



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



UNIVERSITAT
POLITÀCNICA
DE VALÈNCIA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Instituto de Tecnología Química, Universitat Politècnica de València – Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**CATALIZADORES BIFUNCIONALES METAL/ÁCIDO PARA LA SÍNTESIS DE
DIHIDROPIRIMIDINONAS Y HETEROARILMETANOS EN ONE-POT Y REACCIONES
DE DERIVATIZACIÓN**

TESIS DOCTORAL

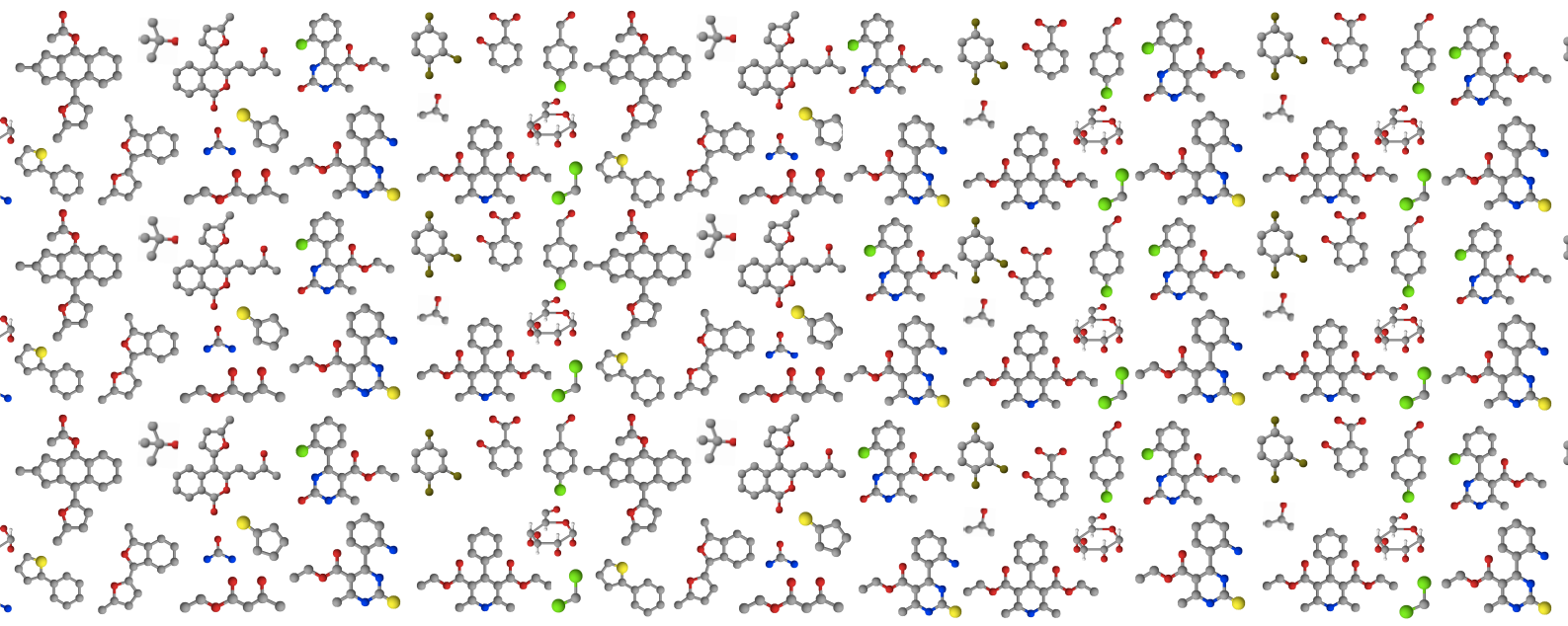
Presentada por:

María Victoria López Prado

Dirigida por:

Dra. María José Sabater Picot

Valencia, Julio 2017



Índice

Capítulo 1. Introducción	5
1.1 Concepto y definición de proceso secuencial multietapa o proceso one-pot	5
1.2 Procesos secuenciales multietapa o one-pot sobre catalizadores sólidos con un único tipo de centro activo	9
1.2.1 Transformación secuencial sobre catalizadores ácidos con centros ácidos Brönsted.	9
1.2.2 Transformación secuencial sobre catalizadores ácidos con centros ácidos Lewis.....	17
1.2.3 Transformación secuencial sobre catalizadores monometálicos.	21
1.3. Procesos secuenciales multietapa sobre catalizadores multifuncionales.	33
1.3.1 Catalizadores bifuncionales de tipo ácido Lewis-ácido Brönsted	33
1.3.2 Reacciones en cascada con catalizadores bifuncionales metal-ácido	39
1.3.3 Reacciones en cascada con catalizadores bimetálicos	46
1.4 Aplicación de los catalizadores bifuncionales en la industria química y farmacéutica	50
1.5 Referencias bibliográficas	51
Capítulo 2. Objetivos	57
Capítulo 3. Síntesis de dihidropirimidinonas con catalizadores bifuncionales de Pd soportado	61
3.1 Introducción	61
3.2 Resultados y discusión	65
3.2.1 Estudio y optimización del catalizador metal/ácido para la síntesis de la estructura dihidropirimidínica.	66
3.2.2 Síntesis one-pot de derivados de DHPM través de una reacción one-pot en tres pasos partiendo de alcoholes: oxidación-ciclocondensación-transesterificación.	79
3.2.3 Recuperación y reuso del catalizador.	83
3.3 Conclusiones	86
3.4 Sección experimental	87
3.4.1 Materiales y reactivos	87
3.4.2 Síntesis de catalizadores.....	88

3.4.3 Reacciones catalíticas	93
3.4.4 Análisis e identificación de los productos de reacción.	95
3.4.5 Caracterización de catalizadores	98
3.5. Referencias bibliográficas.....	113
Capítulo 4. Síntesis de derivados de heteroarilmetano con catalizadores bifuncionales de Pd soportado en óxidos mixtos	117
4.1. Introducción.....	117
4.2. Resultados y discusión	122
4.2.1 Reacción one-pot para la obtención de derivados de heteroarilmetano en tres etapas: oxidación/hidroxialquilación/ alquilación	122
4.2.2 Optimización del catalizador Pd/WO ₃ -ZrO ₂	131
4.2.2.1 Estudio del dopaje de W:.....	131
4.2.2.2 Estudio de la temperatura de calcinación del óxido.....	140
4.2.2.3. Estudio de la carga de Pd.....	143
4.2.3. Generalidad de la reacción	145
4.2.4 Síntesis en continuo del producto 2a empleando un reactor de lecho fijo.	148
4.2.5 Estudio de la estabilidad del catalizador con el tiempo: tests de resistencia.....	152
4.2.6 Regeneración del catalizador en un sistema en continuo: reactor en lecho fijo	154
4.3. Conclusiones	156
4.4 Sección experimental	157
4.4.1 Materiales y reactivos.	157
4.4.2 Síntesis de catalizadores.....	158
4.4.3 Procedimientos experimentales.....	160
4.4.5. <i>Caracterización de catalizadores</i>	165
4.5. Referencias bibliográficas.....	169
Capítulo 5. Obtención de alcanos en el rango de combustibles a partir de heteroarilmetanos con un catalizador bifuncional de Pd.....	175
5.1. Introducción.....	175
5.2. Resultados y discusión.	180
5.2.1 Reacción one-pot para la obtención de derivados de heteroarilmetano a partir de aldehídos y el areno 2-metilfurano (Silvan).	180
5.2.2 Transformación del derivado de heteroarilmetano 2a en derivados desoxigenados con el catalizador Pd(0.5%)/WO ₃ -ZrO ₂ (12%W)	183

5.2.3 Transformación del derivado de heteroarilmetano 2m con el catalizador Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (12%W)	193
5.3. Conclusiones	203
5.4. Sección experimental.	204
5.4.1 Materiales y reactivos.	204
5.4.2 Síntesis de catalizadores.	204
5.4.3 Sección experimental	205
5.4.4 Técnicas de caracterización.	206
5.5 Referencias bibliográficas.....	208
Capítulo 6. Sección experimental.....	211
6.1 Técnicas de caracterización	211
6.1.1. Difracción de Rayos X (DRX)	211
6.1.2 Espectroscopia de Fotoelectrones emitidos por Rayos X (XPS)	212
6.1.3 Espectroscopía de Plasma ICP-AES	213
6.1.4 Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR)	214
6.1.5 Espectroscopía Raman.....	215
6.1.6 Microscopia Electrónica de Transmisión y Microscopia Electrónica de Transmisión de Alta Resolución (TEM o HR-TEM) y de Barrido (STEM).....	216
6.1.7 Técnicas de adsorción y análisis textural.....	218
6.1.8 Análisis Elemental (AE)	219
6.1.9 Análisis termogravimétrico dinámico (TG)	219
6.2 Técnicas de separación y cuantificación de productos	220
6.2.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	220
6.2.2 Cromatografía en columna	221
6.2.3 Cromatografía de gases (CG)	221
6.2.4 Cromatografía de gases-masas (CG-MS)	222
6.2.5 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	222
6.2.6 Destilación Simulada	223
6.3 Cálculos generales.....	224
6.4 Referencias bibliográficas.....	226
Capítulo 7. Conclusiones generales	227
Resumen	231
Resum	233
Summary	235

Capítulo 1.

Introducción

1.1 Concepto y definición de proceso secuencial multietapa o proceso one-pot

A medida que la complejidad molecular aumenta, el número de transformaciones químicas va aumentando también en paralelo, de forma que los procesos van siendo cada vez más difíciles y exigentes en términos de tiempo y recursos. Dado que la pérdida de materia después de cada etapa de purificación reduce dramáticamente la eficiencia sintética de un proceso, la transformación de éste último en un proceso altamente eficiente supone siempre un continuo reto para el químico.

En este sentido, recientemente se ha descrito que sistemas catalíticos multifuncionales pueden reducir el número de etapas o transformaciones químicas al poder llevar a cabo procesos catalíticos secuenciales en una única operación sintética o one-pot (del inglés, "en un solo recipiente")¹⁻³. Estos

procesos one-pot permiten realizar diferentes reacciones en un mismo sistema sin purificación entre las etapas intermedias, evitando así las denominadas síntesis "stop-and-go" en las que se detiene la reacción en cada etapa para aislar productos y purificar, produciendo por tanto un beneficio económico y medioambiental.

A pesar de que ha habido un progreso significativo en esta dirección en las últimas décadas, las reacciones catalíticas one-pot todavía no son de aplicación general. Una razón es la dificultad en controlar cada reacción integrante del proceso como consecuencia de las interacciones que surgen entre las diferentes especies activas y los componentes implicados en la secuencia sintética global y que pueden causar la desactivación del catalizador.

Así, un centro activo debe ser compatible con el material residual (sustratos, intermedios, disolventes, aditivos) que coexiste con los pasos precedentes y al mismo tiempo debe mostrar la máxima selectividad en el paso donde interviene. Por tanto, es necesario encontrar una ventana operacional común para integrar cada reacción individual en el proceso global.

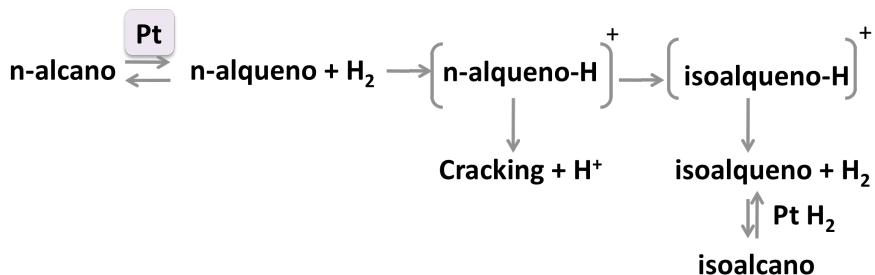
Una forma de abordar este problema se basa en la preparación de catalizadores sólidos multifuncionales en los que los sitios activos aislados (por inmovilización sobre un soporte) y optimizados convenientemente sean capaces de catalizar las diferentes reacciones consideradas de forma aislada, o bien de forma sinérgica o cooperativa. Por ejemplo, si se considera un catalizador bifuncional, éste puede diseñarse de tal manera que las dos funciones catalíticas diferentes (como serían un sitio ácido y un sitio básico) actúen de forma cooperativa en el estado de transición, o bien que cada uno catalice una etapa de reacción de forma individual en un proceso catalítico de etapas múltiples.

Dado que el diseño de un catalizador sólido multifuncional debe implicar la generación de diferentes centros activos en un soporte único, el procedimiento de síntesis de este tipo de materiales puede llegar a ser complicado. De hecho, aunque la metodología conceptual parece directa, en la práctica no resulta nada sencilla ya que debe encontrarse una ventana de reacción común en la que las distintas reacciones puedan tener lugar en los diferentes centros catalíticos dentro del proceso one-pot sin interferencias. Esto implica la conciliación de diferentes condiciones de reacción como son la temperatura de reacción, la presión, disolventes, etc.. para cada uno de los centros catalíticos.

Por tanto, el primer paso para diseñar un proceso one-pot es realizar un estudio termodinámico para establecer la compatibilidad de las diferentes reacciones entre sí. En relación con esto, es necesario indicar que, en ocasiones, el uso de catalizadores multifuncionales permite realizar, en una sola etapa, diferentes reacciones en las que una de ellas no se encuentra en condiciones óptimas desde el punto de vista termodinámico como para obtener un rendimiento máximo de productos.

Esto ocurre, por ejemplo, en la reacción de hidroisomerización de alcanos llevada a cabo sobre catalizadores sólidos de hidrocrqueo, formados por una función metálica soportada (por ejemplo Pt) sobre un soporte ácido (por ejemplo, sílice-alúmina amorfa o zeolitas)⁴. En este caso, la primera etapa de reacción es la deshidrogenación de un alcano sobre la función metálica para dar la correspondiente olefina e hidrógeno. El alqueno se adsorbe a continuación sobre la función ácida para dar un ión carbenio el cual isomerizará para dar un producto ramificado (o bien tendrá lugar una etapa de

craqueo, o bien ambas cosas a la vez) desorbiéndose como una nueva olefina, la cual será hidrogenada finalmente sobre la función metálica (esquema 1.1).



Esquema 1.1. Secuencia multietapa en la hidroisomerización de n-alcenos.

Este proceso se lleva a cabo a una presión de H₂ muy elevada ($P \geq 30$ bar) y temperaturas relativamente bajas (180-400°C), las cuales son condiciones termodinámicamente desfavorables para que tenga lugar la primera reacción del proceso, de forma que la concentración de alquenos en el medio de reacción debe ser en principio baja. Sin embargo, si el catalizador bifuncional se diseña de tal manera que los centros ácidos se encuentren cerca de la función metálica y sean lo suficientemente ácidos para realizar muy rápidamente la segunda etapa (isomerización o isomerización-craqueo), entonces la concentración del alqueno en la superficie de los catalizadores se agotará rápidamente y el equilibrio de deshidrogenación se desplazará hacia la producción de más alquenos. Al operar de este modo se pueden llegar a obtener rendimientos muy altos del producto final, a pesar de que las condiciones termodinámicas óptimas son diferentes para la deshidrogenación de alcanos y para la isomerización.

Este ejemplo pone de manifiesto que en muchos casos, para diseñar una reacción multietapa se necesita un abordaje multidisciplinar que involucre estudios de química orgánica, química inorgánica (diseño de materiales) y

diseño de procesos de ingeniería química. Este tipo de enfoque multidisciplinar será beneficioso para extender las reacciones multietapa más allá del empleo de reactores clásicos tipo batch, por ejemplo hacia el uso de reactores en continuo de lecho fijo o multilecho, procesos de destilación catalítica así como combinaciones de todos ellos.

A continuación, se describen con más detalle reacciones one-pot descritas recientemente, agrupadas por número y tipo de centro catalítico activo. Algunas de ellas transcurren en presencia de un único centro activo y mínimos cambios en las condiciones de reacción, mientras que en otros casos se necesitarán catalizadores heterogéneos con distintos centros catalíticos y el ajuste de las condiciones óptimas de reacción no será tan obvio.

1.2 Procesos secuenciales multietapa o one-pot sobre catalizadores sólidos con un único tipo de centro activo

1.2.1 Transformación secuencial sobre catalizadores ácidos con centros ácidos Brönsted.

Existe un gran número de sólidos que actúan a través de centros ácidos Brönsted como catalizadores heterogéneos para promover reacciones en cascada.

Un ejemplo son los aluminosilicatos cristalinos y amorfos, en los cuales la existencia de aluminio coordinado tetraédricamente en la estructura genera una carga negativa que es compensada por una carga positiva en forma de protón. Una característica importante de estos materiales es la posibilidad de modificar su fuerza ácida, así como el número de centros ácidos y sus propiedades de adsorción variando su composición, concretamente variando la relación Si/Al⁵⁻⁷.

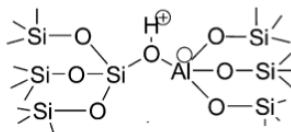


Figura 1.1. Centros ácidos Brønsted en aluminosilicatos.

Además, en el caso de materiales cristalinos (especialmente zeolitas) y algunos materiales amorfos se pueden obtener materiales con diferentes dimensiones y topologías de poros, lo cual permite lograr una estabilización adicional de los estados de transición a través de las interacciones de Van der Waals entre las moléculas huésped y la superficie del sólido, lo cual trae consigo una disminución de la energía de activación, así como la aparición de efectos de selectividad de forma que llevan a la selección de reactivos y estados de transición de reacción por tamaño⁸⁻¹⁰.

Otros materiales que contienen centros ácidos Brønsted y que se han utilizado eficazmente en catálisis ácida son los heteropolíácidos de elevada área superficial y en general, materiales que contienen grupos sulfónicos¹¹⁻¹⁴. Los grupos sulfónicos por su parte pueden ser introducidos en estructuras tales como polímeros orgánicos, como es el caso de las resinas de intercambio catiónico^{15,16}, en la parte orgánica de estructuras metálicas orgánicas (MOF)^{17,18}, o en materiales de carbono^{19,20}. Además, se pueden preparar materiales híbridos orgánicos-inorgánicos basados en sílice, estructurados o amorfos, que contienen grupos sulfónicos mediante el soporte o la interconexión de cadenas alquílicas o moléculas aromáticas sulfonadas con precursores de sílice (figura 1.2)^{21,22}.

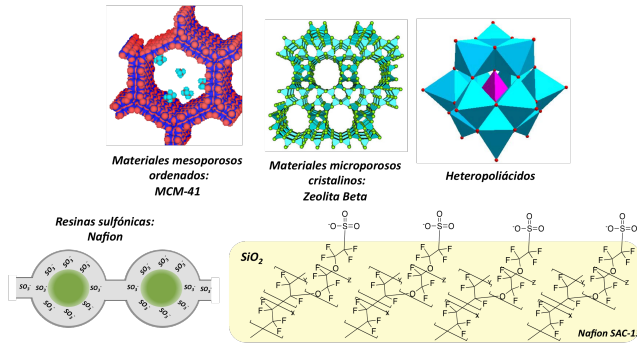
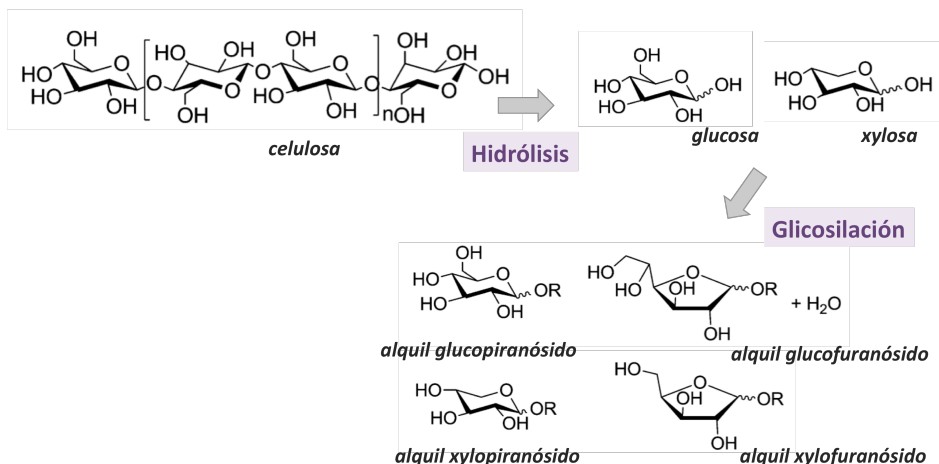


Figura 1.2. Representación esquemática de algunos catalizadores sólidos con acidez tipo Brønsted.

Como ejemplo de procesos en cascada catalizados por centros ácidos Brønsted se han revisado dos procesos, la síntesis de alquilglucósidos de cadena larga a partir de celulosa y la síntesis de ftalidas 3-sustituidas.

1.2.1.1 Síntesis de alquilglucósidos a partir de celulosa

La síntesis de alquilglucósidos a partir de celulosa implica una primera etapa de hidrólisis de la celulosa en monómeros de glucosa, seguida de acetalización de la glucosa con alcoholes grasos (reacción glicosilación). Estos alquilglucósidos de cadena larga obtenidos, son surfactantes no iónicos de baja toxicidad y buena biodegradabilidad con una amplia gama de aplicaciones en la formulación de detergentes, cosméticos y preparados farmacéuticos²³. Es importante indicar que la glicosilación o glucosilación de Fischer catalizada por ácidos a través de la acetalización de un azúcar (frecuentemente glucosa) con un alcohol graso es la ruta principal para sintetizar tensioactivos derivados de alquilglucósidos (esquema 1.2).



Esquema 1.2. Síntesis de surfactantes de tipo alquil- α,β -glucósido a partir de celulosa²⁴.

En este sentido, la celulosa, que es un polímero de moléculas de D-glucopiranosídeo unidas por enlaces β -1,4 glicosídicos, es la fuente más importante y barata de glucosa, aunque a través de hidrólisis ácida²⁵. Sin embargo, este proceso de hidrólisis es difícil de llevar a cabo debido a la gran estabilidad de la estructura cristalina de la celulosa, de forma que la transformación de esta molécula en condiciones suaves de reacción sigue siendo un desafío importante^{23,26}. La mayoría de los procesos de hidrólisis descritos para convertir la celulosa en glucosa se han llevado a cabo en agua; sin embargo, varios autores han demostrado que la celulosa se puede disolver en líquidos iónicos^{27,28}. En estas condiciones y en presencia de un ácido mineral o ácido sólido la celulosa puede ser despolimerizada^{29,30}.

En base a este precedente, recientemente se ha demostrado que al combinar un líquido iónico (capaz de disolver celulosa), con catalizadores ácidos heterogéneos, es posible acoplar la hidrólisis de celulosa con la acetalización

de glucosa con alcoholes en un proceso one-pot para obtener tensioactivos derivados de alquil- α,β -glucósido en condiciones de reacción muy suaves (esquema 1.2)³¹.

Así, la etapa de hidrólisis, realizada en presencia de un líquido iónico (cloruro de butilmetilimidazolio, BMIMCl) fue testada con diferentes catalizadores ácidos, siendo la resina sulfónica Amberlyst 15Dry (A15) y el heteropoliácido $H_3PW_{12}O_{40}$ los que mejores resultados proporcionaron, por lo que ambos catalizadores fueron seleccionados para desarrollar el proceso one-pot hidrólisis de celulosa seguida por glucosilación de Fischer.

Durante este proceso one-pot existen dos variables importantes que es necesario controlar. Por un lado la cantidad de agua, dado que se requiere su presencia para promover el proceso de hidrólisis e impedir la formación de 5-hidroximetilfurfural (HMF), formado por deshidratación de hexosas. Sin embargo, el agua tiene un efecto negativo en la segunda etapa del proceso, la glucosilación de Fischer, en la que se forma un hemiacetal más agua. La segunda variable es el tiempo de reacción durante la etapa de hidrólisis, dado que los tiempos de reacción largos favorecen la degradación de la glucosa. Así pues, para disminuir el efecto negativo del agua sobre la etapa de glucosilación, se añadió el alcohol después de un tiempo de hidrólisis más corto mientras que la presión del sistema se redujo a 40mbar.

Los resultados incluidos en la tabla 1.1 muestran que, utilizando el catalizador Amberlyst-15, el tiempo óptimo para la reacción de hidrólisis fue de 1.5h obteniéndose un 98% de conversión total y un 82% en peso de octil- α, β -glucósidos, mientras que la cantidad de 5-hidroximetilfurfural (HMF) obtenido por degradación de la glucosa fue de un 6%³¹.

Tabla 1.1. Síntesis one-pot de surfactantes derivados de alquilglucósidos a partir de celulosa en presencia del catalizador Amberlyst-15 en BMIMCl²⁴

Alcohol	C(%) ^{a)}	R(%) α,β -glucosido ^{b)}	R(%) α,β -xylósido ^{c)}	R(%) surfactante
Butanol ^{d)}	96	5.0 (7.2)	trazas	7.2
Hexanol ^{d)}	96	5.8 (9.4)	1.2 (1.7)	11.1
Hexanol ^{e)}	95	17.1 (27.8)	4.8 (6.9)	34.7
Octanol ^{e)}	95	17.3 (31.3)	5.4 (8.7)	40.0
Octanol ^{f)}	98	24.3 (43.8)	2.8 (4.5)	48.3
Octanol ^{g)}	96	31.7 (57.1)	4.1 (6.7)	63.8
Octanol ^{g)}	94	33.9 (61.2)	5.4 (8.8)	70.0
Octanol ^{h)}	98	38.8 (70.0)	7.3 (11.7)	81.7
Octanol ⁱ⁾	96	27.7 (50.0)	6.6 (10.7)	60.7
Octanol ^{j)}	98	25.1 (45.2)	4.7 (7.6)	52.8
Hexanol ^{k)}	95	36.9 (60.1)	8.5 (12.3)	72.4
Octanol ^{l)}	99	39.7 (71.5)	0	71.5
Octanol ^{m)}	95	35.5 (64.0)	6.7 (10.9)	74.9

α -Celulosa (300mg, 1.85mmol unidad de glucosa), Amberlyst 15 (160mg, 0.74mmol H⁺), líquido iónico (6g), agua (315 μ l) a 100°C. Para la hidrólisis, se añadió el alcohol (43mmol) en la solución y la temperatura se redujo a 90°C. La reacción se llevó a cabo a 40mbar durante 24 h. B) Calculado por la diferencia de peso de la celulosa antes y después de la reacción. C) Determinado por HPLC. D) Amberlyst 15 (80mg, 0.37mmol H⁺); tiempo de hidrólisis, 5 h; la glucosidación de Fisher se lleva a cabo a presión atmosférica. E) Amberlyst 15 (80mg, 0.37mmol H⁺). F) Tiempo de hidrólisis, 5h. G) Tiempo de hidrólisis, 2.5h. H) Tiempo de hidrólisis, 2h. I) Tiempo de hidrólisis, 1.5h J) Tiempo de hidrólisis, 1 h. K) glicosidación de Fisher llevada a cabo a presión atmosférica. L) Fibras de celulosa (600mg, 3.70mmol de unidad de glucosa, 67% de cristalinidad); agua (760 μ l); Amberlyst 15 (350mg, 1.64mmol H⁺); tiempo de hidrólisis, 40 min. M) H₃PW₁₂O₄₀ (710mg, 0.74mmol).

