poros de mayor tamaño y que presenten una menor acidez. En este sentido, se

pensó que los aluminosilicatos mesoporosos *MCM* – 41 con apertura de poro de 3.5 nm y acidez moderada podrían ser una buena alternativa para llevar a cabo esta reacción.

Así, se prepararon muestras del catalizador *MCM* – 41 con distintas relaciones molares *Si/Al* y se evaluó su actividad en la síntesis de la 1,5-benzodiazepina (**3**). De los resultados mostrados en la Figura 5.3 se observa que la *MCM* – 41 es un material altamente activo, y su actividad se incrementa cuando el número de centros ácidos Bronsted aumenta, es decir, cuando la relación *Si/Al* disminuye, siendo por tanto la muestra de *MCM* – 41 con una relación molar *Si/Al* = 12 la más activa (Figura 5.3), alcanzándose un 98 % de rendimiento a benzotiacepina en tan solo 1.6 h.

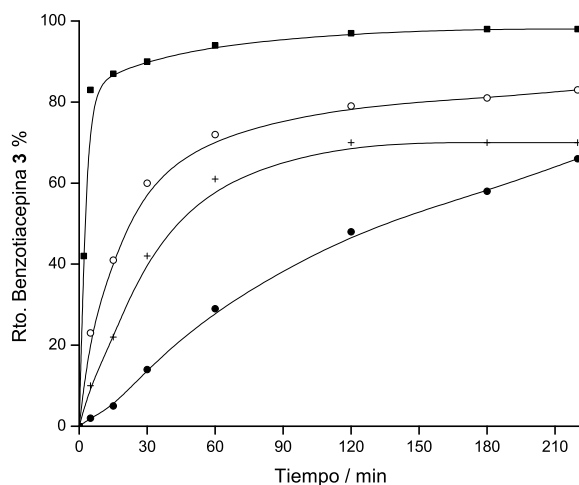


Figura 5.3: Rendimiento de 2,3-dihidro-2,4-difenil-1,5-benzotiacepina cuando la reacción se realizó a 110°C empleando *MCM* – 41 con diferentes relaciones molares *Si/Al*: 12 (■), 30 (○), 50 (+), 80 (●).

Con el fin de comprobar si los grupos silanoles (*SiOH*) son suficientemente ácidos para catalizar la reacción, se preparó una muestra *MCM* – 41 pura sílice (Figura 5.1). Como puede observarse, estos grupos no presentan una actividad significativa, lo que indica que los grupos silanoles no son suficientemente ácidos para llevar a cabo la reacción con una velocidad razonable y que los centros activos son los centros Bronsted asociados al *Al*.

5.2.1. Reusabilidad del catalizador

Como se ha comentado anteriormente, desde el punto de vista medioambiental una de las principales ventajas del uso de catalizadores heterogéneos es la posibilidad de ser recuperados por una simple filtración, regenerados y reusados en reacciones consecutivas. Así, se comprobó que el catalizador *MCM* – 41 con relación $Si/Al = 12$ (*MCM* – 41(12)) pudo ser reutilizado cuatro veces consecutivas (Figura 5.4) sin pérdida de actividad por simple extracción sólido-líquido con diclorometano utilizando un equipo Soxhlet. Además, cuando la extracción se realizó con tolueno a reflujo, la cantidad de material orgánico recuperado fue muy inferior (3.7% en peso) en comparación con las zeolitas. Estos resultados muestran que la combinación en este catalizador de un diámetro de poro grande y una acidez débil, minimiza la desactivación del catalizador, y es lo que permite alcanzar un elevado rendimiento y selectividad de la 1,5-benzodiazepina (**3**).

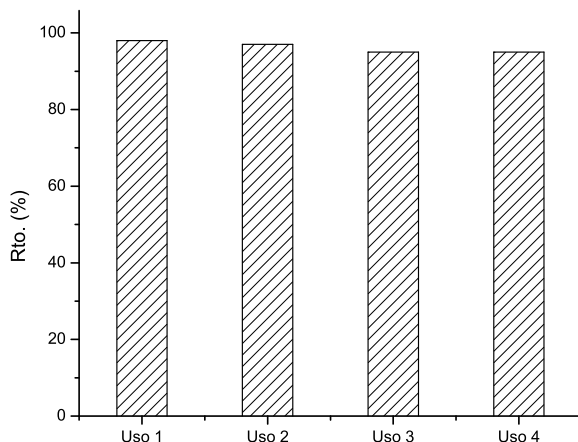


Figura 5.4: Rendimiento de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas (**3**) tras sucesivos reusos del catalizador *MCM* – 41(12). Condiciones de reacción: Relación molar $1/2=1.2$, 15 % peso catalizador, tolueno a reflujo durante 2.5 h. El catalizador fue recuperado por extracción sólido-líquido con diclorometano.

Un estudio calorimétrico adicional permitió determinar la energía de adsorción de reactivos y productos en la zeolita *ITQ-2* y *MCM-41*(12). Como se observa en la Tabla 5.3, particularmente el calor de adsorción de la 1,5-benzotiacepina es superior al de los reactivos, lo que indica que el producto de la reacción es el principal responsable de la desactivación del catalizador. Además, el calor de adsorción de 1,5-benzotiacepina presenta un valor muy superior en el caso de la *ITQ-2* que en la *MCM-41*(12), lo que está de acuerdo con los resultados de desactivación observados para ambos catalizadores.

	$-E_{ads}$ Chalcona $KJmol^{-1}$	$-E_{ads}$ 2-aminotiofenol $KJmol^{-1}$	$-E_{ads}$ 1,5-benzotiacepina $KJmol^{-1}$
<i>MCM-41</i>	49.74	40.19	88.4
<i>ITQ-2</i>	40.15	28.79	171.26

Tabla 5.3: Energías de adsorción para reactivos y producto sobre los catalizadores más activos.

5.2.2. Influencia de la temperatura de reacción

Con objeto de estudiar la influencia de la temperatura en la síntesis de 1,5-benzotiacepinas, la reacción se llevó a cabo a diferentes temperaturas (60, 80 y 110°C) en presencia de *MCM-41* ($Si/Al = 12$). De los resultados mostrados en la Figura 5.5, se puede concluir que aunque la reacción tiene lugar a 60°C, un aumento de la temperatura de reacción es favorable, no sólo porque se incrementa la constante cinética de velocidad, sino también porque a mayor temperatura se favorece la desorción del producto, disminuyendo por tanto la velocidad de desactivación. Por otra parte, es interesante resaltar que al incrementar la temperatura de reacción no se observa una disminución de la selectividad hacia el producto deseado. Así, es posible obtener un rendimiento del 98% de 1,5-benzotiacepina (**3**) con una selectividad de 98% cuando se utiliza *MCM-41* ($Si/Al = 12$) como catalizador y la reacción se lleva a cabo a 110°C. Cabe destacar que, estos resultados son muy superiores a los descritos previamente utilizando tanto catalizadores homogéneos como heterogéneos.

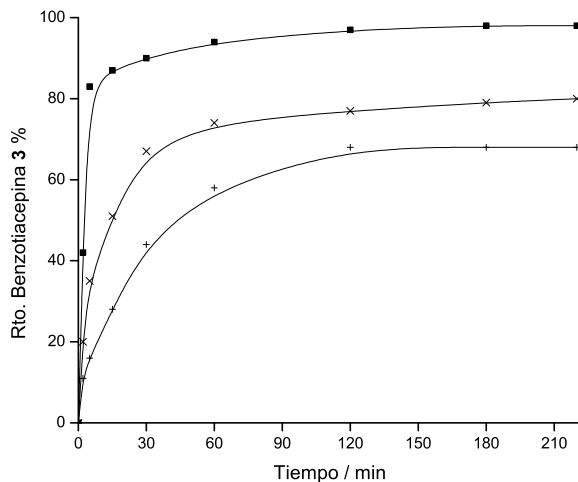
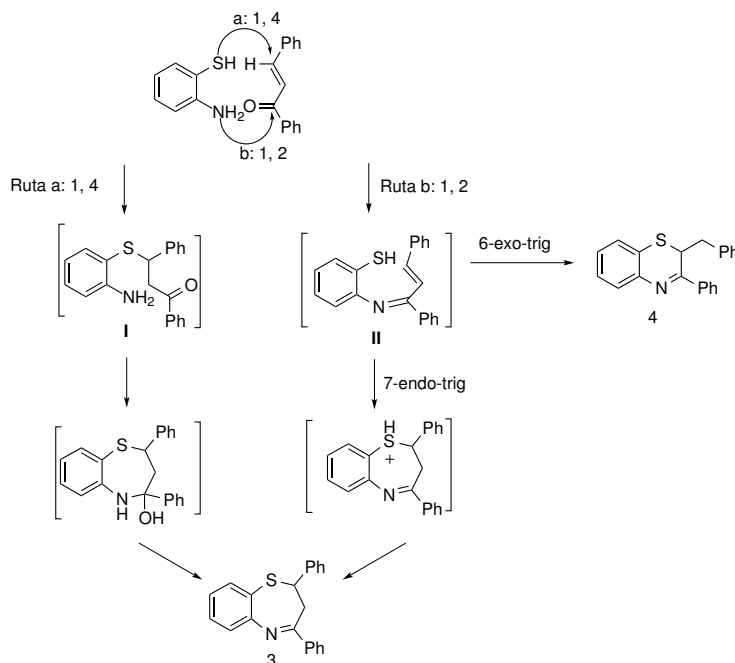


Figura 5.5: Rendimiento de 2,3-dihidro-2,4-difenil-1,5-benzotiacepina cuando la reacción se llevó a cabo con MCM-41(12) a diferentes temperaturas: 60 (+), 80 (x) y 110 °C (■).

5.2.3. Estudio del mecanismo de reacción

El mecanismo propuesto en la bibliografía [20] para la formación de 1,5-benzotiacepinas se inicia con el ataque nucleofílico del grupo $-SH$ del 2-aminotiofenol al doble enlace $C=C$ del compuesto carbonílico α, β -insaturado (chalcona) para dar lugar a la formación de un intermedio de reacción, el 1,3-difenil-3-(2-aminofenilsulfuril)-2-propanona o aducto tia-Michael (intermedio I, ruta a, Esquema 5.4). A continuación, el ataque nucleofílico intramolecular del grupo NH_2 al grupo carbonilo da lugar a la ciclación, que seguida de una deshidratación permite la formación de la 1,5-benzotiacepina (**3**).

Aunque este es el mecanismo generalmente aceptado, existe un mecanismo de reacción alternativo (intermedio II, ruta b, Esquema 5.4) y que implica la adición 1,2 del grupo amino al carbonilo de la chalcona, dando lugar a una imina intermedia II, la cual cicla en una etapa posterior a través de una adición de Michael. En este caso, de acuerdo con las reglas de Baldwin [21], la imina II puede ciclar a través de un proceso 7-endo-trig y 6-exo-trig para dar 1,5-benzotiacepina (**3**) o 1,4-benzotiacina (**4**) respectivamente.



Esquema 5.4: Mecanismo propuesto para la formación de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas (**3**) y dihidro-1,4-benzotiazinas (**4**)

En general, y de acuerdo con los resultados descritos en la bibliografía, la 1,5-benzotiazepina (**3**) es el compuesto que se forma. No obstante, el tipo de intermedio, así como el compuesto cíclico formado dependen de las condiciones de reacción, del catalizador y del tipo de sustituyentes de los reactivos [22–24].

En nuestro caso, con independencia del catalizador utilizado, el único intermedio detectado fue la imina II. Cuando la reacción se llevó a cabo con los catalizadores *HY*, *ITQ* – 2 y *MCM* – 41, este intermedio se detectó en cantidades muy pequeñas a tiempos cortos de reacción y además se observó que desaparecía rápidamente del medio de reacción. En el caso de la *Mordenita*, la imina II se observa claramente como un producto primario e inestable (Figura 5.6), que rápidamente reacciona para dar 1,5-benzotiazepina (**3**). El hecho de que se acumule una mayor cantidad de intermedio en el medio de reacción cuando se utiliza *Mordenita*, puede ser atribuido a la lenta ciclación de la imina II comparada con los otros catalizadores utilizados. Esto puede ser debido a que, probablemente, existan restricciones geométricas para que la

ciclación tenga lugar dentro de los canales monodireccionales de esta zeolita. Sin embargo, la formación del aducto de Michael (intermedio I) no puede ser totalmente excluida.

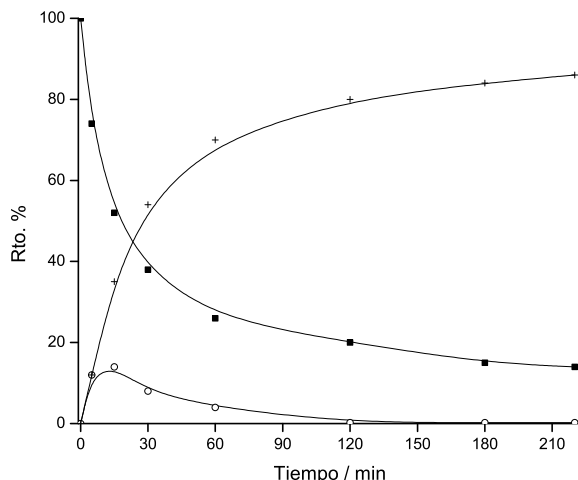
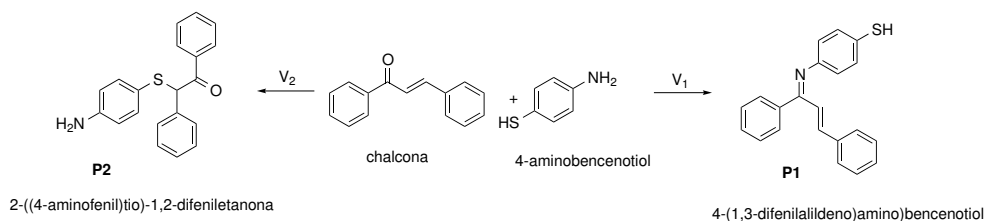


Figura 5.6: Evolución de la distribución de reactivos y productos en la síntesis de 1,5-benzotiazepina en presencia de *Mordenita*: chalcona (■), imina intermedia (o) y 1,5-benzotiazepina (+).

Para confirmar si la imina II es el intermedio principal en la ciclación a 1,5-benzotiazepina, se llevó a cabo un experimento adicional, en el que se hizo reaccionar chalcona con 4-aminotiofenol. En este caso, la etapa siguiente de ciclación no es posible, de modo que el aducto que se forme debe acumularse en el medio de reacción. Este experimento, se llevó a cabo en las mismas condiciones de reacción utilizando *MCM-41*(12) como catalizador. Los resultados mostraron que la velocidad inicial de formación de la imina correspondiente **P1** fue de $v_1 = 1.62 \cdot 10^{-4} \text{ molmin}^{-1} \text{ g}^{-1}$, mientras que la de formación del aducto tipo Michael (**P2**) fue de $v_2 = 9.9 \cdot 10^{-6} \text{ molmin}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (Esquema 5.5).

Por tanto, y de acuerdo con estos resultados, en nuestro caso el mecanismo de reacción que parece imperar en la ciclocondensación de chalconas con aminotiofenoles para dar 1,5-benzotiazepinas sería el siguiente: los centros ácidos Bronsted del catalizador con acidez moderada interaccionan con el grupo carbonilo de la chalcona, favoreciendo el ataque nucleofílico intermole-



Esquema 5.5: Intermedios de la reacción entre chalcona y 4-aminotiofenol: imina (**P1**) o aducto de Michael (**P2**).

cular del grupo amino, formando la imina intermedia II que a continuación, cicla a través de la adición conjugada del grupo tiol a 1,5-benzotiazepinas. La interacción de los centros Bronsted del catalizador con el grupo carbonilo fue confirmada mediante espectroscopia infrarroja. Los resultados que se muestran en la Figura 5.7, permiten observar el desplazamiento de la banda de vibración del grupo carbonilo de la chalcona desde 1663 a 1625 cm^{-1} cuando se adsorbe sobre el catalizador $MCM - 41(12)$.

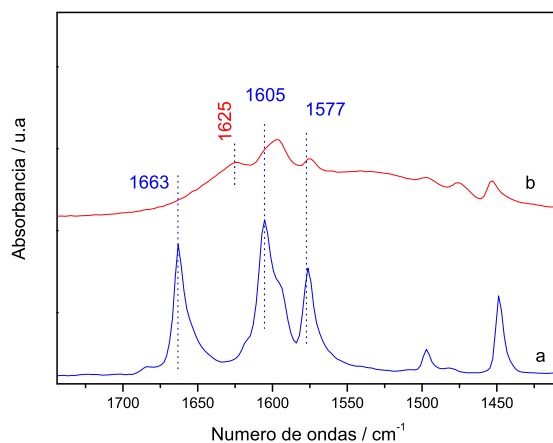


Figura 5.7: Espectros IR de a) chalcona y b) chalcona adsorbida sobre $MCM - 41(12)$.

5.2.4. Estudio de la ciclocondensación utilizando catalizadores básicos

Finalmente, y con objeto de comparación, la reacción se llevó a cabo con dos catalizadores sólidos que contienen centros básicos fuertes, un óxido de magnesio (MgO) de elevada superficie con centros básicos de tipo Lewis, y un hidróxido mixto de aluminio y magnesio (HTr), obtenido a partir de una hidrotalcita calcinada y posteriormente regenerada por hidratación, la cual presenta centros básicos tipo Bronsted [25]. El mecanismo generalmente aceptado cuando la reacción se lleva a cabo en medio básico, transcurre a través del aducto de tía-Michael (intermedio I). En nuestro caso, este fue el único intermedio detectado en la reacción (Esquema 5.4), y además la 1,5-benzotiaepina se formó en menor cantidad que utilizando $MCM - 41(12)$ como catalizador. Este resultado corrobora que, el mecanismo de reacción es diferente cuando se utilizan sólidos básicos. En presencia de catalizadores básicos, se produciría una rápida desprotonación del grupo tiol en los centros básicos y el anión sulfuro resultante reacciona con el doble enlace $C=C$ de la chalcona para formar el intermedio I, que en una etapa posterior cicla a 1,5-benzotiaepina. Sin embargo, se observó que los catalizadores básicos se desactivan rápidamente, alcanzando rendimientos del 45 y 23 %, para MgO y HTr respectivamente (Tabla 5.1). Esta desactivación es debida probablemente, a la fuerte adsorción del 2-aminotiofenol a través del grupo tiol débilmente ácido sobre los centros básicos del catalizador.

5.3. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiaepinas sustituidas

Para establecer la generalidad del método catalítico propuesto, se estudió la ciclocondensación de varias 1,3-difenilpropenonas sustituidas con 2-aminotiofenoles utilizando $MCM - 41(Si/Al = 12)$ como catalizador. La reacción de 2-aminotiofenol con 1,3-difenilpropenonas con grupos dadores de electrones, como metoxilo, y con atractores de electrones, como cloro, dan las correspondientes 1,5-benzotiaepinas con excelentes rendimientos (80-98 %) y

R ¹	R	t	Conv. 2	Rto. 3	Select. 3
		(h)	(%)	(%)	(%)
<i>H</i>	<i>H</i>	2	92	90	98
<i>H</i>	<i>Cl</i>	2	100	98	98
<i>H</i>	<i>OCH₃</i>	3	95	94	99
<i>Cl</i>	<i>H</i>	3	82	80	97
<i>H</i>	<i>NO₂</i>	2	96	20	21 ^[a]

Condiciones de reacción: Relación molar **1/2**=1.2,
15 % en peso de catalizador, a reflujo de tolueno.
[a] Se obtuvo un Rto. del 77 % correspondiente a la benzotiacina.

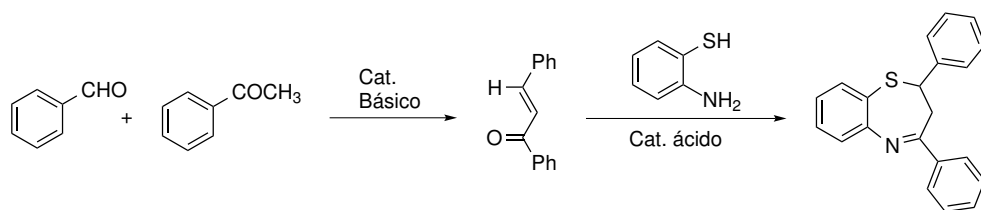
Tabla 5.4: Resultados de la síntesis de 1,5-benzotiacepinas sustituidas utilizando *MCM* – 41(12) como catalizador ácido.

selectividades (Tabla 5.4). Sin embargo, cuando se utiliza p-nitrochalcona solo se obtiene un rendimiento del 21 % de la correspondiente benzotiacepina, siendo en este caso, la correspondiente 1,4-benzotiacina el principal producto. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Prakash y col. [23], donde al reaccionar 2-aminotiofenol con cetonas α, β -insaturadas con grupos nitro en el anillo aromático adyacente al enlace $C = C$, se obtienen preferentemente las 1,4-benzotiacinas correspondientes.

5.3.1. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina mediante un proceso multietapa

Dado los excelentes resultados encontrados empleando *MCM* – 41 como catalizador para la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas se pensó en ex-

plorar la posibilidad de desarrollar un proceso multietapa para la síntesis de estos compuestos de gran interés en Química Fina. De modo que, en el proceso estarían implicadas dos reacciones consecutivas. En una primera etapa, se obtendría el compuesto α, β -insaturado (chalcona) mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído catalizada por un sólido básico. Seguida de una segunda etapa, en la que tendría lugar la ciclocondensación de la chalcona formada con 2-aminotiofenol, utilizando *MCM* - 41(12) como catalizador ácido (Esquema 5.6).



Esquema 5.6: Síntesis mediante un proceso multietapa de benzotiacepinas

Como se ha comentado en el capítulo 3, los óxidos mixtos de aluminio y magnesio rehidratados (*HTr*) son excelentes catalizadores para la síntesis de chalconas a través de la condensación de Claisen-Schmidt entre diferentes acetofenonas y benzaldehídos [26]. Por ello, para sintetizar 1,5-benzotiacepinas en un proceso multietapa se combinó el óxido mixto de *Al/Mg* rehidratado con *MCM* - 41(12).

Así, la reacción se llevó a cabo a partir de benzaldehído y acetofenona, utilizando tolueno como disolvente, a la temperatura de 50°C y en presencia de una mezcla física de ambos catalizadores. Tras 24h de reacción, el rendimiento máximo de 1,3-difenil-2-propen-1-ona fue 88 % con un 98 % de selectividad. Después de esta primera etapa, se añadió 2-aminotiofenol a la mezcla de reacción y la temperatura de reacción se incrementó hasta 110°C. La conversión máxima de chalcona fue del 77 % con una selectividad a 1,5-benzotiacepina del 91 % tras 5h de reacción. El rendimiento global de la 1,5-benzotiacepina (**3**) mediante este proceso fue del 68 %, lo que supone un rendimiento superior al encontrado en la literatura mediante el uso de catálisis homogénea ácida y básica (53 %), el cual además, implica etapas de separación, purificación y neutralización.

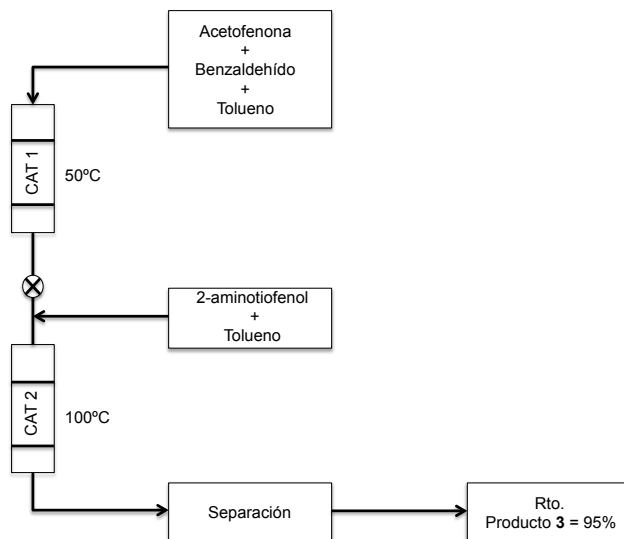
No obstante, el proceso multietapa con la mezcla física de ambos sólidos proporciona un rendimiento bastante inferior a 1,5-benzotiacepina que el obtenido a partir de chalcona. Este comportamiento debe ser atribuido a que la presencia del catalizador básico, requerido para la formación de la chalcona, provoca un efecto negativo en la etapa de ciclocondensación, probablemente como consecuencia de la fuerte adsorción del 2-aminotiofenol sobre los centros básicos.

Para evitar esta limitación, se diseñó otro experimento, que consistió en: realizar la condensación de benzaldehído y acetofenona a 50°C en ausencia de disolvente con *HTr* como catalizador básico. En estas condiciones, se obtuvo un rendimiento de 99% de chalcona, con un 99% de selectividad tras 7h de reacción. A continuación, se añadió tolueno al crudo de reacción, se filtró el catalizador y la disolución se transfirió a un segundo reactor, donde tuvo lugar la ciclocondensación en presencia de 2-aminotiofenol y *MCM - 41(12)*, a 110°C. Con este nuevo procedimiento, se alcanzó un rendimiento del 95% y una selectividad del 98% al producto deseado a los 15 minutos de reacción. Este resultado es muy superior que el 53% encontrado en la bibliografía mediante catálisis homogénea.

5.4. Síntesis de benzotiacepinas en un proceso en continuo

Aunque el proceso multietapa descrito anteriormente proporciona excelentes conversiones y selectividades y no requiere de neutralización ni separación del producto intermedio α, β -insaturado, supone todavía un trabajo experimental complejo. Éste podría ser simplificado y automatizado mediante un proceso en continuo en un reactor en lecho fijo, en el que se obtuviesen benzotiacepinas por acoplamiento de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt seguida de la ciclocondensación con 2-aminotiofenol. Para ello, en un primer reactor circular de acero, que contenía hidrotalcita rehidratada (*CAT 1*, 1g) se introdujo una mezcla equimolar de benzaldehído y acetofenona disuelta en tolueno a 50°C. El análisis de la mezcla de salida del reactor 1, mostró que contenía un 98% de chalcona. Ésta fue directamente alimentada junto a una

disolución de 2-aminotiofenol en tolueno en el siguiente reactor que contenía *MCM - 41*(12) (*CAT 2*, 1g) a la temperatura de 100°C (Esquema 5.7).



Esquema 5.7: Sistema de reacción en reactor de lecho fijo.

En la Figura 5.8, se representa la conversión de acetofenona y el rendimiento de benzotiacepina respecto al tiempo. Como puede observarse, se obtiene un 95 % de rendimiento de benzotiacepina (a 98 % de conversión de acetofenona) el cual, permanece prácticamente constante hasta después de 10h de reacción. Además, el sistema catalítico pudo ser reusado en un segundo ciclo, tras un tratamiento térmico previo en flujo de aire, alcanzándose en el segundo ciclo un rendimiento de benzotiacepina (93 %) muy similar al obtenido con el catalizador fresco (Figura 5.9).

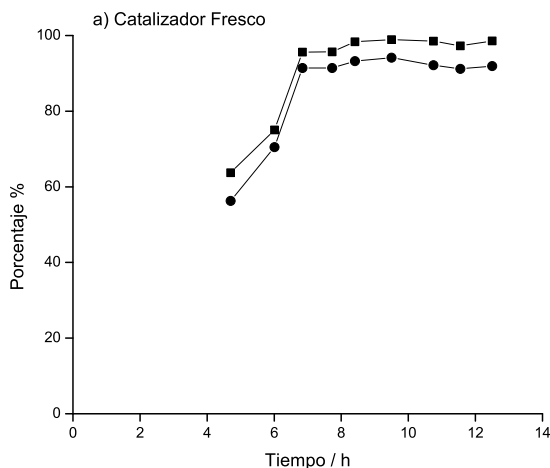


Figura 5.8: Resultados de la síntesis de 1,5-benzotiacepinas cuando la reacción se llevó a cabo en un reactor de lecho fijo. Conversión(%) de acetofenona (■); Rendimiento(%) de benzotiacepina (●).

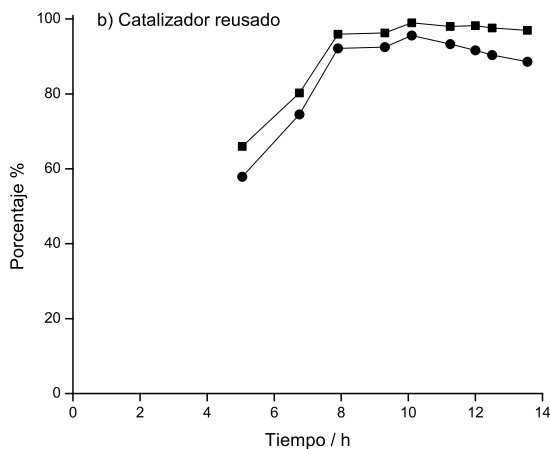


Figura 5.9: Resultados del reuso del catalizador en la síntesis de 1,5-benzotiacepinas en reactor de lecho fijo. Conversión(%) de acetofenona (■); Rendimiento(%) de benzotiacepina (●).

5.5. Conclusiones

En este capítulo se ha presentado el estudio de la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas mediante la ciclocondensación de chalconas con 2-aminotiofenol en presencia de diferentes zeolitas, y materiales mesoporosos ácidos. Los resultados indican que el catalizador más activo y selectivo fue el material mesoporoso *MCM-41*, el cual combina una débil acidez y un gran diámetro de poro (3.5 nm), que previene de los problemas difusionales, la fuerte adsorción de productos y el bloqueo de los poros observado en el caso de las zeolitas.

El estudio de la influencia de la relación Si/Al en el material mesoporoso mostró que el número de centros ácidos es un factor fundamental que controla la actividad catalítica siendo el material *MCM-41* ($Si/Al = 12$) el más activo.

La temperatura juega un papel muy importante sobre la desactivación del catalizador. A menores temperaturas de reacción, se produce una mayor desactivación del mismo, probablemente debido a la fuerte adsorción de los productos sobre la superficie del catalizador. Cuando la reacción se realiza a temperaturas mayores de 100°C, el catalizador puede ser reusado hasta cuatro veces sin pérdida de actividad, por simple lavado con diclorometano.

El estudio del mecanismo de reacción mostró que, la reacción transcurre principalmente a través de un intermedio tipo imina (intermedio II), que se forma a través del ataque nucleofílico del grupo amino del 2-aminotiofenol al grupo carbonilo de la chalcona activado por interacción con los centros ácidos Bronsted del catalizador.

Trabajando bajo las condiciones óptimas de reacción, el catalizador mesoporoso se pudo aplicar con éxito a la síntesis de diferentes 1,5-benzotiacepinas sustituidas proporcionando rendimientos entre 80-90 %.

Se ha diseñado un proceso multietapa para la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas, el cual implica como primera etapa la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y acetofenona utilizando como catalizador un óxido mixto de aluminio y magnesio rehidratado. Mientras que en la segunda etapa, ocurre la ciclocondensación de la chalcona resultante con 2-aminotiofenol con el catalizador ácido mesoporoso *MCM-41*. Mediante este protocolo, bien sea en un reactor discontinuo (tipo batch) o en un proceso en continuo en lecho fijo, se obtuvo un rendimiento excelente (95 %) del producto deseado.

5.6. Sección Experimental

5.6.1. Preparación y caracterización de catalizadores

Las zeolitas *Mordenita* (CBV20A) y *HY* (CBV712) en sus formas ácidas con una relación $Si/Al = 10$ fueron muestras comerciales proporcionadas por PQ Corporation. La zeolita deslaminada *ITQ-2* [27] y los materiales mesoporosos de *MCM-41* con tamaño de poro de 3.5 nm con diferentes relaciones Si/Al [28] se prepararon de acuerdo con la bibliografía. Previamente a su uso, los catalizadores fueron activados a 200°C a vacío durante 2h.

La muestra de óxido de magnesio, de elevada área superficial ($670 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) fue suministrada por NanoScale Materials Inc.

La hidrotalcita de Al/Mg preparada con relación Mg/Al de 3, fue obtenida a partir de geles procedentes de la mezcla de dos disoluciones: la disolución *A*, que contena 2.25 mol de $Mg(NO_3)_2$ y 0.75 mol de $Al(NO_3)_3$ en concentraciones Al/Mg de 1.5 molL^{-1} y una disolución *B* de 6.75 mol de $NaOH$ y 2 mol de Na_2CO_3 disueltos en el mismo volumen que la disolución *A*. Ambas disoluciones se añadieron a una velocidad de 1 mLmin^{-1} bajo agitación mecánica vigorosa a temperatura ambiente. Una vez finalizada la adición, la suspensión se calentó a 60°C durante 18h. Posteriormente, se filtró y lavó hasta pH 7, y el sólido se secó a 60°C. La hidrotalcita fue calcinada a 450°C en nitrógeno durante 6 h, para obtener el óxido mixto de Al/Mg (*HTc*), el cual presenta un área superficial de $270 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. La hidrotalcita rehidratada se obtuvo por adición directa de un 36% de agua descarbonatada sobre la *HTc*, justo antes de reacción. El área superficial de la *HTr* es de $30 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$.

5.6.2. Procedimiento de reacción

Síntesis general de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se introdujo una disolución de 2-aminotiofenol (1.2 mmol), chalcona (1 mmol) en 8 mL de tolueno, la cual se agitó mecánicamente a 700 rpm y calentó en un baño de silicona bajo atmósfera de nitrógeno. En todos los experimentos se empleó como patrón interno 1,1'-bifenilo. Cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura

deseada, se añadió el catalizador (15 % en peso respecto a la masa total de los reactivos añadidos), previamente activado a 200°C 2h. Durante el transcurso de la reacción, se extrajeron alícuotas de la suspensión a diferentes tiempos, las cuales se filtraron con un filtro de jeringa y se analizaron mediante cromatografía gaseosa empleando un cromatógrafo Agilent 7693 equipado con una columna capilar de 30m x 250µm x 0.25µm y utilizando un flujo de N₂ de 1.2 mL min⁻¹ con una rampa de temperatura de 30°C min⁻¹ desde 50°C hasta 280°C. Al final de la reacción, el catalizador se filtró y lavó con diclorometano, y la disolución orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo fue pesado y analizado por cromatografía de masas utilizando un espectrómetro (Hewlett-Packard 5988A) provisto de una columna capilar de 25 m con un 5 % de entrecruzamiento de fenilmetilsilicona. En todos los casos el balance molar fue superior al 95 %.

Las diferentes 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas, se purificaron por recristalización con metanol y se registraron sus espectros de RMN de ¹H y ¹³C.

Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas mediante combinación de catalizadores ácido y básico

Una disolución de 2.2 mmol de benzaldehído y 2.1 mmol de acetofenona en 2 mL de tolueno fue añadida a una mezcla física de 72 mg de *HTr* y 106 mg de *MCM* - 41(12), previamente activada como se ha descrito anteriormente. La suspensión se calentó a una temperatura de 50°C en un baño de silicona bajo atmósfera inerte, manteniéndose bajo agitación magnética. Cuando se alcanzó el rendimiento máximo de chalcona, pasadas las 24 h, 2-aminotiofenol (2.2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, y la temperatura de reacción se aumentó a 110°C.

Proceso multietapa

Una mezcla de 2.2 mmol de benzaldehído y 2.1 mmol de acetofenona se añadió a *HTr* (72mg) en ausencia de disolvente. La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación mecánica en flujo de nitrógeno calentada en un baño de silicona a una temperatura de 50°C. Cuando la conversión respecto a la acetofenona alcanzó el 99 %, a las 7h de reacción, se le añadió 2 mL de tolueno.

El catalizador sólido se eliminó mediante filtración, y a continuación se añadió 2-aminotiofenol (2.2 *mmol*) y el catalizador ácido *MCM* - 41(12) (previamente activado) en un 15 % en peso respecto a la masa total de los reactivos. En todos los experimentos, se extrajeron muestras de reacción en periodos regulares. Dichas muestras fueron analizadas mediante cromatografía de gases, empleando 1,1'-bifenilo como estándar interno de la reacción. Al finalizar la reacción, el catalizador fue filtrado y lavado con diclorometano, y el disolvente orgánico de la reacción se evaporó a presión reducida y el crudo resultante analizado mediante *CG* - *MS*.

Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepina mediante un proceso en continuo en reactor de lecho fijo

La reacción de condensación de benzaldehído con acetofenona utilizando hidrotalcita rehidratada (*HTr*) en reactor de lecho fijo continuo se realizó a presión atmosférica en un reactor tubular de acero inoxidable de 50 *cm* de longitud y 4.25 *mm* de diámetro interno. En un experimento ordinario, 1 *g* de hidrotalcita, se pastilló y tamizó a un tamaño de partícula de 0.25-0.45 *mm*. Antes de llevar a cabo la reacción, el óxido mixto de *Al/Mg* fue rehidratado haciendo pasar una mezcla de 1 *mL* de agua *MilliQ* descarbonatada en 4 *mL* de isopropanol a temperatura ambiente durante 2 *h*. Después de esto, una mezcla equimolar de benzaldehído y acetofenona disuelta en un 50 % de tolueno se alimentó con una bomba de infusión de doble jeringa, suministrada por Cole-Parmer, con modelo de referencia EW-74900-10, a una velocidad de 1 *mLh*⁻¹ lo cual corresponde a una velocidad espacial por unidad de peso y tiempo (*WHSV*) de 0.22 *h*⁻¹ y un tiempo de contacto de 4.43 *h*. La temperatura de reacción se mantuvo a 50°C. Cuando la conversión respecto a acetofenona alcanzó un 99 %, el rendimiento de chalcona fue del 99 %. El producto resultante fue alimentado a un segundo reactor de lecho fijo, junto a una disolución de 2-aminotiofenol en tolueno (10 % en peso de reactivo, y 90 % en peso de tolueno). Este segundo reactor, contenía 1 *g* de *MCM*-41(12), con un tamaño de partícula de 0.25-0.45 *mm*, mezclada con 2 *g* de *SiO*₂, que actúa como sólido inerte de relleno. Ambos sólidos ocuparon un volumen de 5.8 *cm*³. El reactor fue calentado a 100°C, y la mezcla se alimentó a un caudal

de 4 mLh^{-1} , resultando de ello una velocidad espacial por unidad de peso y tiempo de 0.24 h^{-1} . El control de temperatura se hizo mediante un termopar en contacto directo con el lecho catalítico. Para el reuso de los catalizadores se realizó un tratamiento térmico a 450°C en presencia de aire durante 10 h . Los productos de reacción fueron analizados mediante cromatografía de gases (CG) y gases-masas (CG-MS).

Características espectroscópicas de los compuestos implicados

2,4-difenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina:

$RMN\text{-}^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.2 (dd, 7.2, 2.1 Hz, 2H); 7.65 (dd, 7.8, 1.2 Hz, 1H); 7.44-7.52 (m, 4H); 7.23-7.32 (m, 6H); 7.1 (td, 7.8, 1.5 Hz, 1H); 5 (dd, 12.3, 4.5 Hz, 1H); 3.35 (dd, 12.9, 5.4 Hz, 1H); 3.11 (t, 12.3 Hz, 1H). $RMN\text{-}^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 169 (C), 152 (C), 144 (C), 137 (C), 135 (CH), 131 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 126 (CH), 125 (CH), 125 (CH), 123 (C), 61 (CH), 38 (CH_2). MS m/z (%) 315 (M^+ , 4), 211 (100), 108 (16), 77 (7), 65 (7), 51 (3).

2-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina:

$RMN\text{-}^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.18 (d, 8.7 Hz, 2H); 7.62-7.45 (m, 8H); 7.26-7.20 (m, 1H); 5.04 (dd, 12.5, 4.8 Hz, 1H); 3.40 (dd, 12.8, 4.9 Hz, 1H); 3.09 (t, 12.5 Hz, 1H). $^{13}C - NMR$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 169 (C), 150 (C), 147 (C), 136 (C), 135 (CH), 132 (CH), 131 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 126 (CH), 126 (CH), 125 (C), 124 (CH), 122 (C), 59 (CH), 37 (CH_2). MS m/z (%) 361 (M^+ , 4), 211 (100), 108 (14), 77 (5), 65 (10), 29 (3).

2-(4-clorofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina:

$RMN\text{-}^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.97 (dd, 8.1, 1.8 Hz, 2H); 7.5 (dd, 7.5, 1 Hz, 1H); 7.5-7.38 (m, 4H); 7.28-7.05 (m, 6H); 4.87 (dd, 12.6, 4.8 Hz, 1H); 3.21 (dd, 12.9, 4.8 Hz, 1H); 2.9 (t, 12.9 Hz, 1H). $RMN\text{-}^{13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 169 (C), 152 (C), 142 (C), 137 (C), 135 (CH), 133 (C), 131 (CH), 129 (CH), 129 (CH), 127 (CH), 127 (CH), 125 (CH), 125 (CH), 122 (C), 59 (CH), 37 (CH_2). MS m/z (%) 349 (M^+ , 1), 211 (100), 138 (6), 108 (15), 82 (4), 69 (6), 51 (3).

2-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina:

$RMN\text{-}^1H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.99 (dd, 7.5, 1.5 Hz, 2H); 7.53 (dd, 7.8,

1.5 Hz, 1H); 7.06-7.4 (m, 9H); 6.7 (dd, 8.7, 1.8 Hz, 1H); 4.9 (dd, 12.3, 4.5 Hz, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.2 (dd, 12.9, 4.5 Hz, 1H); 2.9 (t, 12.9 Hz, 1H). RMN - ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): δ 169 (C), 159 (C), 152 (C), 137 (C), 136 (C), 135 (CH), 131 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 127 (CH), 125 (CH), 125 (CH), 123 (C), 114 (CH), 60 (CH), 55 (CH_3), 38 (CH_2). MS m/z (%) 345 (M^+ , 1), 211 (12), 134 (100), 119 (7), 108 (9), 91 (6), 69 (4), 28 (3).

7-cloro-2,4-difenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina:

RMN - 1H ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.96 (dd, 8.4, 1.8 Hz, 2H); 7.4 (m, 4H); 7.25 (m, 6H); 7.06 (dd, 8.1, 2.1 Hz, 1H); 4.9 (dd, 12.3, 4.5 Hz, 1H); 3.21 (dd, 13.2, 4.8 Hz, 1H); 2.9 (t, 12.9 Hz, 1H). RMN - ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): δ 170 (C), 153 (C), 143 (C), 138 (CH), 136 (CH), 135 (CH), 132 (CH), 129 (CH), 128 (CH), 127 (CH), 126 (CH), 126 (CH), 121 (C), 118 (CH), 114 (CH), 60 (CH), 38 (CH_2). MS m/z (%) 349 (M^+ , 3), 247 (49), 245 (100), 209 (4), 142 (19), 107 (15), 105 (13), 77 (9), 51 (3).

Bibliografía

- [1] K. Yamada, T. Shimamura, H. Nakajima, *Jpn. J. Pharmacol.* **23**(3), 321 (1973).
- [2] J. Birks, R. J. Harvey, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd (1996).
- [3] F. L. Ansari, S. Kalsoom, Zaheer-ul-Haq, Z. Ali, F. Jabeen, *Med Chem Res* **21**(9), 2329 (2012).
- [4] G. Singh, A. Sharma, N. Kumar, L. Prakash, *Research on Chemical Intermediates* **26**(5), 445 (2000).
- [5] K. D. Bariwal, Jitender B. and Upadhyay, A. T. Manvar, J. C. Trivedi, *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**(11).
- [6] El-Bayouki, A. M. Khairy, *Organic Chemistry International* **2013**, e210474 (2013).
- [7] F. Micheli, F. Degiorgis, A. Feriani, A. Paio, *J. Comb. Chem.* **3**(2), 224 (2001).
- [8] V.M.Patel, K.R.Desai, *Indian J.Chem* **43B**, 199 (2004).
- [9] S. Pant, B. Singhal, M. Upreti, U. C. Pant, *Molecules* **3**(6), 159 (1998).
- [10] X.-Q. Pan, J.-P. Zou, Z.-H. Huang, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **49**(36), 5302 (2008).
- [11] A. Levai, R. Bogнар, *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **88**(3), 293 (1976).

- [12] M. Kodomari, T. Noguchi, T. Aoyama, *Synth. Commun.* **34**(10), 1783 (2004).
- [13] Y. K. Ashok, Jain, Renuka, Kumar, Manoj, Yadav, Tripti, *Indian Journal of Chemistry -Section B (IJC-B)* **51B**, 1447 (2012).
- [14] K. Arya, A. Dandia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**(1), 114 (2008).
- [15] A. Dandia, M. Sati, A. Loupy, *Green Chem.* **4**(6), 599 (2002).
- [16] G. Khatik, R. Kumar, A. Chakraborti, *Synthesis* **2007**(04), 541 (2007).
- [17] G. Sharma, R. Kumar, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.* **49**(27), 4272 (2008).
- [18] J. Jiang, J. L. Jorda, J. Yu, A. Corma, *Science* **333**(6046), 1131 (2011).
- [19] C. A. Emeis, *J. Catal.* **141**(2), 347 (1993).
- [20] L. Stephens, William y Field, *J. Org. Chem.* **24**(10), 1576 (1959).
- [21] J. Baldwin, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (18), 734 (1976).
- [22] W. Ried, W. Marx, *Chem. Ber.-Recl.* **90**(11), 2683 (1957).
- [23] O. Prakash, et al., *Tetrahedron* **61**(27), 6642 (2005).
- [24] A. Levai, R. Bognar, *Acta Chimica Academiae Scientarium Hungaricae* **92**(4), 415 (1977).
- [25] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Catal. Lett.* **79**(1-4), 157 (2002).
- [26] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *J. Catal.* **221**(2), 474 (2004).
- [27] A. Corma, V. Fornes, S. B. Pergher, T. L. M. Maesen, J. G. Buglass, *Nature* **396**(6709), 353 (1998).
- [28] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **359**(6397), 710 (1992).

Capítulo 6

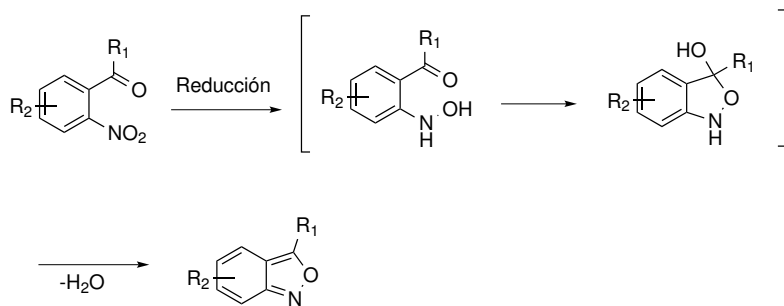
Síntesis de 2,1-benzisoxazoles

Finalmente, y siguiendo los objetivos propuestos, se presenta en este capítulo el estudio de la obtención de 2,1-benzisoxazoles mediante la heterociclación reductiva de 2-nitroacilarenos utilizando catalizadores basados en metales nobles soportados e hidrógeno como agente reductor.

6.1. Introducción

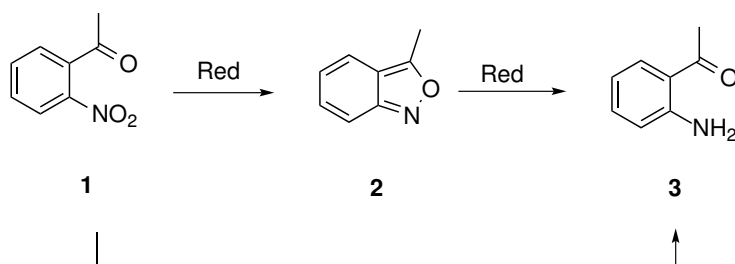
2,1-Benzisoxazoles son sistemas heteroaromáticos de gran interés como intermedios para la síntesis de una amplia variedad de compuestos con importantes actividades biológicas y aplicaciones industriales. Por ejemplo, los derivados de 2,1-benzisoxazoles se emplean en el tratamiento de algunos desórdenes del sistema nervioso central, como el Alzheimer, otras formas de demencia e infarto cerebral, entre otros [1]. Además, pueden actuar como antiplasmódicos, antimicrobianos [2] y agentes antiinflamatorios [3, 4]. Los 2,1-benzisoxazoles y sus sales pueden ser utilizados también como materiales de partida para preparar otros sistemas heterocíclicos, como fármacos tranquilizantes como el Valium [5], o acridonas (compuestos útiles en la producción de tintes y productos farmacéuticos) [6].

La síntesis de 2,1-benzisoxazoles se ha llevado a cabo empleado diferentes estrategias, como por ejemplo, la reacción de nitroarenos y arilacetnitrilos en disoluciones alcohólicas básicas concentradas [7], la heterociclación de 2-azido aril cetonas [8], y más recientemente mediante la adición de glioxilatos a nitrosoarenos, catalizada por ácidos de Lewis. [9]. Sin embargo, la ruta sintética más común para la preparación de 2,1-benzisoxazoles implica la heterociclación reductiva de derivados de 2-nitroacilbencenos. Esta transformación tiene lugar a través de la reducción parcial del grupo nitro a hidroxilamina, seguida de la heterociclación a través del ataque nucleofílico del grupo hidroxilamina al carbonilo del grupo acilo, y posterior deshidratación [10, 11] (Esquema 6.1).



Esquema 6.1: Mecanismo de formación de 2,1-benzisoxazoles por reducción parcial de 2-nitroacilcompuestos.

La heterociclación reductiva se lleva a cabo comunmente empleando Sn o $SnCl_2$ en HCl concentrado [10–12], aunque también se han utilizado otros sistemas catalíticos como $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ [13], o índio metálico con diferentes aditivos en agua o en metanol [14, 15]. En estos sistemas, el control de la temperatura y sobre todo, la concentración del agente reductor es muy importante para evitar la ruptura reductiva del 2,1-benzisoxazol en el correspondiente 2-aminoacilbenceno, lo cual disminuye la selectividad al producto deseado [16] (Esquema 6.2).



Esquema 6.2: Etapas de reducción de 2-nitroacil compuestos a 2-aminoacil compuestos a través de 2,1-benzisoxazol.

En general, la utilización de estos métodos conducen a la obtención de los derivados de 2,1-benzisoxazol con rendimientos variables después de largos tiempos de reacción y con catalizadores no reutilizables, lo que los convierte en métodos cuestionables desde el punto de vista económico y medioambiental. Por ello, sería interesante encontrar una ruta sostenible para la síntesis de derivados de 2,1-benzisoxazoles mediante la reducción de 2-nitroacilbencenos, que implique el uso catalizadores heterogéneos activos, selectivos y reutilizables basados en nanopartículas metálicas soportadas y utilizando hidrógeno como agente reductor. Sin embargo, esta ruta no es sencilla ya que existen varias reacciones competitivas que pueden reducir el rendimiento final de 2,1-benzisoxazol. Entre ellos se encuentra, no solo la ruptura del 2,1-benzisoxazol en 2-aminoacilbencenos, sino también la reducción directa del grupo nitro a amino, así como también la reducción del grupo carbonilo del nitroacilbenceno. De hecho, en los pocos trabajos previos encontrados en bibliografía en los que se ha llevado a cabo la reducción de derivados de 2-nitroacilbenceno utilizando hidrógeno y metales nobles como catalizadores, como por ejemplo, soluciones coloidales de *Pt* [17] o *Pd/C* [18], se obtiene una mezcla del correspondiente 2,1-benzisoxazol (**2**) y del 2-aminoacilbenceno (**3**) con baja selectividad al compuesto (**2**). Parece por tanto, que para llevar a cabo la heterociclación reductiva con éxito, se requiere un catalizador que promueva la formación de la hidroxilamina intermedia y su rápido ataque nucleofílico al carbonilo del grupo acilo, evitando a la vez la ruptura reductiva del 2,1-benzisoxazol.

En este capítulo se mostrará como mediante el control del binomio arquitectura de las nanopartículas metálicas-naturaleza del soporte, un catalizador

no selectivo, tal como el *Pt*, puede ser transformado en un catalizador altamente selectivo para la obtención de 2,1-benzisoxazoles mediante la heterociclación reductiva de 2-nitroacilarenos.

6.2. Estudio de la heterociclación reductiva

En la bibliografía se encuentra descrito que en la hidrogenación de compuestos nitroaromáticos a fenilhidroxilaminas, es preferible la utilización de catalizadores basados en *Pd* y especialmente de *Pt* soportados, debido a su mayor actividad y selectividad a fenilhidroxilaminas comparado con otros metales soportados como *Rh*, *Ir*, *Ru* y *Os* [19–21]. De hecho, recientemente ha sido demostrado que un catalizador basado en nanopartículas de *Pt* soportadas sobre *C* (con un porcentaje en peso de metal del 0.2 %) y con un tamaño de cristal controlado, es un eficiente catalizador para el acoplamiento de nitroarenos con aldehídos en presencia de H_2 para obtener nitronas [22]. El mecanismo de esta transformación implica la condensación de la hidroxilamina intermedia generada *in situ* con el aldehído en una reacción de tipo cascada. Se ha demostrado que la formación de la hidroxilamina intermedia está favorecida cuando hay un impedimento en la accesibilidad del nitroderivado a las especies de *Pt* situadas en las terrazas de las nanopartículas. Así, la formación preferente de hidroxilamina se consiguió mediante la preparación de un catalizador de *Pt/C* en donde la superficie de las nanopartículas de *Pt* está parcialmente recubierta por especies de carbón. De este modo, se incrementa la concentración de especies de *Pt* altamente insaturadas, mientras se disminuye la accesibilidad del sustrato a especies de *Pt* situados en las terrazas. Además, recientemente se ha descrito en bibliografía un interesante trabajo donde una variedad de compuestos nitroaromáticos son reducidos quimioselectivamente a fenilhidroxilaminas con altos rendimientos empleando nanopartículas de *Pt* soportadas sobre carbón [23].

Considerando estos resultados, y debido a que la heterociclación reductiva de 2-nitroacilarenos a 2,1-benzisoxazoles implica la ciclación del intermedio hidroxilamina mediante el ataque de este grupo al carbonilo del grupo acilo (Esquema 6.1), se pensó que un catalizador apropiadamente diseñado basado en nanopartículas de *Pt* soportado sobre carbón, podría tener potencial para

la preparación selectiva de derivados de 2,1-benzoisoxazol mediante heterociclación reductiva de 2-nitroacilarenos.

Así, en primer lugar, y partiendo de 2-nitroacetofenona como reactivo modelo, se evaluó el catalizador 0.2%Pt/C, con un tamaño de cristal medio de 1.6 nm, preparado de acuerdo al método descrito en la bibliografía [22]. La reacción se llevó a cabo a 30°C bajo una presión de hidrógeno de 9 bar, empleando como disolvente tolueno. En la Figura 6.1 se presenta la cinética de la reacción.

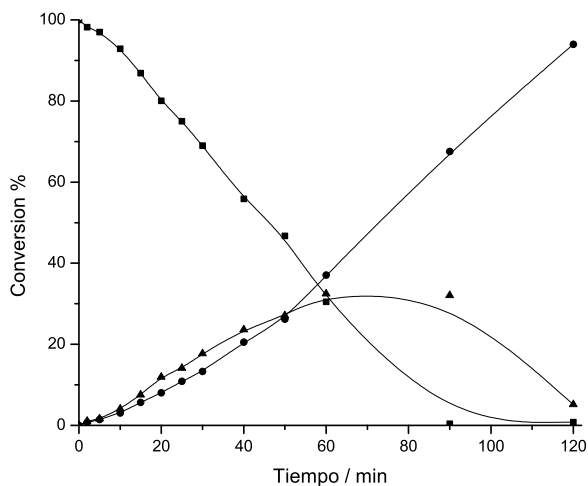


Figura 6.1: Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/C como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/C, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●).

Como puede observarse, el correspondiente 2,1-benzoisoxazol se forma a una velocidad inicial similar a la de aparición de 2-aminoacetofenona. De la gráfica se desprende que, la 2-aminoacetofenona es un compuesto primario formado por reducción directa y completa del grupo nitro de la 2-nitroacetofenona en amino. Pero además, como se observa en la Figura 6.1, la concentración de 2,1-benzoisoxazol alcanza un máximo y luego decrece dando lugar a la formación de 2-aminoacetofenona, lo que indica que este compuesto también posee un carácter secundario ya que procede de la ruptura reductiva de

2,1-benzisoxazol formado (Esquema 6.2). Así, se puede concluir que aunque 0.2%Pt/C promueve la obtención de 2,1-benzisoxazol a través de la formación de la hidroxilamina intermedia, bajo nuestras condiciones de reacción, el intermedio se reduce rápidamente a 2-aminoacetofenona, además de producir en una gran extensión, la ruptura reductiva de 2,1-benzisoxazol.

Con el objetivo de evaluar el efecto de otros soportes, tanto en la actividad catalítica como en la selectividad al producto (**2**), se prepararon tres muestras con la misma carga de Pt soportado sobre diferentes sólidos, TiO_2 (0.2%Pt/ TiO_2), Al_2O_3 (0.2%Pt/ Al_2O_3) y MgO (0.2%Pt/ MgO).

Cuando la hidrogenación de 2-nitroacetofenona se llevó a cabo en presencia de 0.2%Pt/ TiO_2 activado a 450°C en presencia de hidrógeno, con un tamaño de cristal medio de 1.5 nm, se obtuvieron resultados similares (Figura 6.2). Aunque en este caso, los resultados fueron los que cabía esperar, ya que es conocido que este soporte (TiO_2) minimiza la formación de hidroxilamina durante la hidrogenación de compuestos nitroaromaticos [24,25].

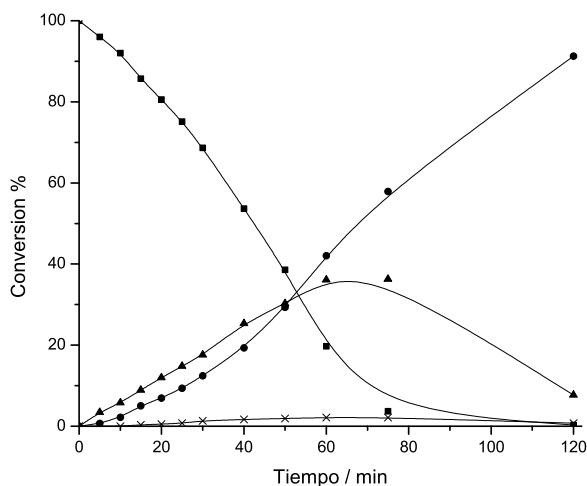


Figura 6.2: Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/ TiO_2 como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/ TiO_2 , 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

Cuando la muestra $0.2\%Pt/Al_2O_3$, con un tamaño medio de cristal de 1.19 nm, se evaluó en las mismas condiciones de reacción para la heterociclación reductiva de 2-nitroacetofenona (Figura 6.3), se observó que el 2,1-benzoisoxazol se forma con una mayor velocidad inicial de reacción que en el caso de los catalizadores $0.2\%Pt/C$ o Pt/TiO_2 , alcanzando un 100% de conversión con una selectividad a 2,1-benzoisoxazol del 59% tras 1 h de reacción. Sin embargo, cabe destacar que el catalizador también promueve la formación de 2-aminoacetofenona, aunque en este caso claramente presenta un carácter secundario, procediendo de la ruptura reductiva del 2,1-benzoisoxazol.

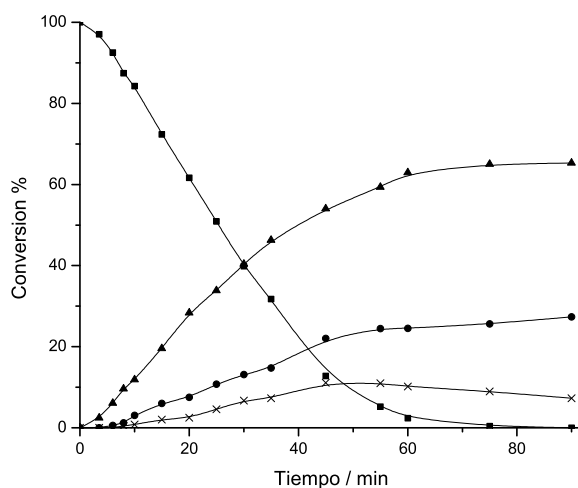


Figura 6.3: Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando $0.2\%Pt/Al_2O_3$ como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg $0.2\%Pt/Al_2O_3$, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , $30^\circ C$. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

Además, en el medio de reacción se detectó el correspondiente azobenceno derivado, el cual también presenta un carácter secundario. Este compuesto se forma por reacción del nitrosoderivado intermedio con la hidroxilamina presente en el medio [26], dando lugar al azobenceno correspondiente que se reduce posteriormente a azobenceno (Esquema 6.3) [27,28]. Además, se observa que el azobenceno se descompone con el tiempo para dar 2-aminoacetofenona (Figura

6.3).

**Esquema 6.3:** Proceso de formación del azobenceno intermedio.

Estos resultados indican que este catalizador promueve con una buena actividad la formación del intermedio de tipo hidroxilamina y su ciclación a 2,1-benzisoxazol, aunque también favorece reacciones colaterales que afectan de manera significativa a la selectividad final.

Cuando se llevó a cabo la reacción en presencia 0.2%Pt/MgO como catalizador, con un diámetro de partícula medio de 2.4 nm, se obtuvieron mejores resultados. Como se observa en la Figura 6.4, la concentración del 2,1-benzisoxazol alcanza un rendimiento máximo del 74% a una conversión del 100%. Si se prolonga el tiempo de reacción, se produce la ruptura reductiva del 2,1-benzisoxazol dando lugar a la 2-aminoacetofenona, la cual muestra un marcado carácter secundario.

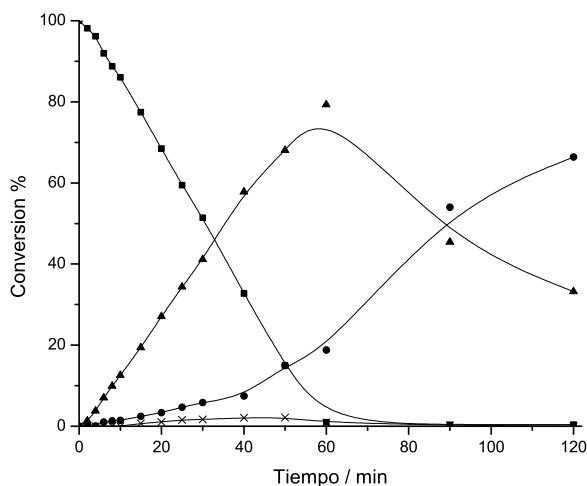


Figura 6.4: Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●).

Con el fin de demostrar que el proceso catalítico efectivamente implica especies de *Pt* soportadas y no en disolución, se llevó a cabo un experimento adicional con el sólido 0.2%*Pt/MgO* donde a los 30 minutos de reacción, el catalizador se filtró y la reacción se prosiguió durante un periodo de 1.5 h. La Figura 6.5 muestra claramente, como a partir de la eliminación del catalizador, no se produce un aumento de la conversión, indicando que, no existen especies activas en la fase orgánica de la reacción. Además, cabe destacar que cuando la reacción se realiza en ausencia de catalizador, pero en atmósfera reductora (9 bar H_2), tan solo se obtiene un 3% de rendimiento de 2,1-bezoisoxazol tras 2 h de reacción.

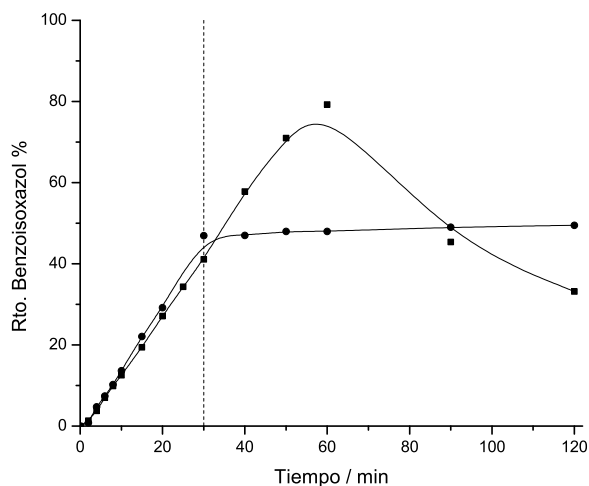


Figura 6.5: Prueba de lixiviado del catalizador 0.2%*Pt/MgO*. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%*Pt/MgO*, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Curva cinética habitual para 0.2%*Pt/MgO* (■). Curva cinética filtrando el catalizador a los 30 min (●).

6.2.1. Influencia del tamaño del cristal en los catalizadores Pt/MgO

Cabe señalar que en el caso del catalizador 0.2%Pt/MgO, el cual proporciona mejores resultados catalíticos que 0.2%Pt/C, no solo se ha variado la naturaleza del soporte, sino también se ha modificado el tamaño medio del cristal de Pt. Por lo tanto, en principio no se puede concluir si la mejora obtenida con el catalizador 0.2%Pt/MgO es debida a un efecto intrínseco del soporte sobre el proceso catalítico o a un efecto indirecto del soporte sobre la dispersión del metal. Por ello, se prepararon diferentes muestras de Pt/MgO con diferente dispersión de Pt sobre el soporte y a su vez con diferente tamaño medio de cristal. Para ello se prepararon catalizadores con un contenido de Pt en peso de 0.1, 0.2, 0.5 y 1% según el método descrito en la sección experimental, que fueron caracterizados por microscopía STEM, mostrando que el tamaño promedio de los cristales de Pt decrece al hacerlo la carga del metal sobre el soporte (ver Figuras STEM 6.20-6.35 en Anexo y Tabla 6.1).

Cuando la actividad de estas muestras fue evaluada en la heterociclación reductiva de 2-nitroacetofenona, bajo las mismas condiciones de reacción, utilizando la misma relación molar sustrato/catalizador (4877), se observó que la velocidad inicial de formación de 2,1-benzoisoxazol aumenta al disminuir el tamaño del cristal del metal (Tabla 6.1, Figura 6.6).

Entrada	% Pt	dp nm	$r^o \cdot 10^2$ $mmol \cdot h^{-h}$	Conv. 1 (%)	Rto. 2 (%)	Select. 2 (%)
1	1	8.7	56.16	100	56	56
2	0.5	3	73.66	100	72	72
3	0.2	2.4	75.81	100	75	75
4	0.1	1.1	120.65	100	94	94

Condiciones de reacción: $S/C=4877$, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 30°C, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 . Tiempo de reacción 60 min; r^o es la velocidad inicial de aparición de 2,1-benzoisoxazol.

Tabla 6.1: Influencia del diámetro de partícula en la actividad catalítica.

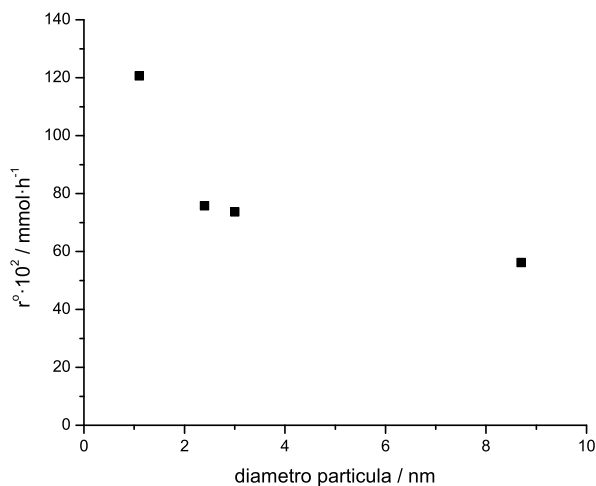


Figura 6.6: Influencia de la velocidad inicial de formación de 2,1-benzoisoxazol con el diámetro de partícula.

Estos resultados estarían indicando que los átomos de *Pt* más insaturados localizados en las esquinas del cristal podrían estar jugando un papel clave en el proceso de heterociclación reductiva. De hecho, el rendimiento máximo de 2,1-benzoisoxazol alcanzado con la muestra de menor tamaño de cristal (1.1 nm) es del 94 % para un 100 % de conversión (Figura 6.7).

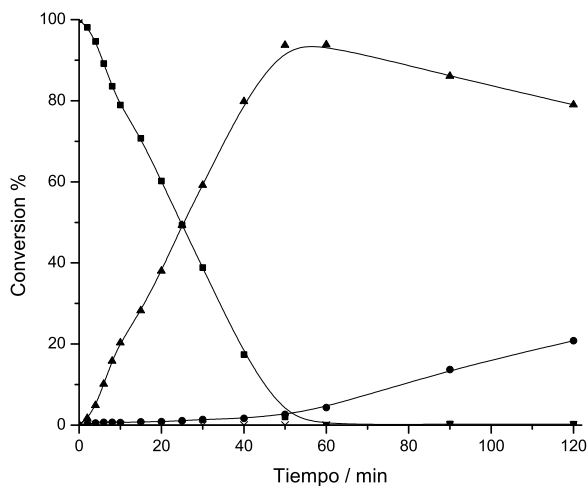


Figura 6.7: Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.1%Pt/MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

De estos resultados se puede concluir que, la heterociclación reductiva es una reacción sensible a la arquitectura de las partículas de *Pt*. Así, cuando el tamaño de cristal del *Pt* disminuye y la cantidad relativa de átomos de *Pt* con baja coordinación aumenta, el catalizador se convierte en un material más activo para la heterociclacion reductiva y menos activo para la ruptura reductiva del 2,1-benzoisoxazol, indicando esto a la vez que, la ruptura de 2,1-benzoisoxazol es también sensible a la arquitectura de las nanopartículas de platino, lo cual tiene un impacto importante sobre la selectividad final a 2,1-benzoisoxazol. En la Figura 6.8, donde se representa el rendimiento de 3-metil-2,1-benzoisoxazol (**2**) frente a la conversión de 2-nitroacetofenona, se muestra el efecto del tamaño de cristal del *Pt* sobre la selectividad de 2,1-benzoisoxazol.

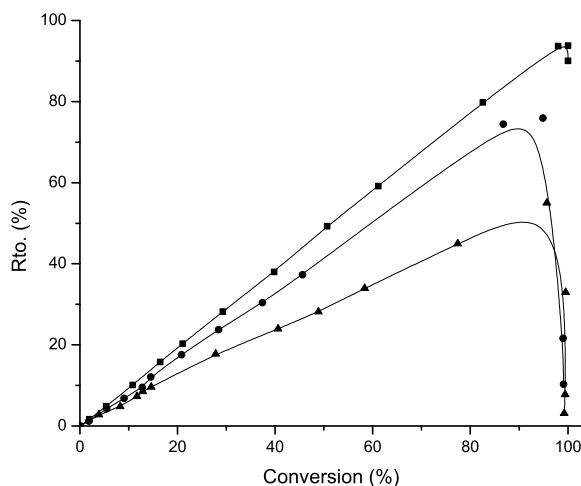


Figura 6.8: Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol frente a la conversión en función del tamaño de partícula. Condiciones de reacción: 40 mg catalizador, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C . 0.1 %Pt/MgO (■), 0.5 %Pt/MgO (●), 1 %Pt/MgO (▲).