En condiciones de reacción optimizadas, el catalizador H₃PW₁₂O₄₀ también proporcionó buenos resultados de octil- α , β -alquilglucósidos. Por otra parte, el catalizador Amberlyst 15 pudo ser reutilizado en un segundo ciclo después de ser sometido a una regeneración previa de los centros ácidos con una solución de H₂SO₄ dando un 77.8% en peso de rendimiento de octil- α,β -glucósidos.

La conclusión que se desprende de este trabajo es que para llevar a cabo un proceso one-pot con eficiencia es importante encontrar un catalizador sólido adecuado y optimizar las condiciones de reacción. Ambos aspectos son absolutamente necesarios para obtener elevadas conversiones y selectividades y llevar a cabo también un proceso económicamente y tecnológicamente rentable.

1.2.1.2 Síntesis de estructuras tipo ftalidas

Otro ejemplo de proceso one pot mediado por catalizadores heterogéneos con centros ácidos de tipo Brønsted es la síntesis de ftalidas 3-sustituidas. Con este ejemplo descrito a continuación se muestra la importancia de seleccionar las condiciones operacionales más adecuadas (concretamente el método de calentamiento y el tiempo de reacción) para obtener buenos resultados.

Las ftalidas sustituidas son compuestos de gran relevancia dada la amplia variedad de actividades farmacológicas que presentan. Concretamente, los derivados de 3-alkiliden ftalidas son compuestos con actividad antiespasmódica y tienen además propiedades como insecticidas y herbicidas^{32,33} (figura 1.3).

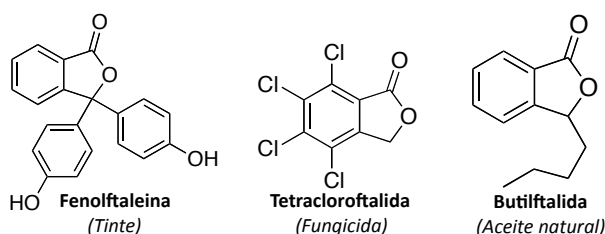
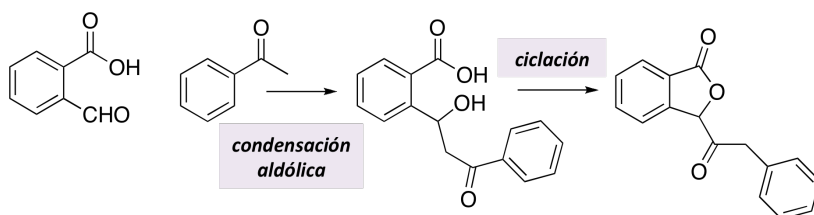


Figura 1.3. Ftalidas sustituidas con actividad farmacológica y usos industriales.

Se han desarrollado una variedad de métodos sintéticos para la obtención de estos compuestos, entre los cuales destaca la ciclación de derivados de ácido carboxílico promovida por ácidos fuertes (ácido trifluoroacético) o bases fuertes³⁴⁻³⁶. Por otra parte, también se ha llevado a cabo la síntesis one-pot de ftalidas 3-sustituidas haciendo reaccionar ácido ftalaldehídico con cetonas sustituidas en presencia de Montmorillonita K10 como catalizador heterogéneo con acidez Brønsted bajo calentamiento con microondas³⁷. El proceso se lleva a cabo en dos pasos consecutivos, primero una condensación aldólica catalizada por ácidos entre el ácido ftalaldehídico con la cetona para dar lugar a un compuesto aldol intermedio, el cual cicla a la correspondiente lactona (esquema 1.3).



Esquema 1.3. Reacción one-pot para la síntesis de ftalidas 3-sustituidas³⁷.

Este proceso requiere altas temperaturas, entre 170 y 190°C, para lograr buenos rendimientos, mientras que el tiempo óptimo de calentamiento con microondas oscila entre 20-30 min. Tiempos inferiores dieron lugar a bajos rendimientos del producto deseado, mientras que tiempos largos de reacción produjeron un decrecimiento en el rendimiento de la lactona como consecuencia de la aparición de reacciones secundarias y la descomposición del producto.

Las reacciones entre el ácido ftalaldehídico y diferentes cetonas realizadas en condiciones optimizadas de reacción y en ausencia de disolvente dieron excelentes rendimientos (90-98%) de las correspondientes ftalidas sustituidas. El beneficio del calentamiento con microondas se evidenció porque al llevar a cabo la reacción bajo calentamiento convencional, a la misma temperatura, se observó una selectividad muy pobre a la ftalida debido a la formación de muchos subproductos.

Este ejemplo muestra que, para procesos que requieren altas temperaturas de reacción, a veces los métodos de calentamiento convencionales no son los más adecuados, particularmente cuando los compuestos implicados tienen una estabilidad térmica limitada. En estos casos, el uso de microondas, junto con el catalizador ácido, permite alcanzar altas temperaturas en un tiempo muy corto, lo que constituye una buena alternativa para mejorar el proceso.

1.2.2 Transformación secuencial sobre catalizadores ácidos con centros ácidos Lewis.

Las sales o metales soportados sobre materiales de elevada superficie tales como zeolitas (con acidez Lewis bien definida), aluminofosfatos y materiales mesoporosos estructurados conteniendo metales en posiciones de su estructura o fuera de su estructura pueden ser utilizados de forma eficiente en reacciones en cascada. Por ejemplo, los tamices moleculares micro y mesoporosos permiten la incorporación de metales tetravalentes, tales como Ti, Sn, Zr, Nb y Ta en su estructura, por sustitución isomorfa de átomos de Si, generando centros Lewis aislados y bien definidos.

Uno de los primeros ejemplos descritos fue la silicalita de titanio (TS-1)³⁸ que, en combinación con peróxido de hidrógeno resultó ser un excelente

catalizador para reacciones tales como hidroxilación de fenol y la amoximación de ciclohexanona. Sin embargo, el diámetro de poro relativamente pequeño de la zeolita TS-1 con canales delimitados por anillos de 10 miembros de átomos tetrahedricos (5.5\AA) limita su uso en procesos en los que están implicados sustratos voluminosos.

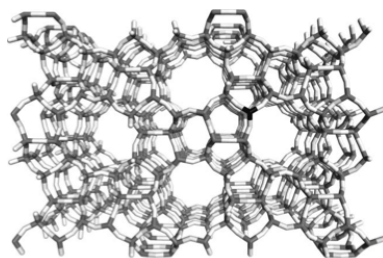


Figura 1.4. Estructura de la silicalita de titanio TS-1.

Se han hecho importantes esfuerzos para preparar zeolitas de Ti de poro grande conteniendo anillos de acceso a los canales internos de 12 miembros de tamaño, tales como la zeolita Ti-Beta³⁹, materiales mesoporosos que contienen Ti⁴⁰, zeolitas deslaminadas con Ti⁴¹, Ti-MWW⁴², y Ti-BEC⁴³ las cuales han proporcionado buenos resultados como catalizadores en distintas reacciones. También se han incorporado exitosamente otros metales tetravalentes, tales como Sn, Zr, Nb y Ta, en zeolitas pura sílice^{44,45} y en particular las zeolitas Sn-Beta y Zr-Beta han demostrado una excelente actividad para reacciones catalizadas con ácidos de Lewis⁴⁶⁻⁴⁸.

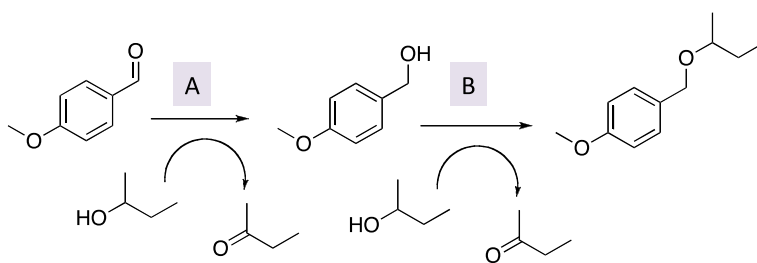
Una de las propiedades más importante de estos materiales es que pueden actuar como ácidos de Lewis sólidos en presencia de agua⁴⁹. Este hecho ha abierto una serie de posibilidades para realizar reacciones en cascada en procesos en los que se genera agua o bien es introducida en la misma reacción.

A continuación, se describen algunos ejemplos en los que se aplican este tipo de materiales como catalizadores con acidez Lewis.

1.2.2.1 Síntesis del éter 4-metoxibencil-1-metilpropílico

La síntesis del 4-metoxibencil-1-metilpropileter, que es la fragancia frutal de olor a pera, es un ejemplo de proceso en cascada que utiliza catalizadores sólidos con acidez Lewis.

El 4-metoxibencil 1-metilpropil éter se prepara comercialmente por eterificación de alcohol 4-metoxibencílico con 2-butanol. Sin embargo, el alcohol 4-metoxibencílico se obtiene industrialmente por reducción del aldehído correspondiente, 4-metoxibenzaldehído, de manera que el procedimiento de preparación tiene lugar en una síntesis en dos pasos: a) reducción del aldehído y b) eterificación⁵⁰. Sin embargo, seleccionando un catalizador y unas condiciones operacionales adecuadas, ambas etapas (reducción de aldehído y eterificación) se pueden integrar en un proceso one-pot para producir el compuesto diana con alto rendimiento y selectividad (esquema 1.4).



Esquema 1.4. Reacción en cascada para la síntesis del éter 4-metoxibencil-1-metilpropílico⁵¹.

Dado que las zeolitas Sn-Beta y Zr-Beta son catalizadores con acidez Lewis resistentes al agua⁴⁹ y pueden hacerse hidrófobas por síntesis directa⁴⁴, se pensó que podrían llevar a cabo eficientemente la eterificación de alcoholes. En efecto, esta reacción de eterificación tuvo lugar hasta conversión completa sin ser necesario la eliminación de agua producida durante el proceso⁵¹. De esta manera, se diseñó un procedimiento alternativo que implica la reducción Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) del 4-metoxibenzaldehído con un alcohol, seguido por la eterificación del alcohol producido en un proceso tándem con zeolitas Sn y Zr-Beta como catalizadores ácidos de Lewis. La reducción MPV del 4-metoxibenzaldehído se llevó a cabo usando 2-butanol como donador de hidrógeno, para dar el alcohol 4-metoxibencílico, el cual, en una segunda etapa reacciona a través de una reacción de eterificación con el 2-butanol presente en el medio (esquema 1.4).

Tabla 1.2. Resultados para la síntesis en one-pot de 4-metoxibencil 1-metilpropil éter empleando catalizadores sólidos con acidez Lewis.

Catalizador	t (h)	Conversión (%)	Selectividad (%) éter
Sn-Beta (50)	8	71	100
Sn-Beta (100)	24	99	99
Zr-Beta (50)	8	100	100

Condiciones de reacción: p-metoxibenzaldehído (1.1 mmol), 2-butanol (3g) a 100°C

La reacción transcurrió en condiciones suaves con ambos catalizadores para dar lugar a rendimientos elevados del producto. Las zeolitas Ta-Beta⁵² y Sn-Beta también se testaron en la reacción one-pot mostrando una actividad y selectividad comparables, mientras que la zeolita Nb-Beta dio una selectividad considerablemente menor hacia la molécula diana. También se empleó en este proceso un ácido de Lewis convencional como el isopropóxido de aluminio, sin

embargo el agua formada durante la reacción de eterificación limitó fuertemente su uso. Además, un estudio de ambas reacciones por separado mostró que Zr-Beta era el catalizador más activo para la reducción MPV, mientras que Sn-Beta era el catalizador más activo para la reacción de eterificación.

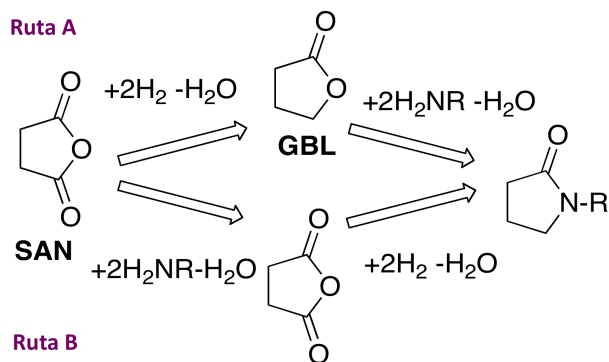
1.2.3 Transformación secuencial sobre catalizadores monometálicos.

Además de la catálisis secuencial sobre centros ácidos Brønsted y Lewis, también tienen gran relevancia y peso en las transformaciones catalíticas los sistemas basados en centros monometálicos. A continuación se muestran algunos ejemplos que lo ilustran.

1.2.3.1. Síntesis de pirrolidonas a partir de anhídrido succínico

En este apartado se revisará la síntesis de pirrolidonas mediante catalizadores monometálicos. Las pirrolidonas son moléculas con una amplia variedad de aplicaciones como tensioactivos, disolventes e intermedios en la síntesis de compuestos farmacéuticos y bioactivos^{53,54}. También se utilizan en la formulación de productos de limpieza, aerosoles y tintas⁵⁵.

Uno de los pocos ejemplos en los cuales la secuencia completa de reacciones del proceso one-pot se lleva a cabo bajo las mismas condiciones experimentales de síntesis se refiere precisamente a la síntesis de pirrolidona y derivados de la misma partiendo de anhídrido succínico (SAN) en presencia de Au/TiO₂ como catalizador (esquema 1.5)⁵⁶.



Esquema 1.5. Rutas sintéticas one-pot para la obtención de pirrolidona y derivados de pirrolidina a partir de anhídrido succínico⁵⁶.

En principio, dado que Au/TiO₂ había mostrado ser un catalizador muy activo y selectivo para la hidrogenación de SAN a γ -butirolactona (GBL)⁵⁷⁻⁵⁹, y a su vez GBL había sido descrito en numerosas patentes como el mejor reactivo de partida para la síntesis de pirrolidona y sus derivados^{60,61}, se estudiaron las condiciones de reacción para optimizar la producción de pirrolidona partiendo de anhídrido succínico e H₂ en presencia de NH₄OH y Au/TiO₂ como catalizador.

Los mejores resultados se obtuvieron en un medio acuoso a 120 bar de H₂ y 250°C. En estas condiciones se obtuvo una conversión del 80% y una selectividad del 99% sin la obtención de productos sobrehidrogenados⁵⁶ (figura 1.5).

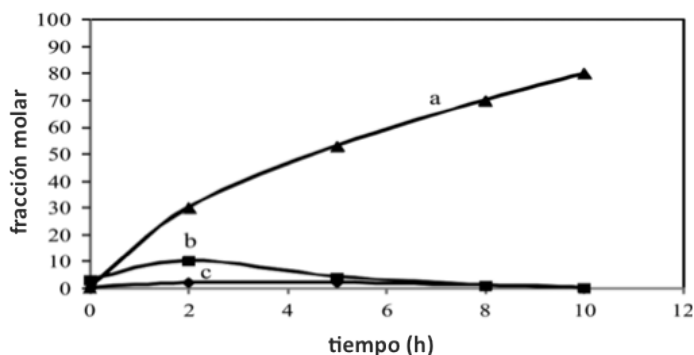


Figura 1.5. Hidrogenación de SAN catalizada por Au/TiO₂ en presencia de amoníaco a 250°C y 120 bares : a) pirrolidona, b) succinimida y c) GBL.

En vista de estos resultados, se realizó también la reacción en one-pot para la síntesis de derivados de N-fenilpirrolidona a partir de SAN y N-fenilamina en dioxano a 110 bares y 250°C, obteniéndose N-fenilpirrolidona como producto principal⁵⁶ (figura 1.6).

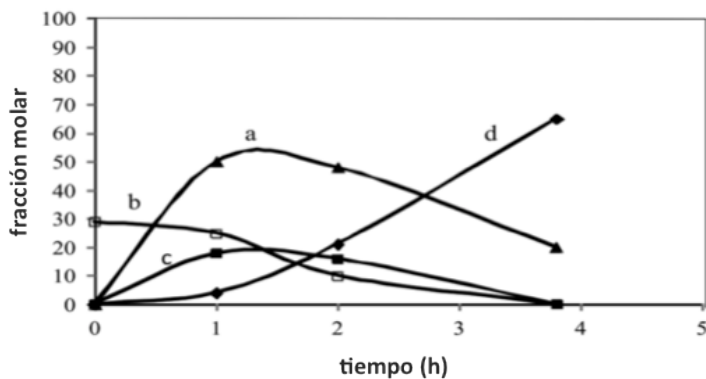


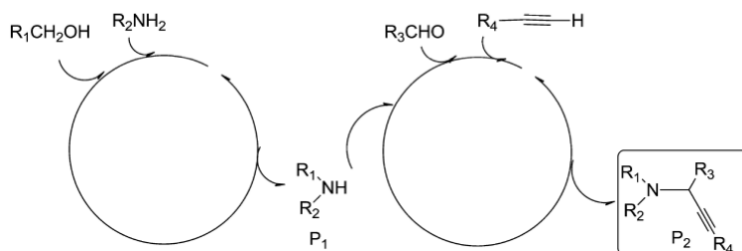
Figura 1.6. Hidrogenación de anhídrido succínico en presencia de fenilamina con Au/TiO₂ como catalizador a 250°C y 110 bares: a) N-fenilpirrolidona, b) N-fenilsuccinimida, c) GBL y d) fenilpirrolidina⁵⁶.

Por tanto, la síntesis de pirrolidonas se puede abordar desde dos rutas distintas: la hidrogenación de SAN y aminación del GBL resultante a pirrolidona o bien la aminación de SAN, seguida por hidrogenación del producto intermedio pirrolidin-2,5-diona. Dado que la succinimida se ha detectado como un producto intermedio, y usualmente en cantidades mayores que GBL, se ha propuesto que la vía de reacción más probable tiene lugar a través de la síntesis de succinimida, que posteriormente se hidrogenará a pirrolidona⁵⁶ (esquema 1.5).

1.2.3.2 Síntesis de propargilaminas

Otro ejemplo importante de reacciones one-pot con centros monometálicos es la síntesis de propargilaminas, moléculas de gran interés desde el punto de vista farmacéutico y sintético, como intermedios para la síntesis de moléculas que contienen nitrógeno⁶²⁻⁶⁴.

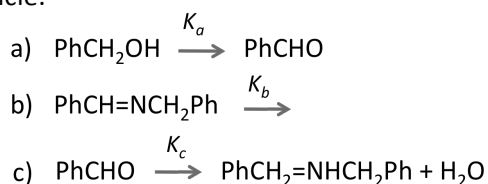
Las propargilaminas se han preparado tradicionalmente mediante ataque nucleofílico de reactivos de Grignard o acetiluros de litio sobre derivados de imina en cantidades estequiométricas⁶⁵. Un enfoque sintético alternativo consiste en realizar un acoplamiento catalítico de un alquino, un aldehído y una amina (acoplamiento A³) mediante activación C-H con nanopartículas de oro soportadas sobre ceria nanométrica (Au/CeO₂). Este ciclo puede conectarse a una reacción de N-monoalquilación de aminas con alcoholes en un proceso secuencial de dos etapas como muestra el siguiente esquema⁶⁶.



Esquema 1.6. Síntesis de propargilaminas a partir de alcoholes, aminas y alquinos terminales⁶⁶.

Dado que estudios previos habían mostrado que el catalizador sólido Au/CeO_2 ofrecía buenos resultados en el acoplamiento catalítico A^3 ⁶⁷, este trabajo se centró en la búsqueda del mejor catalizador para la etapa de N-monoalquilación, así como en la determinación de la naturaleza de la especie activa involucrada en esta etapa de reacción⁶⁸. Un *screening* inicial mostró que, en efecto, el catalizador Au/CeO_2 proporcionaba las conversiones y rendimientos más altos de la amina secundaria (**P1**).

Con objeto de identificar la especie activa se llevaron a cabo estudios cinéticos y mecánicos sobre las etapas de reacción implicadas en la N-monoalquilación, que son: a) deshidrogenación del alcohol para dar lugar a un aldehído e hidruros de oro, b) condensación entre la amina y el aldehído para dar la imina y c) hidrogenación de la imina resultante por los hidruros de oro formados en la superficie.



A partir de las ecuaciones definidas y variando la concentración de reactivos en una serie de experimentos cinéticos se encontró que la reacción de deshidrogenación era el paso más lento en la monoalquilación de aminas primarias a aminas secundarias catalizada por Au. En este sentido, debido a que los datos XPS del catalizador fresco reducido confirmaron que Au estaba casi exclusivamente en forma de Au^0 , se pudo confirmar que, en el caso del catalizador Au/CeO₂ reducido, la transferencia de hidrógeno estaba mediada por especies metálicas Au^0 . Además, debido a que el TOF para la deshidrogenación del alcohol bencílico aumentaba al disminuir el tamaño del cristal metálico, se pudo concluir que la deshidrogenación del alcohol ocurría preferentemente en aquellos átomos de Au con menor coordinación, es decir, en aquellos átomos de oro situados en las esquinas y bordes de cristal. Como consecuencia de ello, el tamaño de la partícula metálica se definió como una variable muy importante a la hora de maximizar la actividad en el primer ciclo catalítico, es decir, en la formación de amina secundaria **P**₁. De este modo, puesto que las especies de oro activo responsables de la actividad en la N-monoalquilación son átomos de Au^0 en las esquinas de cristal, mientras que las especies de oro catiónico (Au^{1+} y Au^{3+}) son las especies más activas para el segundo ciclo catalítico, es decir en el acoplamiento **A**³^{68,69}, se hizo necesario ajustar la síntesis del catalizador así y las condiciones experimentales para evitar una disminución en la concentración de especies de oro catiónico, así como la sinterización de las partículas de oro sobre CeO₂.

Teniendo en cuenta estos precedentes ambos ciclos catalíticos pudieron ser conectados en modo cascada empleando el catalizador de Au/CeO₂ (2.5%). La figura 1.7 muestra el perfil cinético de la reacción secuencial (ciclos A y B).

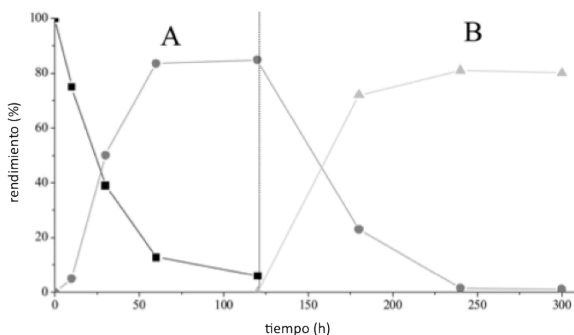


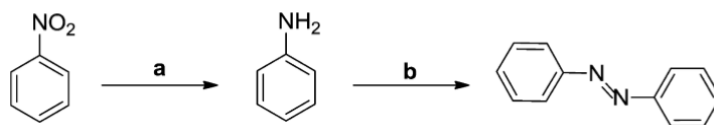
Figura 1.7. Gráfico de rendimiento de productos con el tiempo en la reacción one-pot global (ciclos A y B) entre bencilamina, alcohol bencílico, ciclohexilcarboxaldehído y fenilacetileno para dar propargilamina P_2 ⁶⁶.

Además, los estudios de reutilización mostraron que Au(2.5%)/CeO₂ pudo ser reusado sin pérdida de actividad y selectividad en ciclos posteriores en esta reacción en one-pot.

1.2.3.3 Reducción de nitrocompuestos

Al igual que en el caso anterior, en este ejemplo se demuestra cómo la optimización de un proceso puede ir ganando complejidad gradualmente cuando un mismo catalizador es capaz de completar una transformación en varios pasos llevando a cabo cambios en las condiciones experimentales en cada etapa de reacción.

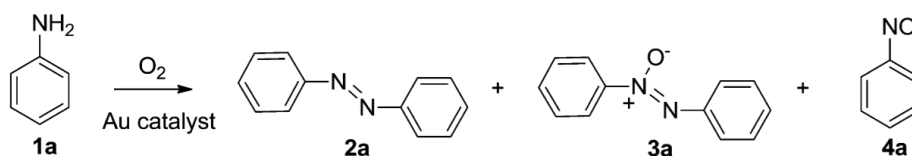
En este caso, las nanopartículas de Au sobre TiO₂ (Au/TiO₂) se utilizaron para promover la transformación directa de compuestos nitroaromáticos en azocompuestos, productos químicos ampliamente utilizados en la industria como pigmentos, tintes, fármacos y aditivos alimentarios. Este proceso implica una reacción en dos pasos a través de la formación de anilinas como intermedios de reacción, tal como se aprecia en el siguiente esquema⁷⁰.



Esquema 1.7. Reacción one-pot para la obtención de azocompuestos a partir de nitroaromáticos mediante el catalizador Au/TiO₂⁷⁰.

En principio, se observó que, cuando la anilina se ponía en contacto con Au/TiO₂ preparado en forma de nanocristales en condiciones de oxidación suaves se obtenía azobenceno como producto principal. La actividad y selectividad de otros catalizadores con distintos metales, cargas y soportes fue comparada con los resultados obtenidos con Au/TiO₂ evidenciando que el catalizador Au/TiO₂ era superior sobre el resto y que además el soporte influía de manera importante en la actividad de las nanopartículas⁷⁰. Así, mientras que Au sobre TiO₂ demostró ser activo y selectivo para la formación de azobenceno, el Au con un tamaño de cristal similar sobre carbono (Au(0.8%)/C) u óxido férrico (Au(4.4%)/Fe₂O₃) no resultó activo (tabla 1.3).

Tabla 1.3. Resultados de oxidación aeróbica de anilina catalizada por nanopartículas metálicas depositadas sobre distintos soportes⁷⁰.



Catalizador	t (h)	R (%) 2a	R (%) 3a	R (%) 4a	Conv (%)	Sel (%)
Au(1.5%)/TiO ₂	9	90	0	10	100	90
	22	98	0.5	1.5	100	98
TiO ₂	24	52.5	0	0.5	5.3	99
Au(1.5%)Pd(0.8%)/TiO ₂	34	8.4	0	0	8.4	99
Au(1.5%)Pd(1.8%)/TiO ₂	23	nr	nr	nr	nr	nr

Pd(5%)/TiO ₂	35	nr	nr	nr	nr	nr
Au(4.4%)/Fe ₂ O ₃	47	nr	nr	nr	nr	nr
Au(0.8%)/C	69	nr	nr	nr	nr	nr
Pd(5%)/C	80	nr	nr	nr	nr	nr
Pt(0.2%)/C	40	nr	nr	nr	nr	nr
Pt(5%)/TiO ₂	70	nr	nr	nr	nr	nr
Au(0.44%)/CeO ₂	6	91	7	0	98	91
	10	93	7	0	100	93
Au(0.44%)Pd(10.15%)/CeO ₂	10	93	7	0	100	93
	20	83	6.5	0	100	83

Condiciones de reacción: anilinas precalentadas (93.13mg) a 100°C en tolueno (2mL), agitada magnéticamente en un vial de vidrio reforzado (3mL) a una presión inicial de O₂ de 5 bares en presencia del catalizador (metal/anilina 1%). nr = ninguna reacción.

Por otra parte, teniendo en cuenta que el Au/TiO₂ era también un excelente catalizador para la reducción de nitroaromáticos a anilinas de forma quimioselectiva⁷⁰, se estudió la posibilidad de producir compuestos azóicos en un solo proceso a partir de un compuesto con importancia industrial como el nitrobenzono. Para ello, se llevaron a cabo las dos reacciones, hidrogenación de nitrobenzono (o sus derivados) a las anilinas correspondientes y el acoplamiento de las anilinas, en un sistema one-pot, ajustando las condiciones de reacción y obteniendo los derivados finales con muy alto rendimiento.

De esta manera, el nitrobenzono fue hidrogenado a 120°C y después de eliminar el H₂, se incorporó oxígeno en el reactor, ajustando de nuevo la temperatura a 100°C y obteniendo el azocompuesto con un rendimiento muy elevado (90%).

La generalidad del proceso se confirmó porque la reacción fue altamente selectiva para la síntesis de derivados de azobenzono, independientemente de la presencia de sustituyentes electrón aceptores o donores en el anillo

aromático. Además, pudieron obtenerse azobencenos asimétricos dado que las diferentes anilinas de partida tienen diferentes reactividades.

1.2.3.4 Síntesis de quinoxalinas

Otro ejemplo de un proceso en cascada catalizado por nanopartículas de oro soportadas es la síntesis de derivados de benzimidazol quinoxalina por acoplamiento oxidativo de glicerol o gliceraldehído con derivados de o-fenilendiamina⁷¹.

Los derivados de benzimidazol quinoxalina exhiben propiedades como antagonistas selectivos en la adenosina A1 y A3 humana⁷². Sin embargo, los métodos para la síntesis de estos derivados de quinoxalina son limitados y generalmente transcurren con bajos rendimientos (inferiores al 50%)^{72,73}. En la siguiente figura se representan algunos derivados basados en este tipo de estructuras (figura 1.8).

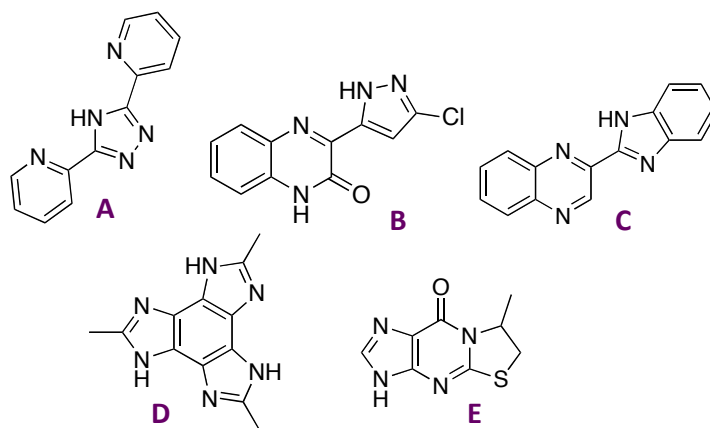
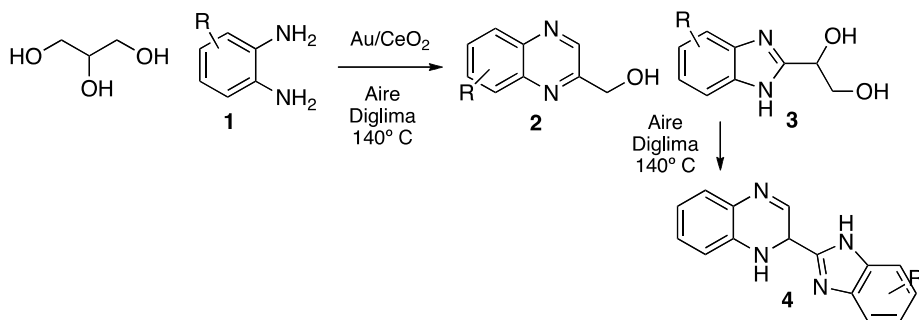


Figura 1.8. Derivados de benzimidazol quinoxalina con propiedades como antagonistas de la adenosina A1 y A3 humana (compuestos A-E)⁷².

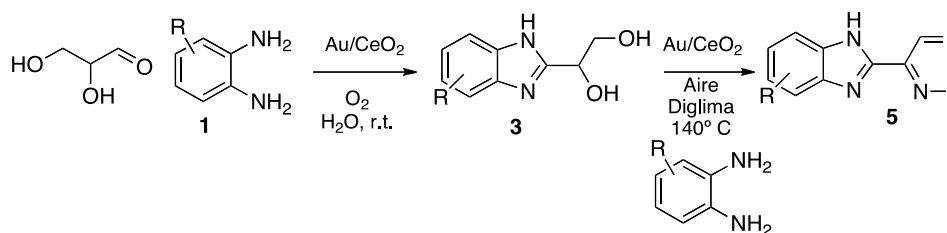
Utilizando Au/CeO₂ como catalizador se diseñó un nuevo protocolo para la obtención de estos compuestos con un rendimiento muy elevado. En este caso, el acoplamiento oxidativo del glicerol con derivados de *o*-fenilendiamina realizado a 140°C y usando diglima como disolvente condujo a compuestos de benzimidazoil quinoxalina a través de los intermedios **2** y **3** tal como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1.8. Proceso one-pot en dos pasos para la síntesis de benzimidazoil quinoxalina a partir de glicerol⁷¹.

A continuación, con objeto de ampliar el abanico sintético, se diseñó una ruta alternativa que permitía combinar diferentes sustituyentes en ambos restos heteroaromáticos empleando condiciones de reacción muy diferentes. Este nuevo proceso implica una reacción secuencial en dos pasos. En el primero de ellos, el gliceraldehído se acopla con un derivado de *o*-fenilendiamina en presencia de Au/CeO₂ para dar lugar al intermedio b en condiciones de reacción muy suaves (temperatura ambiente, PO₂=3 bares, y agua como disolvente). Una vez completada la conversión de gliceraldehído se añade una segunda solución de *o*-fenilendiamina en diglima y la temperatura se lleva hasta 140°C mientras el agua es eliminada en un Dean–Stark. El principal producto observado en estas condiciones es la benzimidazoil quinoxalina (**5**) la

cual se forma por acoplamiento oxidativo del intermedio (**3**) y la molécula de *o*-fenilendiamina.



Esquema 1.9. Nuevo proceso one-pot para la obtención de benzimidazolquinoxalinas partiendo de gliceraldehido⁷¹.

Ambas rutas fueron aplicadas a la síntesis de diferentes derivados de benzimidazolquinoxalinas los cuales se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre 60 y el 80%.

La capacidad de reciclaje del catalizador se estudió llevando a cabo diversos reusos consecutivos y se observó cierta desactivación, atribuida a la deposición de material orgánico sobre su superficie. Para eliminar los depósitos orgánicos, el catalizador Au/CeO₂ se pretrató con flujo de oxígeno a 250°C durante 2h antes de cada reutilización. Este pretratamiento permitió la regeneración de la actividad inicial en una gran extensión mientras se mantenía la selectividad hacia la benzimidazol quinoxalina⁷⁴.

1.3. Procesos secuenciales multietapa sobre catalizadores multifuncionales.

1.3.1 Catalizadores bifuncionales de tipo ácido Lewis-ácido Brönsted

Las reacciones en cascada sobre catalizadores bifuncionales de tipo ácido Brönsted-ácido Lewis pueden llevarse a cabo sobre materiales que permitan generar ambos tipos de centros ácidos sobre el mismo catalizador, o bien combinando los propios catalizadores de Lewis y Brönsted previamente optimizados.

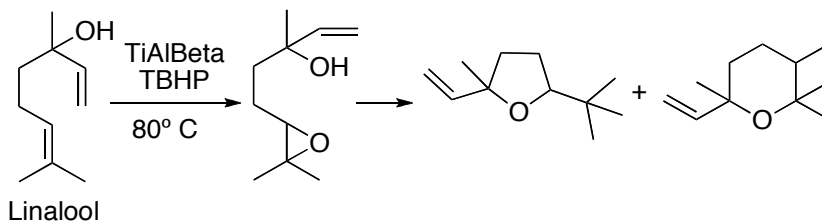
Un ejemplo de catalizador bifuncional con acidez Lewis-Brönsted son los tamices moleculares. Los tamices moleculares, tanto amorfos como cristalinos, permiten la introducción de centros ácidos Brönsted y Lewis simultáneamente llevando a cabo sustituciones isomórficas de silicio con átomos trivalentes, tales como Al^{3+} y otros elementos tetravalentes, como Ti^{4+} y Sn^{+4} .

El átomo de Al^{3+} genera en este caso una carga negativa en la estructura que es compensada por un protón que actúa como un centro ácido Brönsted mientras que Ti^{4+} y Sn^{+4} actuarán como ácidos de Lewis capaces, por ejemplo, de catalizar reacciones de oxidación en presencia de peróxidos. Así, al introducir dos centros activos diferentes simultáneamente se pueden llevar a cabo reacciones en tándem que implican, por ejemplo, epoxidaciones seguidas de transformaciones del epóxido formado mediante catálisis ácida.

A continuación se muestran ejemplos de reacciones multietapa desarrolladas con sistemas bifuncionales ácido Lewis-ácido Brönsted.

1.3.1.1 Síntesis de tetrahidropiranos

Un ejemplo de catálisis sobre centros ácidos Lewis-Brönsted es la formación de tetrahidrofuranos sustituidos y tetrahidropiranos, moléculas de gran interés en la industria de los aromas, como es el caso de los éteres hidroxílicos derivados de furano y pirano que se muestran en el esquema 1.10.



Esquema 1.10. Reacción one-pot de oxidación-reordenamiento del linalool para la formación de hidroxietil éteres de pirano y furano⁷⁵.

En este caso, la síntesis se llevó a cabo empleando los catalizadores bifuncionales Ti-AlBeta y Ti-ALMCM-41, conteniendo ambos Ti^{4+} y Al^{3+} en su estructura. Una prueba de que la reacción transcurre a través de un primer paso de epoxidación sobre los centros ácidos Lewis (Ti^{4+}) seguido de una transposición sobre centros ácidos Brönsted (asociado esto último a Al^{3+}) es que la relación furano/pirano se mantuvo constante durante la reacción. Ambos catalizadores han mostrado ser eficaces en la conversión de linalool en éteres hidroxílicos en una reacción one-pot utilizando TBHP (tertbutil hidroperóxido) como oxidante a 80°C. En este caso se han obtenido valores de conversión de linalool de 73 y 80% con Ti-AlBeta y Ti-ALMCM-41 respectivamente⁷⁵ y una selectividad del 100% hacia los éteres hidroxílicos en ambos casos.

1.3.1.2 Obtención de γ -valerolactona a partir de furfural

Otro ejemplo interesante en el que se requiere una mezcla física de catalizadores de carácter ácido Brönsted y Lewis es la obtención de γ -valerolactona a partir de furfural⁷⁶.

La γ -valerolactona (GVL) es una molécula plataforma muy versátil obtenida a partir de la biomasa que puede convertirse en alcanos líquidos y polímeros renovables y también puede usarse como aditivo de combustibles y como disolvente para el procesamiento de biomasa⁷⁷⁻⁸¹.

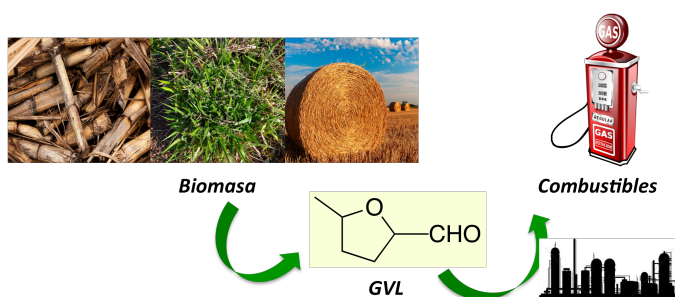


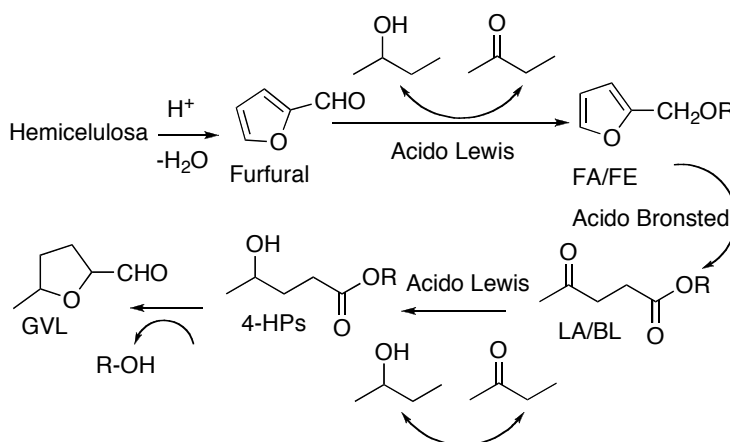
Figura 1.9. Representación esquemática de la obtención de GVL a partir de biomasa y su transformación en combustibles.

Actualmente la GVL obtiene a partir de fracciones de hidratos de carbono derivadas de lignocelulosa con un catalizador ácido, el cual convierte los azúcares en ácido levulínico, que es posteriormente hidrogenado sobre un metal noble permitiendo la obtención de GVL^{82,83}.

Sin embargo, el empleo de metales nobles caros (tales como Pt o Ru) y presiones elevadas de hidrógeno para la etapa de reducción penaliza económicamente este proceso para la síntesis a gran escala^{83,84}. Una alternativa reciente para la reducción de ácido levulínico en GVL es el uso de

ácido fórmico como fuente de hidrógeno. Sin embargo, esta estrategia también requiere del uso de metales nobles y/o condiciones severas de reacción para llevar a cabo la reducción del ácido levulínico^{85,86}.

Recientemente, se ha descrito un proceso que no requiere el uso de metales nobles o hidrógeno molecular. Debido a que el ácido levulínico se puede producir a partir de alcohol furfurílico, este nuevo proceso implica la conversión de furfural en una mezcla de alcohol furfurílico (FA, del inglés furfuryl alcohol) y butil furfuril éter (BE) a través de un proceso de hidrogenación promovido por un catalizador ácido de Lewis, usando 2-butanol como donador de hidrógeno (esquema 1.11).



Esquema 1.11. Reacción en cascada para la obtención de GVL desde hemicelulosa utilizando una combinación de catalizadores ácidos⁷⁶.

El alcohol furfurílico y el butil furfuril éter (FA/FE) se convierten posteriormente en una mezcla de ácido levulínico (LA) y levulinato de butilo (BL) mediante una apertura de anillo catalizada por un ácido de Brønsted. A continuación tiene lugar una segunda hidrogenación de transferencia para

producir 4-hidroxipentanoato de etilo que finalmente ciclará produciendo GVL⁷⁶. Por tanto, en este proceso se producen dos pasos de transferencia de hidruro más un paso de apertura del anillo en el mismo sistema y en las mismas condiciones de reacción (esquema 1.11)⁷⁶.

En este abordaje sintético, se tuvo en cuenta el hecho de que las zeolitas pura sílice que contenían metales tetravalentes, tales como Sn-Beta o Zr-Beta habían mostrado ser catalizadores sólidos con acidez Lewis capaces de promover eficazmente la reducción Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) intermolecular entre alcoholes y cetonas^{46,47} así como la eterificación de alcoholes⁵¹. Por tanto, si no existen limitaciones de difusión de reactivos y productos, estas zeolitas aparecen como excelentes candidatos para promover eficientemente las dos etapas de transferencia de hidruro involucradas en el proceso one-pot.

De hecho, el screening de diferentes catalizadores sólidos ácidos Lewis mostró que, particularmente Zr-Beta exhibía los valores de actividad y selectividad más altos, tanto en la reducción de furfural en alcohol furfurílico como en la transformación de este último en butil furfuril éter y en la reducción del metil levulinato en GVL (tabla 1.4).

Tabla 1.4 Síntesis de GVL desde furfural en presencia de ácidos Brønsted y ZrBeta

Catalizador	Fur/Al o Fur/H+ ^{B)}	H ₂ O (%)	Rendimiento (%) ^{C)}				
			GVL	Fe	BL	LA	MF
Al-Beta	16:1	-	44	0	2	0	15
Al-MCM41	16:1	-	34	0	0	0	4
Al-MFI	16:1	-	8	28	2	0	3
Amberlyst 70	10:1	-	66	0	0	0	0
Amberlyst 36	16:1	-	39	0	13	3	2

H ₂ SO ₄	10:1	-	16	0	48	0	0
Al-MFI ns	80:1	-	18	16	4	0	2
Al-MFI ns	32:1	-	40	0	4	0	2
Al-MFI ns	20:1	-	58	0	3	0	3
Al-MFI ns	16:1	5	62	0	2	0	2
Al-MFI ns	16:1	10	68	0	2	0	8
Al-MFI ns	16:1	15	65	0	2	1	8
Al-MFI ns ^{D)}	16:1	5	58	0	4	4	7
Al-MFI ns ^{E)}	16:1	6.5	70	0	2	0	5
Al-MFI ns ^{F)}	16:1	6.5	62	0	6	0	4

A) Condiciones de reacción: 1 mol% Fur (5%wt) en 2-butanol, 393K, 24h. B) La cantidad de Al coordinado tetraédricamente se determinó mediante una combinación de espectroscopia de ICP y espectroscopia de RMN de Al de estado sólido. C) Rendimiento: $([\text{producto mmol}] / [\text{mmol (alimentación inicial)}]) \times 100$; GVL, \ \gamma - valerolactona; FE, butil furfuril éter; BL, levulinato de butilo; LA, ácido levulínico; MF, 5 - metil - 2 (5H) - furanona. D) Tiempo de reacción: 48 h. E) La reacción se llevó a cabo con una solución de Fur (5% en peso) en 2-butanol a partir de un sistema bifásico simulado [2: 1 (p/p) 2-butanol / agua (30% en peso de NaCl)]. F) La reacción se llevó a cabo con la fracción orgánica de un sistema bifásico utilizado para la deshidratación de una solución de xilosa al 15% en peso.

Comparativamente, otros catalizadores con acidez Lewis, tales como Sn-Beta, Al-Beta y Ti-Beta, mostraron una menor actividad catalítica, poniendo de manifiesto la importancia de la naturaleza del centro ácido de Lewis en el proceso de transferencia de hidruro entre los compuestos carbonílicos involucrados y 2-butanol.

La etapa de apertura de anillo del alcohol furfurílico y butil furfuril éter se produce a través de una escisión hidrolítica del enlace C-O furánico catalizada por un ácido de Brönsted. Algunos catalizadores heterogéneos típicos que se han utilizado para promover este proceso son los aluminosilicatos y las resinas de intercambio iónico⁸⁷. Los estudios de transformación one-pot de furfural en GVL realizados utilizando una mezcla física de Zr-Beta y diferentes catalizadores de tipo ácido Brönsted mostraron que un aluminosilicato con

topología MFI y morfología en nanocapa (Al-MFI-ns) exhibía el mejor resultado en términos de rendimiento y selectividad en la etapa de apertura del anillo. Además, se comprobó que la concentración de centros Brønsted tenía una fuerte influencia sobre el rendimiento de GVL. El catalizador formado por Zr-Beta y Al-MFI-no funcionó de forma eficiente en presencia de agua, logrando un rendimiento máximo de GVL cuando se trabajaba en presencia de un 5% en peso de agua, algo que se atribuye a la hidrofobicidad del poro de las zeolitas con acidez Lewis^{51,88}.

Considerando que cuando el furfural se obtiene a partir de hemicelulosa utilizando sistemas bifásicos con catalizadores homogéneos, la fase orgánica puede contener entre 1 y 20% en peso de agua, un punto importante es que este sistema catalítico y las condiciones operativas utilizadas son compatibles con las requeridas para la producción de furfural a partir de hemicelulosa⁸⁹.

La reciclabilidad del sistema catalítico es otro punto central a considerar. En este caso, se encontró que, aunque la actividad catalítica disminuía después de múltiples ciclos, la estabilidad hidrotérmica de las zeolitas permitía recuperar la plena actividad mediante calcinaciones.

Este es un excelente ejemplo que muestra la posibilidad de realizar una reacción de varios pasos en modo cascada diseñando adecuadamente un catalizador multifuncional y optimizando las condiciones de reacción para encontrar una ventana de operación común y eficiente para todas las etapas.

1.3.2 Reacciones en cascada con catalizadores bifuncionales metal-ácido

Los catalizadores bifuncionales ácido-metal se preparan generalmente depositando metales sobre soportes ácidos, siendo los tamices moleculares

micro y mesoporosos uno de los mejores candidatos que existen ya que permiten seleccionar entre acidez Lewis y Brönsted. Además, tanto la acidez como las propiedades de adsorción pueden ajustarse cambiando su composición química^{5,90}.

Además de las clásicas reacciones multietapa llevadas a cabo con catalizadores bifuncionales metal/ácido en la industria del refino de petróleo (reformado de gasolina, isomerización de alcanos e hidrocrackeo de fracciones de petróleo)⁹¹, los catalizadores metal-ácido se han empleado en otros procesos menos habituales como es en la obtención de productos de química fina, tal como se verá a continuación.

1.3.2.1 Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol

Un ejemplo de la aplicación de este tipo de catalizadores bifuncionales metal ácido es la producción estereoselectiva de *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol, un intermedio químico utilizado en fragancias que se obtiene por hidrogenación de 4-*tert*-butilfenol seguido de reducción MPV (Meerwein-Ponndorf-Verley) sobre rodio soportado sobre la zeolita Zr-Beta⁹².

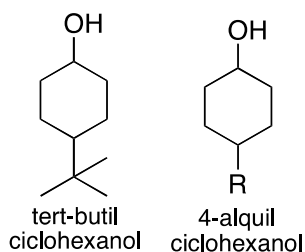
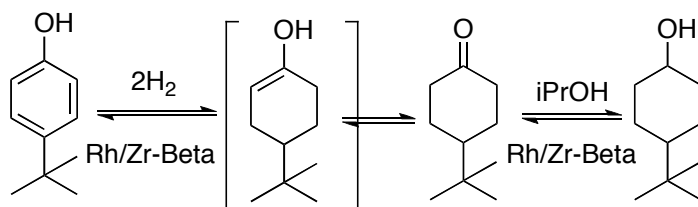


Figura 1.10. Estructuras de *tert*-butilhexanol y *R*-alquilhexanol, utilizados en la producción de fragancias.

Una característica interesante de las zeolitas Beta con centros ácidos Lewis, además de su capacidad para promover reducciones MPV, es su capacidad para inducir estereoselectividad en el proceso debido a un efecto impuesto por la estructura de la zeolita^{48,93}.

Así, durante la reducción de 4-alkilciclohexanonas se obtuvo una estereoselectividad muy alta hacia el isómero cinéticamente más favorecido pero termodinámicamente menos estable *cis*-ciclohexanol gracias a la selectividad impuesta por la estructura de la zeolita sobre el estado de transición. Soportando 0.5% de Rh sobre la zeolita Zr-Beta la actividad para hidrogenar del Rh se combina con la elevada estereoselectividad de la zeolita Zr-Beta hacia el *cis-tert*-butilciclohexanol en un catalizador bifuncional⁹².

Como resultado de esta doble funcionalidad, se puede desarrollar un proceso en cascada que incluye la hidrogenación del 4-*tert*-butilfenol para formar la correspondiente 4-*tert*-butilciclohexanona por parte del metal, seguido de la reducción estereoselectiva con alcohol isopropílico a través del proceso MPV catalizado por los centros ácidos Lewis de Zr en el isómero *cis*-alcohol (esquema 1.12).



Esquema 1.12. Reacción *one-pot* para la obtención de 4-alkilciclohexanoles a partir de 4-alkilfenoles⁹².

Curiosamente, este sistema catalítico minimiza la hidrogenación competitiva de la cetona en alcohol con el catalizador Rh/Zr-Beta. Así, bajo condiciones de

reacción optimizadas (80°C y $P_{\text{H}_2}=5$ bares), se obtuvo el *cis-4-tert*-butilciclohexanol con una selectividad del 95% a una conversión del 100% de *4-tert*-butilfenol. Cuando se usó Pd en lugar de Rh, se requirió una presión y temperatura más altas para la hidrogenación. Además, el Rh/Zr-Beta es un catalizador estable y reutilizable que mantiene su actividad y selectividad después de sucesivas calcinaciones.

1.3.2.2 Síntesis de benzodiazepinas desde compuestos nitroaromáticos

Por otra parte, existen procesos en cascada en los cuales no pueden combinarse los sitios activos para las reacciones de reducción u oxidación con los centros ácidos en un mismo catalizador. En estos casos, una alternativa posible consiste en el diseño de un composite optimizado que contenga ambas funcionalidades.

Un ejemplo representativo es la síntesis de 1,5-benzodiazepinas a través de un proceso en cascada que implica la hidrogenación de 1,2-dinitrobenzene, seguido por la ciclocondensación con cetonas.

Las benzodiazepinas y sus derivados son compuestos que se utilizan en clínica como anticonvulsivos, analgésicos, en cuadros de ansiedad, como tranquilizantes, hipnóticos, y antidepresivos (figura 1.11)^{94,95}.

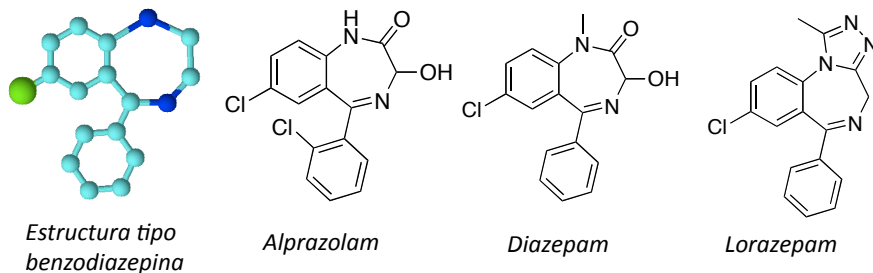
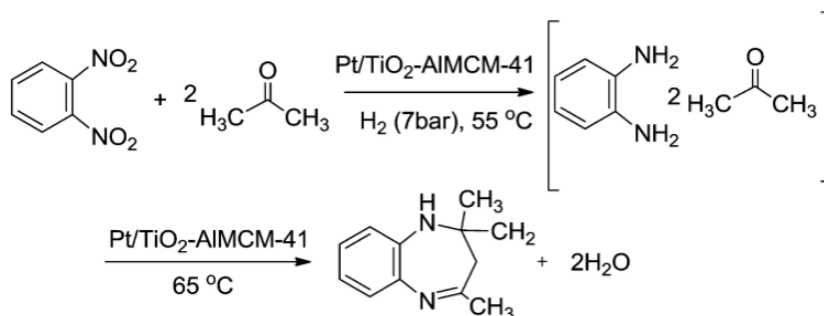


Figura 1.11. Compuestos con actividad antidepresiva con estructura tipo benzodiazepina.

Entre los métodos generales para preparar derivados de 1,5-benzodiazepina destacan la ciclocondensación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados⁹⁶, β -halocetonas⁹⁷, o cetonas con *o*-fenilendiamina en presencia de sales de metales de transición y ácidos de Lewis como catalizadores, siendo este último el método más general para la preparación de benzodiazepinas.

Teniendo en cuenta que los compuestos nitroaromáticos pueden ser convertidos primero en las aminas correspondientes por hidrogenación⁹⁸, se desarrolló un proceso en cascada para producir 1,5-benzodiazepinas a partir de compuestos nitroaromáticos sustituidos y cetonas utilizando para ello un catalizador quimioselectivo bifuncional ácido/metal⁹⁵.

Así, en una primera etapa, el 1,2-dinitrobenzoceno se hidrogenó quimioselectivamente en presencia de la cetona sobre los centros metálicos del catalizador, mientras que en una etapa siguiente tuvo lugar la ciclocondensación entre el 1,2-diaminobenceno formado y la cetona sobre los sitios ácidos del catalizador (esquema 1.13)⁹⁵.