Los resultados de microscopía electrónica se complementaron con la caracterización estructural de las superficies de *Pt* mediante espectroscopía infrarroja de adsorción de *CO*. Esta técnica proporciona información acerca de las cantidades relativas de átomos de *Pt* en esquinas y terrazas para cada uno de los catalizadores *Pt/MgO* sintetizados. Así, es conocido que el *CO* adsorbido linealmente predomina en partículas pequeñas, mientras que el *CO* se adsorbe principalmente en forma de puente sobre partículas de *Pt* grandes [29]. Como se puede observar en la Figura 6.9, la muestra 0.1%*Pt/MgO*, que es la que contiene los cristales de menor tamaño, posee dos bandas de adsorción de *CO* a 2062 y 2028 cm^{-1} las cuales son debidas a *CO* linealmente adsorbido en centros superficiales de *Pt* de baja coordinación [30–32]. Sin embargo, en esta muestra no se observan bandas de frecuencias más altas (2110–2070 cm^{-1}) correspondientes a superficies extensas de *Pt* (*Pt* (111) y *Pt* (100), respectivamente).

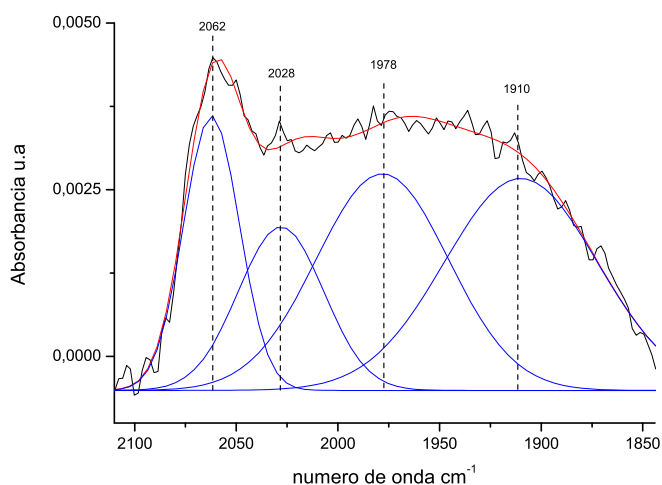


Figura 6.9: Adsorción de *CO* sobre el catalizador 0.1%*Pt/MgO*.

Mientras que al evaluar la muestra de 0.5 %Pt/MgO (Figura 6.10), a pesar de que también se observen bandas a frecuencias donde el Pt presenta baja coordinación (2057 y 2028 cm^{-1}), estas son significativamente menores si se comparan cuantitativamente con las de 0.1 %Pt/MgO.

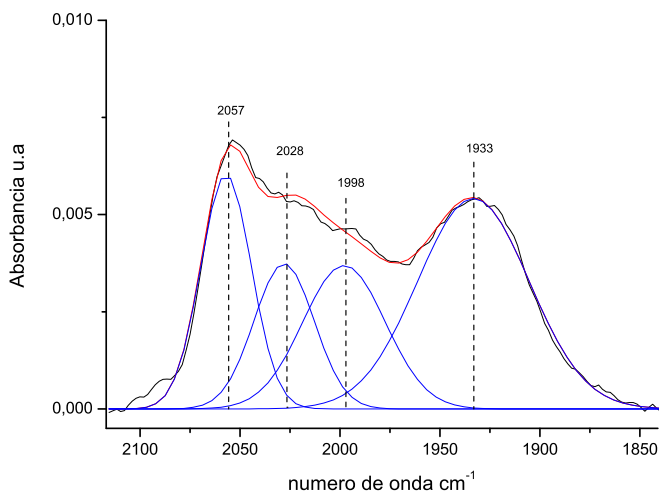


Figura 6.10: Adsorción de CO sobre el catalizador 0.5 %Pt/MgO.

Si se analiza la muestra de 1 %Pt/MgO (Figura 6.11), aparece a 2073 cm^{-1} una banda asociada a superficies extensas de Pt (Pt (100)). Por lo que puede asociarse la aparición de este plano a la menor selectividad a 2,1-benzoisoxazol.

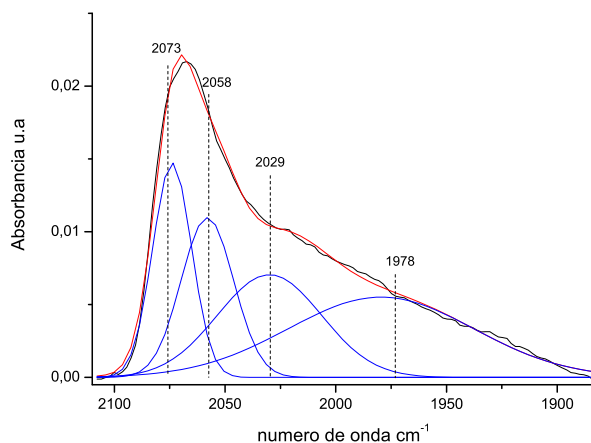


Figura 6.11: Adsorción de *CO* sobre el catalizador 1%Pt/MgO.

Como se observa en la Figura 6.12, a medida que el tamaño de cristal aumenta en los catalizadores analizados, disminuye el número de átomos de baja coordinación y las bandas de adsorción de *CO* se desplazan a mayores frecuencias, lo que desfavorece la formación del intermedio hidroxilamina y por tanto, la selectividad al producto deseado.

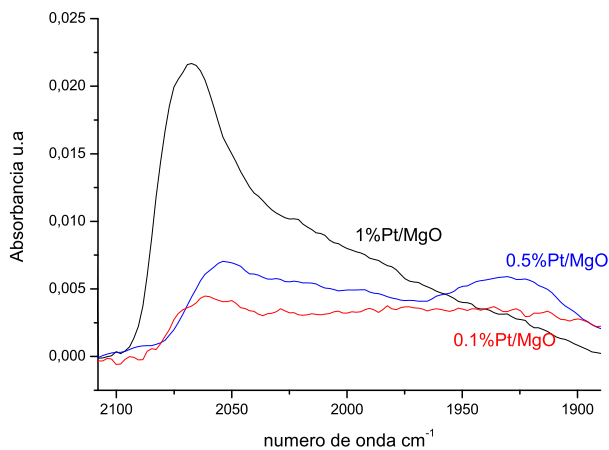


Figura 6.12: Comparativa de la adsorción de CO sobre los catalizadores 1% Pt/MgO , 0.5% Pt/MgO y 0.1% Pt/MgO .

Finalmente puntualizar que, si se compara la actividad y selectividad de la muestra 0.1% Pt/MgO con un tamaño de cristal de 1.1 nm, con la de Pt/C con un tamaño de cristal semejante (1.6 nm), la primera es mucho más activa y selectiva, lo que parece indicar que existe un efecto del soporte sobre la arquitectura de las nanopartículas de Pt .

6.2.2. Influencia de la temperatura de reacción

Con objeto de evaluar la influencia de la temperatura sobre la selectividad al producto (2), la reacción se realizó a mayores temperaturas (50, 70 y 90°C) con el catalizador 0.1%Pt/MgO. Como puede observarse en la Figura 6.13, donde se representa el rendimiento de 2,1-benzisoxazol frente a la conversión, temperaturas de reacción superiores a 50°C provocan una disminución en la selectividad al producto deseado debido a que se favorece la escisión reductiva del 2,1-benzisoxazol.

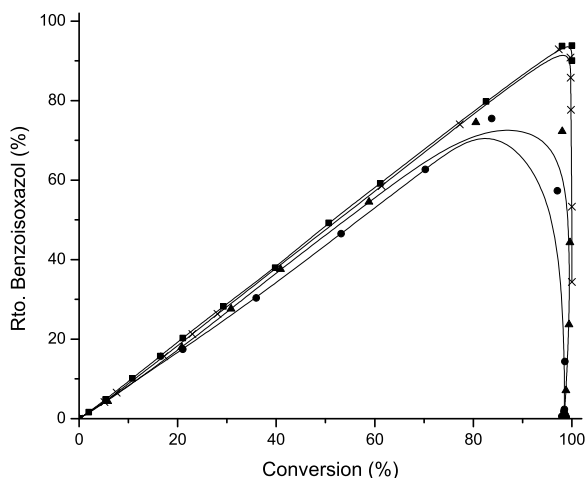


Figura 6.13: Rendimiento de 2,1-benzisoxazol frente a la conversión en función de la temperatura. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1 %Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 . 30°C (■), 50°C (×), 70°C (▲), 90°C (●).

6.2.3. Influencia de la naturaleza del metal soportado sobre MgO

Con objeto de evaluar si otros metales soportados sobre *MgO* podrían ser activos y selectivos para la heterociclación reductiva de 2-nitroacilarenos, se prepararon dos muestras que contenían *Pd* y *Au*. Así, se prepararon las muestras 0.1%*Pd/MgO* y 0.1%*Au/MgO* empleando la misma metodología utilizada para el 0.1%*Pt/MgO*, según se describe en la sección experimental, y se probaron en la reacción de heterociclación de 2-nitroacetofenona. Sin embargo, como puede observarse en la Tabla 6.2, el catalizador con *Pd* resultó ser menos activo que en el caso del 0.1%*Pt/MgO*, a pesar de que su selectividad a 2,1-benzoisoxazol es del 73%. Para el caso del catalizador 0.1%*Au/MgO*, la actividad catalítica es muy baja, alcanzando a penas un rendimiento de 2,1-benzoisoxazol del 2% tras 2 h de reacción.

Entrada	Catalizador	$r^{\circ} \cdot 10^2$ <i>mmol/min</i>	<i>TOF</i> h^{-1}	<i>TON</i>	t min	Conv. 1 (%)	Rto. 2 (%)	Select. 2 (%)	Select. 3 (%)
1	0.1% <i>Pd/MgO</i>	9.9	684	1351	60	85	63	73	26
2	0.1% <i>Pt/MgO</i>	120	4300	5136	60	100	94	94	6
3	0.1% <i>Au/MgO</i>	0.48	9	17	120	3	2	57	43

Condiciones de reacción: 40 mg catalizador, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 30°C, 2 mL Tolueno, 9 bar H_2 . r° es la velocidad de aparición de 2,1-benzoisoxazol.
El *TOF* se define como r° formación del 2,1-benzoisoxazol dividido entre los mmol de *Pt*.
El *TON* se define como los mmol de benzoisoxazol formados por mmol de *Pt*.

Tabla 6.2: Influencia del metal en la actividad catalítica.

6.2.4. Influencia de otras variables sobre la actividad

Además del efecto que presentan diversas variables como, el soporte, el metal y la temperatura de reacción, se han evaluado parámetros tales como la presión de hidrógeno y la cantidad de disolvente.

En las reacciones en las que el agente reductor es el hidrógeno, la presión de trabajo desempeña un papel clave en la cantidad de agente reductor disuelto en el medio de reacción. Por este motivo, se analizó el efecto de una disminución de la presión de reacción en el sistema catalítico. Al llevar a cabo la reacción a una presión de 5 bar (Figura 6.14), se observó una disminución significativa de la actividad. El *TOF* se redujo de 4300 a 2831 h^{-1} y el rendi-

miento máximo de 2,1-benzoisoxazol fue del 90 % a los 90 min de reacción. Lo que nos permite concluir que reduciendo la presión casi a la mitad todavía se obtienen rendimientos de 2,1-benzoisoxazol muy aceptables.

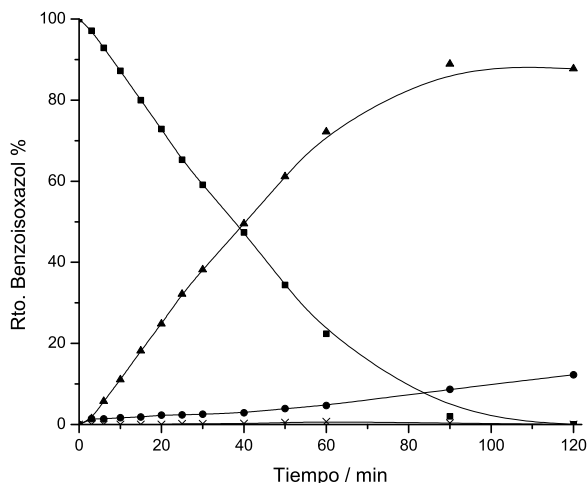


Figura 6.14: Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol al emplear: 40 mg 0.1 %Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

Por último, y con objeto de reducir el uso de disolventes en la medida de lo posible en la reacción, y así disminuir en costes y en el impacto medioambiental, se llevó a cabo la reacción con 0.5 mL de tolueno, y también en ausencia de disolvente. De los resultados obtenidos cabe destacar, que la reacción en presencia de 0.5 mL de tolueno, a los 30 min de reacción presentaba una conversión completa de 2-nitroacetofenona con una selectividad a 2,1-benzisoxazol del 96 %. No obstante, cuando la reacción se llevó a cabo sin disolvente, la conversión resultó ser tan solo del 69 % tras 1h de reacción, aunque la selectividad fue elevada (94 %). Esto nos indica, que el tolueno favorece la difusión del hidrógeno en la mezcla de reacción, aumentando por tanto la velocidad de reacción.

6.2.5. Reusabilidad del catalizador

Como se ha comentado, una ventaja importante de los catalizadores heterogéneos es la posibilidad de recuperación del catalizador por simple filtración, permitiendo su reuso en varios ciclos, lo que reduce el coste final del proceso y el impacto medioambiental.

Por ello, se estudió la reusabilidad del catalizador 0.1 %Pt/MgO. En primer lugar, se intentó recuperar el sólido mediante lavado con un disolvente como el CH_2Cl_2 para eliminar la materia orgánica adsorbida, y se evaluó su actividad en un ciclo posterior. Sin embargo, como se observa en la Figura 6.15, la actividad catalítica fue muy baja, indicando que existe una importante desactivación del catalizador, posiblemente debida a la retención de materia orgánica sobre su superficie. De hecho, el análisis termogravimétrico del catalizador después de reacción mostró que este contenía un 32 % de materia orgánica retenida respecto a la cantidad total de catalizador.

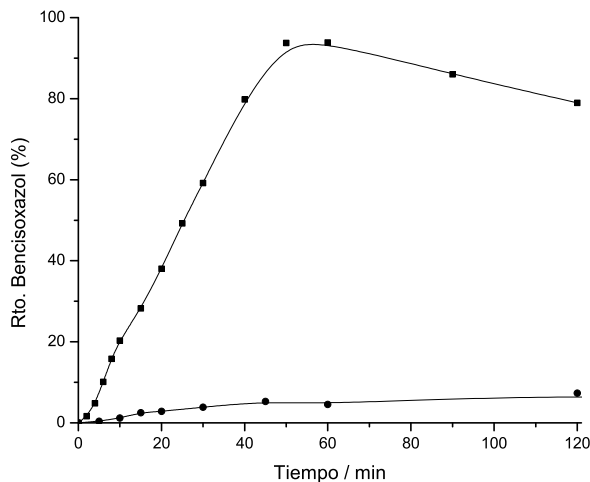


Figura 6.15: Comparativa del uso (■) y del reuso (●) del catalizador 0.1%Pt/MgO en la ciclación reductiva de 2-nitroacetofenona a 2,1-benzisoxazol. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Después del primer uso, el catalizador fue lavado con CH_2Cl_2 , secado y reusado en un segundo ciclo de reacción.

Puesto que mediante por simple lavado del catalizador con disolvente no se consiguió eliminar la materia orgánica, se llevó a cabo un tratamiento térmico del sólido, que consistió en primer lugar en la calcinación del catalizador, en presencia de un flujo de aire a una temperatura de 550°C, y en segundo lugar en atmósfera reductora a 450°C. Como se observa en la Figura 6.16, tras este tratamiento, se pudo recuperar la actividad inicial del catalizador 0.1%Pt/MgO, siendo posible llevar a cabo tres ciclos consecutivos de heterociclación reductiva de 2-nitroacetofenona, sin observarse disminución de la actividad ni de la selectividad. Además, el análisis de ICP del catalizador después de reacción mostró que la cantidad de Pt permanece constante tras los tres ciclos catalíticos consecutivos.

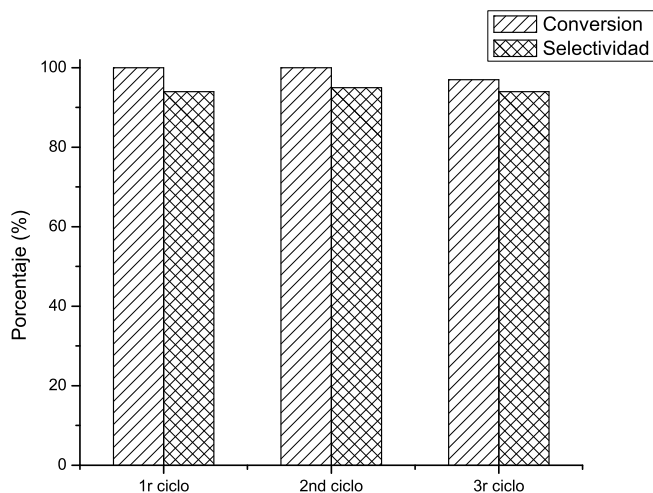


Figura 6.16: Reuso del catalizador 0.1%Pt/MgO en la ciclación reductiva de 2-nitroacetofenona a 2,1-benzisoxazol a un tiempo de reacción de 60 min. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Después del primer uso, el catalizador fue calcinado a 550°C en flujo de aire durante 3h y posteriormente reducido a 450°C en flujo de H_2 .

Por otra parte se realizó un estudio por difracción de rayos X del catalizador, tanto fresco como después de cada uso (Figura 6.17). Como se observa en la figura, tras reacción, la estructura cristalina del MgO se modifica obteniéndose un difractograma característico del $Mg(OH)_2$ debido a la hidratación del MgO por el agua producida durante la reacción. No se puede descartar que la modificación de la estructura cristalina del soporte contribuya a la desactivación del catalizador, sin embargo como se puede observar la estructura del MgO se recupera totalmente tras calcinación.

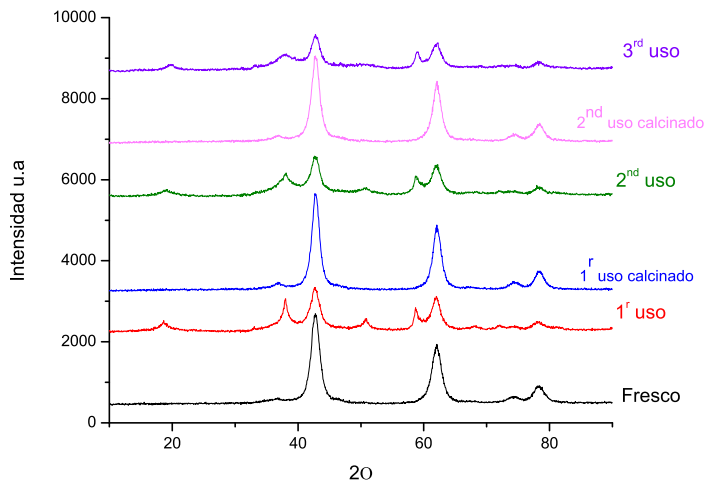
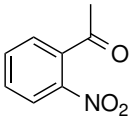
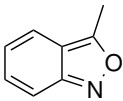
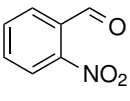
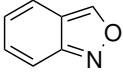
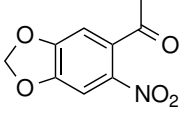
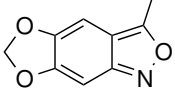
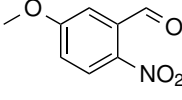
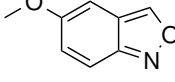
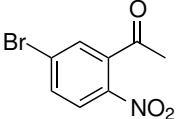
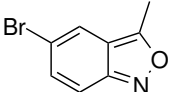
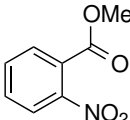
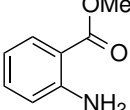


Figura 6.17: Patrón de difracción de rayos X del catalizador 0.1%Pt/MgO fresco, después de reacción y tras el tratamiento de calcinación.

6.2.6. Síntesis de 2,1-benzisoxazoles sustituidos

Finalmente, se decidió evaluar la posibilidad de extender este método de síntesis de 2,1-benzisoxazoles partiendo de otras 2-nitroarilcetonas y 2-nitrobenzaldehídos utilizando el catalizador óptimo (0.1%Pt/MgO). Como se observa en la Tabla (Tabla 6.3), se obtuvieron excelentes conversiones y selectividades a los correspondientes 2,1-benzisoxazoles, tanto cuando se partió de sustratos con grupos dadores de electrones en el anillo aromático (entradas 3 y 4), como con grupos atrectores de electrones como es el caso del *Br* (entrada 5). Concretamente en este caso, no se observó como reacción secundaria la deshalogenación. Sin embargo, cuando el carbonilo en posición orto forma parte de un grupo éster (entrada 6), la heterociclación reductiva no se produce, y el único compuesto formado fue el correspondiente o-aminoéster. Este hecho, está de acuerdo con los resultados encontrados en la bibliografía [13].

Entrada	Reactivo	Tiempo (h)	Conversión (%)	Producto	Rto. (%)
1		1	100		94
2		1	100		100
3		1.5	98		93
4		3	100		96
5		1.5	99		97
6		1	100		94

Condiciones de reacción: 0.1%Pt/MgO (S/C=4877), 1 mmol 2-nitroacilbenceno, 30°C, 2 mL tolueno, 9 bar H₂.

Tabla 6.3: Síntesis de 2,1-benzisoxazoles sustituidos.

6.3. Conclusiones

En este capítulo se ha mostrado que es posible la preparación de 2,1-benzisoxazoles con alta selectividad mediante heterociclación reductiva de 2-nitroacilbencenos utilizando metales nobles soportados e hidrógeno como agente reductor.

La evaluación de diferentes catalizadores basados en nanopartículas de *Pt* soportadas sobre carbón y diferentes óxidos metálicos (Al_2O_3 , *MgO* y TiO_2) ha mostrado que el óxido de magnesio es el soporte óptimo debido posiblemente a que, afecta a la arquitectura de las nanopartículas de metal.

El estudio de la influencia del tamaño de cristal del *Pt* soportado sobre óxido de magnesio ha mostrado que tanto la heterociclación reductiva de 2-nitroacilbencenos, como la ruptura reductiva de 2,1-benzisoxazoles son reacciones sensibles a la arquitectura de las nanopartículas de *Pt*. Así, cuando el tamaño de cristal disminuye y la cantidad relativa de átomos de *Pt* con baja coordinación aumenta, el catalizador se convierte en un material más activo para la heterociclación reductiva y menos activo para la ruptura reductiva del 2,1-benzisoxazol, lo que conduce a una alta selectividad al compuesto deseado (94 %).

Otros metales tales como el *Pd* y *Au* soportados sobre *MgO* han resultado ser mucho menos activos y selectivos que el *Pt*.

La temperatura de reacción juega un papel fundamental sobre la selectividad a 2,1-benzisoxazol, de manera que temperaturas superiores a 50°C conducen a una disminución considerable de la misma.

El sistema catalítico *Pt/MgO* con tamaño de nanopartícula controlado (1.1 nm) ha podido ser aplicado a la síntesis de una variedad de 2,1-benzisoxazoles sustituidos con altos rendimientos y selectividades. Además, el catalizador resulta ser estable y reutilizable en varios ciclos de reacción consecutivos sin pérdida de actividad.

6.4. Sección Experimental

6.4.1. Reactivos

2-nitroacetofenona (95 %), 2-aminoacetofenona (98 %), tolueno ($\geq 99.9\%$), dodecano ($\geq 99\%$), acetilacetato de platino (II) (97 %) y acetilacetato de paladio (II) (99 %), ácido cloroplátinico hexahidratado ($\geq 99.9\%$) y carbón activo Darko KB-B (100 mesh) fueron suministrados por Aldrich. Acetilacetato de oro (99 %) fue suministrado por Alfa Aesar. La muestra de MgO de elevada área superficial ($670\text{ m}^2\text{g}^{-1}$) pertenece a la casa comercial NanoScale Materials y $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ fue comprada a la empresa Merck.

6.4.2. Preparación y caracterización de catalizadores

El catalizador $0.2\%Pt/C$ fue obtenido mediante impregnación a volumen de poro de 2 g de soporte con una solución acuosa (2 mL) que contenía 10.56 mg de $H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$. El catalizador fue homogeneizado con espátula durante 10 min, y luego secado a 100°C durante 12 h. El sólido final fue tratado en un reactor de lecho fijo con H_2 con un flujo de 100 mLmin^{-1} a 450°C durante 3h.

$0.2\%Pt/Al_2O_3$ se sintetizó por impregnación del soporte con la cantidad correspondiente de acetilacetato de platino (II) (4 mg) en una solución de tolueno anhidro (12.5 mL), a la que se le añadió 1 g de Al_2O_3 . La mezcla fue agitada durante 12 h a temperatura ambiente y finalmente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El catalizador final fue tratado, en primer lugar a una temperatura de 550°C durante 3.5h en flujo de N_2 (100 mLmin^{-1}) y luego reducido a 450°C en flujo de H_2 (100 mLmin^{-1}).

Para la síntesis de las muestras con diferente contenido de Pt sobre MgO , el procedimiento experimental es equivalente al descrito para Pt/Al_2O_3 , y además también se encuentra detallado en el tercer capítulo de esta Tesis.

El procedimiento para la obtención del catalizador $0.2\%Pt/TiO_2$ está descrito en la sección experimental del capítulo 3.

En el caso de la síntesis de los catalizadores $0.1\%Pd/MgO$ y $0.1\%Au/MgO$, se empleó la cantidad de sal de acetilacetato de paladio (II) y de acetato de oro necesaria para dicho porcentaje, y el procedimiento de síntesis fue equiva-

lente al del *Pt/MgO*.

La cantidad real de metal en los catalizadores empleados fue determinada mediante adsorción atómica, y el tamaño medio de cristal medido por microscopía electrónica de transmisión. En el Anexo de este capítulo, se presenta la distribución de tamaños de partícula con el diámetro medio del cristal para cada muestra, y la imagen de STEM de los catalizadores estudiados.

6.4.3. Procedimiento de reacción

Reducción de o-nitroacetofenona (1) en 3-metilbenzoisoxazol (2)

La reacción se llevó a cabo en un autoclave de 5 mL donde se introdujo una disolución compuesta por 2-nitroacetofenona (1 mmol, 165 mg), dodecano como patrón interno (0.23 mmol, 40 mg) en 2 mL de tolueno a 40 mg de catalizador. El autoclave fue presurizado a la presión de 9 bar de hidrógeno y calentado a 30°C mientras se mantenía bajo agitación mecánica.

En todas las reacciones, se extrajeron muestras del crudo de reacción a intervalos regulares de tiempo, las cuales fueron diluidas con CH_2Cl_2 y analizadas por cromatografía de gases utilizando una columna capilar HP5 de 30 m y 0.25 mm de diámetro interno con un 5% de entrecruzamiento con un detector de tipo FID. El método empleado para el análisis utilizaba un flujo de N_2 de 1.2 $mLmin^{-1}$ con una rampa de temperatura de 30°C min^{-1} desde 50°C hasta 280°C. En todos los casos el balance molar fue superior al 95%. Los productos de reacción se purificaron por recristalización con etanol y se identificaron por espectroscopía de gases masas (Agilent 5973 con un detector de masas selectivo 6980), RMN de 1H y ^{13}C .

Reuso del catalizador

Para los estudios de reuso del catalizador, el sólido fue recuperado mediante filtración, lavado con CH_2Cl_2 y posteriormente calcinado a 550°C en flujo de aire durante 3.5 h, y luego reducido en presencia de hidrógeno durante 3 h.

Características espectroscópicas de los compuestos implicados

3-Metil-2,1-benzisoxazol:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.45 (d, 8.82 Hz, 1H); 7.32 (d, 9.09 Hz, 1H); 7.16 (dd, 9.09, 6.3 Hz, 1H); 6.8 (dd, 8.82, 6.3 Hz, 1H); 3.14 (s, 3H). $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 206 (C), 167 (C), 158 (C), 132 (CH), 123 (CH), 121 (CH), 116 (CH), 12 (CH_3). MS m/z (%) 133 (M^+ , 100), 104 (60), 90 (10), 78 (27), 62 (16), 51 (10), 43 (49), 15 (1).

2,1-Benzisoxazol:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 9.12 (s, 1H); 7.6 (d, 9.09 Hz, 1H); 7.5 (d, 8.82 Hz, 1H); 7.29 (dd, 9.09, 6.4 Hz, 1H); 6.9 (dd, 8.82, 6.4 Hz, 1H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 156 (CH), 155 (C), 131 (CH), 124 (CH), 120 (CH), 118 (C), 115 (CH). MS m/z (%) 119 (M^+ , 87), 92 (100), 64 (60), 38 (18), 28 (49).

3-Metil-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]-2,1-benzisoxazol:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 6.62 (s, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.88 (s, 2H); 3.22 (s, 3H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 163 (C), 156 (C), 153 (C), 146 (C), 102 (CH_2), 92 (CH), 89 (CH), 112 (C), 12 (CH_3). MS m/z (%) 177 (M^+ , 69), 148 (100), 121 (7), 105 (7), 91 (10), 77 (12), 68 (12), 53 (22), 43 (43), 28 (27).

5-Metoxi-2,1-benzisoxazol:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.91 (s, 1H); 7.5 (d, 9.57 Hz, 1H); 7 (dd, 9.57, 2.2 Hz, 1H); 6.6 (s, 1H); 3.6 (s, 3H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 156 (C), 154 (C), 152 (CH), 128 (CH), 118 (C), 116 (CH), 93 (CH), 55 (CH_3). MS m/z (%) 149 (M^+ , 54), 133 (7), 122 (19), 106 (100), 79 (19), 52 (19), 29 (7).

5-Bromo-3-metil-2,1-benzisoxazol:

$RMN^{-1}H$ ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.52 (s, 1H); 7.3 (d, 9.42 Hz, 1H); 7.18 (dd, 9.42, 1.59 Hz, 1H); 2.66 (s, 3H); $RMN^{-13}C$ ($CDCl_3$, 75MHz): δ 165 (C), 155 (C), 135 (CH), 122 (CH), 117(CH), 117 (CH), 116 (C), 12 (CH_3). MS m/z (%) 212 (M^+ , 79), 211 (84), 183 (91), 182 (98), 158 (19), 156 (28), 132 (5), 117 (10), 104 (19), 90 (25), 77 (31), 61 (25), 50 (13), 43 (100), 38 (13), 15 (3).

6.5. Anexo Figuras

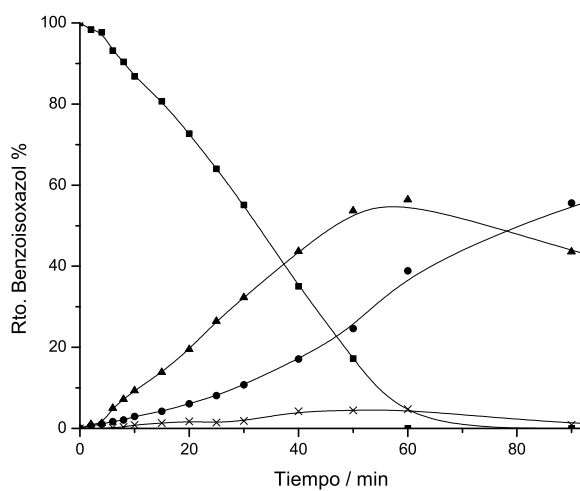


Figura 6.18: Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol al emplear: 40 mg 1%Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

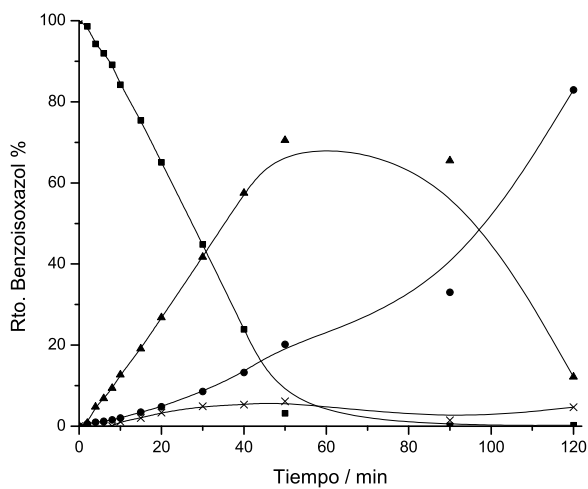


Figura 6.19: Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol al emplear: 40 mg 0.5%Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).

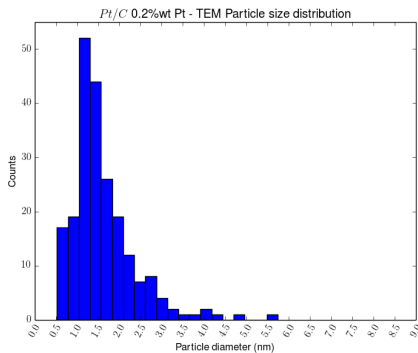


Figura 6.20: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2%Pt/C. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.6$ nm.

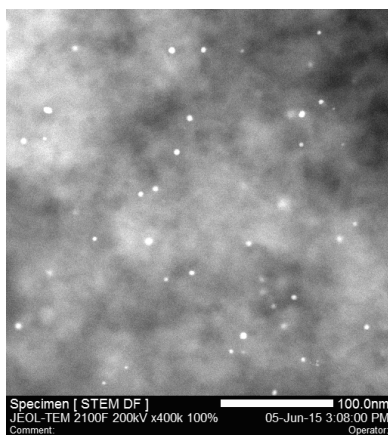


Figura 6.21: Imagen TEM del catalizador 0.2%Pt/C.

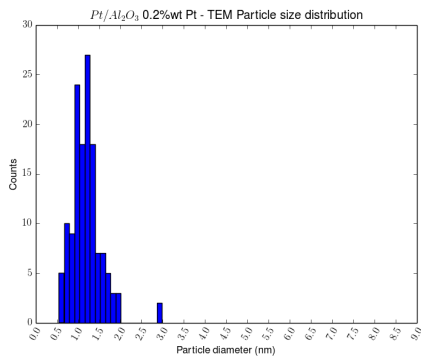


Figura 6.22: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2%Pt/Al₂O₃. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.2$ nm.

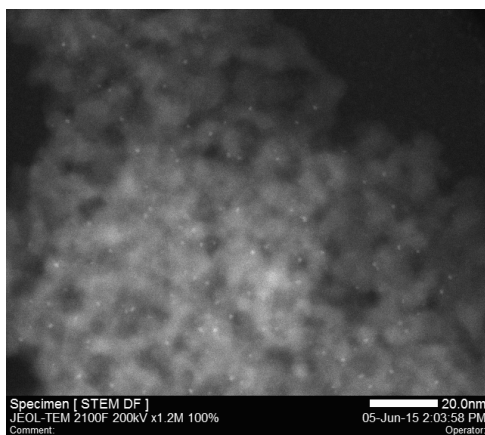


Figura 6.23: Imagen TEM del catalizador 0.2%Pt/Al₂O₃.

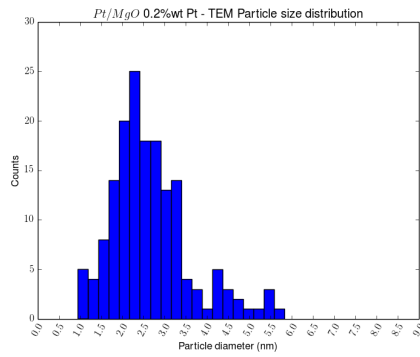


Figura 6.24: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2%Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 2.4$ nm.