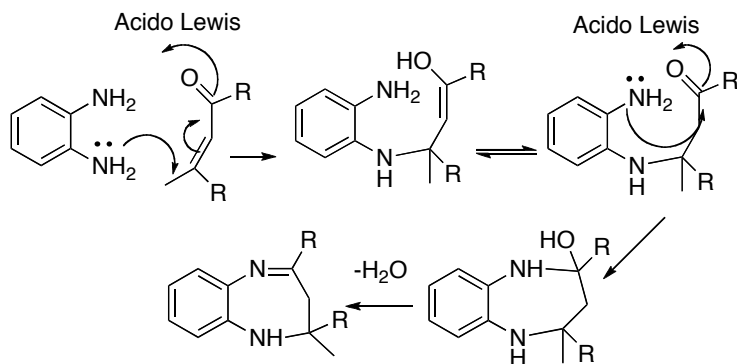


Esquema 1.13. Síntesis en cascada de benzodiazepinas partiendo de compuestos nitroaromáticos⁹⁵.

En este enfoque, hay una cuestión esencial, y es que en principio la hidrogenación quimioselectiva de los grupos nitro en presencia del compuesto carbonílico, tiene lugar sin la hidrogenación del doble enlace C=N en el producto de 1,5-benzodiazepina.

En este sentido, la optimización de las dos funciones catalíticas es vital para obtener buenos resultados en esta secuencia sintética. Para ello, se seleccionó un catalizador de TiO_x decorado con Pt capaz de hidrogenar selectivamente los grupos nitro en una gran variedad de derivados de 1,2-dinitrobenceno bajo condiciones de reacción suaves⁹⁹.

Este catalizador se preparó soportando nanopartículas de Pt sobre TiO_2 y calcinando a 450°C en presencia de hidrógeno. Este tratamiento decora las caras de cristal de Pt expuestas (111) y (110) con TiO_2 del soporte. Sin embargo, cuando se llevó a cabo el proceso en cascada a partir de 1,2-dinitrobenceno y acetona en presencia de Pt/ TiO_2 decorado, se encontró que la acidez débil del TiO_2 promovía lentamente la etapa de ciclocondensación de manera que se necesitaron tiempos de reacción de hasta 14h para alcanzar la conversión completa mientras que la selectividad a la benzodiazepina no era óptima (73%). En base a estos resultados se realizó una optimización de la función ácida seleccionando diferentes aluminosilicatos como catalizadores ácidos para la reacción de ciclocondensación entre *o*-fenilendiamina y acetona.



Esquema 1.14. Representación del mecanismo de ciclocondensación entre *o*-fenilendiamina y acetona mediante acidez Lewis⁹⁵.

Entre ellos, un aluminosilicato mesoporoso estructurado (AIMCM-41) con una relación Si/Al=14 mostró mejor actividad y selectividad para formar la correspondiente 1,5-benzodiazepina que las zeolitas Beta e ITQ-2 en condiciones suaves de reacción. A partir de este resultado, se diseñó un catalizador tipo composite para llevar a cabo el proceso en cascada combinando 0.2% en peso de Pt/TiO₂ y AIMCM-41.

La reacción entre 1,2-dinitrobenzono y acetona se realizó bajo presión de hidrógeno hasta que la hidrogenación de 1,2-dinitrobenzono se hubo completado. Llegados a este punto, el reactor se despresurizó y la temperatura se llevó a 65°C, logrando una conversión del 100% con una selectividad del 94% hacia la correspondiente 1,5-benzodiazepina en 2.5h. De esta forma, el composite Pt/TiO₂-AIMCM-41 fue eficaz en la síntesis de diferentes derivados de 1,5-benzodiazepinas, logrando en todos los casos rendimientos del orden del 90% bajo condiciones muy suaves de reacción.

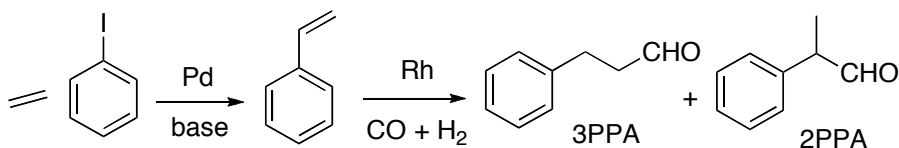
Este ejemplo pone de manifiesto que, en el caso de la utilización de materiales en composite, resulta más fácil optimizar de forma independiente las diferentes funciones catalíticas para cada una de las etapas de reacción, para a continuación preparar el material catalítico como mezcla de catalizadores^{100,101}.

1.3.3 Reacciones en cascada con catalizadores bimetálicos

Normalmente, cuando dos o más complejos de metales de transición se mezclan en un mismo medio de reacción, sus actividades respectivas tienden a disminuir debido a la existencia de interacciones negativas que pueden surgir entre ellos. Para eludir este problema, se han desarrollado diferentes estrategias en la literatura. Algunas de estas metodologías se revisarán a continuación.

1.3.3.1 Reacción one-pot reacción de Heck/hidroformilación para la obtención de aldehidos.

Un ejemplo de secuencia catalítica en la que se emplean con éxito dos sistemas metálicos distintos es la reacción one-pot Heck/hidroformilación para la formación de aldehidos mediante la metodología de catalizador en fase líquida soportada (en inglés, Supported Liquid Phase Catalyst, SLPC)^{102,103}.



Esquema 1.15. Reacción secuencial acoplamiento de Heck/hidroformilación para la síntesis de aldehidos¹⁰².

La metodología SLPC consiste básicamente en la utilización de una película líquida fina hidrofílica que contiene complejos organometálicos la cual se soporta sobre sólidos de elevada área superficial y requiere el uso de un disolvente hidrófobo que no disuelva la película, y que pueda separarse fácilmente por simple filtración para ser reciclado¹⁰³. Además del beneficio obvio para la separación y el reciclado del catalizador, la metodología SLPC mantiene separados a los dos catalizadores soportados, evitando así cualquier interacción entre ellos.

La ventaja de esta metodología ha sido corroborada al soportar dos complejos metálicos diferentes, tales como Pd-SLPC y Rh-SLPC y utilizarlos en dicha secuencia sintética para la obtención de aldehidos¹⁰².

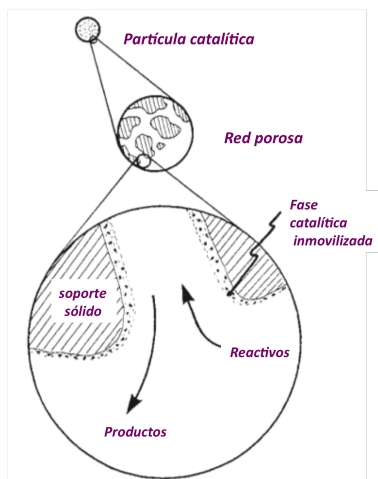


Figura 1.12. Diagrama esquemático del catalizador en la fase acuosa y soportado.

En ese trabajo, el Pd-SLP y el Rh-SLPC catalizaron la primera y segunda etapas respectivamente. Así, en una primera etapa se formó estireno por reacción de Heck a partir de yodobenceno y etileno. Entonces se incorporó gas de síntesis

(C/H₂) y la hidroformilación tuvo lugar en diferentes condiciones de reacción para producir 3-fenilpropionaldehído (3PPA) y 2-fenilpropionaldehído (2PPA).

Los resultados incluidos en la tabla 1.5 mostraron que los rendimientos de los aldehídos 2PPA y 3PPA decrecieron significativamente usando ambos catalizadores en la misma fase soportada (Pd+Rh)-SLPC.

Tabla 1.5. Reacción secuencial de Heck entre yodobenceno y etileno e hidroformilación de estireno^{102 a)}

Catalizador	Heck	Hidroformilación ^{b)}		
	R (%) estireno	R (%) 3PPA	R (%) 2PPA	3PPA: 2PPA
Pd-SLPC + Rh-SLPC	50.5	29.4	60.3	0.49
(Pd + Rh)-SLPC ^{c)}	68.6	6.4	17.8	0.36

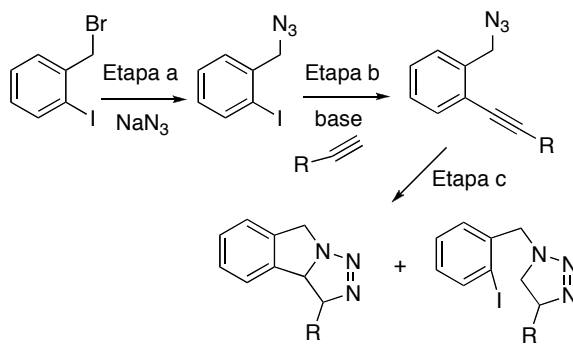
a) Condiciones de reacción: etilenglicol (0.3 ml), sílice (0.5g), tolueno (20 ml), etileno (4 MPa), yodobenceno (5mmol), trietilamina (5mmol); CO (3 MPa), H₂ (3MPa), 100°C; Tiempo: 45h (Heck), 6h (hidroformilación). B) Los rendimientos se basan en la cantidad de 1 formado en la reacción de Heck. C) El catalizador se preparó a partir de una solución de etilenglicol que contenía tanto Pd-TPPTS (sal trisódica de trisulfonato de paladio trifenilfosfina) como Rh-TPPTS (sal trisódica trisulfonato de trifenilfosfonato de rodio).

Este catalizador se preparó a partir de una solución de etilenglicol que contenía Pd-trisulfonato sódico de trifenilfosfina (Pd-TPPTS) y Rh trisulfonato sódico de trifenilfosfina (Rh-TPPTS) en la misma película sobre silicagel.

Los resultados ponen de manifiesto que ambos catalizadores homogéneos conservan sus actividades individuales empleando esta metodología. Además, el concepto de un catalizador multifuncional que utiliza diferentes sistemas SLPC tiene amplia aplicabilidad ya que permite el uso de dos o más complejos metálicos en la forma SLPC, aparentemente en cualquier tipo de combinación.

1.3.3.2 Reacción one-pot Sonogashira/reacción click para la síntesis de isoindoles

Otro ejemplo de reacción secuencial catalizada por varios centros metálicos es la reacción one-pot Sonogashira/reacción click a partir de bromuro de 2-iodobencilo, azida sódica y alquinos para producir 8H-[1,2,3] triazolo [5,1-a]-isoindoles mediante un catalizador metalorgánico bifuncional (MOF) que contiene Pd y Cu (esquema 1.16)¹⁰⁴.



Esquema 1.16. Síntesis de isoindoles mediante una reacción click Sonogashira catalizada por MOF con Pd y Cu¹⁰⁴.

En este caso, el catalizador bimetálico con Pd, Cu y benceno-1,3,5-tricarboxilato (BTC) conocido como MOF-Cu(BTC)-[Pd] se preparó partiendo de $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$. El empleo de $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ permite la coordinación de un complejo metálico adicional, como por ejemplo complejos de Pd, conduciendo así a la formación de catalizadores bifuncionales. Por ejemplo, la reacción entre $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ con aminopiridina y $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ lleva al catalizador bifuncional CuBTC –Pd-piridina. La estructura del catalizador se muestra en la siguiente figura.

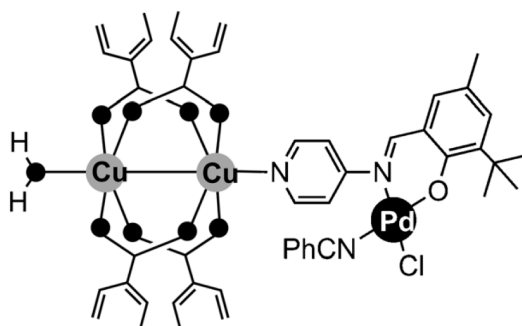


Figura 1.13. Representación esquemática del MOF-Cu(BTC)-[Pd] empleado en la síntesis de isoindoles mediante una reacción click Sonogashira

Este sistema catalítico bifuncional metálico se utilizó en la síntesis de isoindoles, moléculas de gran interés dadas sus múltiples aplicaciones farmacológicas y terapéuticas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En este caso se obtuvo un buen rendimiento hacia la molécula de interés una vez ajustadas las condiciones de reacción de manera que estas no variaron durante los dos etapas del proceso.

A pesar de que el estudio del reuso mostró cierto leaching de Pd, el proceso se puede considerar como puramente heterogéneo. Este trabajo pone por tanto de manifiesto el desarrollo y la aplicación de nuevos materiales basados en la incorporación de metales de transición en estructuras orgánicas.

1.4 Aplicación de los catalizadores bifuncionales en la industria química y farmacéutica

Tal como se ha remarcado en los epígrafes anteriores, los procesos one-pot son de gran utilidad para la síntesis de moléculas de interés en la industria química y farmacéutica.

En esta introducción se ha visto como empleando un único catalizador se han podido obtener alquilglucósidos a partir de celulosa, fragancias (4-

metoxibencil 1-metilpropil éter), derivados de glicerol, pirrolidonas, azobencenos, etc..... Cuando esto no ha sido posible, se han aplicado catalizadores bifuncionales en la activación simultánea de sustratos y reactivos en diferentes procesos de Lewis/Brønsted a base de ácidos y metales, haciendo posibles reacciones múltiples en one-pot.

Con este tipo de estrategias sintéticas basadas en el empleo de catalizadores metal y ácido, se han obtenido una gran variedad de grupos funcionales como aldehídos, alquenos, furanos y piranos, y en muchos casos compuestos con actividad farmacológica.

No obstante, aunque la metodología en one-pot tiene aspectos altamente prometedores para el diseño de secuencias sintéticas complejas, en la práctica esta metodología sigue siendo poco explotada, en parte por la falta de reglas definidas para anticipar las interacciones e incompatibilidades surgidas entre los componentes involucrados en cada paso de reacción.

Por lo tanto, a pesar de los desarrollos significativos recientemente logrados en este campo, la implementación directa de un proceso one-pot a gran escala está todavía en desarrollo, de modo que su evolución requerirá no sólo una caracterización de diseño más sistemática, sino también una comprensión muy completa de las características físico-químicas del catalizador y de los mecanismos de reacción para diseñar procesos más eficientes con estos sistemas catalíticos complejos.

1.5 Referencias bibliográficas

- (1) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *Chem Rev* **2011**, *111*, 1072.
- (2) Jose Climent, M.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Advances* **2012**, *2*, 16.

- (3) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chemical Communications* **2003**, 551.
- (4) Calemna, V. P., S.; Perego, C. *Appl. Catal., A* **2000**, *190*, C. *Appl. Catal., A* **2000**, *190*.
- (5) Corma, A. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 559.
- (6) Derouane, E. G., & Roberts, S. M. (Eds.). *John Wiley & Sons. (2006).*, (Vol. 4).
- (7) Corma, A. *Chem Rev* **1997**, *97*, 2373.
- (8) Moliner, M.; Gabay, J. E.; Kliewer, C. E.; Carr, R. T.; Guzman, J.; Casty, G. L.; Serna, P.; Corma, A. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 15743.
- (9) Corma, A.; Davis, M. E. *Chemphyschem* **2004**, *5*, 305.
- (10) Gallego EM, P. M., Paris C, León-Escamilla A, Boronat M, Moliner M, Corma A *Science*. **2017**, *10*, (6329).
- (11) Corma, A. *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **1997**, *2*, 63.
- (12) Mizuno, N.; Misono, M. *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **1997**, *2*, 84.
- (13) Dupré, N., Rémy, P., Micoine, K., Boglio, C., Thorimbert, S., Lacôte, E., ... & Malacria, M. *Chemistry—A European Journal*, **2010**, *16*, 7256.
- (14) Firouzabadi, H.; Jafari, A. A. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2005**, *2*, 85.
- (15) Harmer, M. A.; Sun, Q. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 45.
- (16) Busca, G. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5366.
- (17) Corma, A.; Garcia, H.; Llabres i Xamena, F. X. *Chem Rev* **2010**, *110*, 4606.
- (18) Cirujano, F. G.; Corma, A.; Llabres i Xamena, F. X. *Chemical Engineering Science* **2015**, *124*, 52.
- (19) Onda, A.; Ochi, T.; Yanagisawa, K. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 1033.
- (20) Suganuma, S.; Nakajima, K.; Kitano, M.; Yamaguchi, D.; Kato, H.; Hayashi, S.; Hara, M. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 12787.
- (21) Diaz, U.; Brunel, D.; Corma, A. *Chem Soc Rev* **2013**, *42*, 4083.
- (22) Diaz, I.; Mohino, F.; Blasco, T.; Sastre, E.; PV©rez-Pariente, J. A. *Microporous and Mesoporous Materials* **2005**, *80*, 33.
- (23) von Rybinski, W.; Hill, K. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1328.

- (24) Villandier, N.; Corma, A. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 4408.
- (25) Huang, Y.-B. F., Y. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1095.
- (26) Huang, Y.-B.; Fu, Y. *Green Chemistry* **2013**, *15*, 1095.
- (27) Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 4974.
- (28) Pinkert, A.; Marsh, K. N.; Pang, S.; Staiger, M. P. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 6712.
- (29) Li, C.; Zhao, Z. K. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 1847.
- (30) Rinaldi, R.; Palkovits, R.; Schüth, F. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 8047.
- (31) Villandier, N.; Corma, A. *Chem Commun (Camb)* **2010**, *46*, 4408.
- (32) Brady, S. F.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *Organic Letters* **2000**, *2*, 4043.
- (33) Paradkar, M. V.; Gadre, S. Y.; Pujari, T. A.; Khandekar, P. P.; Kumbhar, V. B. *Synthetic Communications* **2005**, *35*, 471.
- (34) Mal, D.; Pahari, P.; De, S. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11781.
- (35) Pahari, P.; Senapati, B.; Mal, D. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5109.
- (36) Pinto, Diana C. G. A.; Silva, Artur M. S.; Cavaleiro, José A. S.; Elguero, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *2003*, 747.
- (37) Landge, S. M.; Berryman, M.; Tvðrvðk, B. I. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4505.
- (38) Perego, C.; Carati, A.; Ingallina, P.; Mantegazza, M. A.; Bellussi, G. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 63.
- (39) Blasco, T.; Cambor, M. A.; Corma, A.; Esteve, P.; Guil, J. M.; Martinez, A.; Valencia, S. *The Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 75.
- (40) Corma, A.; Navarro, M. T.; Pariente, J. P. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1994**, 147.
- (41) Corma, A.; Diaz, U.; Domine, M. E.; Fornes, V. V. *Angew Chem Int Ed Engl* **2000**, *39*, 1499.
- (42) Wu, P.; Tatsumi, T.; Komatsu, T.; Yashima, T. *The Journal of Physical Chemistry B* **2001**, *105*, 2897.
- (43) Moliner, M.; Serna, P.; Cantin, a.; Sastre, G. n.; diaz-Cabanas, M. J.; Corma, A. *The Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112*, 19547.
- (44) Corma, A.; Nemeth, L. T.; Renz, M.; Valencia, S. *Nature* **2001**, *412*, 423.

- (45) Corma, A.; Llabres i Xamena, F. X.; Prestipino, C.; Renz, M.; Valencia, S. *The Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113*, 11306.
- (46) Boronat, M.; Corma, A.; Renz, M. *J Phys Chem B* **2006**, *110*, 21168.
- (47) Corma, A.; Domine, M. E.; Nemeth, L.; Valencia, S. *J Am Chem Soc* **2002**, *124*, 3194.
- (48) Zhu, Y.; Liu, S.; Jaenicke, S.; Chuah, G. *Catalysis Today* **2004**, *97*, 249.
- (49) Corma, A.; Domine, M. E.; Valencia, S. *Journal Of Catalysis* **2003**, *215*, 294.
- (50) Bauer, K. G., D.; Suburg, H. *Wiley-VCH: Weinheim* **1997**.
- (51) Corma, A.; Renz, M. *Angew Chem Int Ed Engl* **2007**, *46*, 298.
- (52) Corma, A. X., F.X.; Prestipino, C.; Renz, M.; Valencia, S. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11306.
- (53) Manzer, L. E. U. S. P. U., 2004.
- (54) Werpy, T. F., J. G.; Wang, Y.; Zacher, H. U.S. Patent US; 6670483.
- (55) Schwarz, W., Schossig, J.; Rossbacher, R., Höke, H., Eds.; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley Interscience: Weinheim.
- (56) Budroni, G.; Corma, A. *JOURNAL OF CATALYSIS* **2008**, *257*, 403.
- (57) Castiglioni, G. L.; Ferrari, M.; Guercio, A.; Vaccari, A.; Lancia, R.; Fumagalli, C. *Catalysis Today* **1996**, *27*, 181.
- (58) kuksal, A.; Klemm, E.; Emig, G. *Applied Catalysis A: General* **2002**, *228*, 237.
- (59) Messori, M.; Vaccari, A. *Journal Of Catalysis* **1994**, *150*, 177.
- (60) Hara, Y.; Kusaka, H.; Inagaki, H.; Takahashi, K.; Wada, K. *Journal Of Catalysis* **2000**, *194*, 188.
- (61) Jung, S. M.; Godard, E.; Jung, S. Y.; Park, K.-C.; Choi, J. U. *Catalysis Today* **2003**, *87*, 171.
- (62) Boulton, A. A.; Davis, B. A.; Durden, D. A.; Dyck, L. E.; Juorio, A. V.; Li, X.-M.; Paterson, I. A.; Yu, P. H. *Drug Development Research* **1997**, *42*, 150.
- (63) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *The Journal of organic chemistry* **1995**, *60*, 4999.
- (64) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 2599.
- (65) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 5968.
- (66) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 14150.

- (67) Zhang, X.; Corma, A. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4358.
- (68) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. *Chemistry* **2012**, *18*, 14150.
- (69) Zhang, X.; Corma, A. *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, *47*, 4358.
- (70) Grirrane, A.; Corma, A.; Garcia, H. *Science* **2008**, *322*, 1661.
- (71) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S.; Velty, A. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1224.
- (72) Novellino, E.; Cosimelli, B.; Ehlardo, M.; Greco, G.; Iadanza, M.; Lavecchia, A.; Rimoli, M. G.; Sala, A.; Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Taliani, S.; La Motta, C.; Klotz, K.-N.; Tuscano, D.; Trincavelli, M. L.; Martini, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 8253.
- (73) Mamedov, V. A.; Zhukova, N. A.; Beschastnova, T. Ä. N.; Gubaidullin, A. T.; Balandina, A. A.; Latypov, S. K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9745.
- (74) Climent, M. J.; Corma, A.; Hernandez, J. C.; Hungria, A. B.; Iborra, S.; Martinez-Silvestre, S. *Journal of Catalysis* **2012**, *292*, 118.
- (75) Corma, A.; Iglesias, M.; Sanchez, F. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 1635.
- (76) Bui, L. L., H.; Gunther, W. R.; Roman-Leshkov, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8022.
- (77) Han, J.; Sen, S. M.; Alonso, D. M.; Dumesic, J. A.; Maravelias, C. T. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 653.
- (78) Bond JQ, A. D., Wang D, West RM, Dumesic JA. *Science*. **2010**, *26*, 5969.
- (79) Horvath, I. T.; Mehdi, H.; Fabos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 238.
- (80) Lange, J. P. P., R.; Ayoub, P. M.; Louis, J.; Petrus, L.; Clarke, L.; Gosselink, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*.
- (81) Xu, S., Yu, D., Ye, T., & Tian, P. *RSC Advances*, **2017**, *7*, 1026.
- (82) Wright WR1, P. R. *ChemSusChem*. **2012**, *5*.
- (83) Sen, S. M.; Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Gurbuz, E. I.; Henao, C. A.; Dumesic, J. A.; Maravelias, C. T. *Energy & Environmental Science* **2012**, *5*, 9690.
- (84) Braden, D. J.; Henao, C. A.; Heltzel, J.; Maravelias, C. C.; Dumesic, J. A. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 1755.
- (85) Heeres, H.; Handana, R.; Chunai, D.; Borromeus Rasrendra, C.; Girisuta, B.; Jan Heeres, H. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1247.
- (86) Kopetzki, D.; Antonietti, M. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 656.
- (87) Lange, J.-P.; van de Graaf, W. D.; Haan, R. J. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 437.
- (88) Gounder, R.; Davis, M. E. *AIChE Journal* **2013**, *59*, 3349.

- (89) Xing, R.; Qi, W.; Huber, G. W. *Energy & Environmental Science* **2011**, *4*, 2193.
- (90) Cambor, M. A.; Corma, A.; Iborra, S.; Miquel, S.; Primo, J.; Valencia, S. *Journal Of Catalysis* **1997**, *172*, 76.
- (91) Biswas, J.; Maxwell, I. E. *Applied Catalysis* **1990**, *63*, 197.
- (92) Nie, Y.; Jaenicke, S.; van Bekkum, H.; Chuah, G.-K. *Journal Of Catalysis* **2007**, *246*, 223.
- (93) Creighton, E. J.; Ganeshie, S. D.; Downing, R. S.; van Bekkum, H. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1997**, *115*, 457.
- (94) Grossi, G.; Di Braccio, M.; Roma, G.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Barocelli, E. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 155.
- (95) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Santos, L. L. *Chemistry* **2009**, *15*, 8834.
- (96) Ried, W. S., *P. Chem. Ber.* 1957, *90*, 815.
- (97) Ried, W. T. *E. Chem. Ber.* **1957**, *92*, 2902., *92*, 2902.
- (98) Werner, W. J., W.; Gutsche, W.; Wohlrabe, K.; Romer, W. T. *D. Pharmazie* **1979**, *34*.
- (99) Corma, A.; Serna, P.; Concepcion, P.; Calvino, J. J. *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 8748.
- (100) Martinez, C.; Corma, A. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, *255*, 1558.
- (101) Corma, A.; Huber, G. W.; Sauvanaud, L.; O'Connor, P. *Journal Of Catalysis* **2007**, *247*, 307.
- (102) Bhanage, B. M.; Fujita, S.-i.; Yoshida, T.; Sano, Y.; Arai, M. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 3505.
- (103) Arhancet, J. P.; Davis, M. E.; Merola, J. S.; Hanson, B. E. *Nature* **1989**, *339*, 454.
- (104) Arnanz, A.; Pintado-Sierra, M.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 1347.
- (105) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; Clercq, E. D.; Perno, C.-F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 4185.
- (106) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 953.
- (107) Tatsuta, K., Ikeda, Y., & Miura, S. *The Journal of antibiotics*, **1996**, *49*, 836.

Capítulo 2. Objetivos

Con objeto de buscar alternativas más limpias a procesos clásicos y reducir en la medida de lo posible los problemas medioambientales, el trabajo desarrollado en la presente tesis doctoral será abordado sobre dos líneas o ejes de actuación principales como son el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis y recuperación de catalizadores y el diseño de catalizadores con dos funcionalidades (metal/ácido), con el fin de completar distintas etapas de reacción dentro una misma secuencia sintética o reacción one-pot.

En base a estas líneas de actuación principales, el desarrollo de la presente tesis doctoral desarrollará los siguientes apartados:

- 1) La reacción one-pot oxidación-ciclocondensación para la formación de compuestos con estructura de tipo dihidropirimidinona (DHMP) a partir de alcoholes. Para ello se utilizará un catalizador bifuncional metal/ácido basado en Pd. El Pd será depositado sobre distintos soportes sólidos de carácter ácido y elevada área superficial con objeto

de sustituir los catalizadores utilizados tradicionalmente en la denominada síntesis de Biginelli para la obtención de este tipo de heterociclos. La síntesis de estas estructuras se llevará a cabo a partir de diferentes alcoholes, los cuales serán oxidados *in situ* a los correspondientes aldehídos (uno de los sustratos de la reacción de Biginelli).

- 2) Esta estructura base será posteriormente derivatizada empleando los catalizadores bifuncionales que mejores resultados mostraron en el estudio anterior, mediante una tercera etapa de transesterificación con alcoholes. La generalidad y aplicabilidad de esta secuencia sintética se estudiará en la síntesis de un derivado con actividad farmacológica, como inhibidor del transporte de ácidos grasos.
- 3) La reacción one-pot oxidación-hidroxialquilación-alquilación para la obtención de derivados de heteroarilmetano a partir de alcoholes y de arenos activados. Para ello se optimizará la síntesis de un catalizador de Pd soportado sobre un óxido mixto de W y Zr ($\text{Pd}/\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$), prestando especial interés en la influencia de la temperatura de calcinación y el dopaje de W y de Pd en la optimización del catalizador. Además, se estudiará la puesta en marcha de un sistema en lecho fijo estable, capaz de llevar a cabo esta misma reacción y la regeneración *in situ* del mismo catalizador $\text{Pd}/\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$ para usos posteriores.
- 4) Utilizando este mismo catalizador de Pd soportado en el óxido mixto de W y Zr previamente optimizado ($\text{Pd}/\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$), se estudiarán las condiciones para la formación de compuestos de 11 y hasta 17 átomos de carbono que podrían utilizarse como aditivos de keroseno (en el

caso de los compuestos de 11 átomos de carbono) y diésel (en el caso de 17 átomos de carbono) o como precursores de combustibles líquidos. Esta transformación implica la reacción de hidroxigenación y apertura de anillos de los compuestos de partida derivados de heteroarilmetano en distintas condiciones de reacción. Para ello se utilizará como molécula de partida el compuesto derivado del benzaldehído y Silvan, así como el derivado de ciclohexanal y Silvan.

Capítulo 3. Síntesis de dihidropirimidinonas con catalizadores bifuncionales de Pd soportado

3.1 Introducción

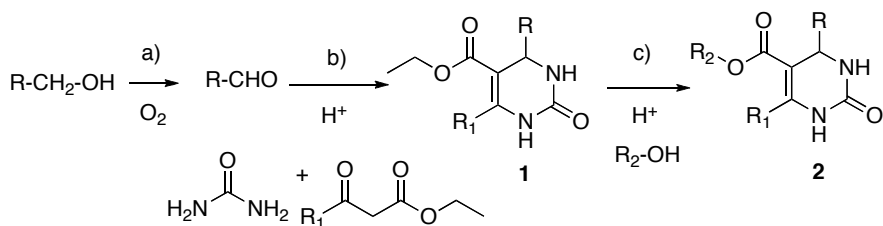
Las 3,4-dihidropirimidinonas (en adelante DHPM) y sus derivados son moléculas con un gran potencial farmacológico. De hecho, tienen actividad antihipertensiva (bloquean los canales de calcio¹⁻⁴), antineoplásica⁵⁻¹¹, antibacteriana¹², antiviral¹³⁻¹⁹ e incluso actividad inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa, la cual está implicada en la enfermedad del Alzheimer²⁰⁻²².

Existen varios métodos generales para sintetizar este tipo de estructuras, aunque el método tradicional y más utilizado es la reacción de Biginelli que

consiste en una reacción de condensación multicomponente entre derivados de la urea, aldehidos y β -oxoesteres catalizada por un ácido para dar el correspondiente heterociclo²³. En términos generales, cuando se necesita un determinado derivado se lleva a cabo la preparación de una estructura de DHPM básica, la cual será sometida a ulteriores modificaciones sintéticas que conducirán a la molécula deseada con la requerida relación estructura-actividad. Hasta la fecha se han descrito algunos protocolos de reacción que incluyen la modificación directa de la reacción de Biginelli clásica^{24,25}, la implementación de nuevas y complejas estrategias sintéticas²⁶⁻²⁸, la activación con microondas^{29,30}, métodos de síntesis en fase sólida³¹, etc... .

Sin embargo, aunque se han descrito aproximaciones más o menos eficientes para la preparación de estos compuestos³²⁻³⁴, la mayoría de estos métodos implican la utilización de catalizadores caros y reactivos y disolventes tóxicos, así como el manejo de ácidos fuertes. Por tanto, es muy conveniente y a la vez necesario el desarrollo de nuevos catalizadores que permitan llevar a cabo la síntesis directa junto con la derivatización del N-heterociclo de DHPM bajo condiciones de síntesis más sostenibles.

Así pues, en la búsqueda de catalizadores sólidos multifuncionales que permitan la intensificación de procesos para llevar a cabo varias reacciones en un único paso, se ha elegido la síntesis de una serie de derivados de DHPM a través de una reacción one-pot en tres etapas consistentes en una oxidación (a), una ciclocondensación (b) y una reacción de transesterificación (c) empleando un catalizador bifuncional metal/ácido tal y como se detalla en el esquema 3.1.



Esquema 3.1. Reacción catalítica en one-pot para la obtención del derivado de dihidropirimidin2(1H)-ona **2** en tres pasos: a) oxidación, b) ciclocondensación y c) transesterificación.

En una primera aproximación, un aldehído reaccionará con el α,β -cetoéster acetoacetato de etilo y urea para dar el anillo de dihidropirimidin-2(1H)ona **1** (reacción de Biginelli) en presencia de una función ácida (etapa b, esquema 3.1). Sin embargo, cuando la estabilidad o el manejo del aldehído resulte problemático, la función metálica presente en el catalizador bifuncional (metal/ácido) permitirá iniciar la reacción desde el correspondiente alcohol, el cual será oxidado para generar “in situ” el aldehído (etapa a, esquema 3.1). Este último reaccionará a continuación para formar el anillo básico de DHPM (**1**) a través de una reacción de ciclocondensación (etapa b, esquema 3.1), para a continuación experimentar una reacción de transesterificación y formar el derivado **2** (etapa c, esquema 3.1) en un proceso one-pot multietapa.

La generalidad del proceso se evaluará llevando a cabo la síntesis de una serie de derivados de DHPM obtenidos de forma análoga a partir de diferentes alcoholes de partida. Por último, la utilidad del proceso será también evaluada a través de la síntesis de una molécula paradigmática que siendo farmacológicamente relevante requiere de diferentes pasos de síntesis para su preparación con los correspondientes etapas de separación

y purificación³⁵. Esta molécula es el análogo funcional del Orlistat (Xenical[®]) (5-carboxilato de ciclopentil-4-fenil, 6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona) (**2a**), un inhibidor del transportador de ácidos grasos FATP4, con potencial interés en el tratamiento de la obesidad (figura 3.1).

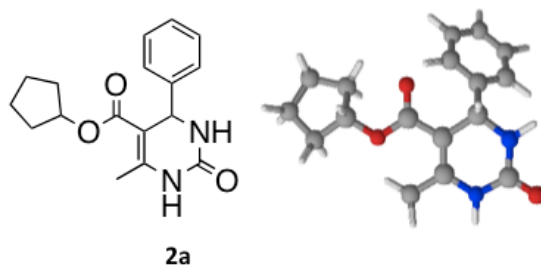
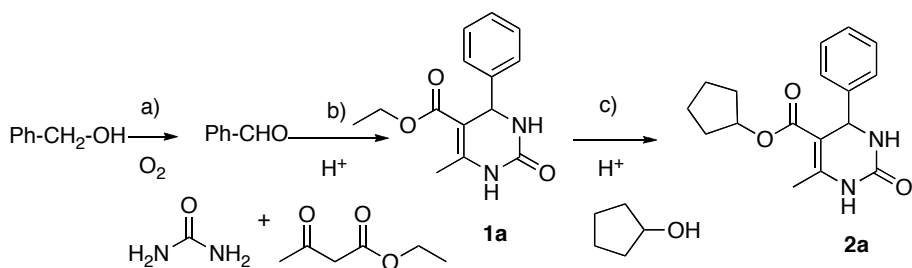


Figura 3.1. Estructura química y modelización molecular del análogo funcional del Orlistat (5-carboxilato de ciclopentil-4-fenil, 6-metil-3,4-dihidropirimidin-2-ona) (**2a**).

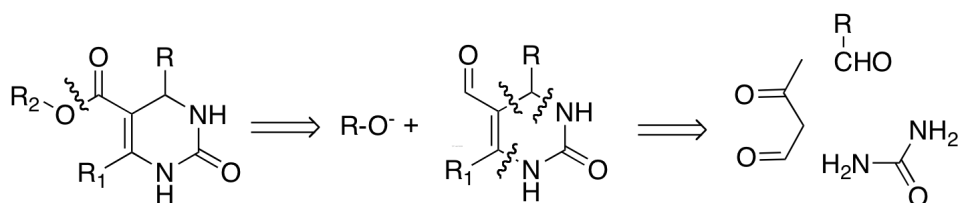
Esta molécula con una estructura de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona y un grupo lipofílico de tipo ciclopentil ester en la posición 5 será obtenida a través de una reacción one-pot en tres etapas consistentes en una oxidación (a), una ciclocondensación (b) y una reacción de transesterificación (c) empleando un catalizador bifuncional metal/ácido tal como se detalla en el esquema 3.2.



Esquema 3.2. Reacción catalítica one-pot para la obtención de derivados de dihidropirimidin-2(1H)-ona **1a** y **2a** a partir de alcohol bencílico.

3.2 Resultados y discusión

Con el fin de desarrollar una ruta sintética para elaborar derivados dihidropirimidínicos de forma directa se llevó a cabo un análisis retrosintético de estas moléculas observándose que estas estructuras derivan de otros dos sintones más simples, un derivado de un anión alcóxido y otro derivado de un anillo dihidropirimidínico DHPM primario (esquema 3.3). A su vez, este último puede obtenerse a través de tres desconexiones que provienen de la conocida estrategia de ciclocondensación entre un aldehído, un α,β -cetoéster y urea conocida como reacción de Biginelli.



Esquema 3.3. Análisis retrosintético de derivados dihidropirimidínicos DHPM.

Así pues, nuestro objetivo fue la preparación de estas estructuras llevando a cabo la síntesis en sentido inverso, hacia adelante, y usando un catalizador bifuncional de carácter metal/ácido (esquema 3.1). Así, el catalizador debería tener una función ácida que fuera capaz de ensamblar los tres componentes (urea, oxoéster y aldehído) en un N-heterociclo DHPM, y una función metálica que permitiría comenzar la reacción partiendo del correspondiente alcohol cuando el aldehído no fuera estable bajo las condiciones de reacción o fuera menos accesible (esquema 3.1). La

preparación del ester derivado (**1a**) se escogió como reacción modelo (esquema 3.2).

En principio, para llevar a cabo la deshidrogenación oxidativa del alcohol a aldehído se utilizaron nanopartículas (NPs) de Pd, las cuales fueron depositadas en sólidos ácidos de elevada área superficial. La elección de este metal permite la utilización de un oxidante limpio como es el oxígeno molecular para captar los electrones adquiridos en forma de hidruros durante el proceso de deshidrogenación, mientras que el soporte ácido catalizaría la ciclocondensación o reacción de Biginelli.

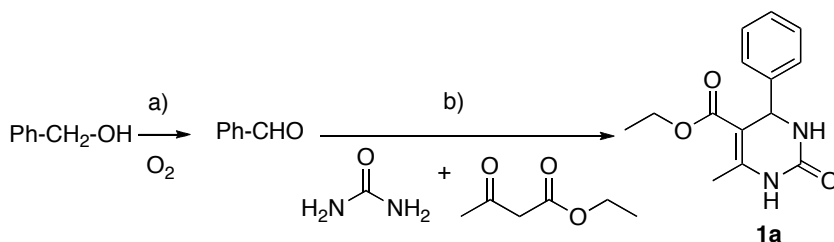
Una serie de tests preliminares revelaron que los resultados catalíticos mejoraban notablemente cuando los componentes urea y α,β -cetoester eran incorporados secuencialmente después de completarse la formación de benzaldehído, en lugar de cuando estos tres componentes eran incorporados simultáneamente. Así pues, teniendo en cuenta este hecho, el procedimiento experimental se modificó de manera que la urea y el α,β -cetoester (aceto acetato de etilo) se incorporaron cuando el alcohol bencílico hubo reaccionado completamente para formar el benzaldehído.

3.2.1 Estudio y optimización del catalizador metal/ácido para la síntesis de la estructura dihidropirimidínica.

En principio, dado que se requiere de un sólido con características ácidas y teniendo en cuenta el tamaño de la molécula que se pretendía obtener, se seleccionó un sólido mesoporoso estructurado tipo MCM-41 con dos relaciones Si/Al distintas (MCM41 Si/Al= ∞ y MCM Si/Al=15) como componente ácido del catalizador bifuncional^{36,37}. A continuación, se depositó el Pd sobre la superficie de estos sólidos y los catalizadores resultantes Pd(0.5%)/MCM41(Si:Al=15) y Pd(1%)/MCM41 (Si/Al= ∞) se

probaron en la transformación de alcohol bencílico, urea y acetoacetato de etilo para dar el derivado de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona **1a** en TFT como disolvente (entradas 1-2, tabla 3.1).

Tabla 3.1. Reacción one-pot de oxidación-ciclocondensación para la formación del derivado de DHPM **1a** en TFT con Pd soportado en distintos sólidos ácidos.



	Catalizador	Etapa a) ^{a)}		Etapa b) ^{b)}	
		C(%) ^{c)}	S(%) ^{d)}	C(%) ^{e)}	S(%) ^{f)}
1	Pd(1%)/MCM41 (Si/Al= ∞) ^{g)}	73	95	51	50
2	Pd(0.5%)/MCM41 (Si:Al=15)	94	99	84	97
3	Pd(1%)/Al ₂ O ₃ ^{g)}	90	95	81	70
4	Pd(0.5%)/CeO ₂ ^{g)}	95	99	63	65
5	Pd(0.5%)/ZrO ₂ ^{g)}	96	86	62	58
6	Pd(0.5%)/H β (Si/Al:12.5)	95	95	85	67
7	Pd(0.5%)/ITQ2(Si/Al:12.5)	85	62	97	94
8	Pd(0.5%)/ITQ2(Si/Al:50)	80	67	85	81
9	Pd(1%)/Amberlyst15 ^{g)}	99	5	-	-
10	Pd(0.5%)/Amberlyst15	83	65	67	81
11	Pd(0.25%)/SAC13	99	90	86	72
12	Pd(0.5%)/SAC13	99	99	97	95
13	Pd(1%)/SAC13	99	99	87	91
14	Pd(0.5%)/PVS-SiO ₂	89	89	92	89
15	Pd(0.5%)/PVS-PSt ^{g)}	25	95	91	80
16	Pd(0.5%)/PTA(10%)/ZrO ₂	99	99	70	59
17	Pd(0.5%)/PTA(15%)/ZrO₂	99	98	95	95
18	Pd(0.5%)/PTA(30%)/ZrO ₂	99	96	96	95

19	Pd(0.5%)/APT	75%	20%	-	-
----	--------------	-----	-----	---	---

*Condiciones de reacción: etapa a) alcohol bencílico (1mmol), n-dodecano (0.25 mmol), TFT (1 mL), T= 100°C, P_{O2}= 5 bar; catalizador (0.5% mol Pd) etapa b) acetoacetato de etilo (1 mmol), urea, (1.3 mmol), T= 80°C; c) conversión (%): determinada por CG en base a los mmol de alcohol transformados tras 2 horas de reacción; d) selectividad (%) hacia la formación de benzaldehído determinada por CG; e) conversión (%): determinada por GC a partir de los mmol de benzaldehído transformados tras 24 horas de reacción; f) selectividad (%) hacia la formación de **1a** determinada por CG g) tiempo total de reacción 30 horas (7 horas de oxidación, hasta alcanzar el plateau).*

En principio, el área de los materiales de tipo MCM41 es muy elevada (en torno a 900 m²/g) lo que facilita la dispersión del metal en su superficie. Además, los canales unidireccionales de la estructura son hexagonales y con un diámetro interno que comprende entre 20 y 100 Å, lo cual favorece la difusión de los reactivos y productos a lo largo de la estructura³⁸. Los catalizadores así preparados resultaron ser activos y selectivos en la etapa de oxidación, sin embargo la conversión en la etapa de ciclación no se completó totalmente tras 24 horas de reacción, especialmente en el caso de la MCM41 pura sílice (Si/Al=∞) debido a la menor acidez de este material (entrada 1, tabla 3.1).

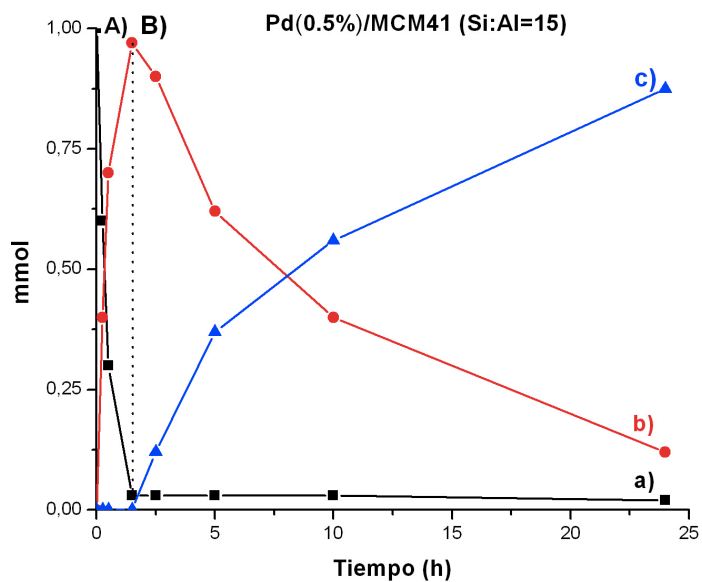
Para llevar a cabo esta secuencia sintética también se testó un catalizador comercial de Pd soportado en alúmina (Pd(1%)/Al₂O₃). Las propiedades ácidas de este material se deben a los centros Lewis (Al³⁺) localizados preferentemente en las esquinas y bordes de los nanocristales de alúmina^{39,40}. Pese a que en este caso la etapa de oxidación se completó con una buena conversión y selectividad hacia la obtención de benzaldehído, la acidez no fue suficiente como para alcanzar rendimientos cuantitativos del derivado de dihidropirimidinona **1a** (entrada 3, tabla 3.1). Esto mismo

sucedió con los catalizadores de Pd soportado en CeO₂ y ZrO₂ (Pd(1%)/CeO₂ y Pd(1%)/ZrO₂), donde la conversión no se completó en la segunda etapa, a pesar de los buenos resultados en la etapa de oxidación (entradas 4-5, tabla 3.1).

Además de estructuras mesoporosas como la MCM41, también se utilizaron zeolitas para depositar el Pd. Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos que han sido ampliamente utilizados intercambiados con diferentes metales o cationes metálicos y también como soportes de los mismos. En nuestro caso, se utilizaron dos tipos de zeolitas, una zeolita β de poro grande (de 6.5 x 7.5 Å) con canales tridireccionales formados por anillos de 12 miembros y una zeolita deslaminada, la ITQ2, con dos relaciones Si:Al distintas (Si:Al=50 y Si:Al=12.5)⁴¹.

En el caso de la zeolita β, se utilizó el método de Zhang⁴² para dispersar el Pd y el catalizador resultante Pd(0.5%)/Hβ se activó previamente por medio de una reducción a 200°C durante 3h con H₂ (ver sección experimental). Los resultados catalíticos obtenidos en la reacción one-pot en presencia de Pd(0.5%)/Hβ mejoraron ligeramente a nivel de etapa de oxidación, pero no ocurrió así en la etapa de ciclocondensación (entrada 6, tabla 3.1). Esto se debe posiblemente al efecto de confinamiento del producto o intermedio de reacción dentro de la estructura zeolítica y también a la difusión impedida de las moléculas en el interior de la estructura, algo que indirectamente se percibe en base a una cinética de reacción más lenta con respecto a otros catalizadores como Pd(0.5%)/MCM41. La figura 3.2 muestra la cinética de evolución de esta reacción one-pot con los catalizadores Pd(0.5%)/Hβ y Pd(0.5%)/MCM41

donde se aprecia el efecto ralentizador que conlleva la deposición de Pd sobre el material zeolítico H β , frente al material mesoporoso MCM-41.



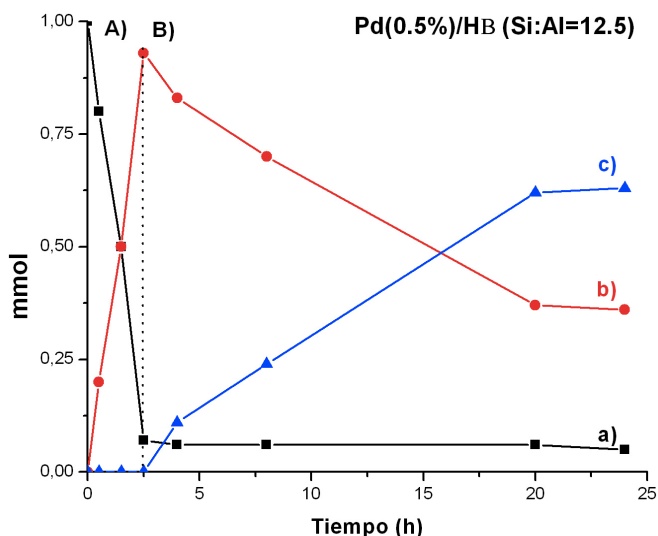


Figura 3.2. Gráficas mostrando la evolución de la cantidad de a) alcohol bencílico, b) benzaldehído y c) **1a** en las etapas de oxidación (A) y de ciclocondensación (B) para la formación de **1a** a partir de alcohol bencílico en presencia de los catalizadores Pd(0.5%)/MCM41 (Si:Al=15) y Pd(0.5%)/H β (Si:Al=12.5).

Por ello, se decidió incrementar la accesibilidad de los reactantes manteniendo en la medida de lo posible la acidez de la zeolita. Para ello, el Pd se depositó sobre un precursor zeolítico laminar altamente estable con centros activos accesibles como es la ITQ-2 con dos relaciones Si/Al diferentes (Si/Al = 12.5 y 50), así pues con dos proporciones diferentes de centros ácidos de tipo Brönsted⁴¹. En este caso, tanto la mayor accesibilidad a centros catalíticos de moléculas grandes como la fuerte acidez del material con relación Si/Al= 12.5 contribuyeron a mejorar los resultados catalíticos en el segundo paso de la reacción one-pot (etapa b), aunque no ocurrió así en la oxidación (etapa a) donde en este caso los resultados

fueron significativamente inferiores que los obtenidos con la zeolita Beta (entradas 6 y 7, tabla 3.1). Una mayor relación Si/Al (Si/Al=50) condujo a inferiores resultados en la etapa de obtención de benzaldehído, al igual que la etapa de ciclación a DHPM (entrada 8, tabla 3.1).

Junto a esto y en la búsqueda de nuevos catalizadores ácidos se probó un polímero orgánico con elevada acidez como es la resina Amberlyst-15 con dos cargas diferentes de Pd (0.5% y 1%)⁴³. Esta resina (formada por un copolímero de 1,2-divinilbenceno y ácido 2-vinilbenzenosulfónico) posee un gran número de centros ácidos, sin embargo su estabilidad térmica es baja ya que su degradación comienza a partir de los 150°C⁴⁴. Desafortunadamente, con la carga mas alta de Pd (1%) la dispersión obtenida con esta resina sulfónica fue muy baja debido a la baja área superficial de Amberlyst-15 (45 m²/g), explicando los pobres resultados obtenidos en la etapa de oxidación para formar el aldehído (entrada 9, tabla 3.1 y tabla 3.1S en sección experimental) y la prevalencia de la reacción de eterificación del alcohol bencílico catalizada por ácidos para formar dibencileter como producto mayoritario.

De acuerdo con esta observación, los resultados catalíticos mejoraron considerablemente cuando la carga de metal se redujo a la mitad en el catalizador Pd(0.5%)/Amberlyst15 (entrada 10, tabla 3.1), como resultado de la formación de nanopartículas mucho más pequeñas de Pd (ver tabla 3.1S en sección experimental). Esto concuerda con la extensa literatura existente acerca de la relación entre el tamaño de nanopartícula con la actividad catalítica en distintos tipo de reacciones^{45,46}.

De hecho, en muchos casos se ha observado que la actividad aumenta a medida que disminuye el tamaño de nanopartícula debido a cambios

favorables en las propiedades electrónicas de los átomos de superficie, los cuales se localizan principalmente en los bordes y esquinas en partículas pequeñas ⁴⁷⁻⁵¹. Así, la actividad catalítica de las nanopartículas se verá afectada por el tamaño de éstas ya que la relación relativa de los átomos de superficie (vértices, bordes, aristas) cambiará proporcionalmente con el tamaño de partícula.

Por otra parte, es necesario indicar que además de la formación de dibenciléter como producto secundario (especialmente durante la primera etapa de la reacción), se detectaron productos secundarios durante la segunda etapa de la reacción tales como la N-bencilidenurea (**3**), el producto de condensación aldólica (**4**) y trazas de un derivado de la dihidropiridina descrito por Hantzsch (**5**) en 1882. La estructura de todos estos compuestos se muestra en la figura 3.3.

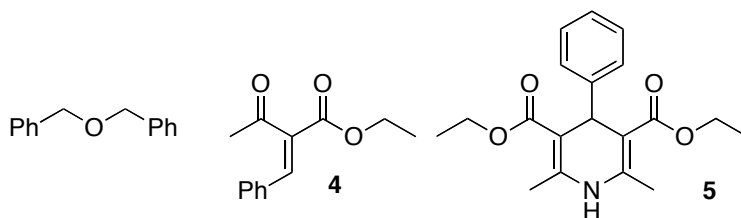


Figura 3.3. Productos secundarios detectados en las etapas de oxidación (etapa a) y ciclocondensación (etapa b) en la reacción one-pot.

La formación del producto **5** tuvo lugar cuando la segunda etapa de la reacción se llevó a cabo a temperaturas superiores a 80°C. La formación de este producto se explica a través de la reacción de ciclocondensación entre el aldehído, el compuesto dicarbonílico acetoacetato de etilo y amoniaco. El NH₃ podría haberse generado a partir de la descomposición térmica de la

urea, la cual tiene lugar a partir de 80°C, de ahí que se fijara esta temperatura como óptima para esta segunda etapa de la reacción one-pot (esquema 3.2).

A partir de estos resultados resultaba evidente que para operar en estas condiciones y obtener rendimientos elevados del producto deseado se requería de un catalizador con centros ácidos fuertes. De esta manera en la búsqueda de un catalizador sólido con grupos ácidos fuertes (-SO₃H) que al mismo tiempo tuvieran una gran área superficial capaz de aportar una buena dispersión metálica se seleccionó el nanocomposite comercial Nafion-SiO₂ denominado SAC-13^{52,53}. Con el nombre de Nafion se conoce a la resina sulfónica formada por un copolímero de tetrafluoroetileno y perfluoro-2-fluorosulfonyl etoxipropil vinil eter, el cual tiene una acidez próxima al del ácido sulfúrico, con un valor de la función de acidez de Hammet de -12.3⁵⁴. Esta resina presenta una gran estabilidad térmica y química debido a la presencia de un esqueleto fluorocarbonado, siendo capaz de soportar elevadas temperaturas (T≤300°C) sin experimentar degradación⁵³. No obstante, el principal inconveniente de este material es su baja área superficial (0.02m²/g) de ahí que habitualmente se utilice depositado en distintos soportes como grafeno o sílice, como en este caso, con el fin de aumentar su área y mejorar la accesibilidad de los grupos sulfónicos^{44,55,56}.