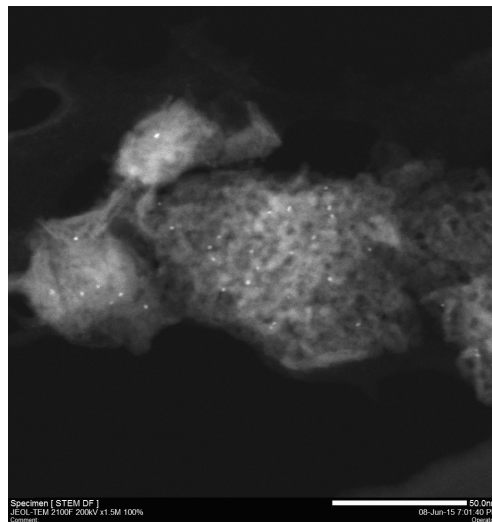


Figura 6.25: Imagen TEM del catalizador 0.2%Pt/MgO.

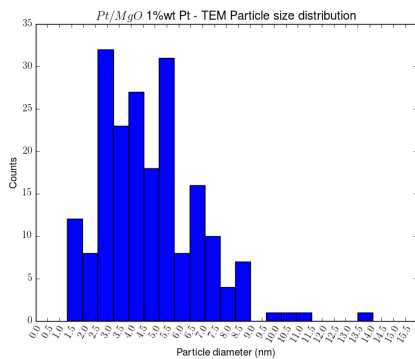


Figura 6.26: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 1%Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 8.7$ nm.

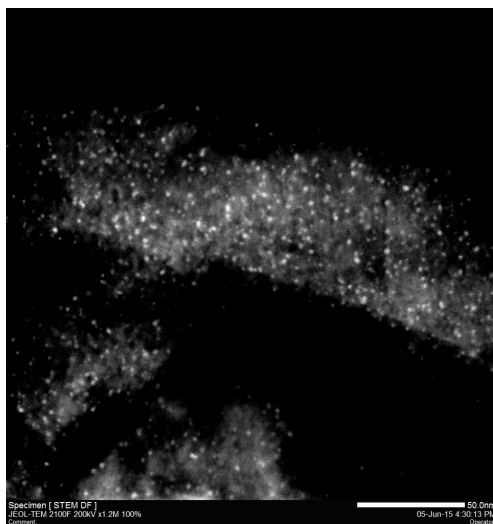


Figura 6.27: Imagen TEM del catalizador 1%Pt/MgO.

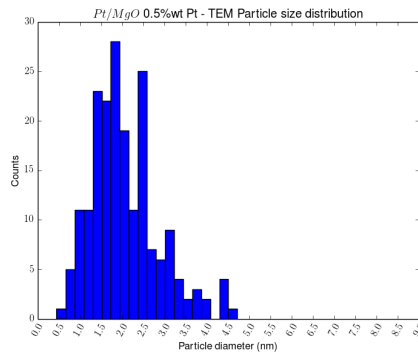


Figura 6.28: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.5%Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 3$ nm.

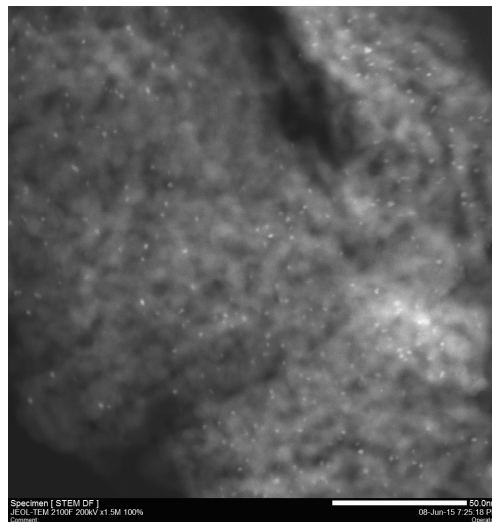


Figura 6.29: Imagen TEM del catalizador 0.5%Pt/MgO.

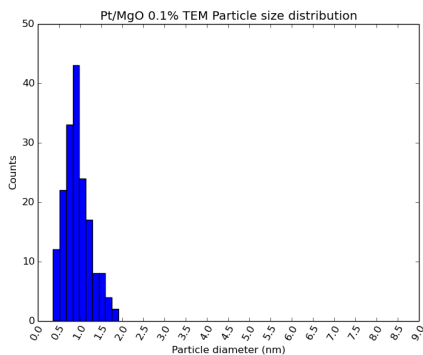


Figura 6.30: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1%Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.1$ nm.

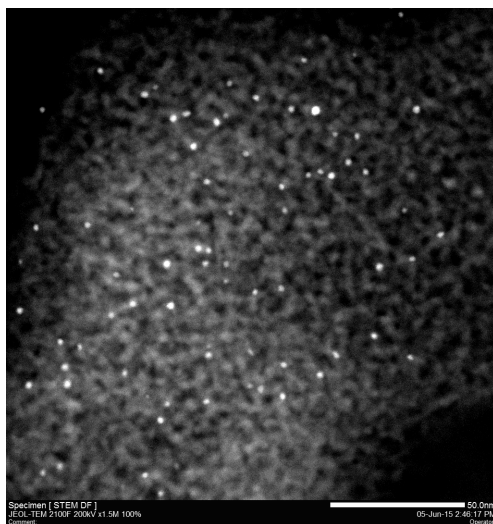


Figura 6.31: Imagen TEM del catalizador 0.1%Pt/MgO.

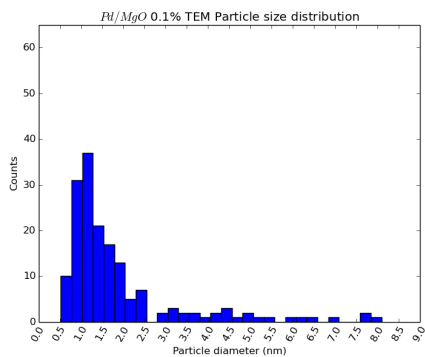


Figura 6.32: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1%Pd/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.9$ nm.

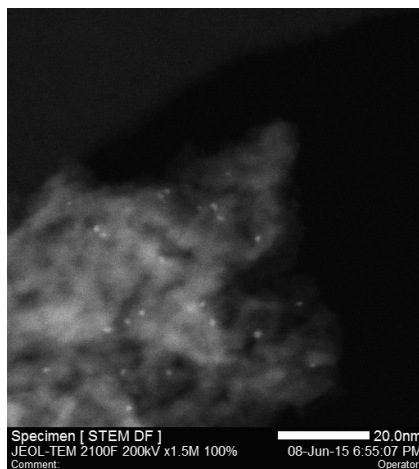


Figura 6.33: Imagen TEM del catalizador 0.1%Pd/MgO.

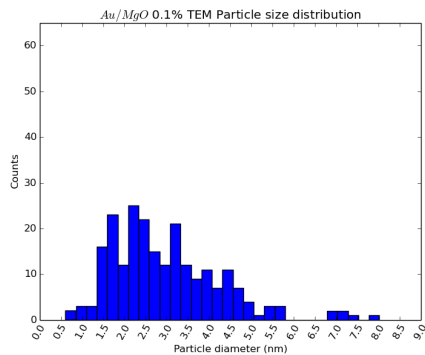


Figura 6.34: Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1% Au/MgO . Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 2.3$ nm.

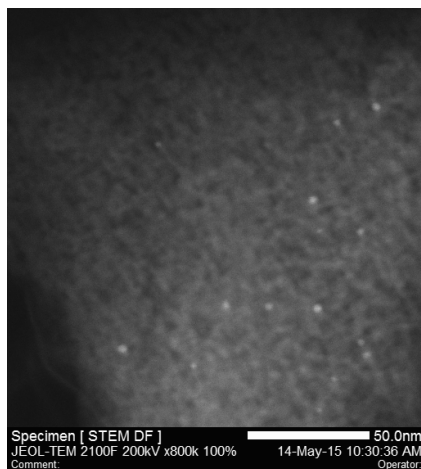


Figura 6.35: Imagen TEM del catalizador 0.1% Au/MgO .

Bibliografía

- [1] T. Moriwaki, et al., *3-oxo-2,1-benzisoxazol-1(3H)-carboxamides for treatment of CNS diseases* (2003), US Patent 6,589,949.
- [2] A. Chaker, E. Najahi, O. Chatriant, A. Valentin, *Arabian Journal of Chemistry* (2013).
- [3] D. Walsh, I. Uwaydah, *Antiinflammatory derivatives of 3-aryl-2,1-benzisoxazole* (1988), EP Patent App. EP19,870,308,129.
- [4] D. Walsh, I. Uwaydah, *Acetic acid derivatives of 3-aryl-2,1-benzisoxazole and esters and amides thereof* (1990), US Patent 4,898,874.
- [5] N. F. Haley, *J. Org. Chem.* **43**(6), 1233 (1978).
- [6] M. Ogata, H. Matsumoto, H. Kano, *Tetrahedron* **25**(21), 5205 (1969).
- [7] A. D. Kotov, M. A. Prokaznikov, E. A. Antonova, A. I. Rusakov, *Chem Heterocycl Comp* **50**(5), 647 (2014).
- [8] B. J. Stokes, C. V. Vogel, L. K. Urnezis, M. Pan, T. G. Driver, *Org. Lett.* **12**(12), 2884 (2010).
- [9] K. D. Otley, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **79**(17), 8296 (2014).
- [10] J. Elguero, in A. R. K. W. Rees (ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, pp. 167–303. Pergamon, Oxford (1984).
- [11] B. Boduszek, A. Halama, J. Zo, *Tetrahedron* **53**(33), 11399 (1997).
- [12] A. R. Katritzky, Z. Wang, C. D. Hall, N. G. Akhmedov, *Arkivoc* **2**, 49 (2003).

- [13] J. Chauhan, S. Fletcher, *Tetrahedron Lett.* **53**(37), 4951 (2012).
- [14] B. H. Kim, Y. Jin, Y. M. Jun, *Tetrahedron Letters* **41**(13), 2137 (2000).
- [15] R. Han, K. I. Son, G. H. Ahn, Y. M. Jun, *Tetrahedron Lett.* **47**(41), 7295 (2006).
- [16] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Letters* **25**(8), 839 (1984).
- [17] R. Wegscheider, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **52**(8), 1705 (1919).
- [18] T. Tokoroyama, T. Kubota, *Tetrahedron* **26**(4), 1085 (1970).
- [19] P. N. Rylander, I. M. Karpenko, G. R. Pond, *Annals of the New York Academy of Sciences* **172**(9), 266 (1970).
- [20] L. Pernoud, J. P. Candy, B. Didillon, R. Jacquot, J. M. Basset, in *Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. 130 of *12th International Congress on Catalysis Proceedings of the 12th ICC*, pp. 2057–2062. Elsevier (2000).
- [21] M. Tamura, K. Kon, A. Satsuma, K.-i. Shimizu, *ACS Catal.* **2**(9), 1904 (2012).
- [22] L. Cisneros, P. Serna, A. Corma, *Angew. Chem.* **126**(35), 9460 (2014).
- [23] E. H. Boymans, P. T. Witte, D. Vogt, *Catal. Sci. Technol.* **5**(1), 176 (2015).
- [24] A. Corma, P. Concepción, P. Serna, *Angewandte Chemie International Edition* **46**(38), 7266 (2007).
- [25] M. Boronat, P. Concepción, A. Corma, P. Serna, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(51), 16230 (2007).
- [26] M. G. Pizzolatti, R. A. Yunes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (5), 759 (1990).
- [27] B. Leipzig, *Zeitschrift fr Elektrochemie* **4**(22), 506 (1898).
- [28] R. M. Dyson, M. Hazenkamp, K. Kaufmann, M. Maeder, *J. Chemometrics* **14**(5-6), 737 (2000).

- [29] J. Sarkany, R. D. Gonzalez, *Applied Catalysis* **5**(1), 85 (1983).
- [30] T. Jin, Y. Zhou, G. J. Mains, J. M. White, *J. Phys. Chem.* **91**(23), 5931 (1987).
- [31] J. Raskó, *Journal of Catalysis* **217**(2), 478 (2003).
- [32] F. Boccuzzi, A. Chiorino, E. Guglielminotti, *Surface Science* **368**(13), 264 (1996).

Capítulo 7

Sección experimental

7.1. Técnicas de caracterización

7.1.1. Difracción de rayos X (DRX)

Los rayos X son una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por el frenado de electrones de elevada energía o por transiciones electrónicas de electrones que se encuentran en los orbitales internos de los átomos. El intervalo de longitudes de onda de los rayos X comprende desde aproximadamente 10^{-5} Å hasta 100 Å. Sin embargo, la espectroscopía de rayos X convencional se limita, en su mayor parte, a la región de aproximadamente 0.1 Å a 25 Å. La espectroscopía de rayos X, al igual que la espectroscopía óptica, se basa en la medida de la emisión, absorción, dispersión, fluorescencia y difracción de la radiación electromagnética. Cuando un haz de rayos X se hace pasar a través de una fina película de materia, es decir se produce la interacción entre el vector eléctrico de la radiación X y los electrones de la materia que atraviesa, tiene lugar una dispersión. Cuando los rayos X son dispersados por el entorno ordenado de un cristal, tienen lugar interferencias (tanto constructivas como destructivas) entre los rayos dispersados, ya que las distancias entre los centros de dispersión son del mismo orden de magnitud que la longitud de onda de la radiación. El resultado es la difracción. Cuando un haz de rayos X choca contra la superficie de un cristal formando un ángulo

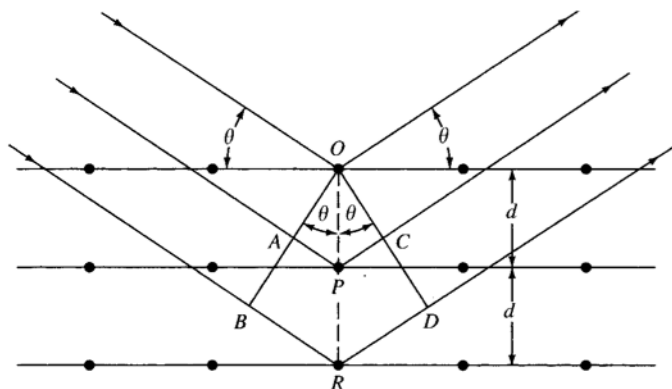


Figura 7.1: Difracción de rayos X sobre un cristal.

θ , una porción del haz es dispersada por la capa de átomos de la superficie. La porción no dispersada del haz penetra en la segunda capa de átomos donde, de nuevo, una fracción es dispersada y la que queda pasa a la tercera capa. El efecto acumulativo de esta dispersión producida por los centros regularmente espaciados del cristal es la difracción del haz. Los requisitos para la difracción de rayos X son:

- Que el espaciado entre las capas de átomos sea aproximadamente el mismo que la longitud de onda de la radiación y
- Que los centros de dispersión estén distribuidos en el espacio de una manera muy regular.

En 1912, W.L.Bragg [1] trató la difracción de rayos X por cristales como se muestra en la Figura 7.1. Un haz estrecho de radiación choca contra la superficie del cristal formando un ángulo θ ; la dispersión tiene lugar como consecuencia de la interacción de la radiación con los átomos localizados en O , P y R . Si la distancia es:

$$AP + PC = n\lambda \quad (7.1)$$

donde n es el número entero, la radiación dispersada estará en fase en OCD y el cristal parecerá reflejar la radiación X. Pero:

$$AP = PC = d \sin \theta \quad (7.2)$$

donde d es la distancia interplanar del cristal. Así, se puede escribir que las condiciones para que tenga lugar una interferencia constructiva del haz que forma un ángulo θ con la superficie del cristal son:

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (7.3)$$

A la ecuación anterior se la conoce como Ecuación de Bragg . Los rayos X son reflejados por el cristal sólo si el ángulo de incidencia satisface la condición:

$$\sin \theta = \frac{n\lambda}{2d} \quad (7.4)$$

Las medidas de difracción de rayos X de los materiales utilizados en esta Tesis se realizaron según el método de polvo cristalino en un difractor Phillips X'Pert PW3719 de geometría Bragg-Brentano equipado con un polarizador de grafito, rendijas automáticas con superficie total de barrido constante de 14 mm, y con un portamuestras giratorio. Se utilizó la radiación $K\alpha$ del cobre ($\lambda = 1.54184$), y una potencia de excitación de 2KW. La velocidad angular del goniómetro fue de $0.02^\circ/\text{s}$ 2θ y el intervalo usual de barrido fue de $2\theta = 1$ a 70° .

7.1.2. Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

El microscopio electrónico se puede considerar como un canal de comunicación entre un objeto problema y el observador. La información que se obtiene es función de los distintos procesos físicos de interacción del haz de electrones de alta energía (20-1500 kV) con dicho objeto. La microscopía electrónica nos permite obtener información local del espécimen estudiado en contraoposición a la mayoría de las técnicas que nos aportan una información media de toda la muestra utilizada. Mediante esta técnica es posible determinar, la distribu-

ción del tamaño de las partículas en los cristales de los materiales estudiados, siendo de especial importancia en el caso de las partículas metálicas.

En un microscopio electrónico de transmisión la muestra es iluminada por un haz de electrones producidos en el cañón situado en la parte superior del microscopio. Cuando el haz interactúa con la muestra, la lente objetivo situada debajo y alrededor de la muestra focaliza los haces dispersados y forma la imagen.

Hay muchas formas de preparar muestras para microscopía, y este método depende tanto del tipo del material como de la información requerida. La muestra a estudiar por TEM ha de ser principalmente delgada, lo suficiente como para ser transparente al haz de electrones, y representativa del material que se quiere estudiar. En nuestro caso el método elegido fue el de muestra soportada sobre rejilla. Este consiste en preparar una suspensión del material a estudiar y depositar una gota sobre una rejilla de cobre que está recubierta por una película de carbón amorfo agujereada, así algunas partículas quedaran parcialmente localizadas en los agujeros de forma que podrán ser estudiadas sin interferencia alguna.

El instrumento empleado para TEM fue un microscopio JEOL JEM-1010 con un voltaje de operación de 100 KV.

En los casos que ha sido necesario, como en los catalizadores bimetálicos *Au - Pt/MgO* también se utilizó microscopía electrónica de alta resolución acoplada a espectroscopía de energía dispersiva de rayos X (XEDS), en un aparato JEOL JEM2100F de 200 kV.

7.1.3. Análisis textural

Algunas de las características fundamentales de los catalizadores sólidos se obtienen a través de las isotermas de adsorción/desorción de N_2 , las cuales nos proporcionan el área específica, el volumen y la distribución del tamaño de poro de los materiales. Las medidas se realizaron en un equipo ASAP 2010 Micromeritics Inc., a la temperatura del nitrógeno líquido (77K). Previamente las muestras se deshidrataron a una presión de 10^{-4} torr y una temperatura de 400°C. El área superficial específica de los materiales se determinó a partir

de la ecuación BET (Brunauer-Emmett-Teller), según la cual:

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{(C - 1)P}{V_m C} \quad (7.5)$$

En esta expresión, V es el volumen de gas adsorbido a la presión P , V_m es el volumen de gas que se requiere para cubrir la monocapa, P_0 es la presión de vapor saturado del gas y C es una constante que refleja la diferencia entre los valores de adsorción de la primera monocapa y la segunda adsorbida. V_m se calcula a partir de la isoterma. Una vez se ha determinado V_S el área superficial de la muestra A_S puede calcularse mediante la siguiente expresión donde N_A es el número de Avogadro y σ la superficie que ocupa la molécula de N_2 (0,162 nm²):

$$A_S = \left(\frac{V}{22414} \right) \cdot N_A \cdot \sigma \quad (7.6)$$

7.1.4. Análisis químico, absorción atómica

La espectrometría de absorción atómica, ha sido el método más ampliamente utilizado durante casi medio siglo para la determinación de elementos en muestras analíticas. Concretamente en esta Tesis, esta técnica ha servido principalmente para cuantificar el contenido de metal en los materiales empleados como catalizadores. El equipo utilizado fue un Varian SpectrAA-10 Plus. Para su análisis, las muestras sólidas se disgregaron en una mezcla 3:1:1 en peso de HCl (sol. acuosa 37%), HNO_3 (sol. acuosa al 60%) y HF (sol. acuosa al 40%) a 60°C durante una noche, y posteriormente se diluyeron con agua hasta un volumen final de 50 mL para obtener una disolución homogénea.

La técnica también se utilizó para cuantificar el contenido de metal en la fase líquida de la reacción con el objeto de determinar si se producía lixiviado del metal soportado en el catalizador durante la reacción.

7.1.5. Análisis termo gravimétrico

El análisis térmico gravimétrico es una de las técnicas de análisis térmico en las que se determina la pérdida o aumento de masa en función de la temperatura. De este modo se puede conocer la pérdida de peso asociada al agua

y al material orgánico en la muestra analizada. En esta Tesis se realizaron los análisis de modo dinámico, esto es, en el que la muestra se calienta en una atmósfera controlada, ya bien sea nitrógeno o aire, con una rampa de temperatura controlada hasta un máximo, habitualmente de 600°C. Los análisis se llevaron a cabo en una termobalanza TGA/SDTA851 de Mettler Toledo, empleando crisoles de platino y un termopar de tipo S (*Rh - Pt*, 10% *Pt*).

7.2. Análisis e identificación de productos de reacción

7.2.1. Cromatografía de Gases (CG)

La cromatografía de gases (CG) es una técnica utilizada fundamentalmente con fines analíticos, tanto cualitativos como cuantitativos. El resultado de la cromatografía está contenido en el cromatograma, que consiste en una gráfica donde se muestra la concentración de fracciones eluidas en función del tiempo, junto con la medida del área de cada uno de los picos. La información proporcionada en el cromatograma incluye:

- Una indicación de la complejidad de la muestra, en base al número de picos observados.
- La posibilidad de la identificación cualitativa de los componentes de la muestra, en base a la determinación precisa de la posición de cada pico (tiempo de retención) en una condiciones cromatográficas concretas.
- La determinación cuantitativa de cada pico, en base a su área relativa.

Las partes esenciales del cromatógrafo de gases son:

- Suministro de gas comprimido: *He*, *N*₂, aire e *H*₂, dependiendo del detector utilizado. El suministro puede ser en botellas, o mediante generadores de gases (excepto para *He*).
- Reguladores de presión (manoreductores).
- Inyector de muestra, con regulación independiente de temperatura.

- La columna, que será de relleno (entre 1 y 6 m, en un rollo con unas pocas vueltas) o capilar (desde 15 m hasta 90-120 m de columna).
- Horno de columnas con control independiente de temperatura.
- Detector, o detectores si se usa un primer detector no destructivo seguido de otro montado en serie.
- Caudalímetro o rotámetro (medidor de caudal) situado a la salida de la columna.
- Sistema informático de adquisición, tratamiento y presentación de datos.

Como se ha dicho en los capítulos, el detector empleado en el equipo es un FID (flame ionization detector). A la salida de la columna el gas portador se mezcla con pequeños caudales de hidrógeno y aire con el fin de mantener la llama de un pequeño mechero. La llama arde dentro de un anillo que está conectado a un potencial de tierra. En cambio, la punta del quemador está conectada a un elevado potencial respecto a tierra. Debido a la diferencia de potencial entre mechero y anillo, la presencia de iones o electrones en la llama da lugar a una corriente eléctrica entre ambos. El hidrógeno cuando arde no produce iones, y por ello la llama de hidrógeno tiene la propiedad de no ser conductora de la electricidad. En cambio, cuando se quema cualquier compuesto orgánico, la presencia de iones y electrones en la llama origina una corriente eléctrica entre quemador y anillo. La respuesta del FID tiene cierta selectividad, la sensibilidad es proporcional al número de átomos de carbono oxidables (cadenas alquílicas, grupos aromáticos, esto es, carbonos unidos a hidrógenos). La respuesta disminuye al aumentar la sustitución con halógenos, aminas y oxhidrilos (esto es, carbonos unidos a heteroátomos). La contribución de los carbonos oxidados (carbonilo, carboxilo) es nula. Tampoco responde al agua. Para compuestos que tienen carbonos oxidables, se alcanzan límites de detección muy bajos. Por esta razón, un FID es muy adecuado para trabajar con columnas capilares, incluso con las de sílice fundida de menor diámetro. Además, tiene un intervalo dinámico lineal muy amplio (abarca hasta siete órdenes de magnitud), es estable, sencillo y permite el uso de nitrógeno (que se mezcla con hidrógeno y aire para mantener la llama).

7.2.2. Espectrometría de gases masas

La identificación de los productos se llevó a cabo mediante espectroscopía de masas (*CG - MS*), comparando los espectros obtenidos con los de los compuestos puros, en los casos en los que fue posible o mediante sus fragmentaciones características. El espectrómetro de masas empleado fue un HP-Agilent 5973 equipado con un detector 6980N de cuádruplo de ionización por impacto electrónico. La columna capilar empleada para llevar a cabo la separación de los productos fue una HP-5 MS de 30m de longitud, 0.25mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor.

7.2.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (*RMN*) se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 900 MHz. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarroja, en el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos en vez de los electrones exteriores. Además, es necesario colocar el analito en un intenso campo magnético, con el fin de que aparezcan los estados de energía de los núcleos que hagan posible la absorción. La espectroscopía de resonancia magnética es una de las técnicas más potentes de las que disponemos para la elucidación de estructuras de las especies químicas.

Las bases teóricas del RMN fueron propuestas por W.Pauli en 1924, quién sugirió que ciertos núcleos atómicos deberían tener propiedades de espín y momento magnético y que, como consecuencia, el exponerlos a una campo magnético conduciría un desdoblamiento de sus niveles de energía.

A pesar de que actualmente hay dos tipos generales de espectrómetros de RMN, de onda continua y de impulsos, o de transformada de Fourier (*FT/RMN*), son estos últimos los que están más ampliamente distribuidos. En estos, la muestra se irradia con pulsos periódicos de energía de radiofrecuencia que atraviesan la muestra perpendicularmente al campo magnético. Esta excitación con impulsos provoca una señal en el dominio del tiempo que decae en el intervalo entre impulsos. Esta señal se convierte entonces en una señal en el dominio de la frecuencia mediante una transformación de Fou-

rier y se obtiene de este modo un espectro análogo al que se obtiene en un instrumento de onda continua.

La frecuencia de la radiación de la radiofrecuencia que se absorbe por un núcleo determinado se ve fuertemente afectada por su entorno molecular, esto es, por los núcleos y electrones vecinos. Como consecuencia de ello, incluso las moléculas más simples proporcionan una abundante información espectral que puede servir para elucidar sus estructuras químicas.

En el análisis estructural son importantes tanto el desplazamiento químico como el desdoblamiento espín-espín. El desplazamiento químico se origina por los pequeños campos magnéticos que se generan debido al movimiento de los electrones alrededor de los núcleos. Estos campos, por lo general se oponen al campo aplicado y como consecuencia, los núcleos están expuestos a un campo efectivo que en general es algo menor que el campo externo. La magnitud del campo que se genera internamente es directamente proporcional al campo externo aplicado menos una constante de apantallamiento, σ , la cual viene determinada por la densidad de electrones y su distribución espacial alrededor del núcleo. Por otro lado el origen del desdoblamiento espín-espín, o lo que es lo mismo el desdoblamiento de los picos de igual desplazamiento químico, tiene lugar cuando el momento magnético de un núcleo interactúa con los momentos magnéticos de los núcleos adyacentes. El campo producido por un núcleo con espín afecta a la distribución de los electrones de sus enlaces con otros núcleos. Este cambio en la distribución electrónica produce entonces cambios en el campo magnético de los núcleos adyacentes y provoca desdoblamiento de los niveles de energía y por tanto múltiples transiciones. Este acoplamiento magnético de los núcleos que se transmite por medio de electrones de enlace se denomina, a menudo interacción de polarización.

Para el presente trabajo los espectros de RMN se realizaron a temperatura termostada empleando un aparato de Varian Unity 300 Plus Gemini, que opera a 300 MHz para los núcleos de 1H y a 75 MHz para los de ^{13}C . Las muestras fueron disueltas en $CDCl_3$ con tetrametilortosilano (*TMS*) como patrón interno.

7.2.4. Espectroscopía infrarroja

La espectroscopía IR es la primera técnica espectroscópica moderna que ha sido aceptada generalmente en catálisis [2]. La aplicación más común de la técnica en catálisis es la identificación de especies adsorbidas y el estudio del modo en el que las especies son quimisorbidas sobre la superficie del catalizador. Además, el procedimiento es útil para la identificación de las fases que están presentes en las etapas precursoras del catalizador, en la preparación. A veces, el espectro IR de moléculas sonda como CO y NO puede proporcionar información valiosa por su adsorción sobre los centros que están presentes en el catalizador. La vibración en las moléculas o en la red de los sólidos son excitadas por la absorción de fotones. La espectroscopía IR es la más común de las formas vibracionales de espectroscopía. La radiación IR puede dividirse en tres categorías, infrarrojo cercano ($2.5\text{-}1\ \mu\text{m}$), medio ($50\text{-}2.5\ \mu\text{m}$) y lejano ($1000\text{-}50\ \mu\text{m}$); aunque la región media es la que más aplicación tiene en catálisis. Los primeros estudios en el IR-medio en catálisis fueron realizadas por las investigaciones pioneras de Eischens y Pliskin [3]. La espectroscopía IR es sensible a la presencia de fragmentos estructurales con propiedades químicas comunes. La característica principal de esta es que permite la identificación de moléculas químicas a través de la determinación de la frecuencia (número de onda) a la que los distintos grupos funcionales presentan bandas de absorción en el espectro IR. Además, la intensidad de estas bandas puede utilizarse para determinar la concentración de las especies en la muestra.

Las ventajas que presenta la espectroscopía de infrarrojo son las siguientes:

- Permite analizar todo tipo de muestras, sólidas, líquidas y gaseosas.
- Técnica sencilla y rápida.
- De alta sensibilidad.

mientras que las desventajas son que:

- No se pueden detectar átomos, iones monoatómicos, o especies diatómicas homonucleares
- Presenta limitaciones en el análisis de mezclas complejas y de disoluciones acuosas (por la fuerte absorción del H_2O).

El espectro infrarrojo se origina por una absorción de fotones con energía correspondiente a la región del infrarrojo, que genera una transición entre niveles vibracionales en una molécula, dentro del estado electrónico en que se encuentre esa especie. Las moléculas poseen niveles discretos de energía rotacionales y vibracionales. Las transiciones entre los niveles vibracionales ocurren por absorción de fotones con frecuencia ν en el rango de los IR. La energía potencial del sistema puede venir dada por un modelo de oscilador armónico:

$$V = 1/2k(r - r_{eq})^2 \quad (7.7)$$

donde V es el potencial interatómico; r la distancia entre los átomos vibrando; r_{eq} es la distancia entre los átomos en el equilibrio; k es la constante de fuerza del enlace en vibración. En este modelo los niveles energéticos vibracionales son equidistantes:

$$E_n = (n + \frac{1}{2})h\nu \quad (7.8)$$

donde

$$\nu = \frac{1}{2\pi}(k\mu)^{1/2} \quad (7.9)$$

h es la constante de Planck y μ es la masa reducida

Se puede emplear este modelo simplificado de oscilador armónico para separaciones moleculares cercanas a la distancia de equilibrio y las vibraciones para el primer nivel excitado, pero para excitaciones mayores el potencial de Morse es un modelo más realístico.

El número fundamental de vibraciones es $3N - 6$ para moléculas no lineales, y $3N - 5$ para moléculas lineales.

Existen cuatro tipos de vibraciones:

- Extensión (ν), cambiando la longitud del enlace.
- Flexión en un plano (δ), cambiando los ángulos de los enlaces, pero sin alterar las longitudes de los enlaces.
- Flexión fuera del plano (γ), en el cual un átomo oscila a través del plano definido por al menos tres átomos vecinos.

- Torsión (τ), cambiando el ángulo entre dos planos a través de dos átomos.

Las cuales disminuyen en el siguiente orden $\nu > \delta > \gamma > \tau$. Además, las vibraciones a su vez se dividen en simétricas y antisimétricas. Las frecuencias de infrarrojo son características de ciertos enlaces en las moléculas, y pueden ser utilizados para identificar especies.

La región del infrarrojo entre 4000 y 200 cm^{-1} puede ser dividida de manera amplia en cinco regiones:

- $4000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$: se encuentran los enlaces $X-H$, siendo $X = O, N, S, C$.
- $2500\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$: zona de los triples enlace.
- $2000\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$: zona de los dobles enlaces.
- $1500\text{-}500\text{ cm}^{-1}$: zona de la huella dactilar, donde todos los enlaces simples entre C y heteroátomo como N, O, S, X =halógenos.
- $200\text{-}450\text{ cm}^{-1}$: región de absorción de $(M-X)$ donde se observan todos los enlaces simples entre Metal-carbono, metal-oxígeno y metal-nitrógeno, y metal-adsorbato

7.2.5. Espectroscopía FTIR de adsorción de CO

Los espectros infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR) de CO adsorbido sobre distintos catalizadores metálicos, se registraron con un espectrómetro BioRad FTS- 40A equipado con un detector MCT. La celda infrarroja de cuarzo se diseñó para tratar muestras *in situ* en condiciones de vacío o bajo flujo. La adsorción de CO sobre los catalizadores se llevó a cabo incrementando la presión de CO desde 2 mbar a 100 mbar. Antes de la adsorción, las muestras se trataron a 250°C en flujo en hidrógeno.

El procedimiento de integración utilizado para determinar la posición de las bandas se realizó por deconvolución de los picos IR con el software ORIGIN 7.0 utilizando picos gaussianos. La anchura total a mitad de altura (FWHM) se mantuvo constante durante las deconvoluciones, mientras que las posiciones de los picos se ajustaron por deconvolución reiterativa.

7.2.6. Medidas calorimétricas

La calorimetría es una técnica primaria para medir las propiedades térmicas de los materiales, y establecer una conexión entre la temperatura y las propiedades específicas de las sustancias, además es el único método directo para la determinación de la entalpía asociada con el proceso de interés [4]. De entre todos los tipos de calorímetros, el calorímetro diferencial de barrido es el más popular. Consiste en un aparato de análisis térmico que mide como las propiedades físicas de una muestra cambian, a lo largo de la temperatura y el tiempo. En otras palabras, el dispositivo es un instrumento de medida térmico que determina la temperatura y el flujo de calor asociado con las transiciones del material, en función del tiempo y la temperatura. Durante el cambio de temperatura, se mide la cantidad de calor, el cual es irradiado o absorbido por la muestra basándose en la diferencia de temperatura entre la muestra y un material de referencia.

Las medidas de adsorción calorimétrica se llevaron a cabo con un calorímetro Calvet C80 (Setaram). Antes de realizar las medidas, las muestras, tanto la que contenía el material a analizar como la de referencia, se sometieron a un pretratamiento, consistente en un calentamiento a 250°C durante 2 h a vacío ($1 \cdot 10^{-3}$ atm). Después de esto, las muestras fueron selladas. La evaluación del calor de adsorción se realizó introduciendo 3 g de cada reactivo (chalcona y 2-aminotiofenol) y el producto 1,5-benzotiacepina en una celda que contenía la cápsula sellada, con *MCM* – 41, *ITQ* – 2 o vacío, y midiendo la diferencia de calor desprendido entre la cápsula con material y la de referencia.

7.3. Reactividad catalítica

7.3.1. Cuantificación mediante cromatografía

Dado que los detectores de ionización producen una señal proporcional a la masa del producto deseado en la muestra analizada, y ésta se refleja en el área del pico cromatográfico, mediante el uso de las áreas corregidas con los factores de respuesta de cada especie es posible calcular la concentración de

cada componente en la mezcla.

$$n_i = \frac{A_i \cdot n_{Si}}{A_i \cdot R_i} \quad (7.10)$$

donde n_i = número de moles del componente i

A_i = área cromatográfica del componente i

n_{Si} = número de moles del patrón interno

A_{Si} = área cromatográfica del patrón interno

R_i = factor de respuesta relativo del componente i De esta manera, una vez conocidos los moles iniciales del sustrato ($n_{r,0}$) y los moles de sustrato a un tiempo t ($n_{r,t}$), la conversión del sustrato a un tiempo determinado se calcula como:

$$Conv_t(\%) = \frac{n_{r,0} - n_{r,t}}{n_{r,0}} \cdot 100 \quad (7.11)$$

La selectividad a los productos de reacción a un tiempo dado $Selec_{i,t}$ se define como:

$$Selec_{i,t}(\%) = \frac{n_{sit}}{n_{r,0} - n_{r,t}} \cdot 100 \quad (7.12)$$

donde n_{sit} es el número de moles de un determinado producto a un tiempo t .

7.3.2. Actividad catalítica

Es importante definir la actividad catalítica puesto que, se ha hecho referencia a ella, y así entender lo que significa adquiriendo una mejor visión del fenómeno de la catálisis. En líneas generales, la actividad catalítica es el parámetro clave en el diseño, selección y la optimización del sistema catalítico final.

Un parámetro muy utilizado para cuantificar la actividad de un catalizador, que es una adaptación de la velocidad por unidad de superficie, es la frecuencia de Turnover, turnover frequency, designada como *TOF*, y que representa el número de veces que la reacción catalítica global en cuestión, tiene lugar por centro catalítico activo, y por unidad de tiempo para unas condiciones de reacción fijas (temperatura, presión o concentración, relación de reactantes, extensión de reacción).

El *TOF* para un intervalo de tiempo suficientemente pequeño, representa la actividad inicial del catalizador y puede expresarse como:

$$TOF = \frac{r_0}{n_M} \quad (7.13)$$

donde r_0 es la velocidad inicial de la reacción y n_M los moles del metal que contiene el catalizador utilizado.

El *TOF* es una velocidad, no un cociente de velocidad, por lo que es necesario especificar todas las condiciones predominantes de la reacción catalítica estudiada. A pesar de las dificultades que pueden entrañar el determinar el número de centros activos en algunos catalizadores heterogéneos, el uso del *TOF* como una medida de la actividad catalítica es bastante rigurosa y muy sensata, fundamentalmente en el caso de sistemas catalíticos como zeolitas, enzimas, etc, e incluso con catalizadores metálicos soportados finamente dispersos.

En esta línea, otro modo de cuantificar la actividad de un catalizador es el número de Turnover, *TON*, definido como número total de moléculas convertidas por el centro activo catalítico.

7.3.3. Procedimientos generales

Los estudios cinéticos y curvas de reacción completas para las reacciones realizadas se llevaron a cabo en un reactor de vidrio reforzado construido en el Instituto de Tecnología Química (reactor ITQ-VCP). El reactor ITQ-VCP consiste en un vial cónico de vidrio reforzado con un sistema preparado para la introducción de gas (presurización) o la extracción de muestras líquidas durante los experimentos. La presión en el interior del vial se mide con un manómetro acoplado. El reactor puede ser calentado y agitado fácilmente (agitación magnética) en un baño de silicona acoplado a una placa de agitación/calefacción. El cuerpo del reactor está preparado para trabajar hasta 15 bares. La tapa del mismo permite la entrada de la toma de gas/líquido y del manómetro por medio de unos pequeños orificios sellados con un septum. Para mezclar perfectamente el contenido del autoclave se utiliza un agitador magnético triangular con funda de teflón. El sistema para la extrac-

ción/introducción de gases o líquidos en el interior del reactor consiste en una aguja conectada a una válvula de apertura. A través de dicha válvula es posible acoplar una jeringa de gases convencional (con válvula propia), que puede utilizarse para extraer alícuotas durante las reacciones.

Bibliografía

- [1] W. H. Bragg, W. L. Bragg, *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **88**(605), 428 (1913).
- [2] F. Thibault-Starzyk, F. Maug, in M. Che, J. C. Vdrine (eds.), *Characterization of Solid Materials and Heterogeneous Catalysts*, pp. 1–48. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2012).
- [3] A. M. Bradshaw, *Surface Science* **158**(13), 624 (1985).
- [4] P. Gill, T. T. Moghadam, B. Ranjbar, *J Biomol Tech* **21**(4), 167 (2010).

Capítulo 8

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente Tesis se pueden extraer las siguientes conclusiones generales:

- Se ha llevado a cabo la síntesis de 2'-aminochalconas a través de un proceso multietapa que implica como primera etapa la condensación de Claisen-Schmidt entre o-nitroacetofenona y benzaldehído, y como segunda etapa la reducción selectiva de 2'-nitrochalcona a 2'-aminochalcona. El estudio de la primera etapa ha mostrado que, el catalizador óptimo para la condensación resultó ser un óxido de magnesio de elevada área superficial. El estudio de la etapa de reducción, muestra que los catalizadores basados en metales como *Pd*, *Pt* y *Au* soportados sobre *MgO* no proporcionan buenos resultados en cuanto a selectividad. La mejor actividad y selectividad para esta etapa de hidrogenación se obtiene con un catalizador de *Pt* soportado sobre *TiO₂* con las caras (111) y (110) del *Pt* decoradas con *TiO₂*. La reacción multietapa para la obtención de 2'-aminochalcona a partir de o-nitroacetofenona y benzaldehído se ha llevado a cabo utilizando una mezcla física de *MgO/Pt – TiO₂*, proporcionando excelentes rendimientos. Este método se ha utilizado para la síntesis de una variedad de 2'-aminochalconas sustituidas con buenos resultados. Además se ha demostrado que los catalizadores pueden ser reutilizados en varios ciclos consecutivos sin apreciable pérdida de actividad. Los resultados obtenidos empleando catalizadores heterogéneos

mejoran considerablemente los encontrados en la bibliografía mediante métodos convencionales.

- Una vez obtenidas 2'-aminochalconas se realizó el estudio de su ciclación para la obtención de 2-fenil-2,3-dihidro-4(1H)-quinolinonas, a través de una reacción de tipo aza-Michael intramolecular. Se evaluó la actividad de varias zeolitas, tanto mono- como tridireccionales de poro grande, resultando ser poco adecuadas por su rápida desactivación por problemas difusionales. La zeolita deslaminada *ITQ - 2* con mayor accesibilidad a los centros activos que las zeolitas tridireccionales mejora los resultados alcanzados, aunque también se observa una rápida desactivación del catalizador debida a la fuerte adsorción de material orgánico sobre su superficie. Finalmente se ha mostrado que el aluminosilicato mesoporoso *MCM - 41* de relación Si/Al 15 combina las propiedades óptimas en cuanto a tamaño de poro y acidez que permiten obtener las quinolinonas con rendimientos elevados. El catalizador *MCM - 41* puede aplicarse a la síntesis de varias dihidroquinolinonas sustituidas con éxito y puede ser reusado en cinco ciclos consecutivos sin pérdida de actividad. Por último, se ha llevado a cabo un proceso multietapa de obtención de dihidroquinolinona a partir de 2'-nitrochalcona mediante la utilización de un catalizador bifuncional que combina centros metálicos y ácidos constituido por una mezcla física de $Pt - TiO_2$ y *MCM - 41*.
- En la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas por ciclocondensación de chalconas con tiofenoles utilizando zeolitas y materiales mesoporosos como catalizadores ácidos se ha mostrado que las zeolitas mono- y tridireccionales no son adecuadas ya que presentan problemas difusionales que conducen a la rápida desactivación del catalizador, mientras que con el material mesoporoso *MCM - 41* con una relación $Si/Al = 12$, el cual combina una acidez débil con un gran diámetro de poro ha resultado ser el catalizador óptimo en cuanto a conversión y selectividad para esta transformación. La temperatura juega un papel clave en cuanto a la desactivación del material por la adsorción de los productos, por esto la temperatura elegida fue de 110°C. El catalizador puede ser reutilizado hasta en cuatro ciclos consecutivos sin pérdida de actividad significa-

tiva. Del estudio mecanístico de la reacción se concluye que este tiene lugar a través de un intermedio tipo imina formado a través del ataque nucleofílico del grupo amino del 2-aminotiofenol al carbonilo de la chalcona. El proceso se ha podido aplicar a la síntesis de diferentes 1,5-benzotiacepinas sustituidas con excelentes resultados. Por último, se ha diseñado un proceso multietapa para la síntesis de 1,5-benzotiacepinas a partir de la condensación entre benzaldehído y acetofenona utilizando una hidrotalcita rehidratada como catalizador básico seguida de la ciclocondensación del producto formado con 2-aminotiofenol en presencia de *MCM* – 41. Este proceso multietapa se realizó tanto en un reactor discontinuo como en un reactor de lecho fijo, obteniéndose excelentes rendimientos de 1,5-benzotiacepinas.

- Por último, se han obtenido 2,1-benzoisoxazoles mediante la heterociclación reductiva de 2-nitroarilbencenos utilizando nanopartículas de *Pt* e hidrógeno como reductor verde. De la evaluación de los diferentes soportes empleados (*C*, Al_2O_3 , TiO_2 y *MgO*) se ha mostrado como el óxido de magnesio es el óptimo. La reacción estudiada es sensible a la arquitectura de la nanopartículas de *Pt*, alcanzándose el máximo rendimiento para un tamaño de partícula de 1.1 nm o un porcentaje de metal del 0.1%, donde los centros de baja coordinación son más selectivos. El uso de otros metales (*Pd* y *Au*) no muestra mejora alguna respecto al *Pt*. El aumento de la temperatura ($>50^\circ C$) provoca una disminución importante de la selectividad. Se han podido sintetizar una variedad de 2,1-benzoisoxazoles, y además el catalizador resulta ser reutilizable en ciclos consecutivos de reacción.

Capítulo 9

Anexo

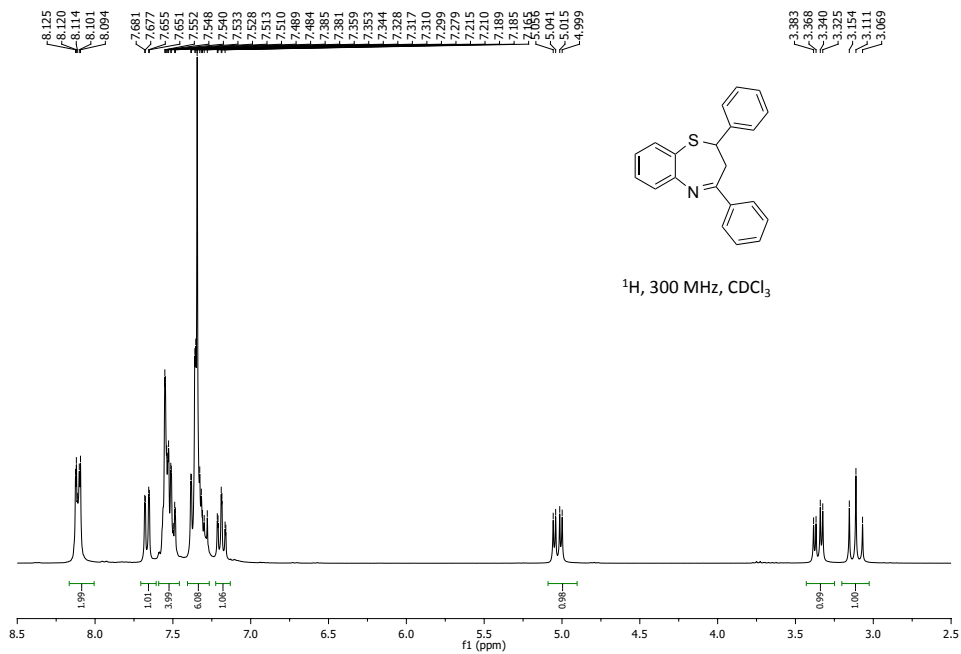


Figura 9.1: RMN- ^1H 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina.

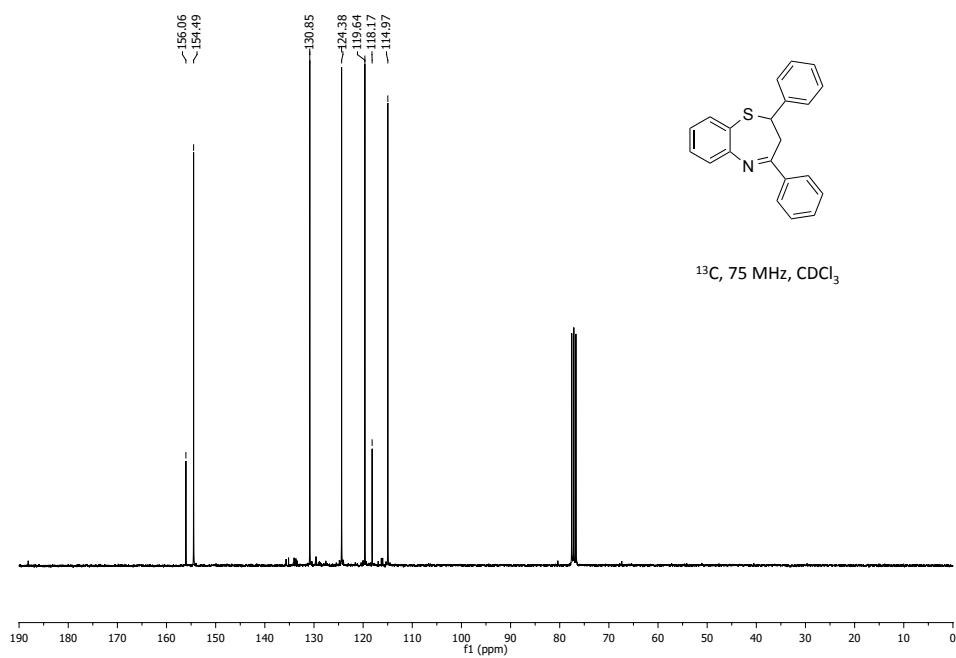


Figura 9.2: RMN- ^{13}C 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina.

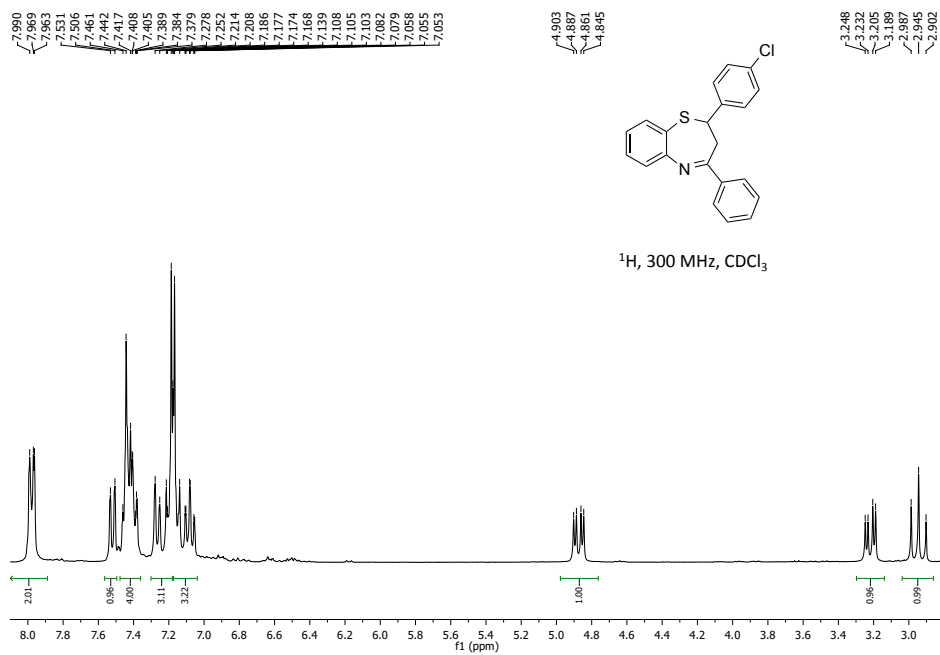


Figura 9.3: RMN- ^1H 2-(4-clorofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina.

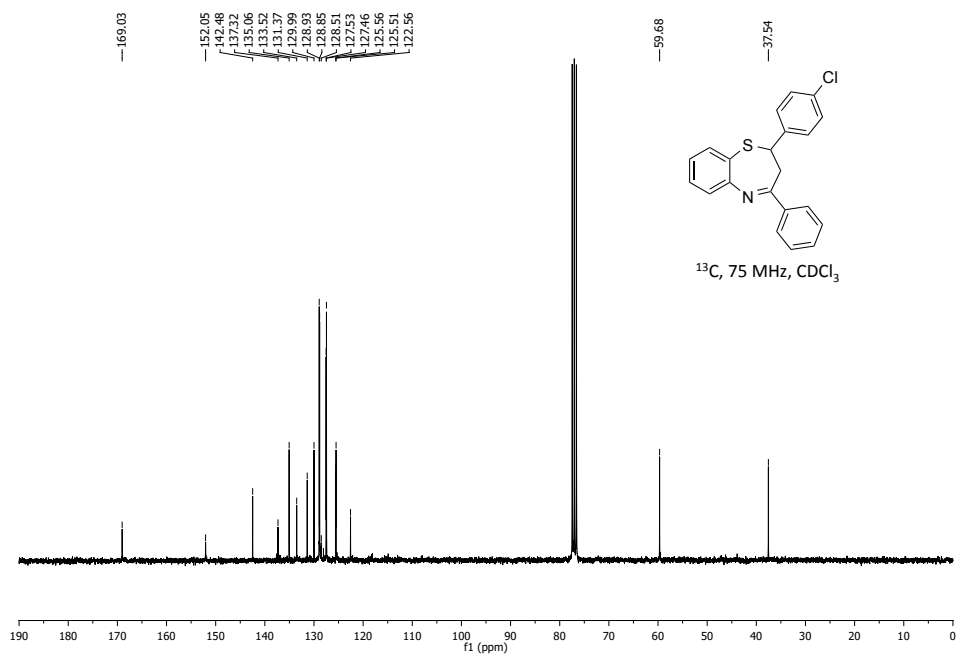


Figura 9.4: RMN- ^{13}C 2-(4-clorofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina.

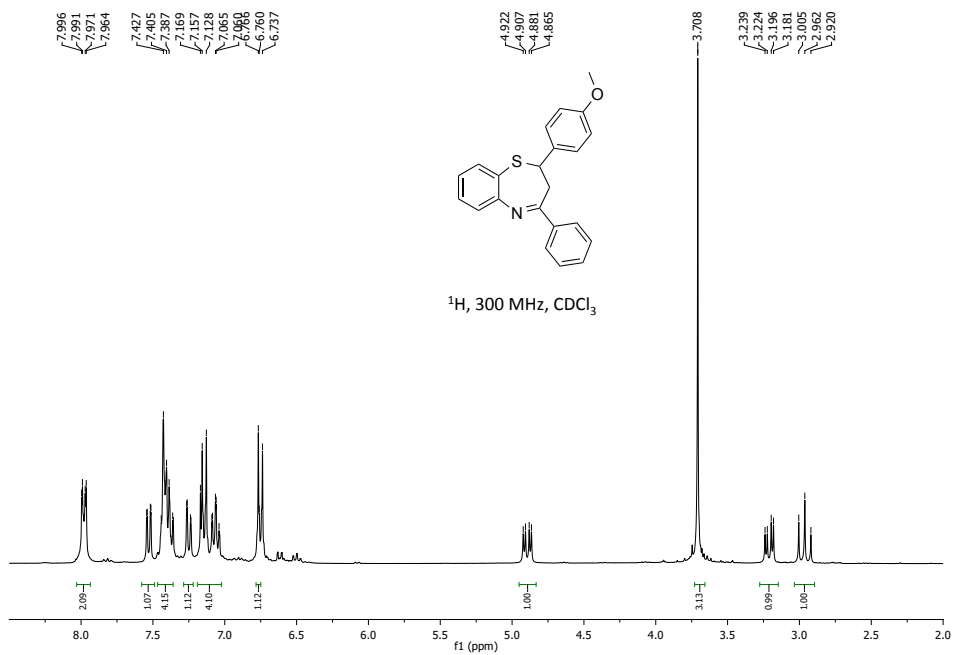


Figura 9.5: RMN- ^1H 2-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina

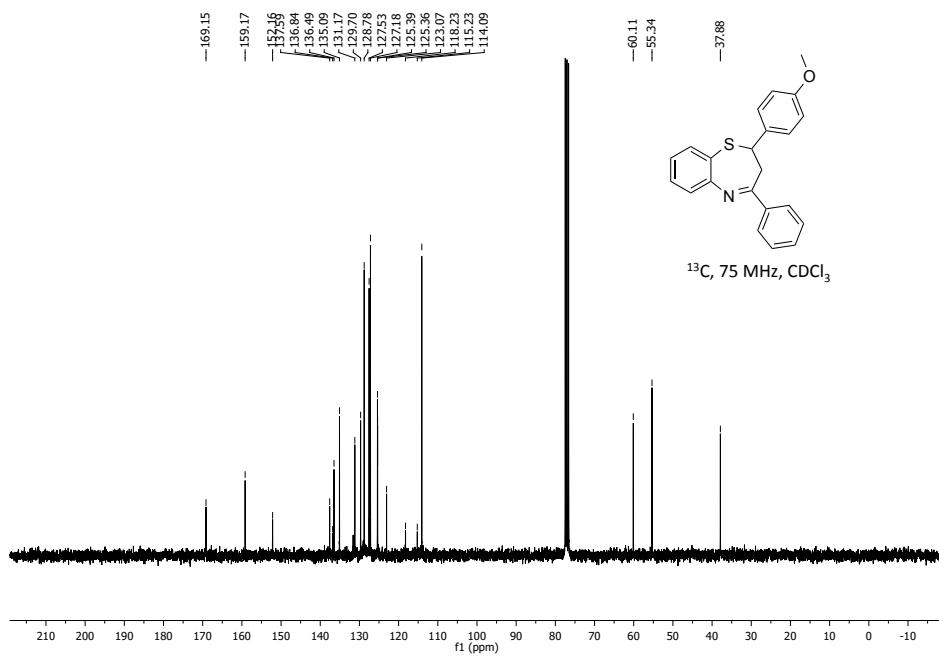


Figura 9.6: RMN- ^{13}C 2-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiacepina

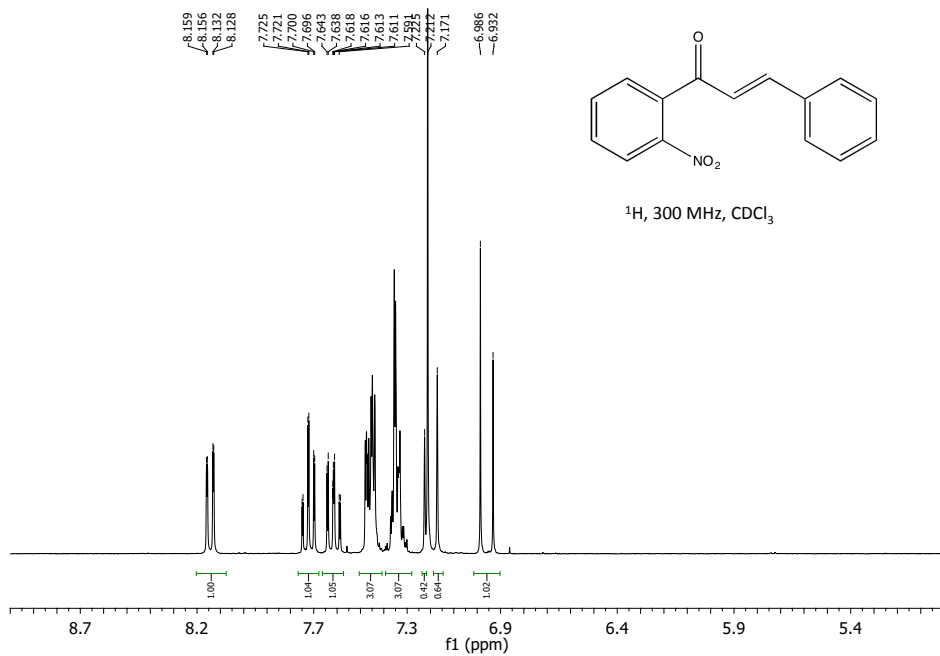


Figura 9.7: RMN- ^1H trans-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

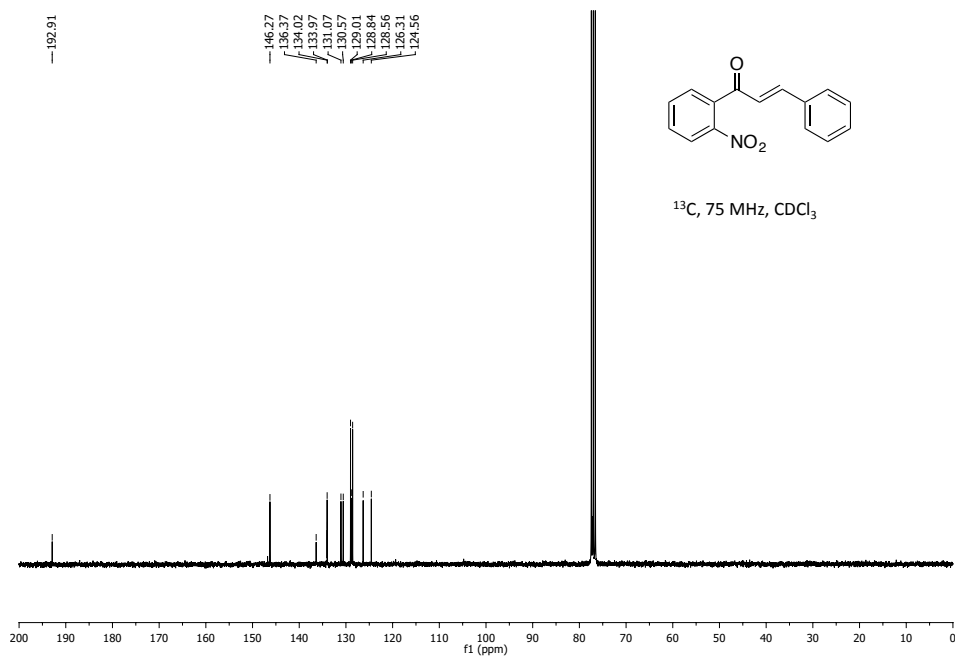


Figura 9.8: RMN- ^{13}C trans-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

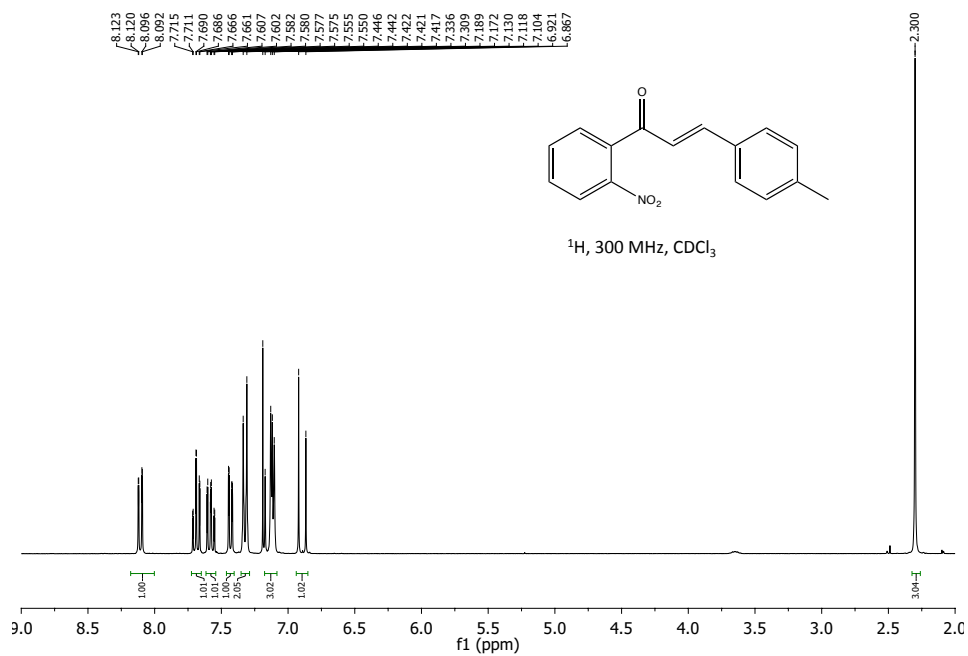


Figura 9.9: RMN- ^1H trans-1-(2-nitrofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.

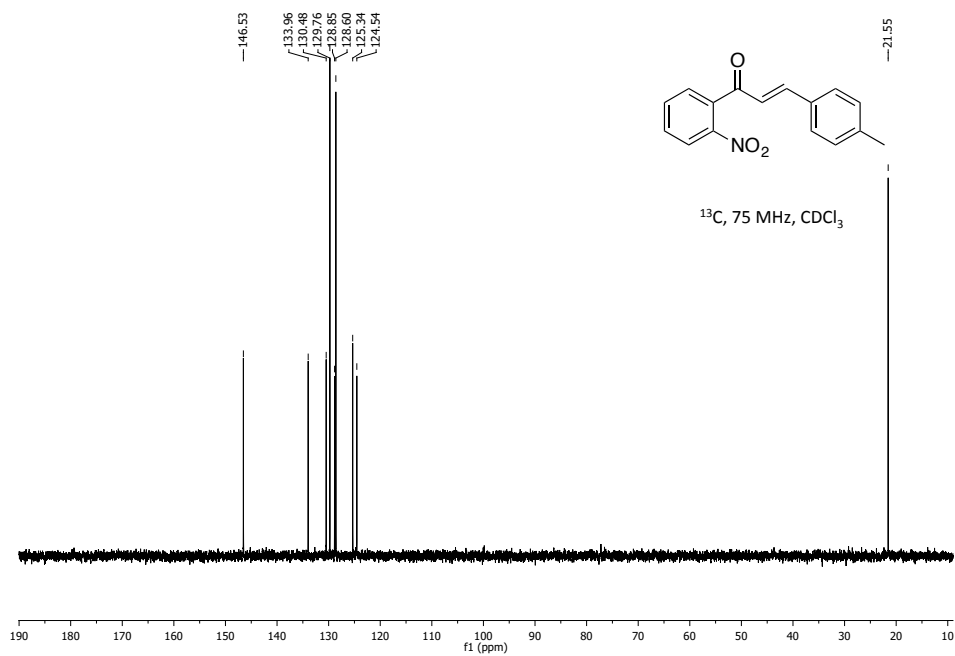


Figura 9.10: RMN- ^{13}C trans-1-(2-nitrofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.

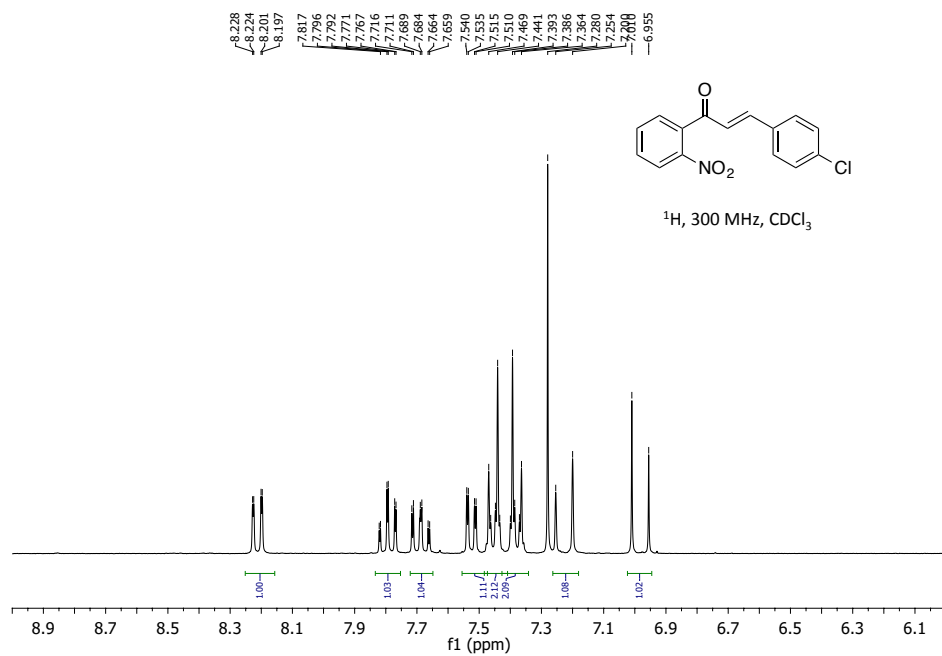


Figura 9.11: RMN- ^1H trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

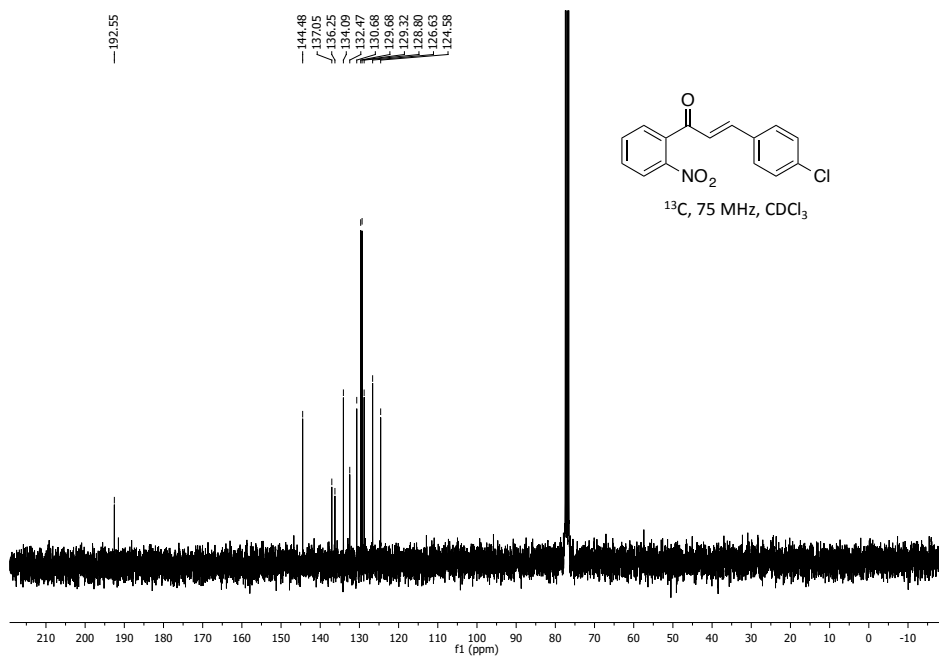


Figura 9.12: RMN- ^{13}C trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

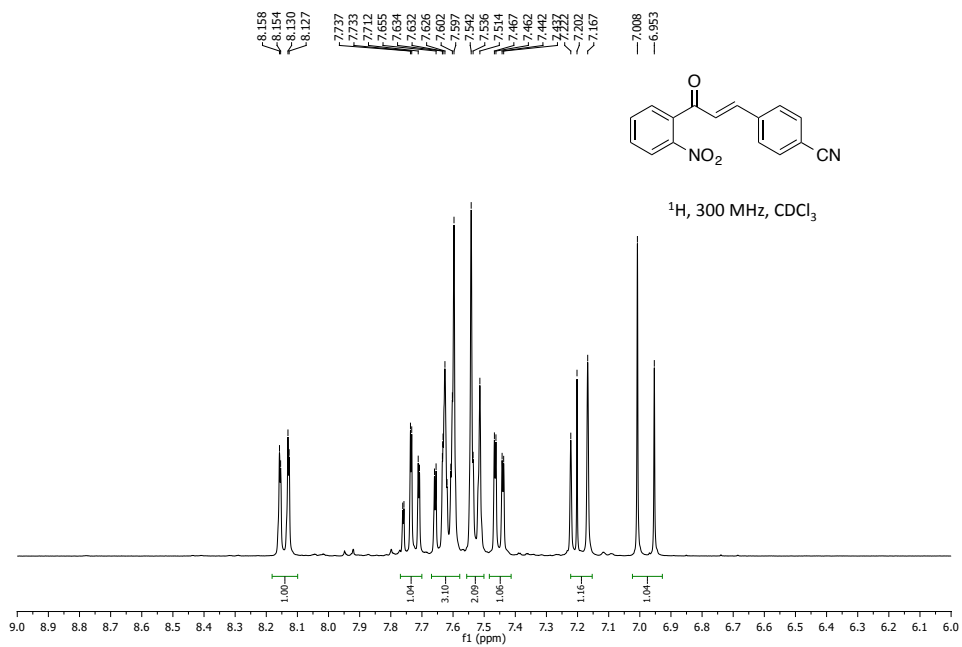


Figura 9.13: RMN- ^1H trans-4-(3-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.