Este material SAC-13, obtenido al atrapar las partículas de la resina Nafion de tamaño nanométrico en una red de sílice altamente porosa (Nafion-SiO₂), tiene un área BET en el rango de 150-500 m²/g lo que en principio debería permitir una elevada dispersión metálica. A continuación se prepararon tres catalizadores con tres cargas distintas de Pd (0.25, 0.5 y 1%

en peso de Pd) (ver sección experimental) los cuales fueron incorporados sobre el material composite Nafion para dar lugar a tres catalizadores diferentes: Pd/SAC-13 con tres cargas diferentes de metal: Pd(0.25%)/SAC-13, Pd(0.5%)/SAC-13 y Pd(1%)/SAC-13).

De entre ellos, Pd(0.5%)/SAC-13 proporcionó los mejores resultados catalíticos (entradas 11-13, tabla 3.1). De hecho, la actividad de Pd(0.5%)/SAC-13 para las etapas a y b mejoró en comparación con los catalizadores previos, debido a la buena dispersión metálica obtenida sobre esta superficie junto con la gran fuerza ácida de sus centros (ver micrografías TEM en sección experimental).

En esta serie de tres catalizadores, es importante tener en cuenta que aunque la carga de Pd en reacción es siempre la misma (1% mol con respecto al aldehído) la proporción de Nafion en reacción es mayor en el caso del catalizador Pd(0.25%)/SAC13 que cuando se emplea Pd(0.5%)/SAC13 y Pd(1%)/SAC13, lo cual explica la aparición del subproducto de eterificación dibencileter con el catalizador con menor contenido en Pd (0.25%) y por ello la menor selectividad de la segunda etapa de reacción con respecto a los otros dos catalizadores (entradas 11-13, tabla 3.1).

Por otra parte, es interesante indicar que las imágenes de HR-TEM de Pd(0.5%)/SAC-13 confirmaron la existencia de una distribución homogénea de partículas de Pd relativamente pequeñas sobre la superficie del nanocomposite Nafion-SiO₂ (ver datos de caracterización en tabla 3.1S de la sección experimental) con unos diámetros medios de partícula de 4.2 nm, 6.5 nm y 7.2 nm para las cargas de 0.25%, 0.5% y 1% respectivamente (ver micrografías de HR-TEM en la sección experimental). Es necesario remarcar

que el rendimiento del producto DHPM **1a** obtenido con este catalizador fue el mejor obtenido hasta el momento en ambas etapas de reacción (tabla 3.1). De hecho, la siguiente figura muestra la evolución de productos con el tiempo a lo largo de la reacción one-pot en ambas etapas oxidación/ciclocondensación.

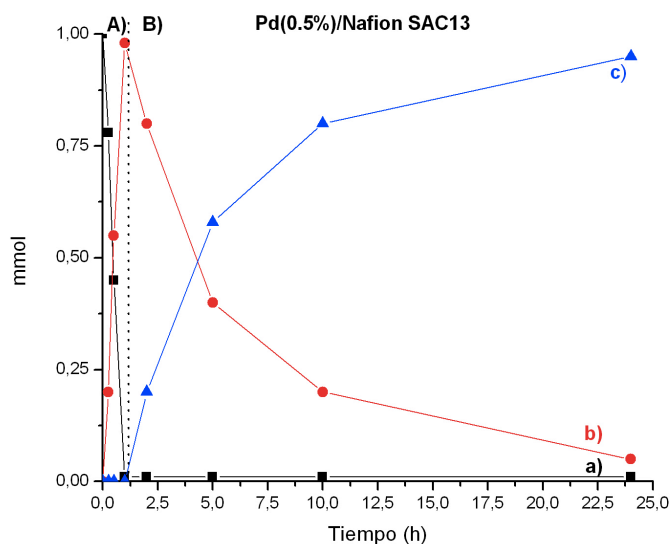


Figura 3.4. Gráficos mostrando la evolución de la cantidad de a) alcohol bencílico, b) benzaldehído y c) **1a** en las etapas de oxidación (A) y de ciclocondensación (B) para la formación de **1a** a partir de alcohol bencílico en presencia del catalizador Pd(0.5%)-Nafion SAC13.

Como dato adicional, se calcularon las velocidades iniciales de reacción (V_0) para la formación de benzaldehído con estos tres catalizadores y estos cálculos confirmaron que la velocidad más elevada se alcanzaba con Pd(0.5%)/SAC13 ($V_0 = 0.175 \text{ h}^{-1}$), seguido de Pd(1%)/SAC13 ($V_0 = 0.165 \text{ h}^{-1}$) y por último Pd(0.25%)/SAC13 ($V_0 = 0.14 \text{ h}^{-1}$).

Paralelamente, se preparó un polímero de elevada concentración en grupos sulfónicos a partir de un monómero de ácido vinilsulfónico⁵⁷. En este caso el ácido vinilsulfónico se hizo polimerizar para dar el ácido polivinilsulfónico (PVS) en presencia de una matriz de poliestireno (PSty) y sobre otra de sílice (SiO₂) para dar lugar a la formación de dos catalizadores ácidos sólidos (PVS-PSty y PVS-SiO₂ respectivamente)⁵⁸. Como en el caso anterior con el Nafion SAC-13, esta metodología sintética no introduce nuevos grupos sulfónicos ácidos a través de un anclaje covalente individual, sino grupos sulfónicos depositados sobre la superficie del soporte. Se eligió este catalizador debido a la elevada polimerizabilidad del monómero ácido vinilsulfónico y la elevada densidad de centros ácidos catalíticos en el polímero resultante PVS, y por extensión en el catalizador heterogéneo. Una vez incorporado el Pd en ambos soportes ácidos, los catalizadores resultantes fueron probados en la reacción. En el caso de Pd(0.5%)/PVS-PSt, éste no dio un valor área BET medible, mientras que Pd(0.5%)/PVS-SiO₂ mostró un valor de área BET de 297 m²/g (ver tabla 3.1S, material suplementario).

Una vez caracterizados, estos materiales fueron probados en reacción observándose que el catalizador Pd(0.5%)/PVS-PSt daba inferiores resultados catalíticos que los obtenidos con Pd(0.5%)/PVS-SiO₂ (entradas 14- 15, tabla 3.1). Esto puede atribuirse a la baja área BET superficial de Pd(0.5%)/PVS-PSt, frente a Pd(0.5%)-PVS-SiO₂ (297 m²/g), lo que trae como consecuencia una baja dispersión metálica cuando se utiliza poliestireno como soporte. Esto explicaría la formación de agregados metálicos de gran tamaño (D > 100 nm) sobre el primer catalizador (Pd(0.5%)/PVS-PSt), los

cuales son menos activos durante el proceso de oxidación tal y como se ha apuntado previamente (ver tabla 3.1S en la sección experimental)⁴⁷.

Por último, otra molécula con centros ácidos fuertes como el ácido fosfotúngstico $H_3PW_{12}O_{40}$ (en adelante APT) se depositó sobre ZrO_2 con objeto de aumentar su área superficial y ser empleado como soporte de nanopartículas de Pd. En este caso se prepararon tres catalizadores por impregnación sucesiva de los componentes catalíticos empleando tres cargas distintas de APT (10, 15 y 30% en peso) y un contenido en peso de Pd del 0.5% en cada caso dando lugar a los catalizadores Pd(0.5%)/PTA(10%)/ ZrO_2 , Pd(0.5%)/PTA(15%)/ ZrO_2 y Pd(0.5%)/PTA(30%)/ ZrO_2 respectivamente (ver preparación en sección experimental)⁵⁹.

Los mejores resultados catalíticos se obtuvieron con una carga del 15% en peso de APT [Pd(0.5%)/APT(15%)/ ZrO_2] (entradas 16-18, tabla 3.1), coincidente con una deposición de APT sobre el ZrO_2 en monocapa, lo cual a su vez corresponde a una densidad de átomos de W en superficie de 7W/nm según la bibliografía^{2 60,61}.

Con este catalizador se obtuvieron rendimientos del producto derivado de DHPM **1a** comparables a los obtenidos con Pd(0.5%)/SAC13 (entradas 12 y 17 tabla 3.1), por lo que ambos catalizadores se tuvieron en cuenta en los estudios llevados a cabo posteriormente para la derivatización de la estructura de DHPM a través de la reacción de transesterificación, así como los estudios de regeneración y reciclado.

Es necesario indicar que en este catalizador, el APT se encuentra unido por interacciones débiles al soporte. Así, el APT mantiene los aniones que le

confieren la estructura tipo Keggin, como de hecho se demostró por espectroscopía de XPS (ver sección experimental).

Una menor proporción de APT en el catalizador Pd(0.5%)/APT(10%)/ZrO₂ dio lugar a un catalizador menos activo debido seguramente a que en este caso existe una menor acidez para completar la reacción, mientras que con cargas superiores de heteropoliácido [Pd(0.5%)/APT(30%)/ZrO₂] se obtuvieron resultados comparables a Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ (entradas 16-18, tabla 3.1).

Es importante indicar que, en ausencia de ZrO₂ como soporte, el catalizador Pd(0.5%)/APT fue prácticamente inactivo en la etapa de oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído formándose en este caso dibenciléter como producto mayoritario (entrada 19, tabla 3.1).

La conclusión final de este apartado es que para llevar a cabo la síntesis one-pot de DHPM en dos pasos se requiere un catalizador bifuncional con una elevada dispersión metálica de Pd sobre sólidos con centros ácidos fuertes. Este requerimiento se obtiene cuando el Pd se deposita sobre el composite Nafion (SAC-13) y también sobre el heteropoliácido soportado sobre ZrO₂ para dar lugar a los catalizadores Pd(0.5%)/SAC13 y Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ respectivamente. En ambos casos el proceso es altamente selectivo, obteniéndose el derivado de DHPM **1a** en condiciones suaves de reacción.

3.2.2 Síntesis one-pot de derivados de DHPM través de una reacción one-pot en tres pasos partiendo de alcoholes: oxidación-ciclocondensación-transesterificación.

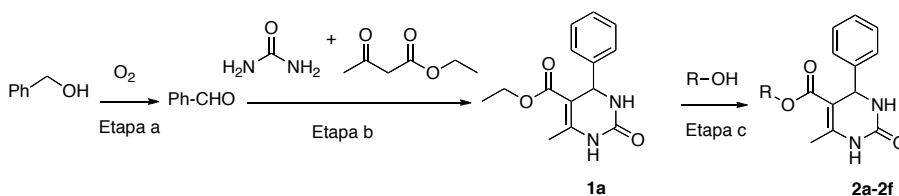
Dado que el procedimiento descrito anteriormente es quimioselectivo y opera bajo condiciones de reacción relativamente suaves, se pensó en

extender este protocolo de síntesis para la obtención de nuevos derivados pirimidínicos incorporando una reacción de transterificación a la secuencia de oxidación y ciclocondensación una vez obtenida la estructura de DHPM.

Para ello se tomó al alcohol bencílico como molécula de partida, y se oxidó a benzaldehído haciéndolo reaccionar a continuación con el α,β -cetoester acetoacetato de etilo y urea *in situ* para formar el compuesto **1a** en presencia de un catalizador de Pd [Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ o bien Pd (0.5%)/SAC13].

A continuación, siguiendo la estrategia one-pot, se incorporó un exceso de un nuevo alcohol, 30%wt APT y se llevó a cabo la reacción de transesterificación según el esquema 3.1. La tabla 3.2 muestra los resultados obtenidos al llevar a cabo esta secuencia sintética partiendo de alcohol bencílico, urea, acetoacetato de etilo y diferentes alcoholes empleando los mejores catalizadores ensayados hasta el momento, Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y Pd (0.5%)/SAC13.

Tabla 3.2. Síntesis one-pot en tres pasos para la obtención de derivados de DHPM **2a-2f** partiendo de alcohol bencílico, urea, acetoacetato de etilo y diferentes alcoholes.



Entrada ^a	Catalizador	Alcohol (R-OH)	Producto	R. (%) ^b
1	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	n-butanol	2b	58
2	Pd (0.5%)/SAC13	n-butanol	2b	57
3	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	n-pentanol	2c	43
4	Pd (0.5%)/SAC13	n-pentanol	2c	42

5	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	n-hexanol	2d	10
6	Pd (0.5%)/SAC13	n-hexanol	2d	12
7	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	ciclopentanol	2a	42
8	Pd (0.5%)/SAC13	ciclopentanol	2a	38
9	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	isopropanol	2e	42
10	Pd (0.5%)/SAC13	isopropanol	2e	45
11	Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO ₂	alcohol bencílico	2f	18
12	Pd (0.5%)/SAC13	alcohol bencílico	2f	15

^{a)} Condiciones de reacción: etapa a): alcohol (1 mmol), TFT (1 mL), *n*-dodecano (0.25 mmol), O₂ (P_{O2}=5 bar); catalizador (1% mol Pd), T=100°C; etapa b): acetoacetato de etilo (1 mmol), urea (1.3 mmol), T = 80°C; etapa c): alcohol (20 mmol), 30% wt APT con respecto a **1a**, T = 130°C, (P_{N2}=3bar) ^{b)} Rendimiento (%) calculado por CG en función de la cantidad de alcohol bencílico convertido.

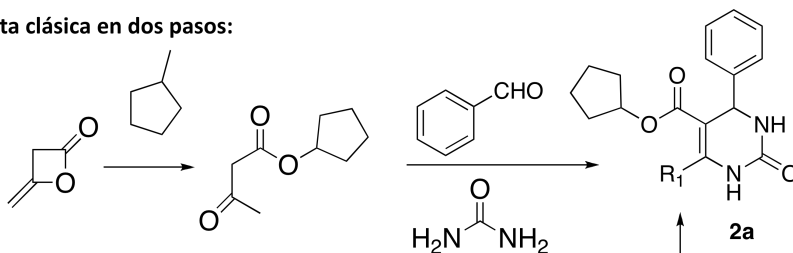
A tenor de los resultados expuestos en la tabla se puede concluir que los rendimientos de derivados de DHPMs **2a-f** fueron moderados en la mayoría de los casos observándose que la longitud de la cadena del alcohol influía decisivamente en el rendimiento final de DHPM **2a-2f**. De hecho, los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se emplearon alcoholes alifáticos primarios de cadena corta poco impedidos como el *n*-butanol (entradas 1-2, tabla 3.2), disminuyendo de forma gradual al aumentar la longitud de la cadena con el *n*-pentanol y *n*-hexanol (entradas 3-6, tabla 3.2) independientemente del catalizador empleado (entradas 1-6, tabla 3.2).

En este sentido, la formación del producto de transesterificación también disminuyó con el empleo de alcoholes secundarios estéricamente más impedidos tales como el ciclopentanol para formar **2a** (entradas 7-8, tabla 3.2), al igual que ocurrió con otro alcohol secundario como el isopropanol

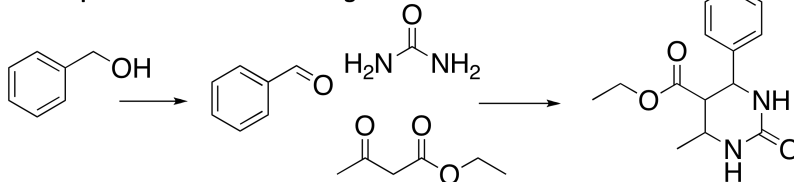
para formar **2e** (entradas 9-10, tabla 3.2), así como en el caso del alcohol bencílico para formar **2f** (entradas 11-12, tabla 3.2).

Es importante indicar que aplicando esta metodología sintética pudo obtenerse un derivado de DHPM con actividad terapéutica como es el análogo funcional del Orlistat (Xenical^R) (**2a**) con rendimientos moderados (entradas 7-8, tabla 3.2). Este derivado (**2a**) es un inhibidor del transportador de ácidos grasos FATP4 a nivel intestinal, con potencial interés en el tratamiento de la obesidad³⁵. Concretamente, la síntesis del compuesto (**2a**) ha sido descrita a través de una secuencia sintética en dos etapas que implican la reacción de ciclopentanol con una dicetona para producir un cetoéster, el cual será sometido posteriormente a un tratamiento con BF₃ que catalizará la condensación tipo Biginelli con urea y el aldehído para dar la estructura dihidropirimidínica con un rendimiento final de 50% (esquema 3.4).

Ruta clásica en dos pasos:



Ruta one-pot con catalizador heterogéneo:



Esquema 3.4. Ruta clásica³⁵ frente a la ruta en one-pot para la obtención del derivado dihidropirimidínico **2a**.

El rendimiento del compuesto **2a** obtenido a través de la estrategia one-pot es similar al rendimiento obtenido a través de los métodos clásicos, con la ventaja de que este primer proceso contribuye a ahorrar tiempo y recursos, ya que evita cualquier proceso de purificación y aislamiento de los intermedios de reacción.

3.2.3 Recuperación y reuso del catalizador.

Dado que tanto el catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ como el catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 dieron resultados similares en la reacción one-pot para la obtención de derivados de DHPM se decidió ahondar en el estudio de la reusabilidad y reciclabilidad de cada catalizador.

En ambos casos y después de la reacción para la formación del derivado **1a** los catalizadores fueron recuperados por filtración y fueron sometidos a un lavado exhaustivo con mezcla de disolventes (ver sección experimental). A continuación, se secaron a 100°C durante 10 horas y se trataron con H₂ a 200°C durante 2 horas. El catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC 13 se calcinó previamente a 300°C en aire durante 2 horas.

Después de llevar a cabo varios reusos se comprobó que en ambos casos tenía lugar un decrecimiento gradual de los parámetros catalíticos de forma que la actividad y selectividad se mantenían con valores óptimos tras cuatro usos en el caso del catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 y hasta tres usos en el caso del catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ (figura 3.5).

En el caso del catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13, el estudio de análisis químico por ICP reveló que el catalizador mantenía el contenido inicial en Pd hasta el cuarto uso mientras que estudios de microscopia mediante

HRTM revelaron que las partículas de Pd crecían gradualmente en tamaño a medida que tenían lugar sucesivos usos catalíticos, pasando de un diámetro promedio inicial de 6.5nm a un diámetro de 10.1nm en el cuarto uso, explicando ambos factores el decrecimiento gradual en actividad y selectividad hacia la formación del derivado **1a**.

Por otra parte, el estudio por espectroscopía de FT-IR del catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 recuperado y lavado tras un quinto uso reveló la presencia de bandas de vibración típicas de los enlaces CH₂/CH₃ y C=O procedentes de la presencia de reactivos y productos de ciclos anteriores de reacción (figura 3.3S, sección experimental). La adsorción de estas especies sobre la superficie del catalizador y su incompleta eliminación también explica la pérdida de actividad con sucesivos reusos del catalizador mencionado .

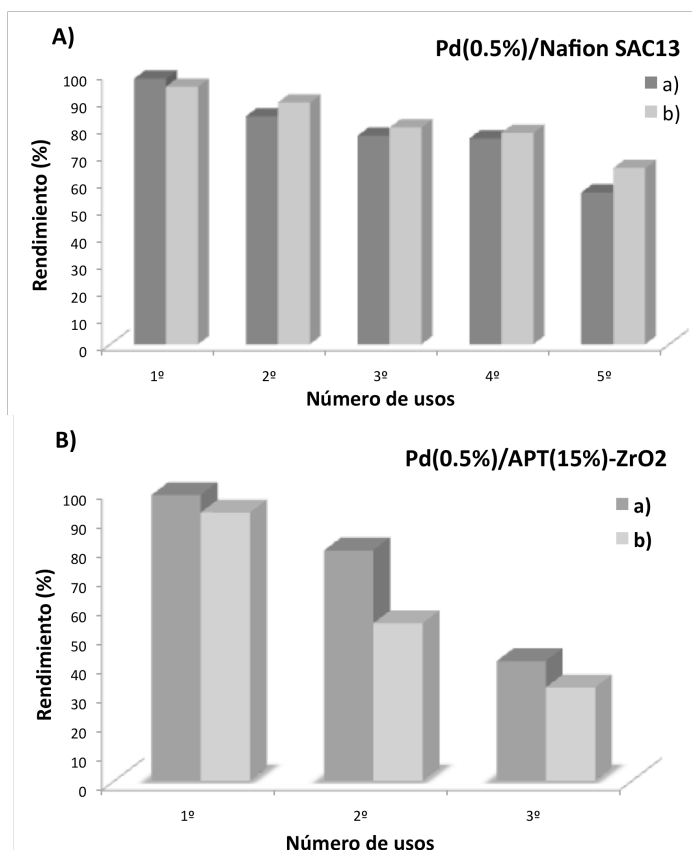


Figura 3.5. Reuso de los catalizadores A) Pd(0.5%)/Nafion y B) Pd(0.5%)/APT(15%)-ZrO₂ en las etapas a): oxidación y b) ciclocondensación para la formación de **1a**.

En el caso del catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ el estudio catalítico de recuperación y reuso reveló una pérdida más acusada tanto en la conversión como en la selectividad hacia el derivado **1a**, especialmente a partir del segundo uso (figura 3.5).

El análisis termogravimétrico de ambos catalizadores recuperados y regenerados tras varios ciclos de reacción (tres en el caso del catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y cuatro en el caso de Pd(0.5%)Nafion SAC13) mostró una pérdida de masa en un rango de temperatura comprendido entre 350^o-400^oC que no tenía lugar en el caso de los catalizadores frescos recién preparados, lo que sugiere la presencia de materia orgánica proveniente seguramente de restos de reactivos y productos y que fue mucho mayor en la caso del catalizador Pd(0.5%)/APT-ZrO₂ que en el caso de Pd(0.5%)/SAC13 (figura 3.8S, sección experimental).

Este estudio lleva a concluir que el catalizador Pd(0.5%)/SAC13 es más adecuado que el de Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ para ser utilizado como catalizador heterogéneo en la formación de derivados de DHPM en un proceso one-pot , ya que puede ser reusado y reciclado con buenos valores de conversión y selectividad un mayor numero de veces que Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂.

3.3 Conclusiones

En el presente capítulo se ha desarrollado una ruta sintética basada en una reacción consecutiva que permite la síntesis rápida y eficiente de derivados dihidropirimidínicos partiendo de alcoholes, urea y acetoacetato de etilo.

Esta estrategia permite sintetizar distintos productos estructuralmente diferentes mediante un proceso one-pot en el cual cada producto se convierte en el reactivo de partida de la etapa siguiente.

La reacción se controló mediante la adición secuencial del acetoacetato de etilo y de urea una vez asegurado el consumo total del alcohol de partida.

Tras la incorporación de estos reactivos tuvo lugar la ciclación al correspondiente ester derivado de dihidropirimidinona. La ulterior reacción de transesterificación de este ester primario con un exceso de distintos alcoholes y una cantidad catalítica de APT permitió la obtención de nuevos derivados dihidropirimidínicos minimizando así el número de operaciones de aislamiento y purificación de compuestos intermedios.

Esta aproximación está basada en la preparación de un catalizador bifuncional que es capaz de catalizar la formación de diversos enlaces C-C y C-N a través de sucesivas transformaciones.

De entre todos los catalizadores estudiados, Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y Pd(0.5%)/Nafion SAC13 han mostrado ser los más activos y selectivos para la reacción debido a la combinación de una elevada superficie y centros ácidos fuertes.

Además, el catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 puede ser regenerado y reusado hasta 4 veces preservando muy buenos resultados de actividad y selectividad.

3.4 Sección experimental

3.4.1 Materiales y reactivos

Todos los reactivos y disolventes utilizados en este trabajo, urea, benzaldehído, alcohol bencílico, butanol, pentanol, hexanol, ciclopentanol, acetato acetato de etilo, n-dodecano, disolventes (AcCN, Tolueno, iPrOH, DMF y TFT y disolventes deuterados), el reactivo (etoxicarbonil)-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), ácido cianoaléxico, de poliestireno aminometilado así como algunos catalizadores empleados fueron

suministrados por Sigma-Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación adicional.

Entre los catalizadores de Sigma-Aldrich empleados están el paladio-alúmina (1%Pd/Al₂O₃), Nafion® SAC-13 (diámetro >10 nm, volumen de >0.6 mL/g) y ácido fosfotúngstico, (APT, H₃[P(W₃O₁₀)₄] xH₂O). El catalizador Amberlyst-15 fue suministrado por la casa comercial Supelco.

CeO₂ y ZrO₂, empleados como soportes en la preparación de algunos catalizadores, son de Rhodia y Chempur respectivamente, mientras que Al₂O₃ es de Aldrich. Las sales precursoras de paladio (PdCl₂ y Pd(acac)₂) son también de Aldrich.

En el siguiente apartado se detalla la síntesis de algunos catalizadores sintetizados en este trabajo.

3.4.2 Síntesis de catalizadores

Pd(0.5%)/ZrO₂

El catalizador se preparó siguiendo un procedimiento descrito en la literatura⁶². Para ello, 1g de óxido de ZrO₂ comercial (Chempur) se impregnó con 14.5 mg de la sal Pd(acac)₂ en tolueno (100 mL). Tras 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el catalizador se filtró y se calcinó a 450°C durante 4 horas. Antes de su utilización se redujo con una corriente de hidrógeno (100mL/min) durante 2 horas a 200°C.

Pd(0.5%)/CeO₂

La síntesis del catalizador se llevó a cabo siguiendo un método descrito en la literatura con ligeras modificaciones^{63,64}. Sobre 1g de soporte (CeO₂ nanocrystalina, Rhodia), se impregnó una solución de Pd(acac)₂ (14.5mg) en tolueno (100mL). Tras 12 horas en agitación la solución se filtró y secó en

estufa a 100°C y posteriormente se calcinó en flujo de aire a 450°C (rampa 5°C/min) durante 4h. La reducción del metal se llevó a cabo en un flujo de H₂ (100mL/min) y calentando a 200°C durante 2h justo antes de su utilización.

Pd(1%)/MCM41 (Si/Al=∞) y Pd(0.5%)/MCM41 (Si:Al=15)

Se prepararon dos catalizadores de Pd soportado en MCM41 (1g) con relación Si/Al= 15 y Si/Al=∞. En ambos casos se siguieron los procedimientos descritos en la literatura con modificaciones^{65,66}. Para la preparación de estos catalizadores se impregnó el material MCM41 (1g) con una disolución de Pd(acac)₂ (14.5mg para el catalizador con 0.5% en Pd y 28.9mg para el catalizador con 1% Pd) en tolueno (100mL). La mezcla se mantuvo 12 h en agitación y tras evaporar el disolvente con calor y a presión reducida el sólido obtenido se secó en estufa a 100°C durante 12h. Finalmente el catalizador se calcinó en flujo de aire a 450°C (rampa 5°C/min) durante 4h. La reducción del metal se llevó a cabo utilizando un flujo de H₂ (100mL/min) y calentando a 200°C durante 2h justo antes de su utilización.

Pd(0.5%)/HBeta(Si/Al=12.5) (CP811)

La zeolita Beta utilizada para preparar este catalizador fue la zeolita comercial CP811, con una relación Si:Al de 12.5. Para preparar el catalizador se utilizó el método de impregnación a humedad incipiente descrito en la literatura^{42,67}. Pevio a la impregnación se determinó el volumen necesario para impregnar dicho soporte añadiendo agua gota a gota hasta formar una pasta húmeda y homogénea con el catalizador. A continuación, se incorporó la cantidad necesaria de PdCl₂ para preparar el catalizador al

0.5% en peso (8.4mg por 1 gramo de soporte) incorporado en una solución a pH=3 (mediante la adición de HCl). Esta disolución se añadió gota a gota al soporte, homogeneizando la pasta formada mediante agitación. El sólido impregnado se secó a vacío y 100°C durante 12h y finalmente el metal se redujo utilizando un flujo de H₂ (100mL/min) a 200°C durante 3h antes de su utilización.