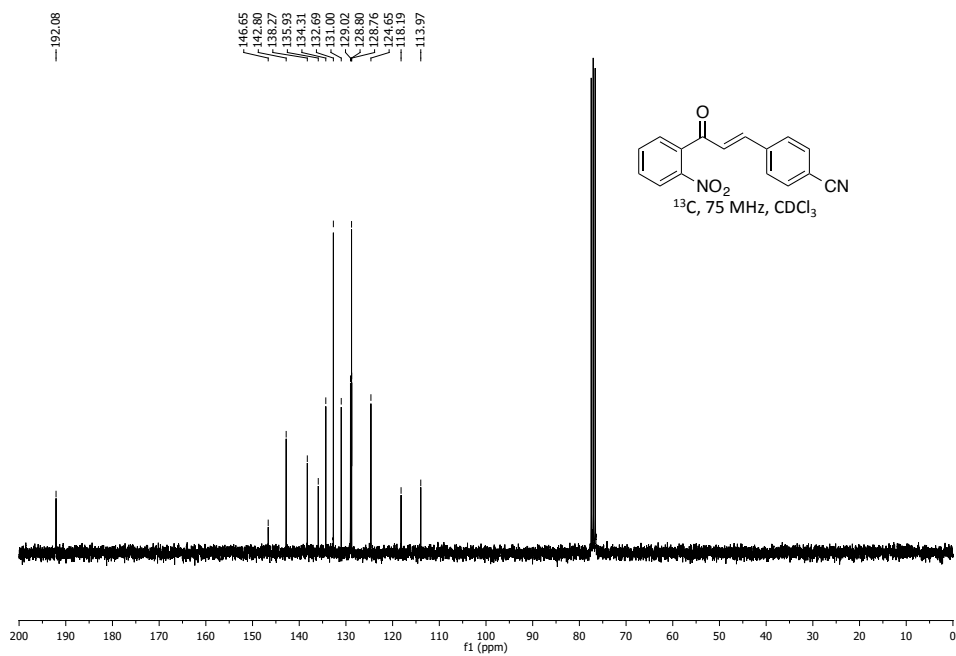


Figura 9.14: RMN- ^{13}C trans-4-(3-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzotrilo.

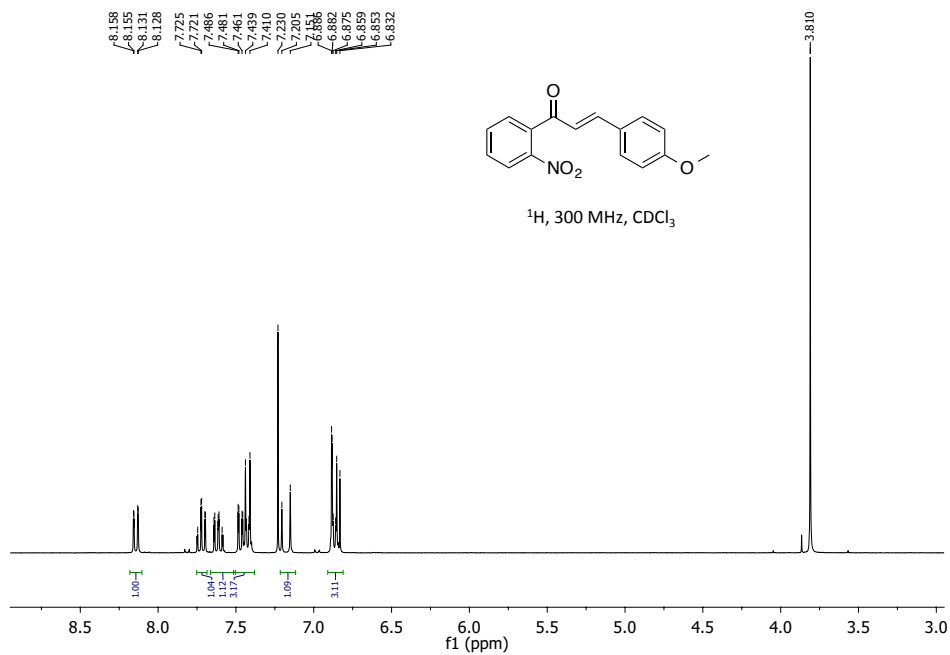


Figura 9.15: RMN- ^1H trans-3-(4-metoxifenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

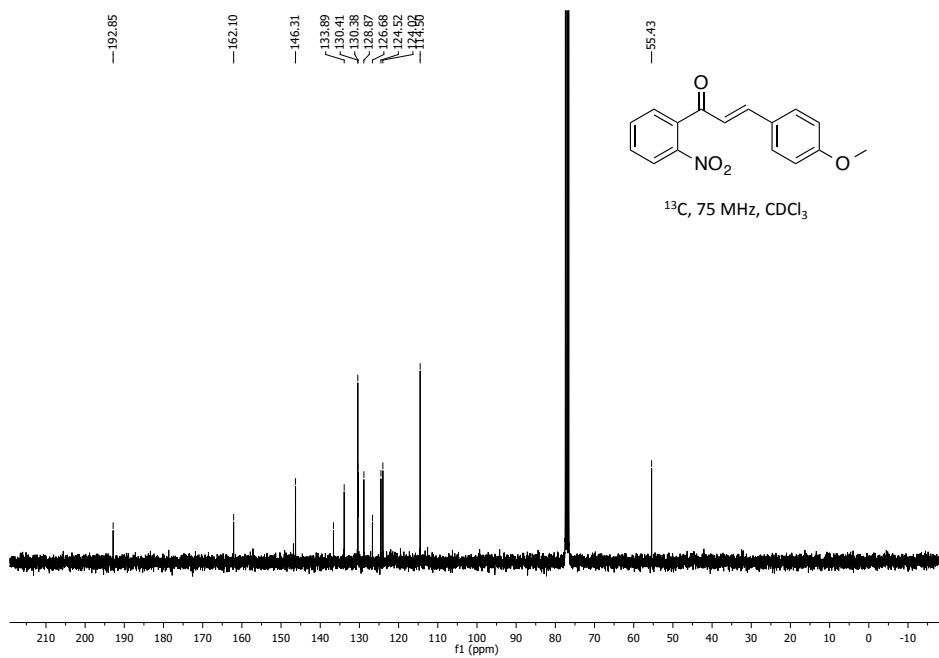


Figura 9.16: RMN- ^{13}C trans-3-(4-metoxifenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

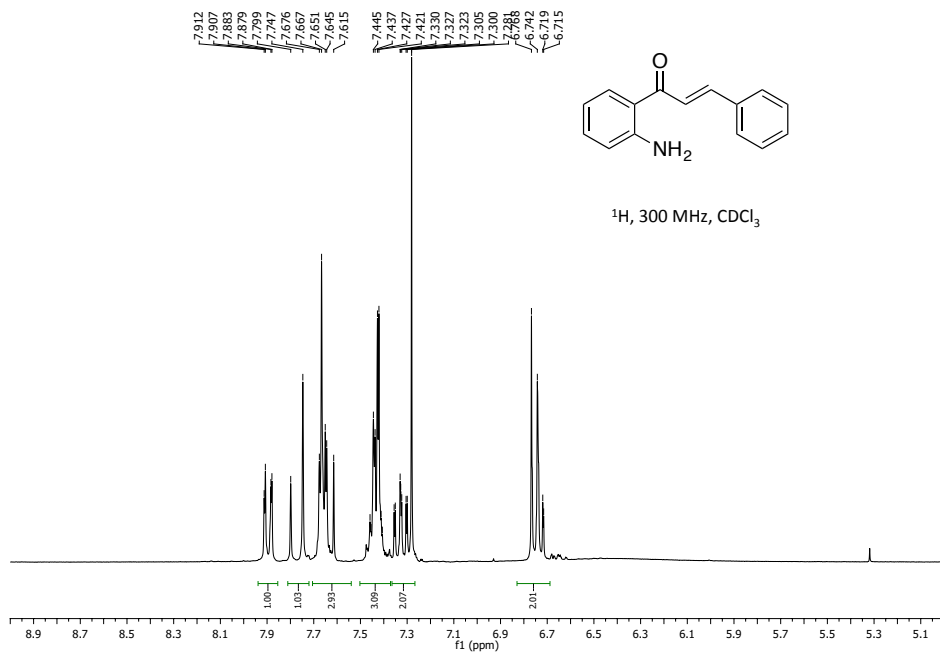


Figura 9.17: RMN- ^1H trans-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

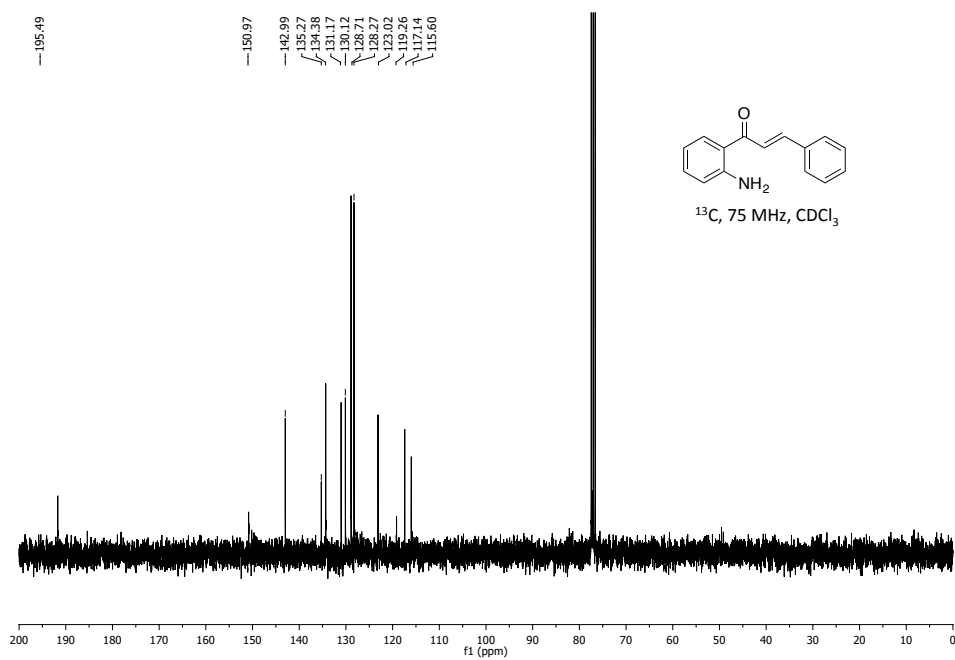


Figura 9.18: RMN- ^{13}C trans-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

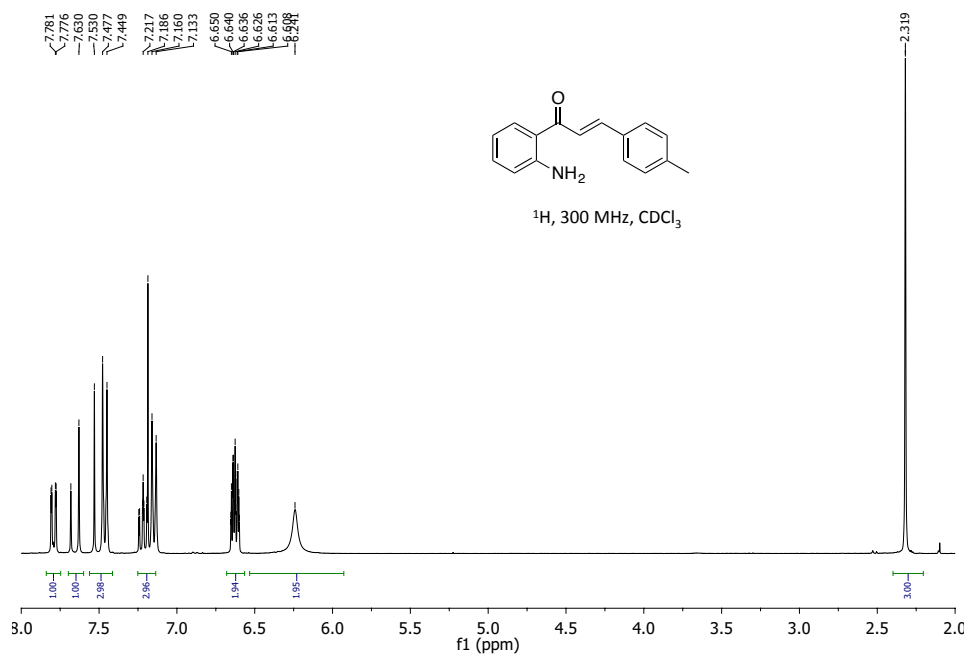


Figura 9.19: RMN- ^1H trans-1-(2-aminofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.

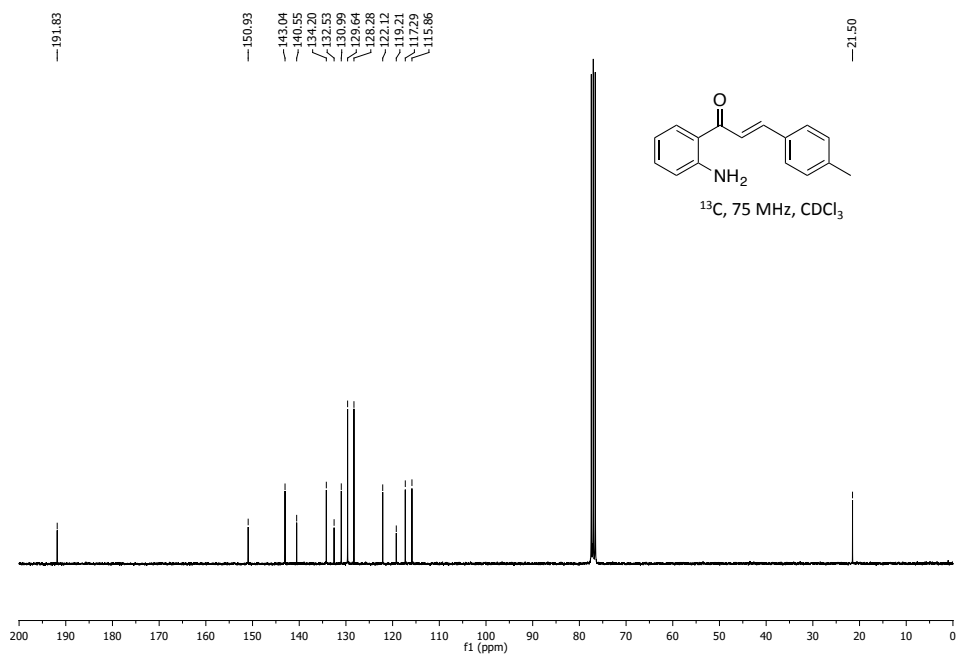


Figura 9.20: RMN- ^{13}C trans-1-(2-aminofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.

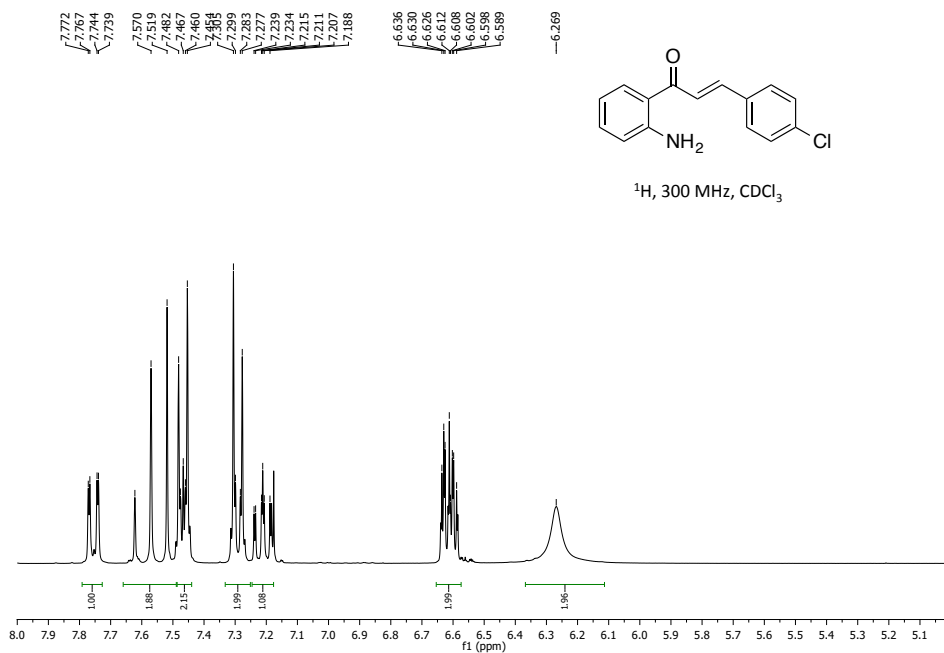


Figura 9.21: RMN- ^1H trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.

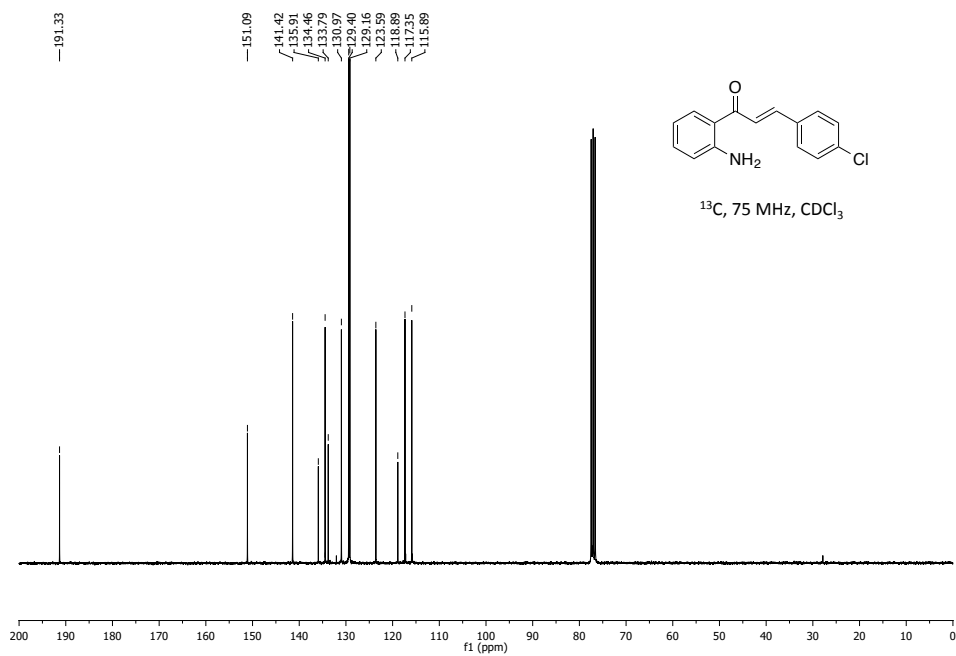


Figura 9.22: RMN- ^{13}C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.

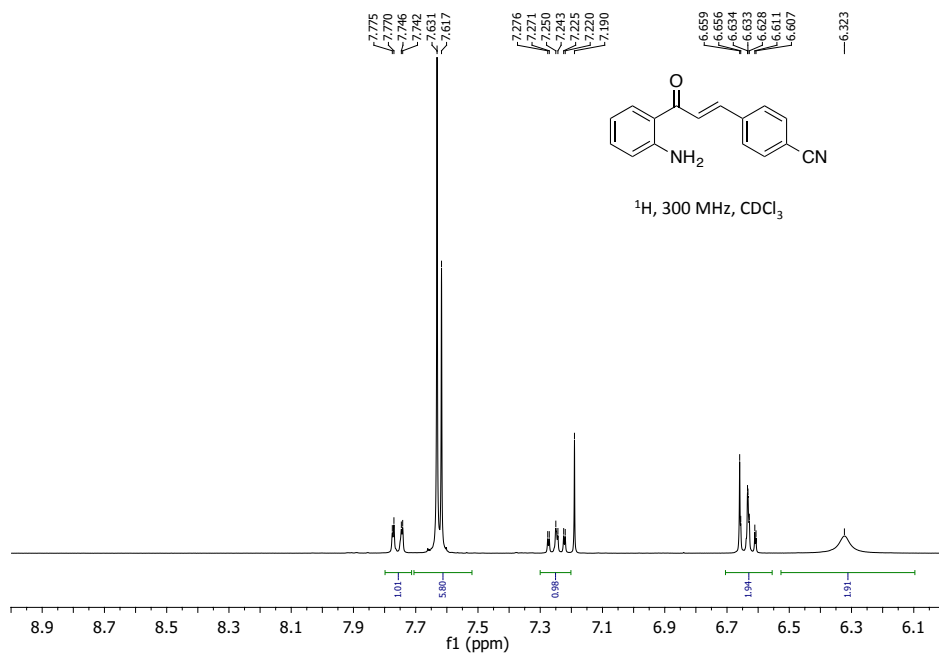


Figura 9.23: RMN- ^1H trans-4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.

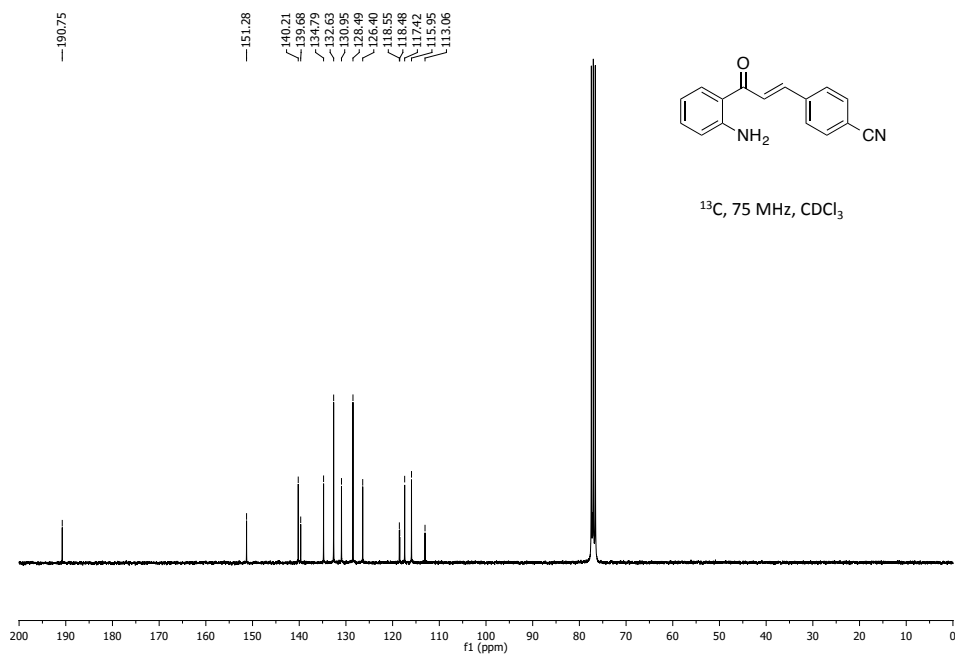


Figura 9.24: RMN- ^{13}C trans-4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.

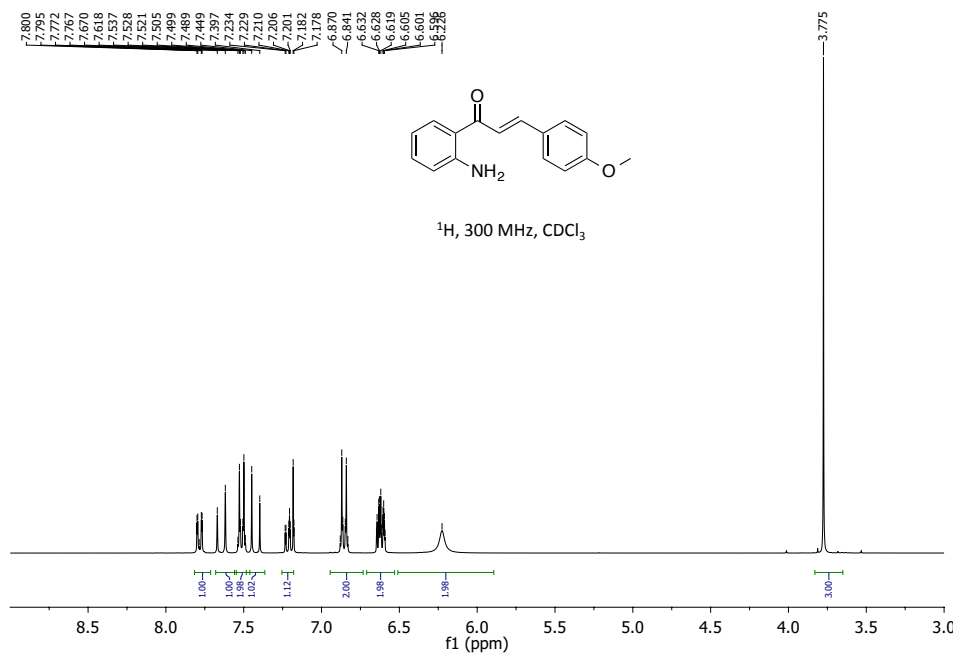


Figura 9.25: RMN- ^1H trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

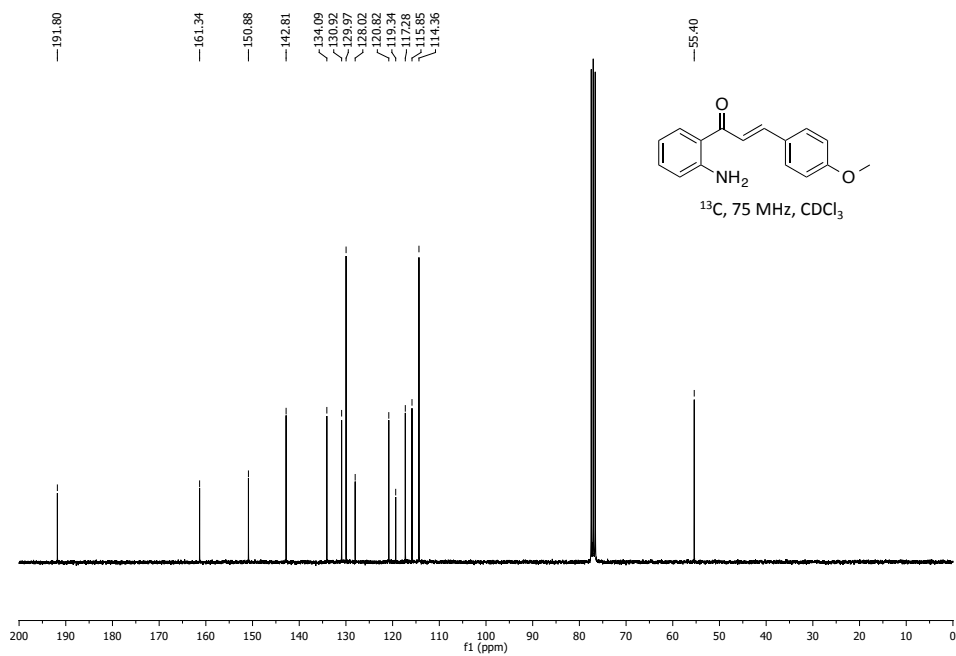


Figura 9.26: RMN- ^{13}C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

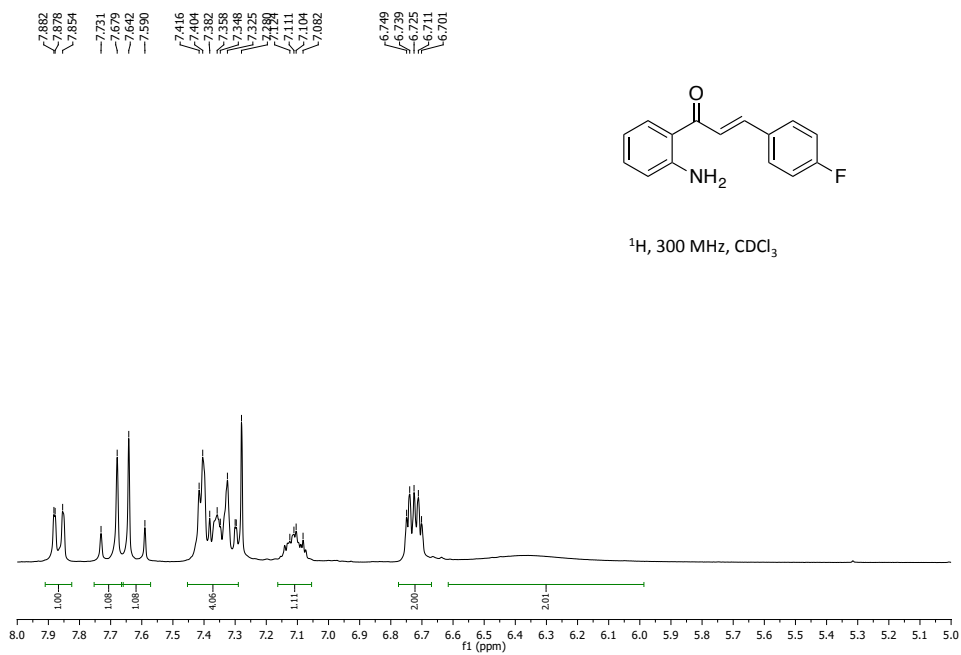


Figura 9.27: RMN- ^1H *trans*-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.

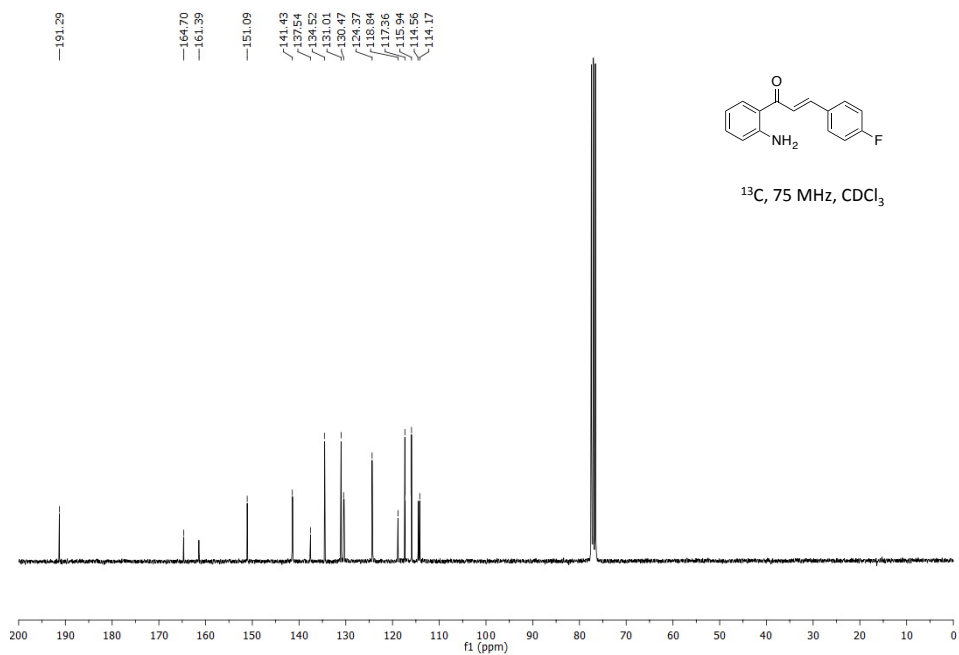


Figura 9.28: RMN- ^{13}C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.

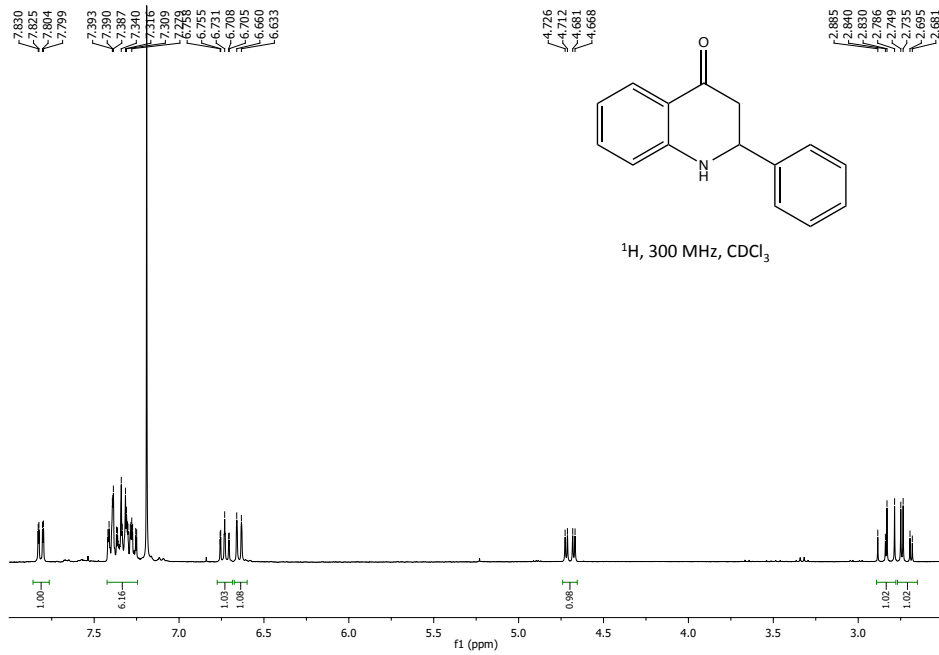


Figura 9.29: RMN- ^1H 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

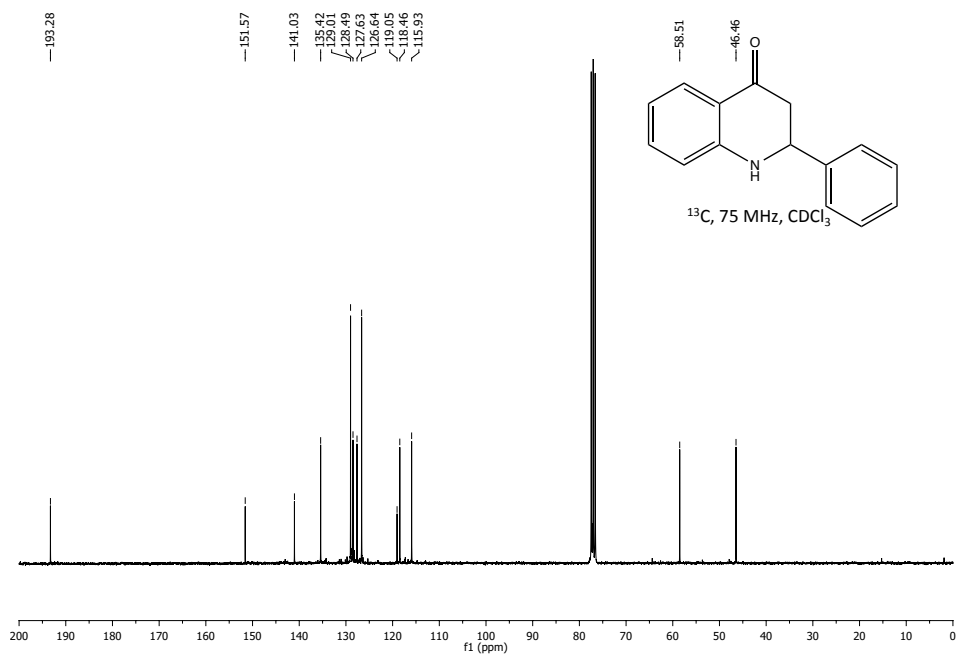


Figura 9.30: RMN- ^{13}C 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

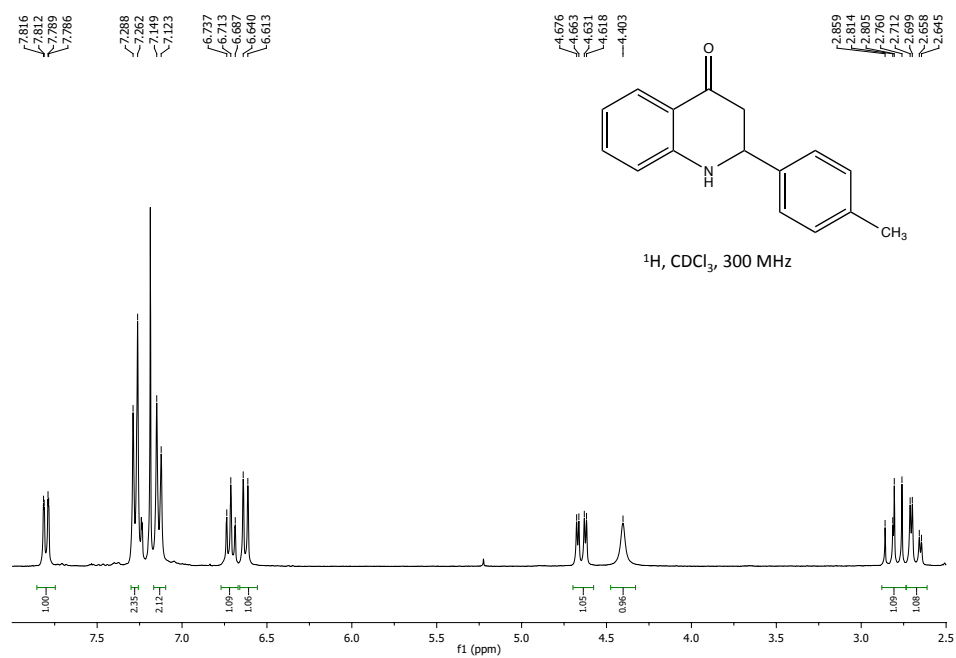


Figura 9.31: RMN- ^1H 2-(p-toluil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

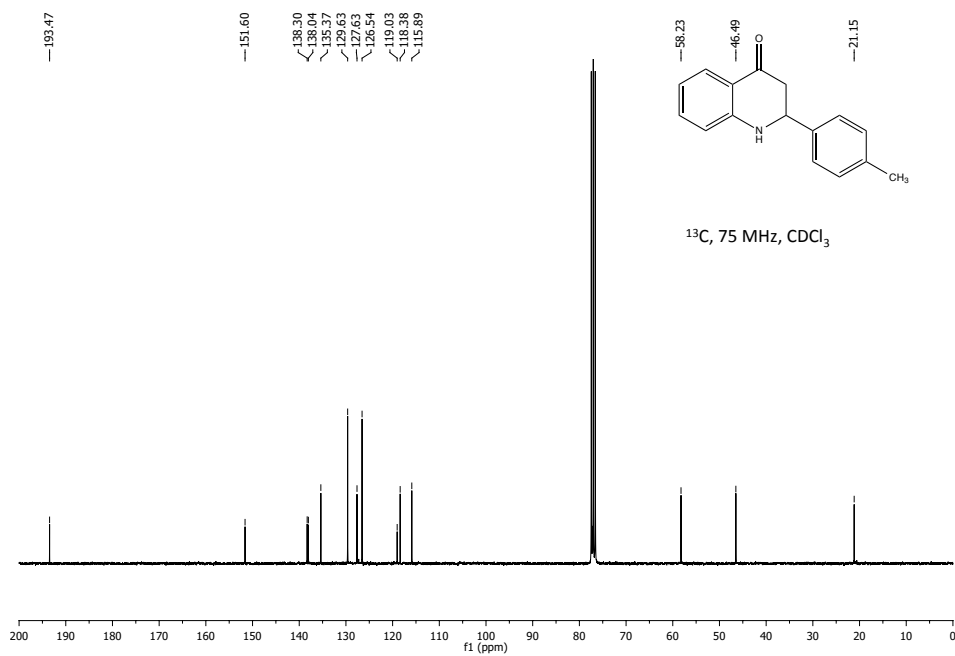


Figura 9.32: RMN- ^{13}C 2-(p-toluid)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

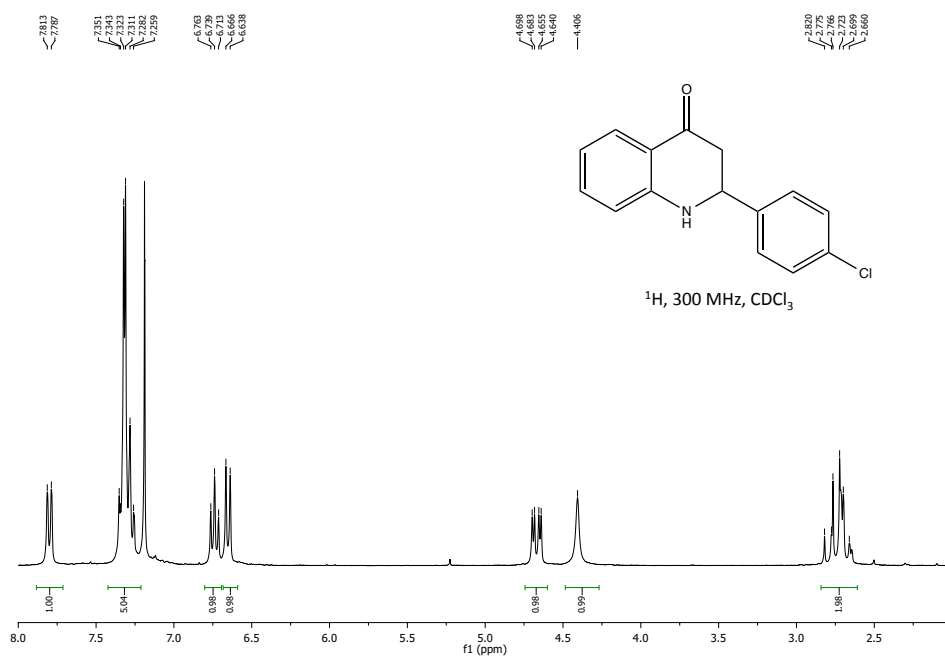


Figura 9.33: RMN- ^1H 2-(4-clorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

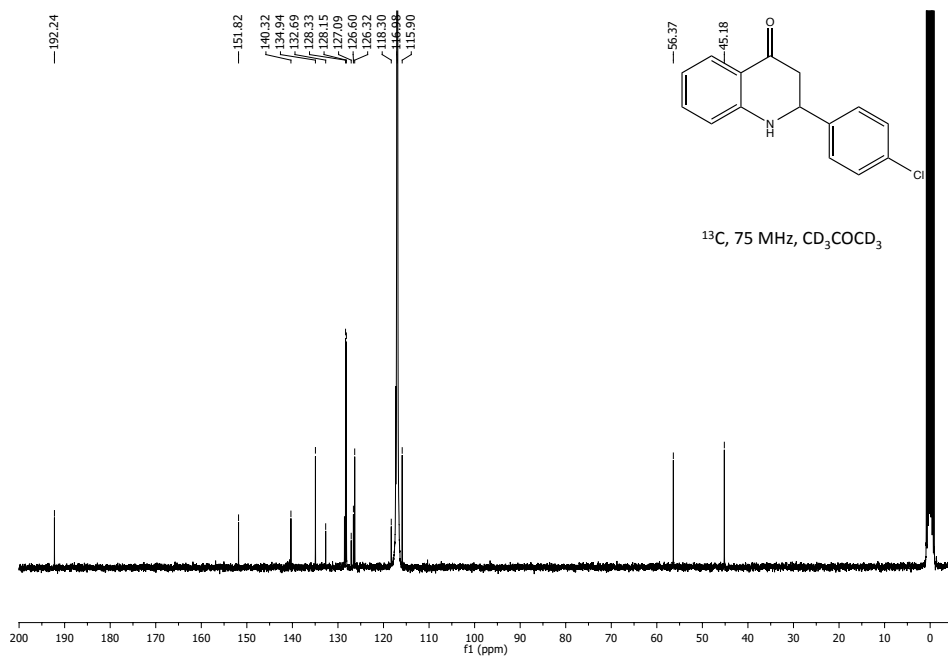


Figura 9.34: RMN- ^{13}C 2-(4-clorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

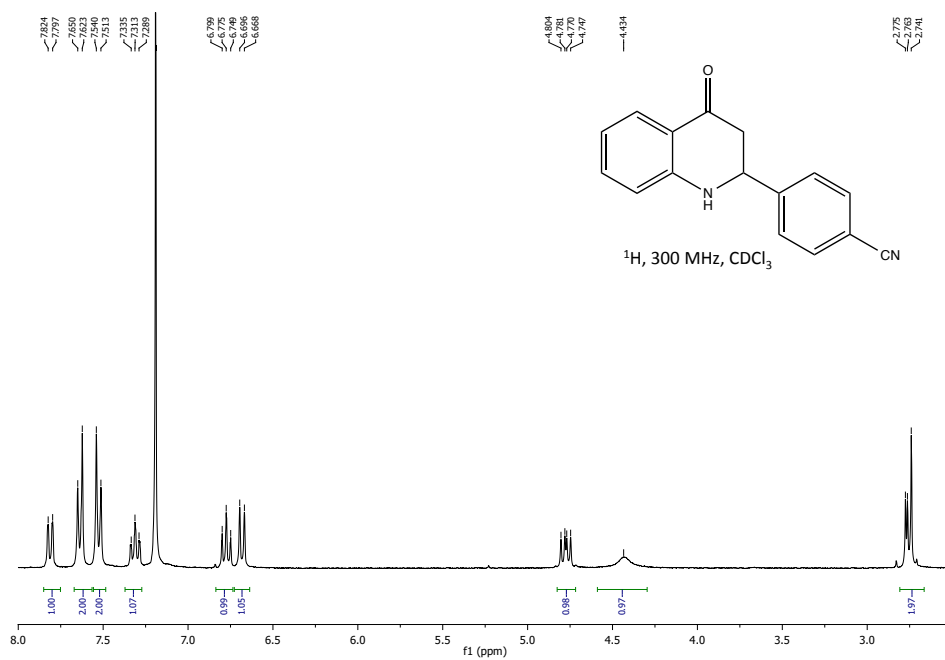


Figura 9.35: RMN- ^1H 4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.

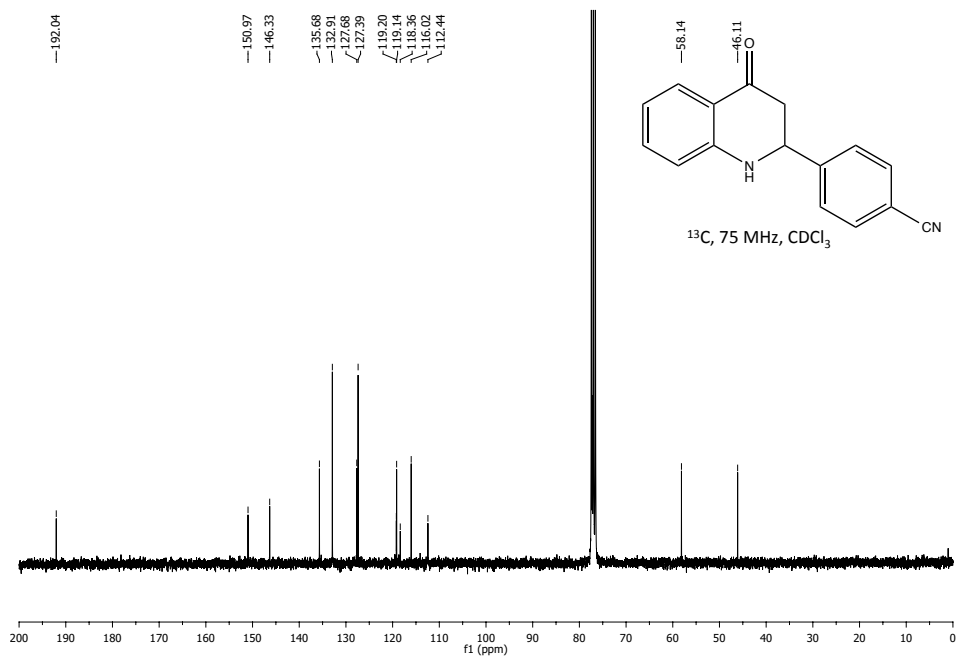


Figura 9.36: RMN- ^{13}C 4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.

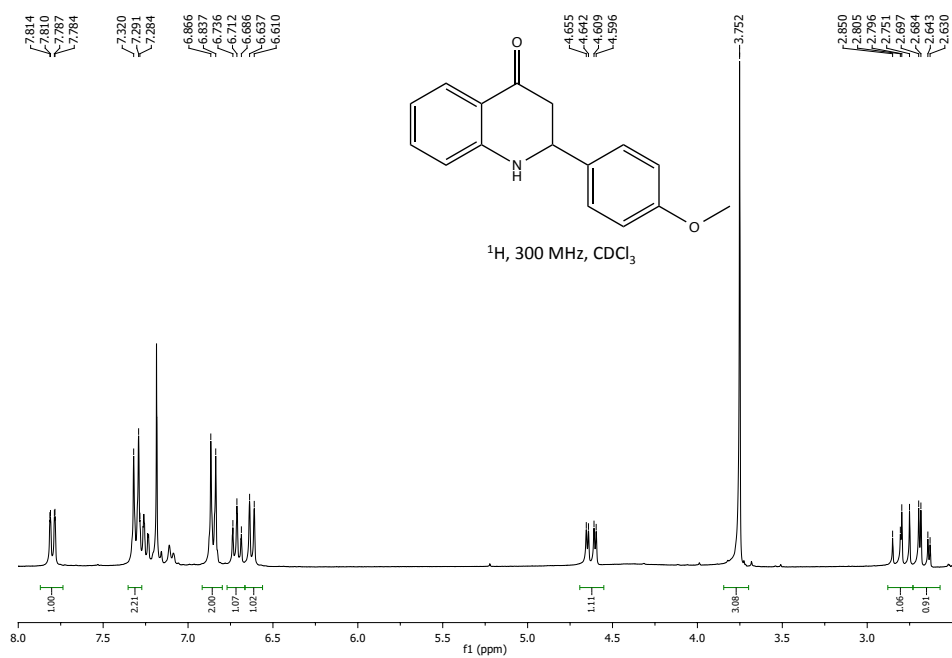


Figura 9.37: RMN- ^1H 2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

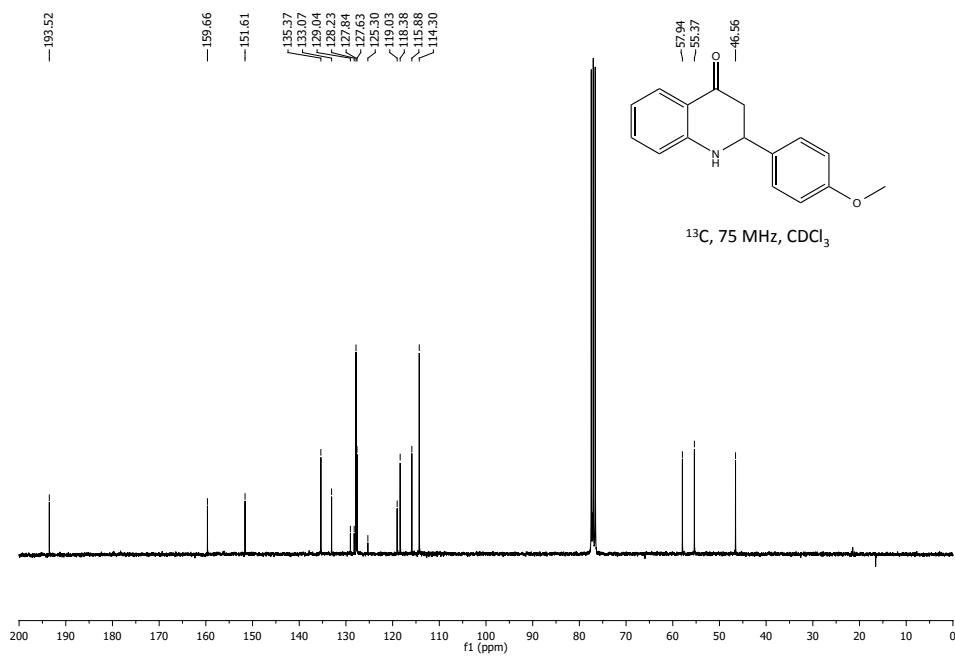


Figura 9.38: RMN- ^{13}C 2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

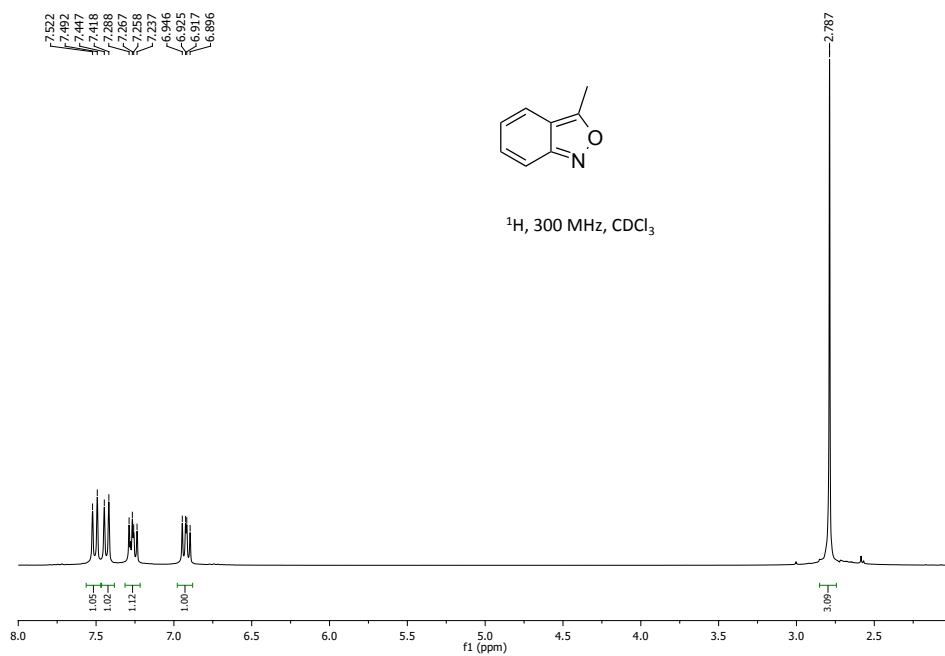


Figura 9.39: RMN- ^1H 3-metilbenzoxazol.

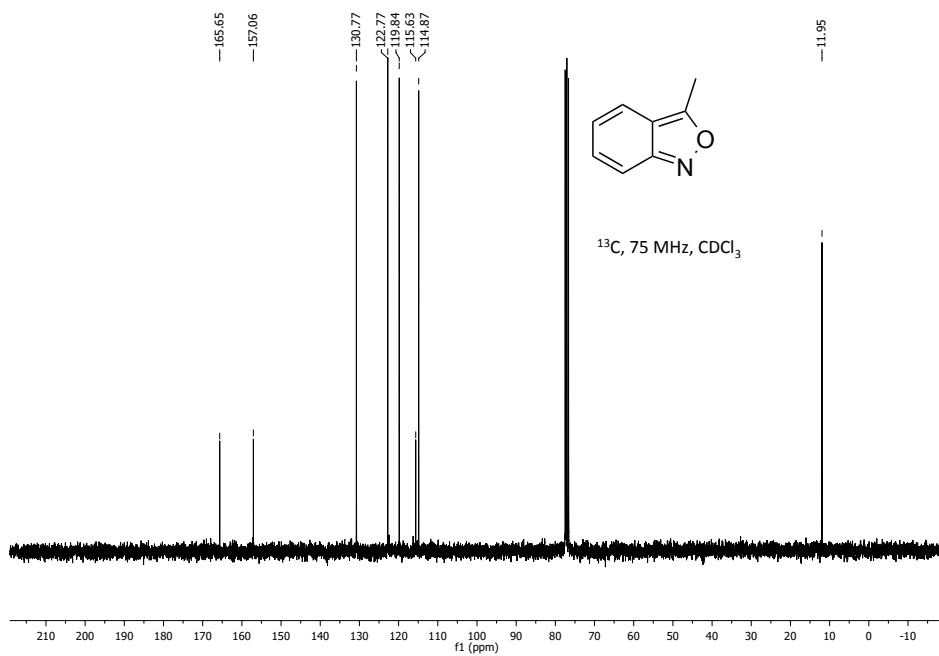


Figura 9.40: RMN- ^{13}C 3-metilbenzoxazol.

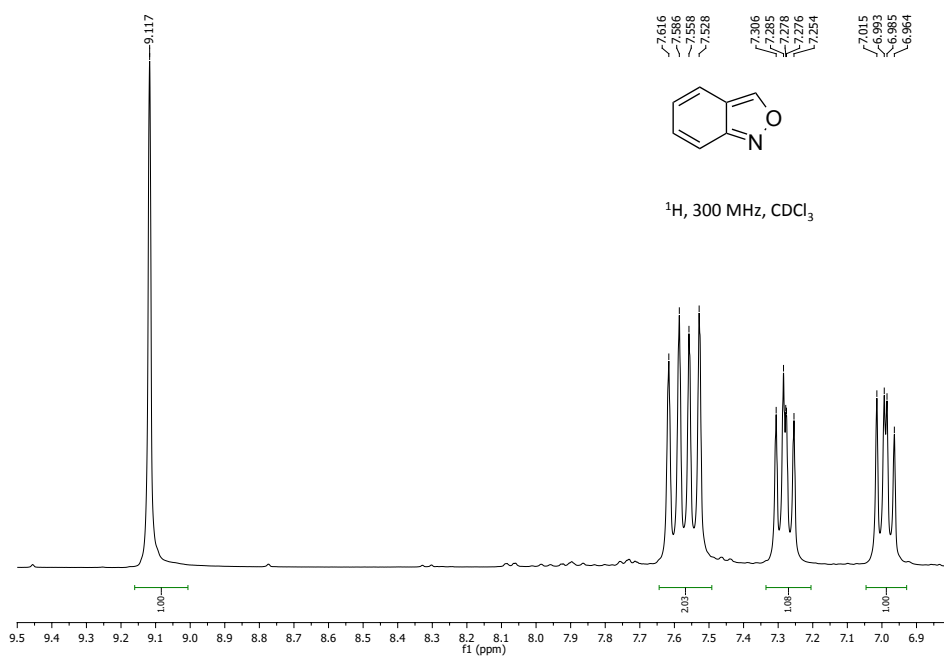


Figura 9.41: RMN- ^1H 2,1-Benzoisoxazol.

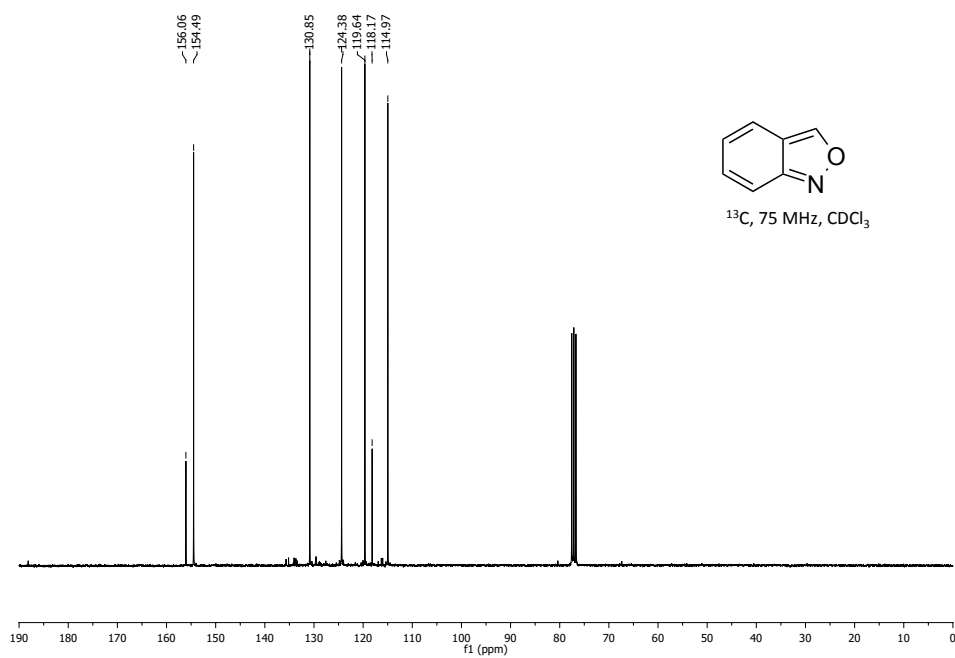


Figura 9.42: RMN- ^{13}C 2,1-Benzoisoxazol.

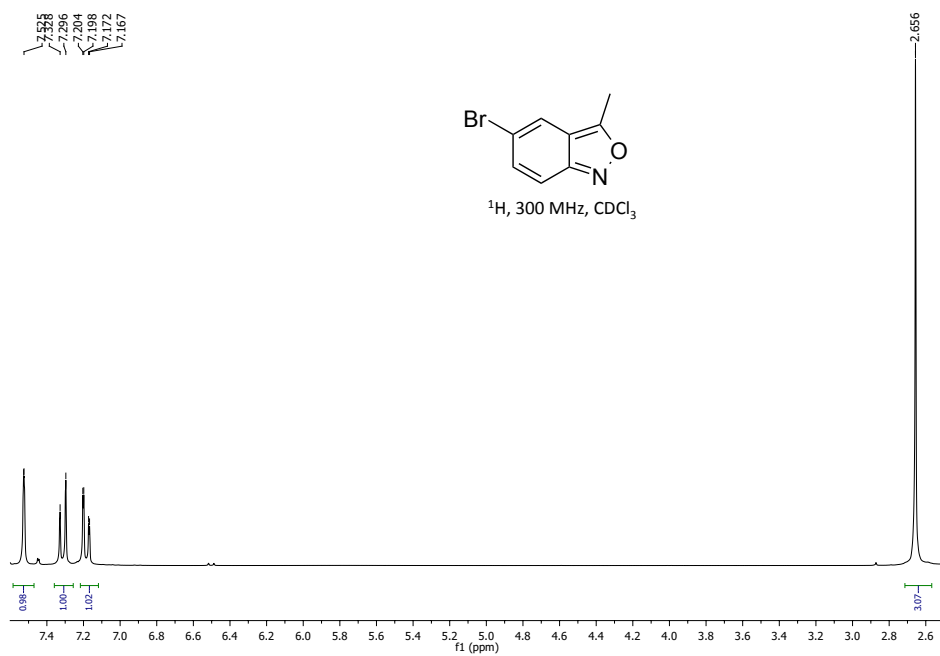


Figura 9.43: RMN- ^1H 5-bromo-3-metil-2,1-benzisoxazol.

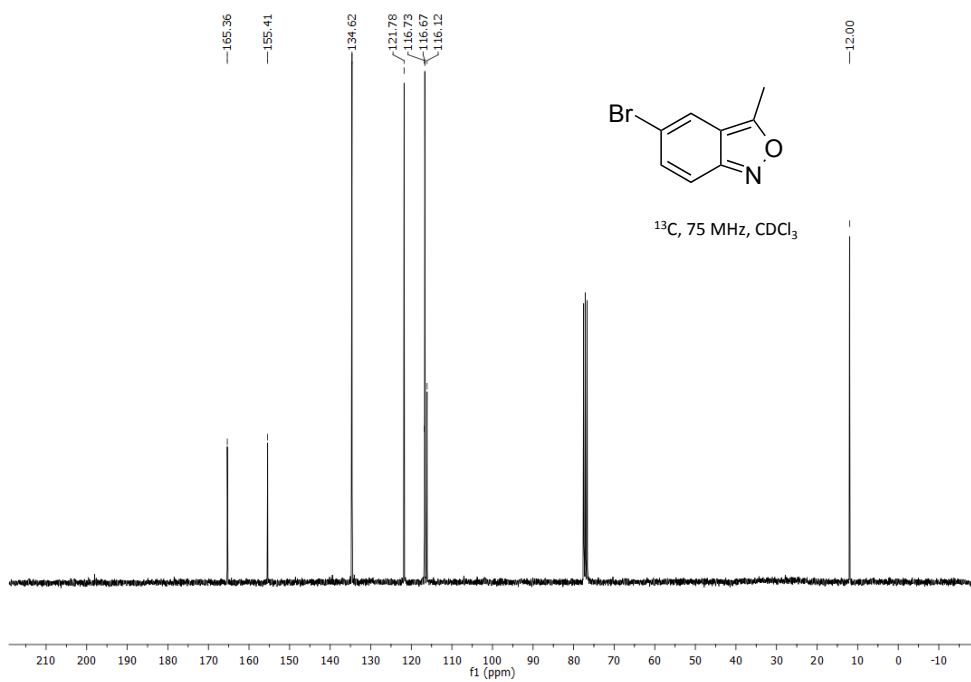


Figura 9.44: RMN- ^{13}C 5-bromo-3-metil-2,1-benzisoxazol.

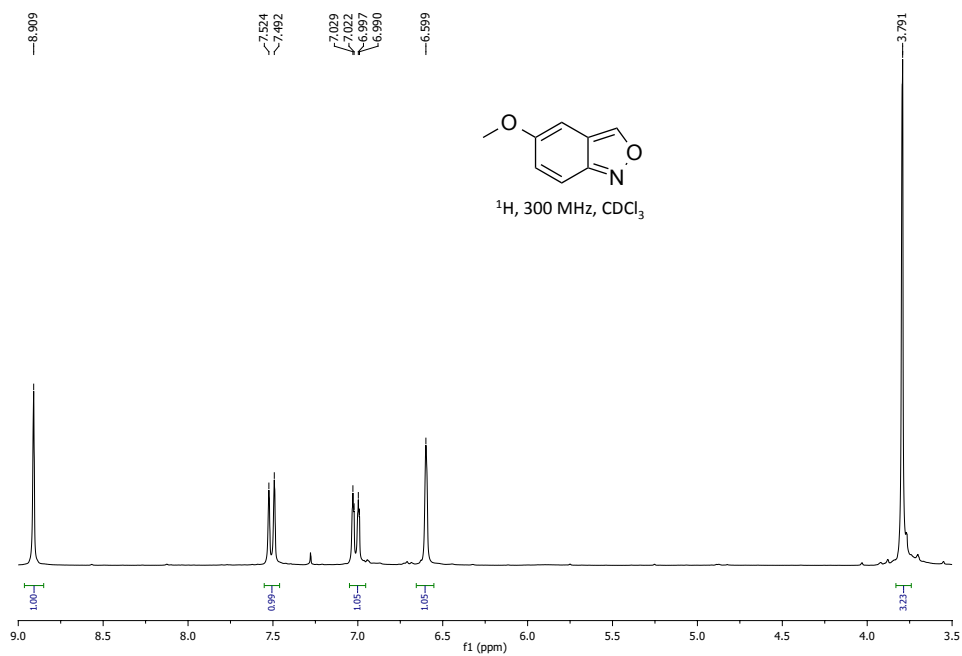


Figura 9.45: RMN- ^1H 5-metoxi-2,1-benzisoxazol.

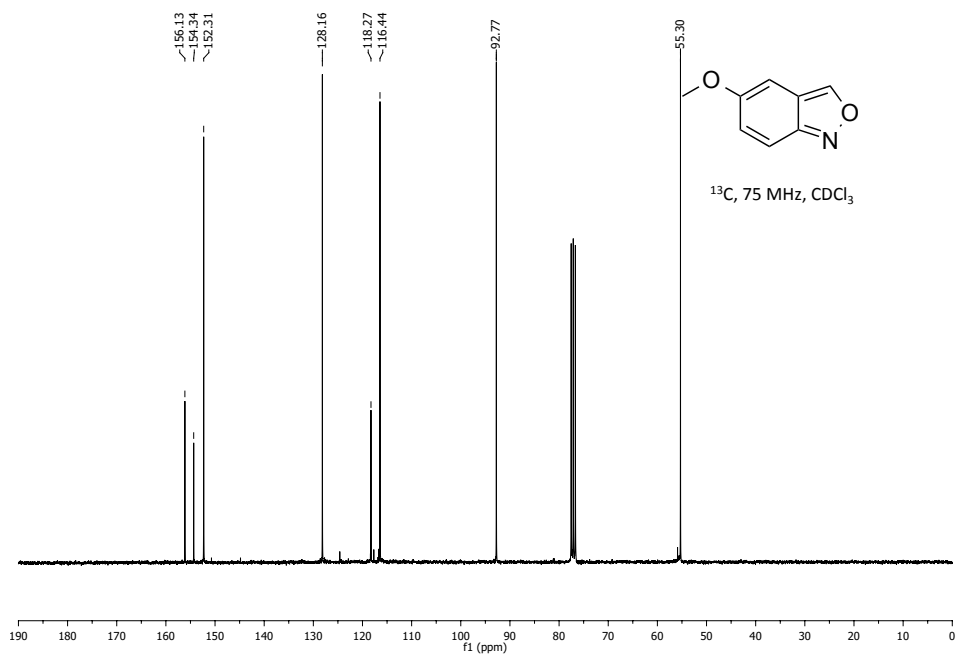


Figura 9.46: RMN- ^{13}C 5-metoxi-2,1-benzisoxazol.

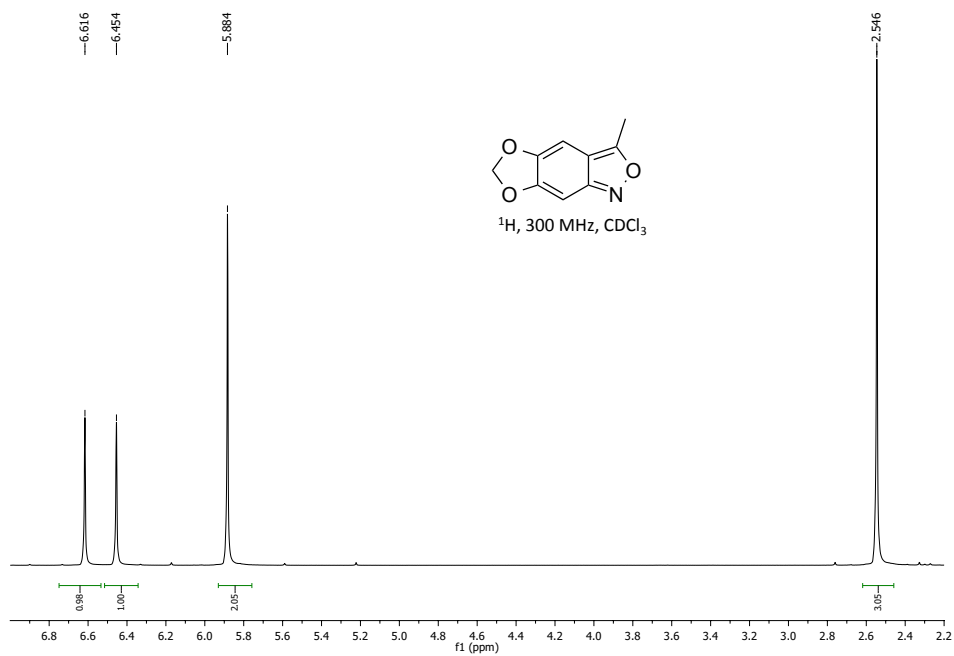


Figura 9.47: RMN- ^1H 3-metil-2,1-benzisoxazol.