Pd(0.5%)/ITQ2 (Si/Al = 12.5 y 50)

Los catalizadores soportados con Pd se prepararon siguiendo los métodos descritos en literatura con modificaciones⁶⁸. Para ello se impregnó el soporte (1g) con un exceso (3 ml de solución / g de sólido) de una solución acuosa de HCl 0.2 M de PdCl₂ (8.4mg), seguido de evaporación del disolvente, secado a 100°C, calcinación a 500°C durante 3h, y finalmente reducción en H₂ a 450°C durante 1 h antes de iniciar los experimentos catalíticos.

Pd/Nafion SAC 13 (0.25%, 0.5%, 1% Pd)

Los catalizadores de Pd depositado en Nafion SAC13 se prepararon siguiendo un método descrito en la literatura existente^{69,70} con modificaciones. Sobre 1g de Nafion comercial (subministrado por Aldrich) se impregnó la cantidad correspondiente de Pd(acac)₂ (7.2mg, 14.5mg y 28.9mg respectivamente) utilizando un exceso de tolueno como disolvente (100mL). Tras 24h de agitación se eliminó el disolvente calentando a presión reducida, se secó en la estufa a 100°C durante 5h y se hidrogenó a 200°C durante 5h utilizando un flujo de hidrógeno de 100mL/min.

Pd/Amberlyst (0.5%, 1% Pd)

Para depositar el Pd sobre este soporte se siguió un método descrito en la bibliografía existente⁴³ con algunas modificaciones. Se utilizó PdCl₂ como precursor del metal (8.4mg PdCl₂ en el catalizador con 0.5% Pd y 16.8mg en el caso del catalizador con 1% Pd) y se disolvió, con el soporte, en agua desionizada a pH ácido (pH=3, mediante la adición de HCl) manteniendo la mezcla en agitación durante 24h. Tras eliminar el disolvente mediante filtración y lavado con agua (100mL por gramo de soporte) el sólido obtenido se hidrogenó a 100°C durante 2h utilizando un flujo de H₂ de 100mL/min.

Pd(0.5%)/PVS- Sty (estireno)

El catalizador se preparó siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía⁵⁷ con modificaciones. Para ello, un iniciador de radicales como el ácido cianoaléxico (ACV, 32 mmol) y un agente de condensación como el 1- (etoxicarbonil)-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ, 64 mmol), se disolvieron en DMF (400 ml) en un matraz de tres bocas. La solución se burbujeó con N₂ durante 30 min. A continuación, se sumergieron las perlas de poliestireno aminometilado (4 g), dejando la reacción a 25°C durante 8 h bajo atmósfera de N₂. Las perlas PSt unidas a ACV se lavaron con DMF y etanol, consecutivamente, y se secaron a vacío durante 1 día. Sobre este material resultante (ACV-estireno) se ancló el ácido polivinil sulfónico. Para ello el ácido vinil sulfónico (VSA) y el material ACV-estireno previamente sintetizado se hicieron reaccionar en un matraz de fondo redondo a 65°C durante 2 días bajo atmósfera de N₂. El material resultante PVS-estireno se filtró y se lavó exhaustivamente con agua, metanol y acetona para eliminar cualquier resto de PVS y monómeros no inmovilizados. El producto se secó a continuación a vacío durante 2 días a 90°C.

Finalmente se depositó el Pd sobre el sólido funcionalizado (1g), utilizando Pd(acac)₂ (14.4mg) como sal precursora y un exceso de tolueno como disolvente (100mL). Tras 24h de agitación se eliminó el disolvente calentando a presión reducida, se secó en la estufa a 100°C durante 5h y se hidrogenó a 200°C durante 5h utilizando un flujo de hidrógeno de 100 mL/min.

Pd(0.5%)/PVS-SiO₂

Este catalizador se preparó siguiendo el mismo método que para la preparación de Pd(0.5%)/PVS-PSt pero en este caso se utilizó como soporte una sílice funcionalizada con grupos amino propil. La sílice funcionalizada (2g) se mantuvo en agitación durante 8h a 25°C en atmósfera de nitrógeno junto con 32 mmol de ACV y 64 mmol de EEDQ en 400 mL de DMF. El sólido obtenido se filtró y se lavó con abundante etanol. Una vez que el iniciador de polimerización estuvo anclado en el soporte de estireno se incorporó el ácido vinilsulfónico (solución al 25%), el cual polimerizó sobre el soporte añadiendo 32mL de solución del ácido (80 mmol) por cada gramo de sílice funcionalizada. Esta solución se mantuvo en agitación durante 2 días a 65°C en atmósfera de nitrógeno. Una vez que finalizó la polimerización del ácido, el sólido formado se lavó con agua, metanol y acetona (250mL de cada disolvente por gramo de catalizador) y se secó a vacío y 90°C durante dos días.

Pd(0.5%) APT-ZrO₂

Este catalizador se preparó siguiendo un procedimiento experimental descrito en bibliografía^{59,71} con modificaciones. Sobre ZrO₂ comercial (ChemPur Germany) se depositó el ácido fosfotúngstico mediante la impregnación con un exceso de agua (0.3g/30mL) y una cantidad variable

de APT (en función del dopaje en el catalizador final). Tras 10 horas de agitación, el catalizador se secó en una estufa a 100°C durante 10 horas y se calcinó a 200°C (3 horas). Sobre este material se depositó el Pd utilizando como precursor PdCl₂ en agua (1g/100mL) agitando durante 10 horas. El sólido resultante se filtró y se redujo a 200°C durante 3 horas.

En el caso del catalizador Pd(0.5%)APT, el Pd se depositó sobre el ácido fosfotúngstico directamente y utilizando la misma metodología. El PdCl₂ se impregno en agua (1g/100mL) y agitando durante 10 horas. El sólido resultante se filtró y se redujo a 200°C durante 3 horas.

3.4.3 Reacciones catalíticas

3.4.3.1 Procedimiento general para las reacciones de oxidación-ciclocondensación

En un reactor de vidrio de 5 ml se añadió 1 mmol de alcohol bencílico (108.14mg) 0.25 mmol de patón interno (dodecano, 42.58mg), catalizador (0.5% mol de Pd) y 1mL del disolvente trifluorotolueno.

A continuación se presurizó el sistema con O₂ (P =5 bar) y la temperatura se elevó a 100°C. La reacción fue monitorizada periódicamente por CG tomando alícuotas de 100 µL.

Una vez consumido el alcohol bencílico se incorporaron 1.3mmol de urea (78.08mg) y 1mmol de acetoacetato de etilo (130.12mg), disminuyendo la presión hasta 1 bar de O₂ y bajando la temperatura del sistema a 80°C. Las reacción se controló por CG, tomando alícuotas de 100 µL de forma periódica hasta que concluyó completamente la reacción.

3.4.3.2 Procedimiento general para las reacciones one-pot oxidación-ciclocondensación-transesterificación.

Al igual que en el caso anterior, en un reactor de vidrio se añadió alcohol bencílico (1mmol, 108.14mg), 0.25 mmol de n-dodecano (42.58mg), 1 mL de trifluorotolueno y catalizador (1% en mol de Pd con respecto al alcohol) presurizando el sistema a 5 bares de O₂. La mezcla de reacción se llevó a 100°C y se monitorizó periódicamente por CG.

Una vez que el alcohol se hubo consumido se incorporó la urea (1.3mmol, 78.08mg) y acetoacetato de etilo (1mmol, 130.12mg), retirando la presión de oxígeno y bajando la temperatura a 80°C. Una vez que se completó la formación de la dihidropirimidinona se añadió un exceso del alcohol (10mmol), un 30% en peso de ácido fosfotúngstico (78mg) y el sistema se presurizó con 3 bares de N₂. La temperatura se elevó nuevamente hasta 130°C y la reacción fue monitorizada por CG.

3.4.3.3 Procedimiento general para la recuperación y el reuso del catalizador.

Los catalizadores Pd(0.5%)/Nafion SAC13 y Pd(0.5%)/APT-ZrO₂ se recuperaron por filtración al final del proceso one-pot y se lavaron exhaustivamente con TFT/AcCN (100 ml mezcla por cada 100 mg de catalizador, 3 ciclos de lavado durante 30 min en agitación) y se secaron en estufa a 100°C durante 8 horas. El catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC 13) se calcinó durante 2h con aire a 300°C. Finalmente y antes de un nuevo ciclo de reacción ambos catalizadores se redujeron a 200°C durante 2h. Siguiendo este procedimiento el catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 se utilizó durante al menos 4 veces con buenos datos de actividad y selectividad. En el caso del catalizador y Pd(0.5%)/APT-ZrO₂ los datos de actividad y selectividad se mantuvieron durante dos usos.

3.4.4 Análisis e identificación de los productos de reacción.

Los productos y subproductos de la reacción oxidación-ciclación-transesterificación se separaron del crudo de reacción mediante columna con gel de sílice 60 Merck o bien mediante placa preparativa de sílice 60 Merck. En el caso del derivado ciclopentil sustituido, se llevó a cabo la separación por cromatografía líquida de alta resolución (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) utilizando un equipo Varian 9065 equipado con una columna Mediterránea C18 (5 μm , 25 cm \times 0.46 cm). Los productos aislados se caracterizaron en todos los casos por espectroscopía de masas y RMN del protón y carbono.

Compuesto 1a: CAS 853782-98-6.: FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$; PM: 260.29 g/mol; IR (KBr) (cm^{-1}): 1687.6 (C=O), 1392.5, 3176 (N-H), 1292.22 (C-N); RMN ^1H (δ , ppm; J, Hz): 8.1(1H,s, $\text{N}_1\text{-H}$), 7.3(1H,d,J=6.3, $\text{N}_2\text{-H}$), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 5.2(1H,s, J=5.29 J=6.3 bencílico), 4.1(2H,m,J=7.4 ester etílico), 2.2(3H,s,metilo), 1.1 (3H,t,J=7.4, ester etílico); RMN ^{13}C (δ , ppm; JC-P, Hz): 165.2, 152.0, 148.2, 144.7, 128.3(3C), 127.1, 126.1, 99.2, 59.1, 53.9 17.7, 13.9; GC/MS (m/z) (%): M^+ 260: 260.1 (16.12), 231.1 (56.30), 214.1 (10.20), 183.1 (100), 155.1 (33.95), 137.1 (21.91), 77.1 (12.76), 42.2 (10.97).

Compuesto 2a: CAS 303774-76-7. FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$; PM: 300.35 g/mol; RMN ^1H (δ , ppm; J, Hz): 8.1(1H,s, $\text{N}_1\text{-H}$), 7.3(1H,d,J=6.3, $\text{N}_2\text{-H}$), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 5.2(1H,s, J=6.3), 4.1 (1H, m, C1ciclopentilo), 2.2(3H,s,metilo), 1.3 (8H,t,J=7.4, ciclopentilo);RMN ^{13}C (δ , ppm; JC-P, Hz): 165.2, 150.1, 147.1, 143.3, 127-128 (5C), 106.4, 83.2, 49.9, 31.6, 24.4, 17.7; GC/MS (m/z) (%): M^+ 300: 300.1 (4.22), 231.1 (100), 215.1 (14.42), 187.1 (32.30), 155.1 (82.82), 137.1 (11.40), 103.2 (7.86), 77.1 (8.72), 28.2 (18.47).

Compuesto 2b: FM: C₁₆H₂₀N₂O₃ PM: 288.34 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.1(1H,s,N₁-H), 7.3(1H,d,J=6.3,N₂-H), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 5.2(1H, s, J=6.3 bencilico), 4.1(2H, t, C1 ester butílico), 2.2 (4H, m, C2C3 ester butílico) 2.2(3H,s,metilo), 1.1 (3H,t,J=7.4, ester etílico).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 167.2, 150.1, 147.1, 143.3, 127-128 (5C), 106.4, 65.3, 49.5, 31.2, 18.7, 17.6, 13.8 GC/MS (m/z) (%): M⁺ 288.1: 288.1 (6.87), 231.1 (36.58), 211.1 (37.93), 187.1 (17.72), 155.1 (30.48), 137.0 (7.39), 77.1 (5.93), 44.0 (3.50), 28.1 (100).

Compuesto 2c: CAS 300667-77-0. FM: C₁₇H₂₂N₂O₃ PM: 302.37 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.1(1H,s,N₁-H), 7.3(1H,d,J=6.3,N₂-H), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 5.2(1H,s, J=5.29 J=6.3 bencilico), 4.0 (2H, t, C1 pentilo), 2.4(6H,m,J=7.4 ester pentílico), 2.2(3H,s,metilo), 1.1 (3H,t,J=7.4, ester etílico).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 167.2, 150.1, 147.1, 143.3, 127-128 (5C), 65.3, 49.5, 31.2, 28.7, 27.8, 22.7, 17.6, 13.8. GC/MS (m/z) (%): M⁺ 301.1: 302.1 (13.75), 225.1 (100), 187.1 (48.76), 155.1 (53.21), 137.1 (15.93), 110.1 (10.39), 77.1 (10.04), 28.1 (30.68).

Compuesto 2d: FM:C₁₈H₂₄N₂O₃ PM:316.19.RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.1(1H,s,N₁-H), 7.3(1H,d,J=6.3,N₂-H), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 5.2(1H,s, J=5.29 J=6.3 bencilico), 4.1(2H, m, C1 ester hexílico), 2.2(3H,s,metilo), 1.6-1.4 (8H, m, C2-C5 ester hexílico) 0.9 (3H,t, C6 ester hexílico).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 167.1 , 145.0 (2C), 150.2, 126 (5C), 106.5, 65.6, 49.5 29.0, 25.5, 23.5, 22.7, 13.9 (2C), GC/MS (m/z)(%): 316.18 (100.0%), 225.1 (100), 187.1 (48.76), 155.1 (53.21), 137.1 (15.93), 110.1 (10.39), 77.1 (10.04), 28.1 (30.68).

Compuesto 2e: FM: C₁₅H₁₈N₂O₃ PM:274.32 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.1(1H,s,N₁-H), 7.3(1H,d,J=6.3,N₂-H), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos),

5.2(1H,s), 4.1(1H,m, C1 ester isopropílico), 2.2(3H,s,metilo), 1.1 (6H, ester isopropílico).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 166, 150.2, 147.3, 143, 127-128 (5C), 106.4, 68.4, 49.5, 21.7 (2C), 17.6 GC/MS (m/z) (%): M⁺ 301.1: 277.3 (75), 225.1 (100), 187.1 (48.76), 155.1 (53.21), 137.1 (15.93), 110.1 (10.39), 77.1 (10.04), 28.1 (30.68).

Compuesto 2f: FM: C₁₉H₁₈N₂O₃ PM: 322.36 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 9.1(1H,s,N₁-H), 7.3(1H,s,N₂-H), 7.10-7.20 (10H, mult, aromaticos), 5.2(1H,s, Cbencilico), 5.1 (1H, m), 4.9(1H,s), 2.2(3H,s,metilo).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 167 (O-C=O) 150.3 (N-C=O), 146 (C-N), 143 (C1 arom), 136.1 (C-bencil-C=O), 127-129.5 (10C), 108, 66.1, 49, 17. GC/MS (m/z) (%): M⁺ 322,13 (100),155.1 (53.21), 137.1 (15.93), 110.1 (10.39), 77.1 (10.04), 28.1 (30.68).

Compuesto 3: FM: C₈H₈N₂O PM: 148.16 g/mol, RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 9-5 (1H, m) 7.5-7.8 (5H, m, Ar), 5.8 (2H, NH₂), RMN ¹³C(δ, ppm; JC-P, Hz): 163.0, 159.1, 137.7, 128.8-129.2 (5C), GC/MS (m/z) (%): 148,06 (100,0%), 88,01 (60%), 60.03 (15%).

Compuesto 4: FM: C₁₃H₁₄O₃ PM:218.25 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.3 (1H, s), 7.2-7.4 (5H, m, Ar), 4.2 (2H, m, -CH₃)2.25 (3H, s, -CH₃), 1.29 (3H, t, -CH₃).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 14.2, 29.6, 61.4, 130.5, 133.1, 127.8-128.5 (5C), 148.5, 165, 198. GC/MS (m/z) (%): M_{218,09} (100,0%), 219,10 (14,3%), 220,10 (1,6%).

Compuesto 5: FM: C₁₉H₂₃NO₄ PM: 329.39 g/mol RMN ¹H (δ, ppm; J, Hz): 8.7(1H,s,N-H), 7.10-7.20 (5H, mult, aromaticos), 4.8 (1H, m, C₄), 4.2 (4H, m, C₂ ester etílico) 2.3(6H,s,metilo), 1.29 (6H,t, C₂ ester etílico).RMN ¹³C (δ, ppm; JC-P, Hz): 14.1 (2C), 19.1 (2C), 45.1, 61.7 (2C), 101.2 (2C), 127.5-128.5

(5C), 150.5 (2C), 145.5, 167.2 (2C), . GC/MS (m/z) (%): M⁺ 329,16 (100,0%), 330,17 (21,0%), 331,17 (2,9%).

3.4.5 Caracterización de catalizadores

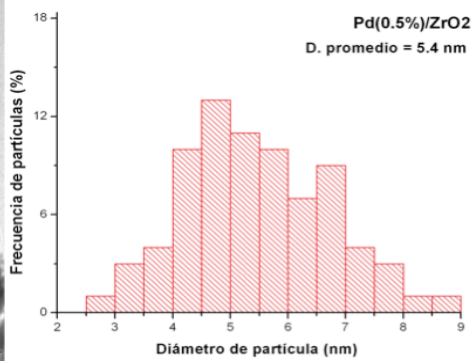
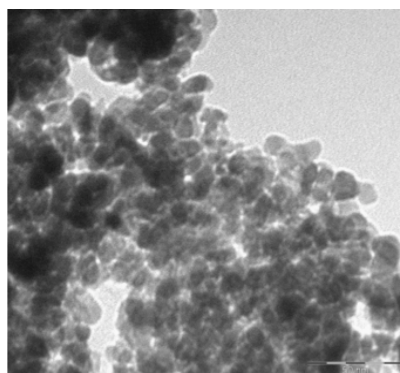
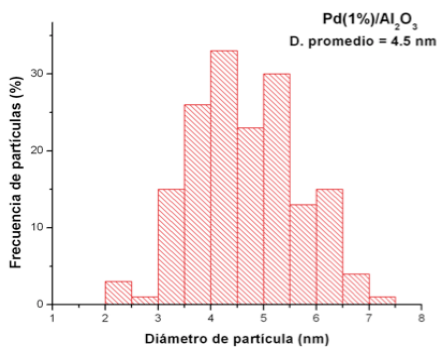
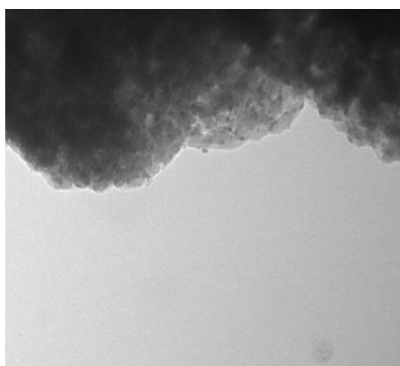
3.4.5.1 Contenido de metal (Pd), tamaño de la NP de Pd y área de los catalizadores.

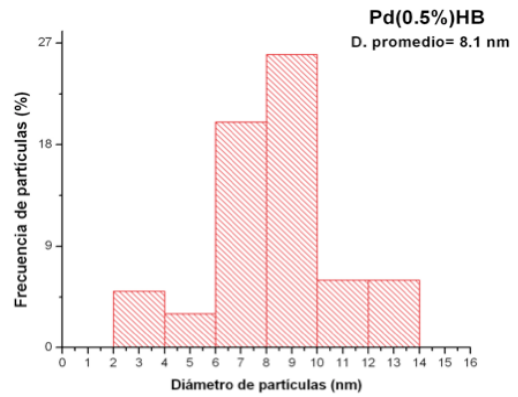
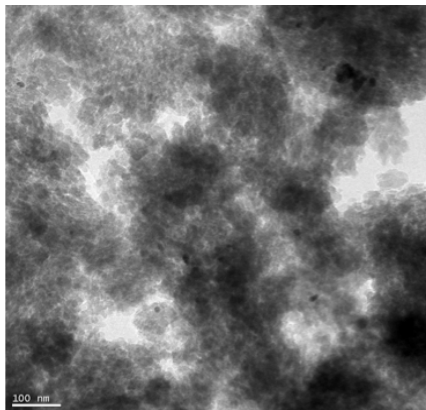
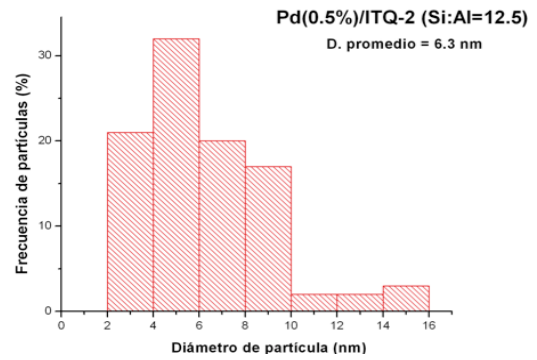
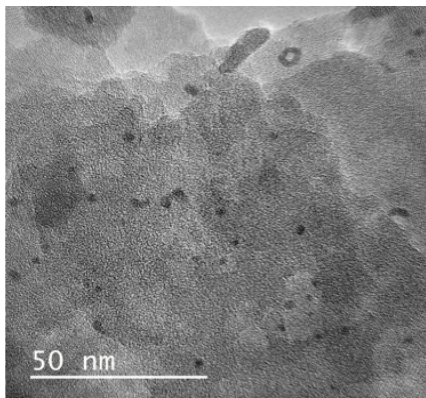
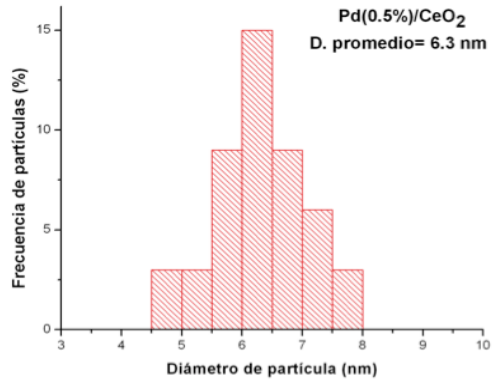
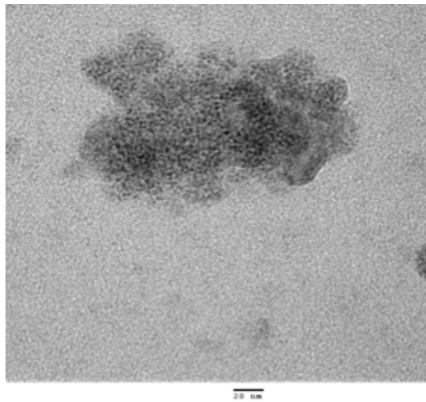
Tabla 3.1S. Determinación del contenido de Pd por ICP, área BET del catalizador y tamaño de las NPs Pd por microscopía TEM de los catalizadores de la tabla 3.1.

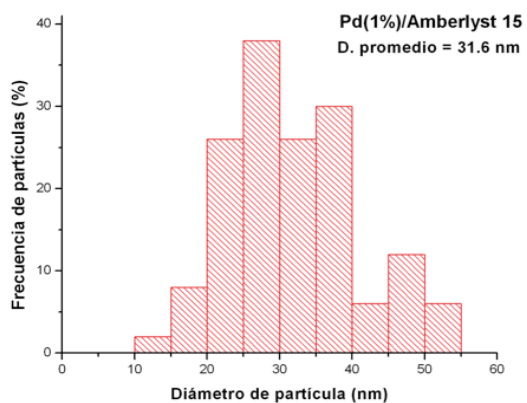
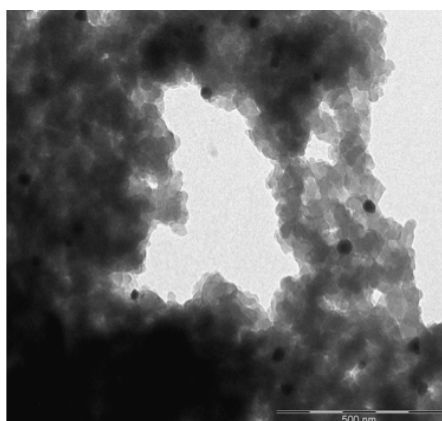
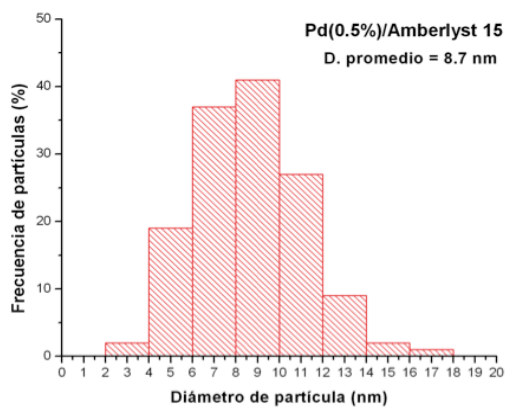
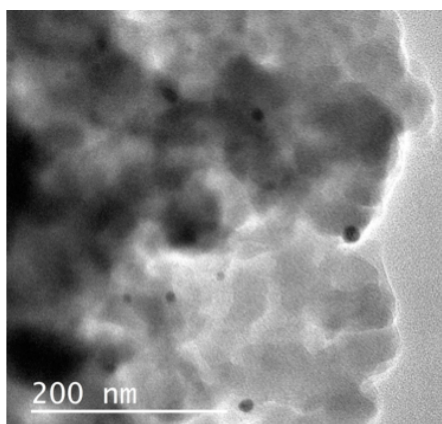
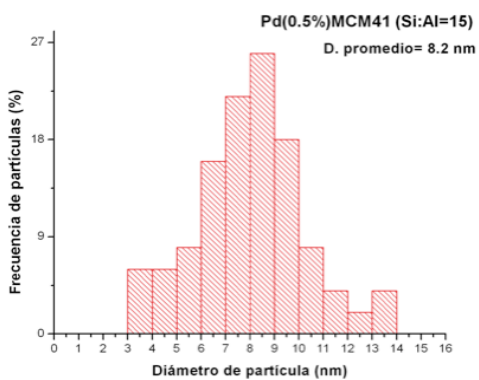
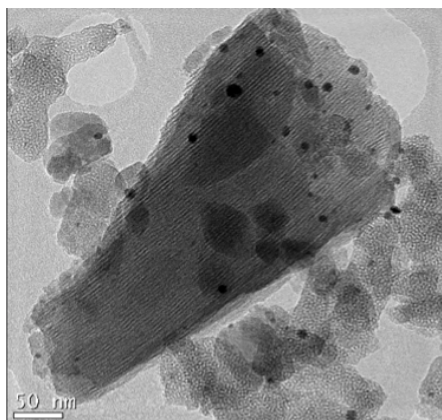
Catalizador	Carga nominal Pd (%w)	Carga real Pd (%w) ^{a)}	Area BET(m ² /g) ^{b)}	D(nm) ^{c)}
Pd(1%)/Al ₂ O ₃ (Aldrich)	1	1	89.1	4.5
Pd(0.5%)/ZrO ₂	0.5	0.47	136.6	5.4
Pd(0.5%)/CeO ₂	0.5	0.51	245.9	6.3
Pd(0.5%)/MCM41 (Si/Al:15)	0.5	0.96	966.5	8.2
Pd (0.5%)/Hβ(Si/Al:12.5)	0.5	0.48	580.2	8.1
Pd(0.5%)/ITQ-2 (Si/Al:12.5)	0.5	0,51	635.1	6.3
Pd(1%)/Amberlyst	1	0.99	49.7	31.6
Pd(0.5%)/Amberlyst	0.5	0.46	52.3	8.7
Pd(0.25%)/SAC-13	0.25	0.27	219	3.7
Pd(0.5%)/SAC-13	0.5	0.48	215.1	6.2
Pd(1%)/SAC-13	1	0.98	201.8	7.2
Pd(0.5%)/PVS-SiO ₂	0.5	0.53	297.4	7.1
Pd(0.5%)/PTA(15%)/ZrO ₂ ^{d)}	0.5	0.51	88.2	3
Pd(0.5%)/SAC-13 (3 ^o uso)	0.5	0.41	-	10.1