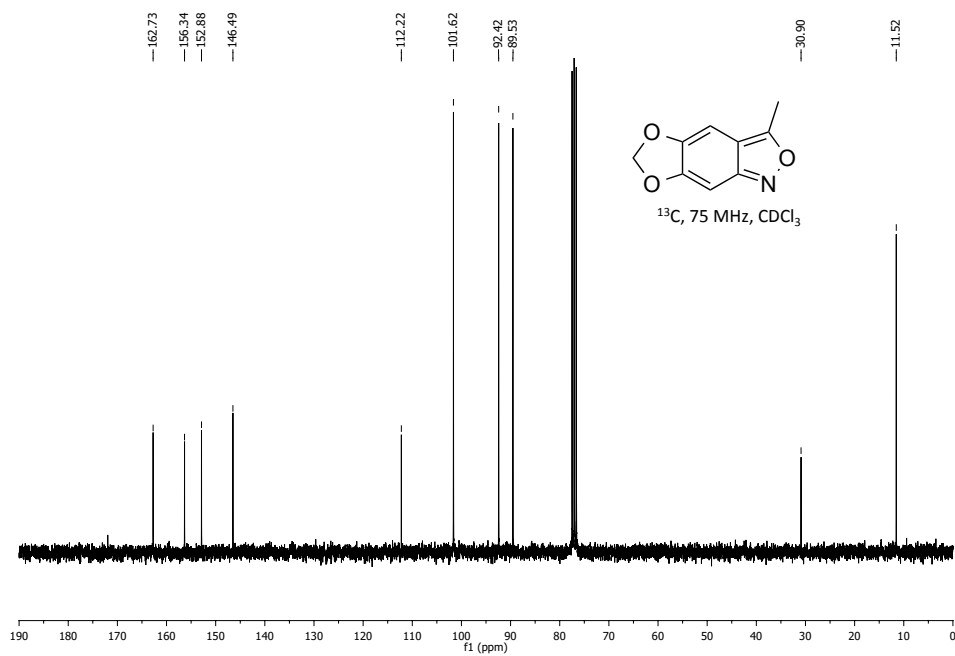


Figura 9.48: RMN- ^{13}C 3-metil-2,1-benzisoxazol.

Capítulo 10

Resumen

Gracias a la corriente ideológica surgida en la década de los 80, a través de la Química Verde, la Industria Química y la sociedad han sido conscientes de la necesidad de un cambio. En este sentido, la catálisis proporciona las herramientas necesarias para mejorar los procesos industriales y a escala de laboratorio. Concretamente, la catálisis heterogénea permite un ahorro significativo tanto económico como medioambiental, ya que reduce las etapas de separación, generando menos subproductos y permitiendo la fácil recuperación del catalizador. Dentro del sector de la Química, la Química Fina y Farmacéutica requieren de un esfuerzo mayor para disminuir el Factor E. Una estrategia para conseguirlo es el diseño de catalizadores multifuncionales para llevar a cabo procesos multietapa que combinen varias etapas de reacción en un mismo recipiente, evitando el aislamiento de productos intermedios, con el consiguiente ahorro económico y medioambiental.

En esta Tesis doctoral se presenta la síntesis de compuestos heterocíclicos de interés farmacológico a través de procesos multietapa donde se ha diseñado el catalizador heterogéneo multifuncional óptimo para cada tipo de proceso.

- Se ha llevado a cabo la síntesis de 2,3-dihidro-4(1*H*)quinolinonas que presentan una amplia variedad de actividades biológicas. Para ello se estudió la preparación de sus precursores, las 2'-aminochalconas mediante un proceso multietapa. Así, en el primer paso se ha llevado a cabo la condensación de Claisen-Schmidt entre *o*-nitroacetofenona y benzaldehído,

y posteriormente se ha realizado la reducción selectiva del grupo nitro a amino. Para ello se ha diseñado un catalizador bifuncional que combina un óxido básico y un catalizador metálico.

- Tras la optimización del proceso para la obtención de 2'-aminochalconas se ha realizado el estudio su ciclación intramolecular para dar lugar a las dihidroquinolinonas, mediante la utilización de aluminosilicatos mesoporosos como catalizadores ácidos. También se ha conseguido un proceso multietapa para la obtención de dihidroquinolinonas desde 2'-nitrochalcona combinando catalizadores metálicos y ácidos.
- Se han sintetizado benzotiacepinas, las cuales presentan un gran interés farmacológico como medicamentos psicoterapéuticos y con actividad a nivel cardiovascular, mediante la ciclocondensación de chalconas con 2-aminotiofenol utilizando como catalizador óptimo el aluminosilicato mesoporoso *MCM - 41*. Se ha diseñado un proceso multietapa para la obtención de benzotiacepinas, tanto en un reactor discontinuo como continuo, que implica como primera etapa la obtención de la chalcona mediante la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldeído y acetofenona en presencia de un catalizado básico (*MgO*) y la segunda etapa consiste en la ciclocondensación de la chalcona con 2-aminotiofenol en presencia de *MCM - 41* como catalizador ácido.
- Por último, se han sintetizado derivados de 2,1-benzisoxazoles, fármacos de interés tanto en desórdenes del sistema nervioso central como antiinflamatorios, con excelentes rendimientos y selectividades, a partir de compuestos del tipo o-nitroacil aromáticos y catalizadores metálicos soportados. El proceso transcurre a través de una reacción en cascada que implica la reducción selectiva del grupo nitro a hidroxilamina seguida del ataque nucleofílico del grupo hidroxilamino al carbonilo, que tras ciclación y deshidratación conduce al anillo de 2,1-benzisoxazol.

Resum

Gràcies a la corrent ideològica surgida en la dècada del 80, a través de la Química Verda, la Indústria Química i la societat han sigut conscients de la necessitat d'un canvi. En aquest sentit, la catàlisi proporciona les ferramentes necessaries per millorar els processos industrials i a escala de laboratori. Concretament, la catàlisi heterogènea permet un estalvi significatiu tant econòmic com mediambiental, doncs reduïx les etapes de separació, produint menys subproductes i permetent la fàcil recuperació del catalitzador. Pel que fa al sector de la Química, la Química Fina i Farmacèutica requereixen d'un major esforç per disminuir el Factor E. Una estratègia per aconseguir-ho es el disseny de catalitzadors multifuncionals per dur a terme processos multietapa que combinen diverses etapes de reacció en un mateix recipient, evitant l'aïllament de productes intermitjos, conseguint un estalvi economic i mediambiental.

En aquesta Tesi Doctoral es presenta la síntesi de compostos heterocíclics d'interés farmacològic mitjançant processos multietapa on s'ha dissenyat el catalitzador heterogeni multifuncional òptim per a cada tipus de procés.

- S'ha dut a terme la síntesi de 2,3-dihidro-4(1*H*)quinolinones que presenten una gran varietat de activitats biològiques. Amb aquesta finalitat, s'estudià la preparació dels seus precursors, les 2'-aminochalcones en un procés multietapa. Puix, en el primer pas es dugué a terme la condensació de Claisen-Schmidt entre *o*-nitroacetofenona y benzaldehyt, i posteriorment, es realitzà la reducció selectiva del grup nitro a amino. Per aconseguir-ho, s'ha dissenyat un catalitzador bifuncional que combina un òxid bàsic amb un catalitzador metàl·lic.
- Després de l'optimització de l'obtenció de 2'-aminochalcones s'ha realit-

zat l'estudi de la seua ciclació intramolecular per obtenir les dihidroquinolinones, mitjançant l'utilització de aluminisilicats mesoporosos com catalitzadors àcids. També s'han obtés dihidroquinolinones partint de 2'-nitrochalcones en un procés multietapa combinant catalitzadors metàlics i àcids.

- S'han sintetitzat benzotiaepines, les quals presenten un gran interès farmacològic com medicaments psicoterapèutics i amb activitat a nivell cardiovascular, mitjançant la ciclocondensació de chalcones amb 2-aminotiofenol emprant com catalitzador òptim l'alumini silicat mesoporos *MCM* - 41. S'ha dissenyat un procés multietapa per l'obtenció de benzotiaepines, tant en un reactor discontinu com continu, que implica en la primera etapa l'obtenció de la chalcona per condensació de Claisen-Schmidt entre benzaldehyt i acetofenona en presència d'un catalitzador bàsic (*MgO*) i a la segona etapa la ciclocondensació de la chalcona amb 2-aminotiofenol en presència de *MCM* - 41 com catalitzador bàsic.
- Per últim, s'han sintetitzat derivats de 2,1-benzisoxazols, fàrmacs d'interès tant en desordres del sistema nerviós central, com antiinflamatoris, amb excel·lents rendiments i selectivitats, partint de compostos del tipus o-nitroacil aromàtics i catalitzadors metàl·lics suportats. El procés es produïx en una reacció que implica la reducció selectiva del grup nitro a hidroxilamina seguida del atac nucleofílic del grup hidroxilamina al carbonil, que després de ciclació i deshidratació dú a l'anell de 2,1-benzisoxazol.

Abstract

During the 1980s a new philosophy of chemical research and engineering gave rise, the so-called “Green Chemistry”, and made both society and the industry aware of the need for a change. In this sense, catalysis provides the necessary tools for improving industrial processes as well as laboratory-scale ones. Specifically, heterogeneous catalysis allows a significant saving both economically and environmentally, since it decreases the number of separation steps, which results in a smaller amount of byproducts and allows an easier retrieval of the catalyst. Within Chemistry, the fields of Fine and Pharmaceutical Chemistry require a greater effort in order to reduce the E Factor. An approach for this task implies the design of multifunctional-character catalysts in order to perform multi-stage processes which combines several reaction steps into the same container. This avoids the isolation of intermediate products and ultimately translates into economical and environmental savings.

In this dissertation the synthesis of pharmaceutically-relevant heterocyclic compounds by multi-stage processes have been carried out. For each process an optimum multifunctional-character catalyst has been properly designed.

- The synthesis of 2,3-dihydro-4(1*H*)quinolinones, which fulfill many biological activities, has been performed. For this issue the preparation of 2'-aminochalcones, namely their precursors, was studied by means of a multi-stage process. A Claisen-Schmidt condensation between *o*-nitroacetophenone and benzaldehyde was firstly made, followed by a selective reduction of the nitro functional group to an amine group. This was accomplished by means of a bi-functional catalyst combining a basic metal oxide and a metal.

- After the optimization of the synthesis procedure for 2'-aminochalcones, a study of their intramolecular cyclization in order to yield dihydroquinolinones was carried out. This was accomplished by using mesoporous allumino-silicates as acid catalysts. Besides, a multi-stage process was achieved for obtaining dihydroquinolinones from 2'-nitrochalcones by combining metal and acid catalysts.
- Benzothiazepines, which are highly relevant in the pharmaceutical industry as psychotherapeutic drugs and are also related to the circulatory system, have been synthesized by cyclic condensation of chalcones with 2-aminothiophenol using as an optimum catalyst the mesoporous alluminosilicate *MCM* - 41. To this regard, a multi-stage process for obtaining benzothiazepines has been designed both in batch and continuous reactors, which has as a first step the production of chalcone by means of a Claisen-Schmidt condensation between benzaldehyde and acetophenone using a basic catalyst (*MgO*), and a second step consisting of a cyclic condensation between the chalcone and 2-aminophenol aided by *MCM*-41 as an acid catalyst.
- Finally 2,1-benzisoxazoles derivatives, pharmaceutical drugs which act as anti-inflammatories in central nervous system diseases, have been synthesized, and excellent yields and selectivities have been obtained. The synthesis used as precursors *o*-nitroacyl-aromatic-type compounds and employed supported-metal catalysts. The process consists of a cascade-type reaction in which a selective reduction of the nitro functional group to hydroxylamine is performed, followed by a nucleophilic attack from the latter to the carbonyl group. Subsequent cyclization and dehydration yields to the ring of 2,1-benzisoxazole.

Índice de figuras

1.1. Áreas de la Química Verde	2
1.2. Fundamentos para la mejora de la Industria Química	4
1.3. Clasificación de los procesos “one pot” que implican la elaboración secuencial de sustratos orgánicos mediante transformaciones catalíticas múltiples.	15
1.4. Estructura de la zeolita <i>Y</i>	22
1.5. Estructura de la zeolita <i>Beta</i>	23
1.6. Proceso de formación del material mesoporoso <i>MCM</i> – 41.	25
1.7. Estructura de la zeolita <i>ITQ</i> – 2.	27
1.8. Tipos de catalizadores heterogéneos básicos.	29
1.9. Estructura del MgO.	30
1.10. Estructura laminar de la hidrotalcita.	32
1.11. Principales factores determinantes en la actividad y selectividad de sistemas catalíticos heterogéneos basados en metales soportados.	35
3.1. Difracción de rayos-X para las muestras de: a) <i>MgO</i> , b) hidrotalcita <i>Al/Mg</i> , c) óxido mixto de <i>Al/Mg</i> (<i>HTc</i>), y d) <i>HTc</i> rehidratada (<i>HTr</i>).	55
3.2. Resultados de la reacción de condensación utilizando <i>HTc</i> (▲), <i>HTr</i> (■) y sus respectivos reusos después de extracción soxhlet: <i>HTc</i> reusada (●), <i>HTr</i> reusada (×).	56
3.3. Difracción de rayos X para el óxido mixto de <i>Al</i> – <i>Mg</i> rehidratada antes y después de su uso en la reacción de condensación.	57

- 3.4. Curvas cinéticas de la condensación aldólica entre o-nitroacetofenona y benzaldehído en presencia de MgO (●), HTc (▲), HTr (■), $KF - Al_2O_3$ (◆). 59
- 3.5. Reuso de MgO en la condensación de Claisen-Schmidt entre o-nitroacetofenona y benzaldehído tras calcinación a $450^\circ C$ en presencia de aire. 60
- 3.6. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.5% $Pd - MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 63
- 3.7. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 1% $Pt - MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 65
- 3.8. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.05% $Pt - MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 66
- 3.9. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando $Pt - TiO_2(dec)$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 68
- 3.10. Reuso de $Pt - TiO_2$ en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona después de lavar el catalizador con diclorometano. Condiciones de reacción: S/C= 2700, 0.5 mmol de 2'-nitrochalcona, 0.5 mL o-xileno, $70^\circ C$, 9 bar H_2 69
- 3.11. Reusos de $Pt - TiO_2$ en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona tras calcinación a $550^\circ C$ en aire y posterior reducción a $450^\circ C$. Condiciones de reacción: S/C=2700, 0.5 mmol de 2'-nitrochalcona, 0.5 mL o-xileno, $70^\circ C$, 9 bar H_2 70

- 3.12. Velocidad inicial de formación de 2'-aminochalcona frente S/C (mol mol^{-1}) 71
- 3.13. Cinética de la reacción multietapa. o-nitroacetofenona (\blacktriangle), 2'-nitrochalcona (\bullet), 2'-aminochalcona (\blacklozenge) con MgO (30 mg) and $Pt-TiO_2$ (30 mg). Condiciones de reacción: o-nitroacetofenona (1 mmol), benzaldehído (1 mmol) en 0.5 mL de o-xileno. Primera etapa a 90°C en atmósfera de nitrógeno. Segunda etapa a 70°C a 9 bar de H_2 73
- 3.14. Cinética de la reacción de condensación realizada con 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de o-nitroacetofenona en 0.5 mL de o-xileno, MgO (30 mg) en una primera etapa a 90°C en atmósfera de nitrógeno, en la cual el catalizador básico luego es filtrado y $Pt-TiO_2$ (30 mg) fue añadido para la etapa de hidrogenación a 70°C y 9 bar H_2 . o-nitroacetofenona (\blacktriangle), 2'-nitrochalcona (\bullet), 2'-aminochalcona (\blacklozenge). 75
- 3.15. Reusos del catalizador compuesto $MgO/Pt-TiO_2$ en el proceso multietapa. 76
- 3.16. Difractograma de RX de las muestras de MgO y $Pt-TiO_2$, de la mezcla física, ($MgO/Pt-TiO_2$) y la mezcla física después de la reacción y tras el tratamiento térmico correspondiente. . . 77
- 3.17. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.5% $Pt-MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (\blacksquare), 2'-nitrosochalcona (\blacktriangle), 2'-aminochalcona (\bullet), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (\times). 89
- 3.18. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.2% $Pt-MgO$ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H_2 . 2'-nitrochalcona (\blacksquare), 2'-nitrosochalcona (\blacktriangle), 2'-aminochalcona (\bullet), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (\times). 90

- 3.19. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona empleando 0.1 %Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 91
- 3.20. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.5 %Au – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●). 92
- 3.21. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 1wt %Au-0.01wt %Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 93
- 3.22. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.7Au-0.45Pt – MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 94
- 3.23. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando Au – TiO₂ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 95
- 3.24. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.2 %Pt – Al₂O₃ como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 96

- 3.25. Curva cinética de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona utilizando 0.2%Pt - TiO₂nd (activado a 200 °C) como catalizador. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), o-xileno (0.5 mL), 9 bar de H₂. 2'-nitrochalcona (■), 2'-nitrosochalcona (▲), 2'-aminochalcona (●), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 97
- 4.1. Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona frente al tiempo obtenido con diferentes catalizadores ácidos (8 % en peso) partiendo a partir de 2'-aminochalcona (1mmol) en tolueno (0.5 mL) a 100°C. MCM-41 (■), ITQ-2 (●), HBeta (▲), HY (◆), 15 en peso % Mordenita (×), 15 en peso % Sn-MCM-41 (+). 109
- 4.2. Rendimiento obtenido de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona frente al tiempo para HBeta (▲) and HBeta_{nano} (■) empleando 2'-aminochalcona (1 mmol) en tolueno (0.5 mL) a 100°C. . . 111
- 4.3. Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona frente al tiempo empleando las zeolitas HY (■) y HMY (●). 112
- 4.4. Rendimiento de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (2) frente al tiempo utilizando MCM - 41 con diferentes relaciones Si/Al= 15 (■), 30 (●), 50 (▲), Si - MCM - 41 (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), MCM-41 (8 % en peso), 100°C, tolueno (0.5 mL). 114
- 4.5. Espectro de infrarrojo de la: a) MCM41(15), b) MCM41(15) después de reacción, c) 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona sobre la MCM41(15). 115
- 4.6. Curvas cinéticas obtenidas en la ciclación intramolecular de aza-Michael de 2'-aminochalcona en presencia de MCM - 41(15) como catalizador con diferentes disolventes: acetonitrilo a 80°C con un 8 % en peso de MCM - 41(15) (▲), tolueno a 80°C con un 8 % en peso de catalizador (■) y etanol a 100°C con un 15 % en peso de sólido (●). 119

- 4.7. Ciclación de 2'-aminochalcona sobre *MCM* - 41(15) en presencia de diferentes disolventes: acetonitrilo (▲), tolueno (■). Segundo ciclo en acetonitrilo (●) y tolueno (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1mmol), 8 % en peso de *MCM*-41(15), 80°C, 0.5 mL de disolvente. 120
- 4.8. Ciclación de 2'-aminochalcona sobre *MCM* - 41(15) en presencia de diferentes disolventes: acetonitrilo (▲), tolueno (■). Segundo ciclo de reacción en acetonitrilo (●) y en tolueno (◆). Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), 8 % en peso de *MCM* - 41(15), 100°C, 0.5 mL de disolvente. 121
- 4.9. Gráfico de la velocidad inicial de ciclación frente a diferentes concentraciones molares de 2'-aminochalcona. Condiciones de reacción: Concentración de 2'-aminochalcona variable entre 0 y 2 molL⁻¹, 0.5 mL de tolueno, 32 mg de catalizador, 60°C. . . . 122
- 4.10. Representación de la ecuación de Arrhenius. Condiciones de reacción: 2'-aminochalcone (1 mmol), *MCM*-41 (15 % en peso), 100°C, 0.5mL Tolueno. 124
- 4.11. Reuso del catalizador *MCM* - 41(15) en la síntesis de dihidroquinolinona. Condiciones de reacción: 2'-aminochalcona (1 mmol), 15 % en peso *MCM* - 41(15), 80°C, 0.5 mL tolueno. . . 125
- 4.12. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona en un proceso multietapa partiendo de 2'-nitrochalcona. Condiciones de reacción: 2'-nitrochalcona (0.5 mmol), tolueno (0.5 mL), 0.2 % *Pt* - *TiO₂dec* (15 mg), *MCM* - 41(15) (16 mg). Primer paso: 70°C, 9 bar presión de hidrógeno. Segundo paso: 100°C, *N₂* atmosfera. 2'-nitrochalcona (■), 2'-aminochalcona (●), dihidroquinolinona (▲), 1-(2-aminofenil)-3-fenilpropan-1-ona (×). 129
- 5.1. Resultados del rendimiento de 2,3-dihidrobenzotiacepina frente al tiempo empleando diferentes catalizadores ácidos. *MCM* - 41(■), *ITQ* - 2 (○), *HY* (+), *Mordenita* (●), *MCM* - 41 - *Si* (×). 147

- 5.2. Conversión de chalcona (**1**) y selectividad a 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas (**3**) tras sucesivos reusos del catalizador HY. Condiciones de reacción: Relación molar $1/2=1.2$, 15 % en peso de catalizador, tolueno a reflujo durante 2.5 h. El catalizador fue recuperado por calcinación a 580°C en flujo de aire durante 10 h. 148
- 5.3. Rendimiento de 2,3-dihidro-2,4-difenil-1,5-benzotiacepina cuando la reacción se realizó a 110°C empleando *MCM* - 41 con diferentes relaciones molares *Si/Al*: 12 (■), 30 (○), 50 (+), 80 (●). 149
- 5.4. Rendimiento de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepinas (**3**) tras sucesivos reusos del catalizador *MCM* - 41(12). Condiciones de reacción: Relación molar $1/2=1.2$, 15 % peso catalizador, tolueno a reflujo durante 2.5 h. El catalizador fue recuperado por extracción sólido-líquido con diclorometano. 150
- 5.5. Rendimiento de 2,3-dihidro-2,4-difenil-1,5-benzotiacepina cuando la reacción se llevó a cabo con *MCM*-41(12) a diferentes temperaturas: 60 (+), 80 (×) y 110°C (■). 152
- 5.6. Evolución de la distribución de reactivos y productos en la síntesis de 1,5-benzotiacepina en presencia de *Mordenita*: chalcona (■), imina intermedia (○) y 1,5-benzotiacepina (+). 154
- 5.7. Espectros IR de a) chalcona y b) chalcona adsorbida sobre *MCM* - 41(12). 155
- 5.8. Resultados de la síntesis de 1,5-benzotiacepinas cuando la reacción se llevó a cabo en un reactor de lecho fijo. Conversión(%) de acetofenona (■); Rendimiento(%) de benzotiacepina (●). . . 161
- 5.9. Resultados del reuso del catalizador en la síntesis de 1,5-benzotiacepinas en reactor de lecho fijo. Conversión(%) de acetofenona (■); Rendimiento(%) de benzotiacepina (●). 161

- 6.1. Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/C como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/C, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●). 175
- 6.2. Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/TiO₂ como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/TiO₂, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×). 176
- 6.3. Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/Al₂O₃ como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/Al₂O₃, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×). 177
- 6.4. Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.2%Pt/MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●). 178
- 6.5. Prueba de lixiviado del catalizador 0.2%Pt/MgO. Condiciones de reacción: 40 mg 0.2%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Curva cinética habitual para 0.2%Pt/MgO (■). Curva cinética filtrando el catalizador a los 30 min (●). 179
- 6.6. Influencia de la velocidad inicial de formación de 2,1-benzisoxazol con el diámetro de partícula. 181
- 6.7. Hidrogenación de 2-nitroacetofenona utilizando 0.1%Pt/MgO como catalizador. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1%Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×). 182

- 6.8. Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol frente a la conversión en función del tamaño de partícula. Condiciones de reacción: 40 mg catalizador, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C . 0.1 %Pt/MgO (■), 0.5 %Pt/MgO (●), 1 %Pt/MgO (▲). 183
- 6.9. Adsorción de CO sobre el catalizador 0.1 %Pt/MgO. 184
- 6.10. Adsorción de CO sobre el catalizador 0.5 %Pt/MgO. 185
- 6.11. Adsorción de CO sobre el catalizador 1 %Pt/MgO. 186
- 6.12. Comparativa de la adsorción de CO sobre los catalizadores 1 %Pt/MgO, 0.5 %Pt/MgO y 0.1 %Pt/MgO. 187
- 6.13. Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol frente a la conversión en función de la temperatura. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1 %Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 . 30°C (■), 50°C (×), 70°C (▲), 90°C (●). 188
- 6.14. Rendimiento de 2,1-benzoisoxazol al emplear: 40 mg 0.1 %Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzoisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×). 190
- 6.15. Comparativa del uso (■) y del reuso (●) del catalizador 0.1 %Pt/MgO en la ciclación reductiva de 2-nitroacetofenona a 2,1-benzoisoxazol. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1 %Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Después del primer uso, el catalizador fue lavado con CH_2Cl_2 , secado y reusado en un segundo ciclo de reacción. 192
- 6.16. Reuso del catalizador 0.1 %Pt/MgO en la ciclación reductiva de 2-nitroacetofenona a 2,1-benzoisoxazol a un tiempo de reacción de 60 min. Condiciones de reacción: 40 mg 0.1 %Pt/MgO, 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 9 bar H_2 , 30°C. Después del primer uso, el catalizador fue calcinado a 550°C en flujo de aire durante 3h y posteriormente reducido a 450°C en flujo de H_2 193
- 6.17. Patrón de difracción de rayos X del catalizador 0.1 %Pt/MgO fresco, después de reacción y tras el tratamiento de calcinación. 194

6.18. Rendimiento de 2,1-benzisoxazol al emplear: 40 mg 1 %Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).	201
6.19. Rendimiento de 2,1-benzisoxazol al emplear: 40 mg 0.5 %Pt/MgO. Condiciones de reacción: 1 mmol 2-nitroacetofenona, 2 mL tolueno, 5 bar H_2 , 30°C. 2-nitroacetofenona (■), 2,1-benzisoxazol (▲), 2-aminoacetofenona (●), diazobenceno (×).	202
6.20. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2 %Pt/C. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.6$ nm.	203
6.21. Imagen TEM del catalizador 0.2 %Pt/C.	203
6.22. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2 %Pt/Al ₂ O ₃ . Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.2$ nm.	204
6.23. Imagen TEM del catalizador 0.2 %Pt/Al ₂ O ₃	204
6.24. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.2 %Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 2.4$ nm.	205
6.25. Imagen TEM del catalizador 0.2 %Pt/MgO.	205
6.26. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 1 %Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 8.7$ nm.	206
6.27. Imagen TEM del catalizador 1 %Pt/MgO.	206
6.28. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.5 %Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 3$ nm.	207
6.29. Imagen TEM del catalizador 0.5 %Pt/MgO.	207
6.30. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1 %Pt/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.1$ nm.	208
6.31. Imagen TEM del catalizador 0.1 %Pt/MgO.	208
6.32. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1 %Pd/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 1.9$ nm.	209
6.33. Imagen TEM del catalizador 0.1 %Pd/MgO.	209
6.34. Distribución de tamaños de partículas para el catalizador 0.1 %Au/MgO. Diámetro promedio del catalizador $\langle d \rangle = 2.3$ nm.	210
6.35. Imagen TEM del catalizador 0.1 %Au/MgO.	210
7.1. Difracción de rayos X sobre un cristal.	216

9.1. RMN- ¹ H 2,4-difenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	238
9.2. RMN- ¹³ C 2,4-difenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	239
9.3. RMN- ¹ H 2-(4-clorofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	240
9.4. RMN- ¹³ C 2-(4-clorofenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	241
9.5. RMN- ¹ H 2-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	242
9.6. RMN- ¹³ C 2-(4-metoxifenil)-4-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacepina.	243
9.7. RMN- ¹ H trans-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.	244
9.8. RMN- ¹³ C trans-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.	245
9.9. RMN- ¹ H trans-1-(2-nitrofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.	246
9.10. RMN- ¹³ C trans-1-(2-nitrofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.	247
9.11. RMN- ¹ H trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.	248
9.12. RMN- ¹³ C trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.	249
9.13. RMN- ¹ H trans-4-(3-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.	250
9.14. RMN- ¹³ C trans-4-(3-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.	251
9.15. RMN- ¹ H trans-3-(4-metoxifenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.	252
9.16. RMN- ¹³ C trans-3-(4-metoxifenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.	253
9.17. RMN- ¹ H trans-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.	254
9.18. RMN- ¹³ C trans-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.	255
9.19. RMN- ¹ H trans-1-(2-aminofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.	256
9.20. RMN- ¹³ C trans-1-(2-aminofenil)-3-(p-toluil)prop-2-en-1-ona.	257
9.21. RMN- ¹ H trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.	258
9.22. RMN- ¹³ C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona.	259
9.23. RMN- ¹ H trans-4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.	260
9.24. RMN- ¹³ C trans-4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo.	261
9.25. RMN- ¹ H trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	262
9.26. RMN- ¹³ C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	263
9.27. RMN- ¹ H trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.	264
9.28. RMN- ¹³ C trans-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.	265
9.29. RMN- ¹ H 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	266
9.30. RMN- ¹³ C 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	267
9.31. RMN- ¹ H 2-(p-toluil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	268
9.32. RMN- ¹³ C 2-(p-toluil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	269
9.33. RMN- ¹ H 2-(4-clorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	270
9.34. RMN- ¹³ C 2-(4-clorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.	271

9.35. RMN- ¹ H 4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzotrilo. . .	272
9.36. RMN- ¹³ C 4-(3-(2-aminofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)benzotrilo. . .	273
9.37. RMN- ¹ H 2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona. . . .	274
9.38. RMN- ¹³ C 2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona. . . .	275
9.39. RMN- ¹ H 3-metilbenzoesoxazol.	276
9.40. RMN- ¹³ C 3-metilbenzoesoxazol.	277
9.41. RMN- ¹ H 2,1-Benzoesoxazol.	278
9.42. RMN- ¹³ C 2,1-Benzoesoxazol.	279
9.43. RMN- ¹ H 5-bromo-3-metil-2,1-benzoesoxazol.	280
9.44. RMN- ¹³ C 5-bromo-3-metil-2,1-benzoesoxazol.	281
9.45. RMN- ¹ H 5-metoxi-2,1-benzoesoxazol.	282
9.46. RMN- ¹³ C 5-metoxi-2,1-benzoesoxazol.	283
9.47. RMN- ¹ H 3-metil-2,1-benzoesoxazol.	284
9.48. RMN- ¹³ C 3-metil-2,1-benzoesoxazol.	285

Índice de esquemas

1.1. Productos de Química Fina	9
1.2. Algunas reacciones utilizando catalizadores heterogéneos para la obtención de productos de Química Fina.	11
1.3. Ejemplo de reacción de acoplamiento de tres componentes.	11
1.4. Diferentes etapas de reacción en la hidro-isomerización de n-alcanos.	13
1.5. Estructura del grupo hidroxilo puente presente en las zeolitas.	18
1.6. Estructura del grupo hidroxilo puente presente en las zeolitas.	18
1.7. Estructura química de heterociclos de interés farmacológico e industrial.	38
3.1. Estructura química de algunas chalconas de interés farmacológico.	50
3.2. Síntesis de 2'-aminochalcona a partir de nitro o aminoacetofenona y benzaldehído empleando métodos convencionales. i) o-nitroacetofenona (25 mmol), benzaldehído (25 mmol), <i>NaOH</i> (14.8 mmol), <i>EtOH</i> , temperatura ambiente, 24 h. ii) <i>SnCl₂</i> , <i>HCl</i> concentrado, 90°C. iii) o-aminoacetofenona=benzaldehído (139 mmol), <i>NaOH</i> (10% peso), <i>EtOH</i> , 5°C, 8 h.	52
3.3. Síntesis multietapa de 2'-aminochalcona a partir de o-nitroacetofenona y benzaldehído.	53
3.4. Mecanismo de reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis de 2'-nitrochalconas en medio básico.	54
3.5. Estructuras de los productos formados en la hidrogenación de 2'-nitrochalcona	64

3.6. Proceso multietapa para la síntesis de 2'-aminochalcone utilizando $MgO/Pt - TiO_2$ como catalizador.	74
4.1. Síntesis de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (2) a partir de 2'-aminochalcona.	106
4.2. Mecanismo de reacción de 2-fenil-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona en medio ácido.	106
5.1. Estructuras químicas de 1,5-benzotiazepinas de interés farmacológico.	140
5.2. Síntesis de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas empleando piperidina y ácido acético glacial.	142
5.3. Síntesis de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas a partir de 2-aminotiofenol y 1,3-difenilpropenona.	145
5.4. Mecanismo propuesto para la formación de 2,4-difenil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinas (3) y dihidro-1,4-benzotiazinas (4)	153
5.5. Intermedios de la reacción entre chalcona y 4-aminotiofenol: imina (P1) o aducto de Michael (P2).	155
5.6. Síntesis mediante un proceso multietapa de benzotiazepinas . .	158
5.7. Sistema de reacción en reactor de lecho fijo.	160
6.1. Mecanismo de formación de 2,1-benzisoxazoles por reducción parcial de 2-nitroacilcompuestos.	172
6.2. Etapas de reducción de 2-nitroacil compuestos a 2-aminoacil compuestos a través de 2,1-benzisoxazol.	173
6.3. Proceso de formación del azobenceno intermedio.	178

Índice de tablas

1.1. Principales características de los catalizadores heterogéneos y homogéneos.	7
1.2. Clasificación de la Industria Química según el valor del factor E.	8
1.3. Influencia del tamaño de partícula en la selectividad de la hidrogenación de furfural	34
3.1. Resultados de la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y o-nitroacetofenona utilizando diferentes catalizadores sólidos básicos a 1h de reacción.	56
3.2. Características físico-químicas de los catalizadores soportados.	61
3.3. Resultados de la hidrogenación de 2'-nitrochalcona (3) en presencia de diferentes catalizadores metálicos soportados.	62
3.4. Resultados de la condensación de Claisen-Schmidt de o-nitroacetofenona y benzaldehído empleando la mezcla física $MgO/Pt - TiO_2$ como catalizador.	72
3.5. Síntesis de 2'-aminochalconas en un proceso multietapa en presencia de $MgO/Pt - TiO_2$	78
3.6. Síntesis de 2'-aminochalconas por condensación de Claisen-Schmidt entre 2'-aminoacetofenona y derivados de benzaldehído utilizando $NaOH$ como catalizador homogéneo.	79
4.1. Catalizadores heterogéneos y condiciones de reacción para la síntesis de 2-fenil-2,3-dihidro-4(1H)-quinolinona encontradas en la bibliografía.	105
4.2. Principales características de los catalizadores utilizados.	108

4.3. Resultados de la ciclación de aza-Michael de 2'-aminochalcona en presencia de catalizadores ácidos.	110
4.4. Resultados de la ciclación intramolecular de aza-Michael de derivados de 2'-aminochalconas en presencia de <i>MCM</i> – 41(15).	127
5.1. Características físico-químicas de los catalizadores empleados.	146
5.2. Resultados de la síntesis de (3) utilizando diferentes catalizadores ácidos y básicos heterogéneos.	147
5.3. Energías de adsorción para reactivos y producto sobre los catalizadores más activos.	151
5.4. Resultados de la síntesis de 1,5-benzotriazepinas sustituidas utilizando <i>MCM</i> – 41(12) como catalizador ácido.	157
6.1. Influencia del diámetro de partícula en la actividad catalítica.	180
6.2. Influencia del metal en la actividad catalítica.	189
6.3. Síntesis de 2,1-benzisoxazoles sustituidos.	195