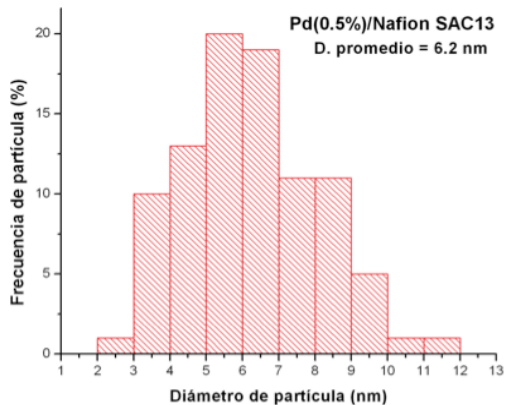
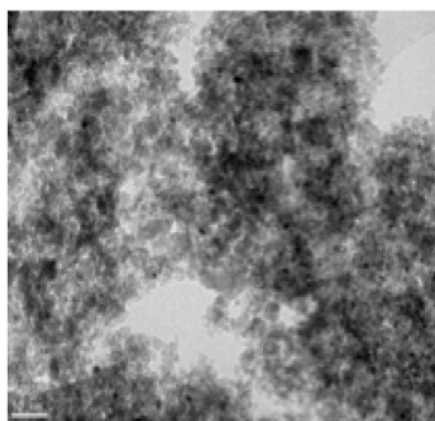
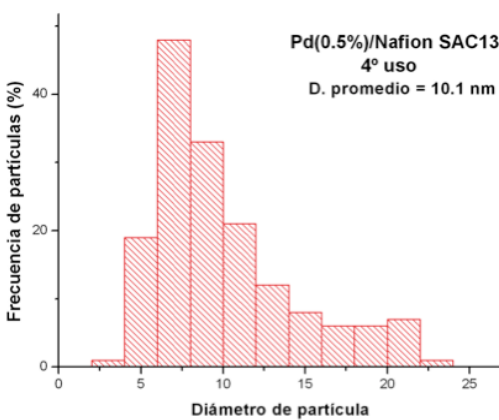
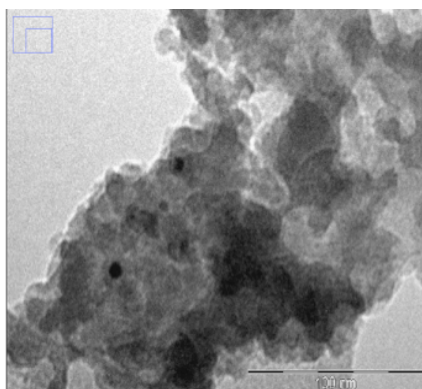
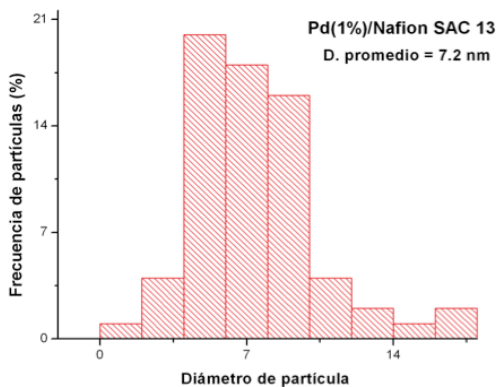
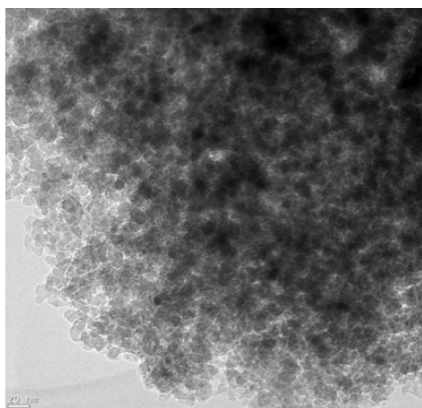
a) Cantidad de Pd analizada por ICP; b) área BET del catalizador (m²/g); c) tamaño medio de la nanopartículas de Pd analizado por microscopía TEM y HR-TEM; d) se estima que el tamaño de las nanopartículas de Pd fue inferior a 2nm dado que casi no se pudieron observar partículas de Pd sobre este catalizador. De hecho, para la confirmación de la identidad de la nanopartícula de Pd fue necesario hacer un análisis previo in situ mediante la técnica EDS.

3.4.5.2 Micrografías TEM de los catalizadores









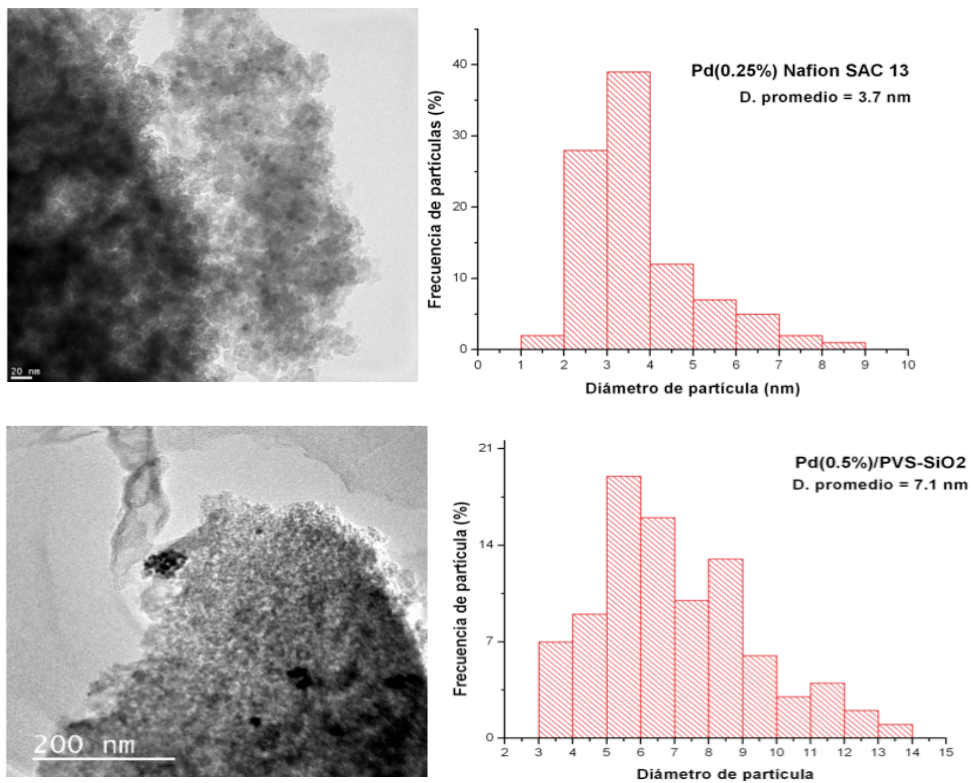


Figura 3.1S. Micrografías TEM de los catalizadores testados en la tabla 3.1

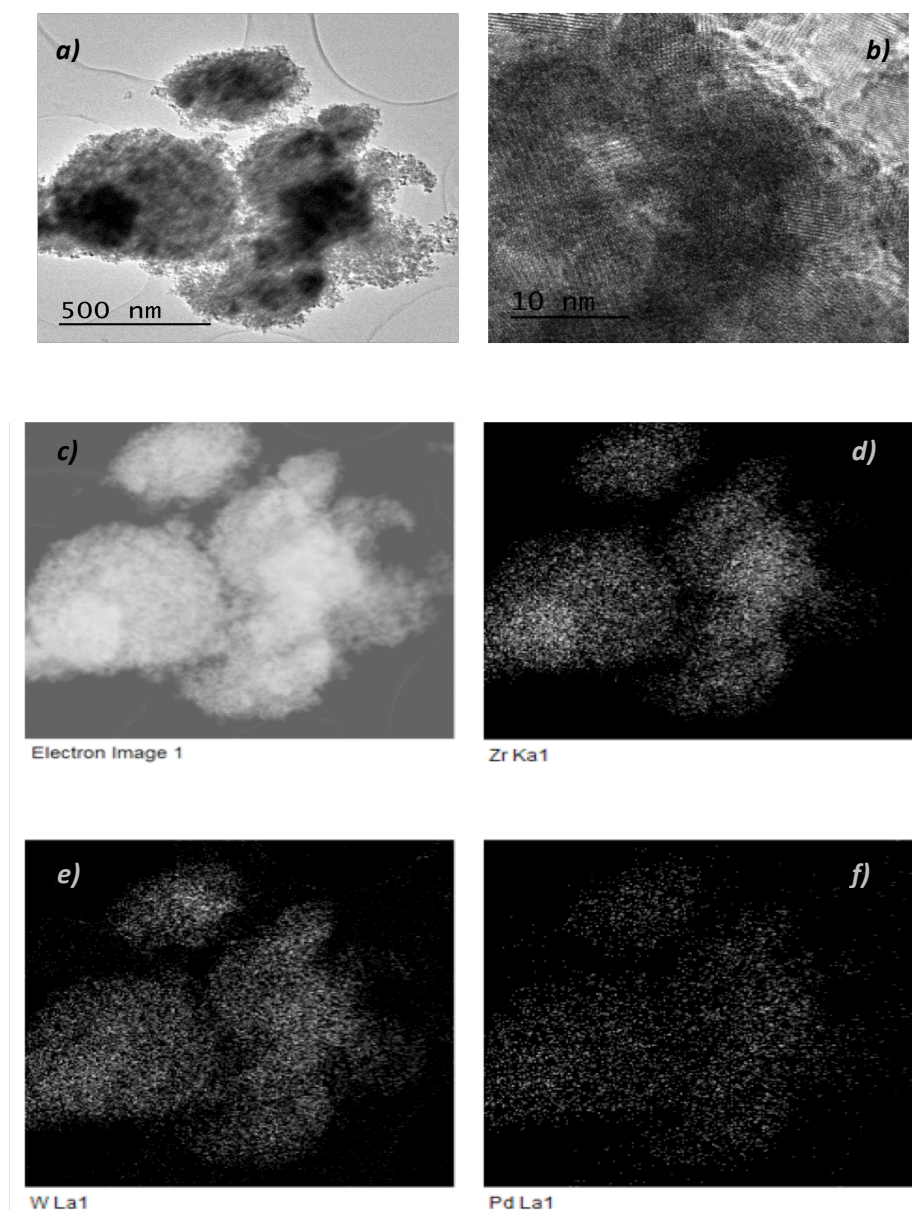


Figura 3.2S. a), b) micrografías TEM y d) análisis en campo oscuro del catalizador Pd(0.5%)/APT/15%ZrO₂. Mapping de los elementos que lo constituyen: d) Zr; e) W y f) Pd.

3.4.5.4 Espectro IR del catalizador Pd(0.5%)Nafion SAC13 fresco y reusado.

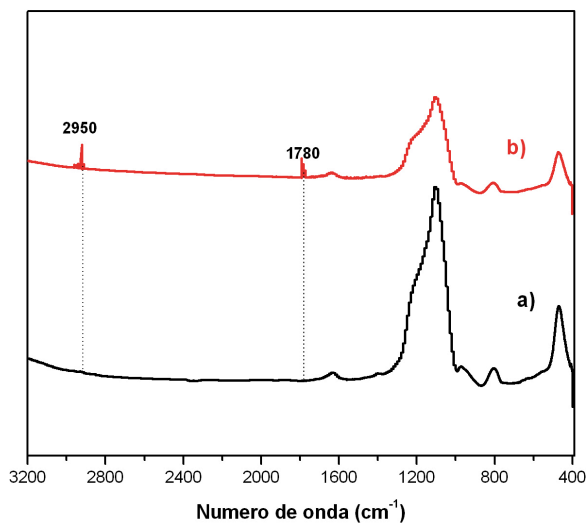


Figura 3.3S. Espectro IR del catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 a) reusado (tras 4 usos, lavado y calcinación a 200°C) y b) fresco.

3.4.5.4 Difracción de Rayos X (XDR) de los catalizadores testados en la tabla 3.1.

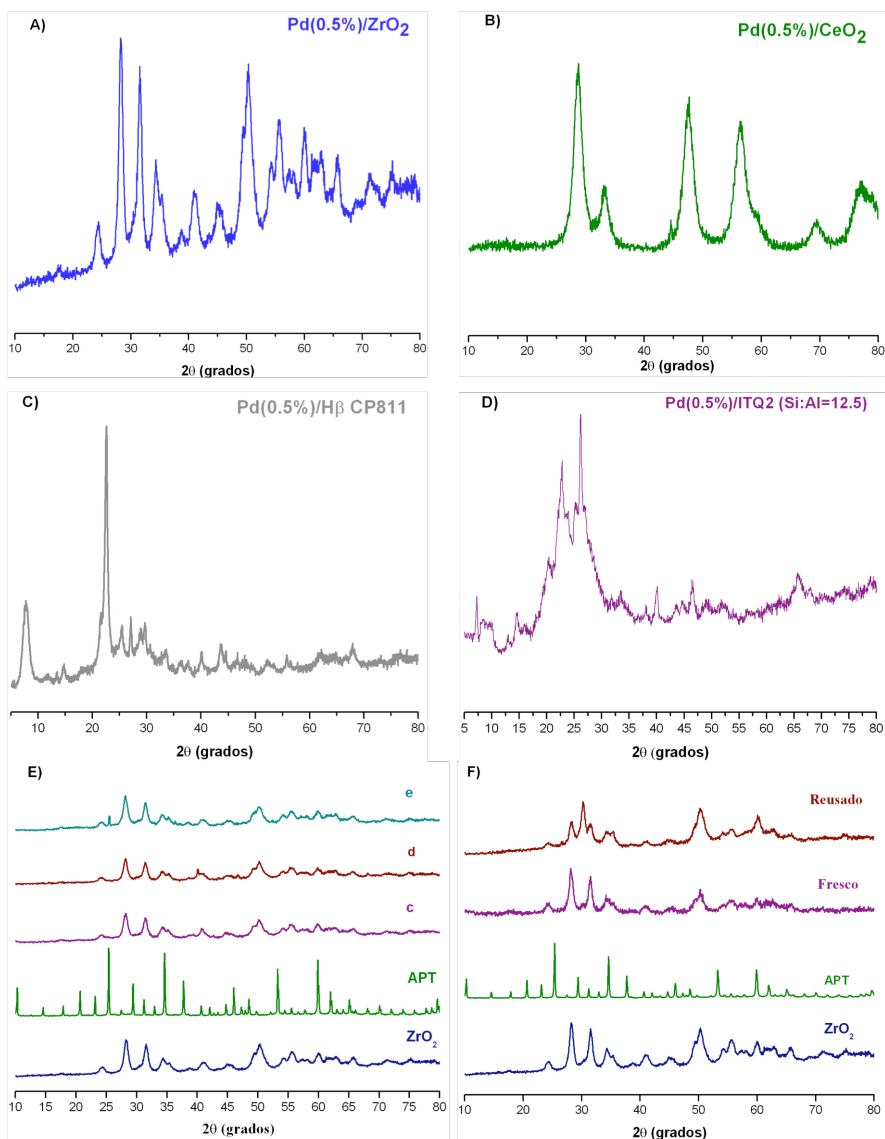


Figura 3.4S. Análisis por XDR de los catalizadores: A) Pd(0.5%)ZrO₂, B) Pd(0.5%)CeO₂, C) Pd(0.5%)H β CP811, D) Pd(0.5%)ITQ2 (Si:Al=12.5) E) Pd(0.5%) APT/ZrO₂ con cargas variables de APT (a): 10% b):15% y c):30%) F) catalizador Pd(0.5%) 15%APT/ZrO₂ fresco y reusado.

3.4.5.5 Estudio XPS del catalizador Pd(0.5%)/APT(30%)-ZrO₂

Otra manera de estudiar si el APT permanece intacto en el catalizador Pd(0.5%)/APT(30%)-ZrO₂ tras los procesos de calcinación y reducción es mediante el estudio de los estados de oxidación de los elementos que lo componen, concretamente del W y del P. Para ello se estudiaron dichas especies químicas por XPS, observando si había habido variaciones respecto del catalizador fresco. Por otro lado también se utilizó esta técnica para estudiar la variación en los estados de oxidación del Pd antes y después de reducir y también para determinar la concentración del metal en la superficie.

Tabla 3.2S. Binding energies de P2p, W4f y Pd3d determinadas por XPS.

	Binding Energy (eV)				
	Pd ⁰	PdO	%Pd bulk (ICP)	W 4f _{7/2}	P2p
APT	-	-	-	35.6	134
APT-ZrO ₂	-	-	-	35.6	134
APT-ZrO ₂ C200	-	-	-	35.6	134
Pd-APT-ZrO ₂ C200	-	337.1	0.498%	35.6	134
Pd-APT-ZrO ₂ C200-H200	334.58	-	0.496	35.6	134

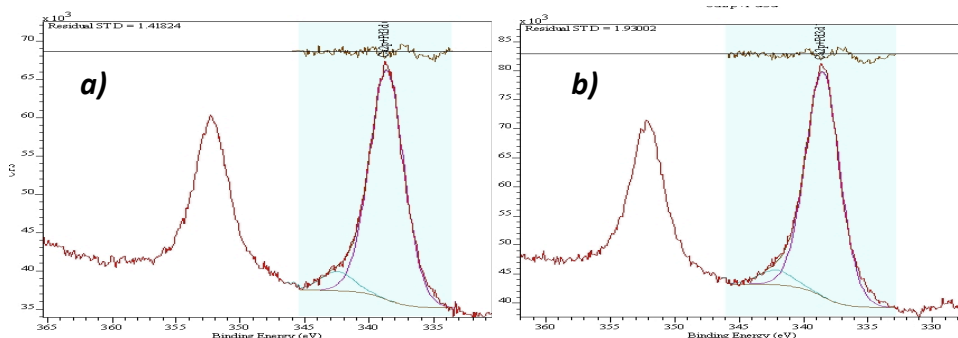


Figura 3.5S. Espectro XPS de Pd. a) catalizador sin reducir, con Be de 337eV correspondiente al PdO^(1,2) (corrección de carga 5.7eV) y b) catalizador reducido, con Be de 334.58eV correspondiente al Pd^{0(1,2)} (corrección de carga 5.4eV).

Por otra parte se estudiaron los espectros XPS del W y del P de los siguientes materiales:

- APT bulk
- APT depositado sobre el ZrO₂ sin más tratamiento
- APT depositado sobre el ZrO₂ y calcinado a 200°C
- Pd depositado sobre APT-ZrO₂, soporte calcinado a 200°C
- Pd depositado sobre APT-ZrO₂, soporte calcinado a 200°C y catalizador final reducido a 200°C.

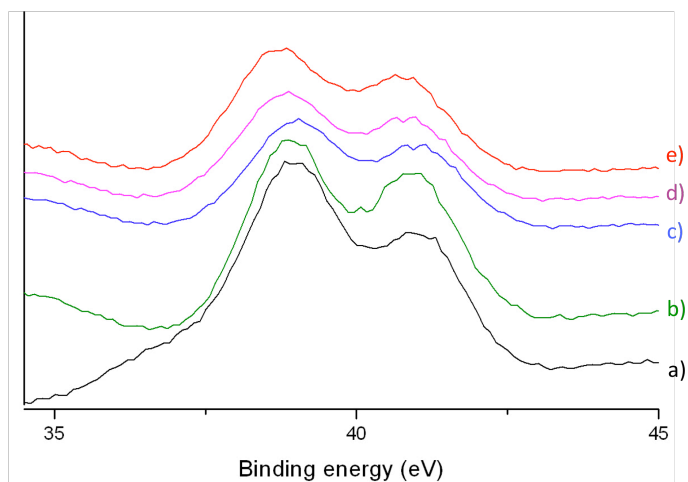


Figura 3.6S. Espectro XPS de W del APT con diferentes tratamientos térmicos: a) APT bulk b) APT/ZrO₂ c) APT/ZrO₂ calcinado a 200°C d) Pd/APT-ZrO₂ (soporte calcinado a 200°C) e) Pd/APT-ZrO₂ (soporte calcinado a 200°C) y reducido a 200°C.

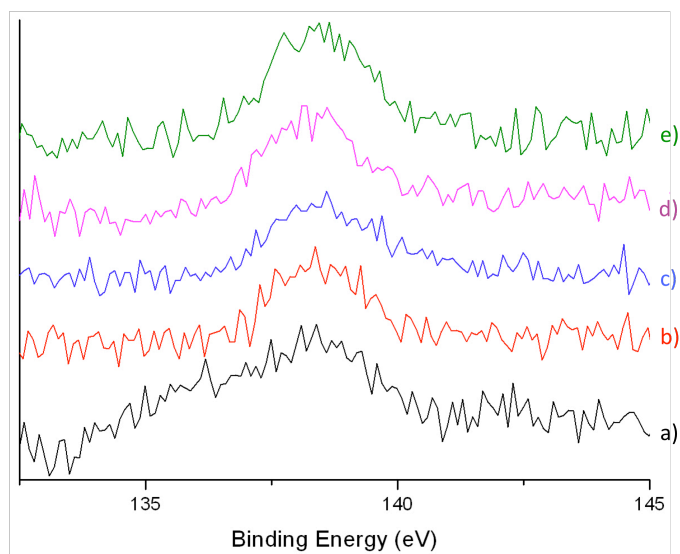
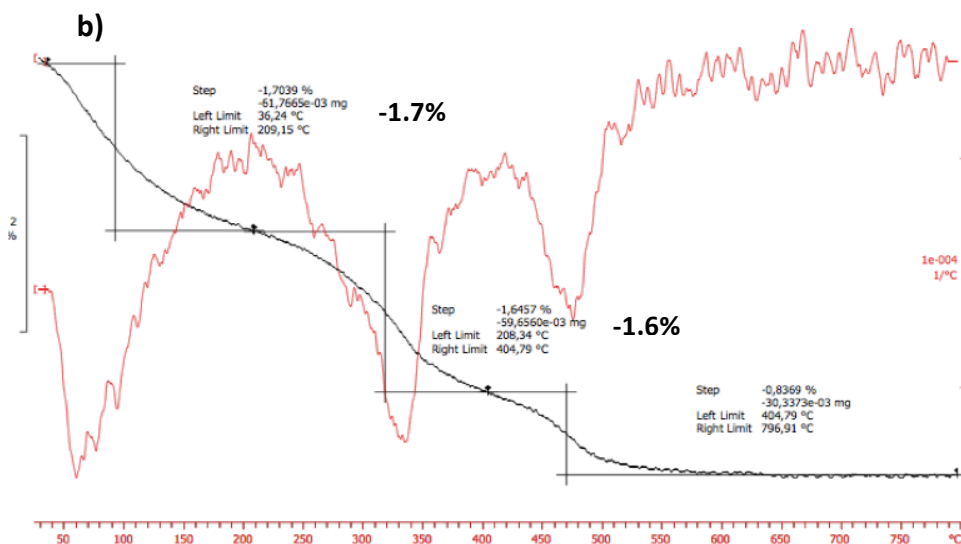
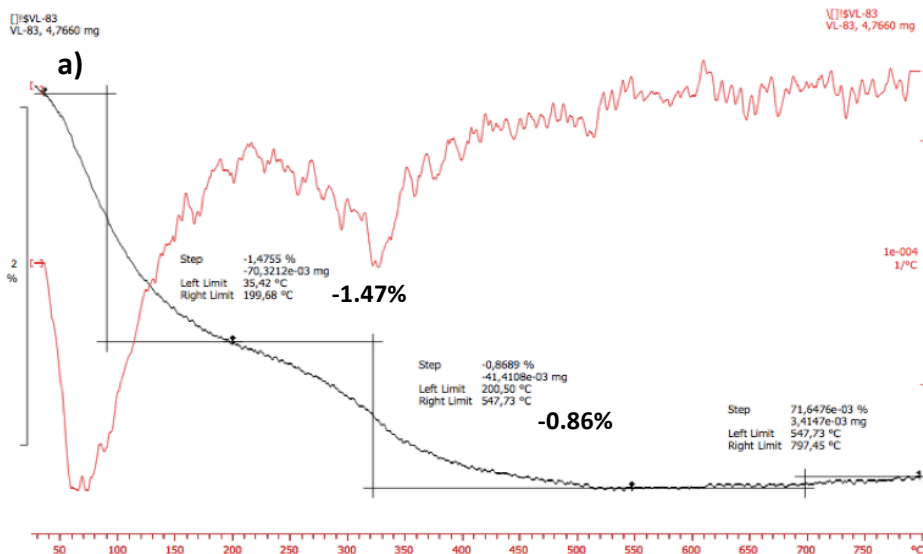


Figura 3.7S. Espectro XPS de P del PTA con diferentes tratamientos térmicos: a) APT bulk b) APT/ZrO₂ c) APT/ZrO₂ calcinado a 200°C d) Pd/APT-ZrO₂ (soporte calcinado a 200°C) e) Pd/APT-ZrO₂ (soporte calcinado a 200°C) y reducido a 200°C.

Como se aprecia en las figuras 3.6S y 3.7S no existen grandes cambios en los espectros de W y de P de cada catalizador. En la deconvolución del W, los picos cambian ligeramente en cada caso. Las áreas de cada componente varían en función del catalizador, es decir, la contribución de cada estado de oxidación del W es diferente en función del tratamiento térmico del catalizador. Aun así, la contribución de cada estado de oxidación es parecida en cada uno de los casos. Por tanto, se puede concluir que la impregnación del ácido en el soporte y los sucesivos tratamientos térmicos de calcinación en primer lugar y de reducción, tras la incorporación del Pd, no degradan la estructura tipo keggin del APT. El tratamiento térmico del catalizador en hidrogeno transforma el PdO en Pd metal, como se deduce del desplazamiento a una menor Be del metal en la muestra reducida.

3.4.5.6 Análisis termogravimétrico de los catalizadores reutilizados

El análisis termogravimétrico de los catalizadores más activos Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y Pd(0.5%)Nafion SAC13 recuperados y regenerados tras varios ciclos de reacción (tres en el caso del catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y cuatro en el caso de Pd(0.5%)Nafion SAC13) puso de manifiesto la pérdida de materia en ambos casos atribuida a la presencia de material orgánico adsorbido durante la reacción. En el catalizador Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ las variaciones producidas tanto a 350°C como a 500°C fueron mayores en el catalizador reutilizado. Lo mismo sucedió con Pd(0.5%)Nafion SAC13, donde se observó una pérdida de masa a 300°C, antes de la descomposición del soporte y que se puede asociar a la presencia de materia orgánica (figura 3.8.S).



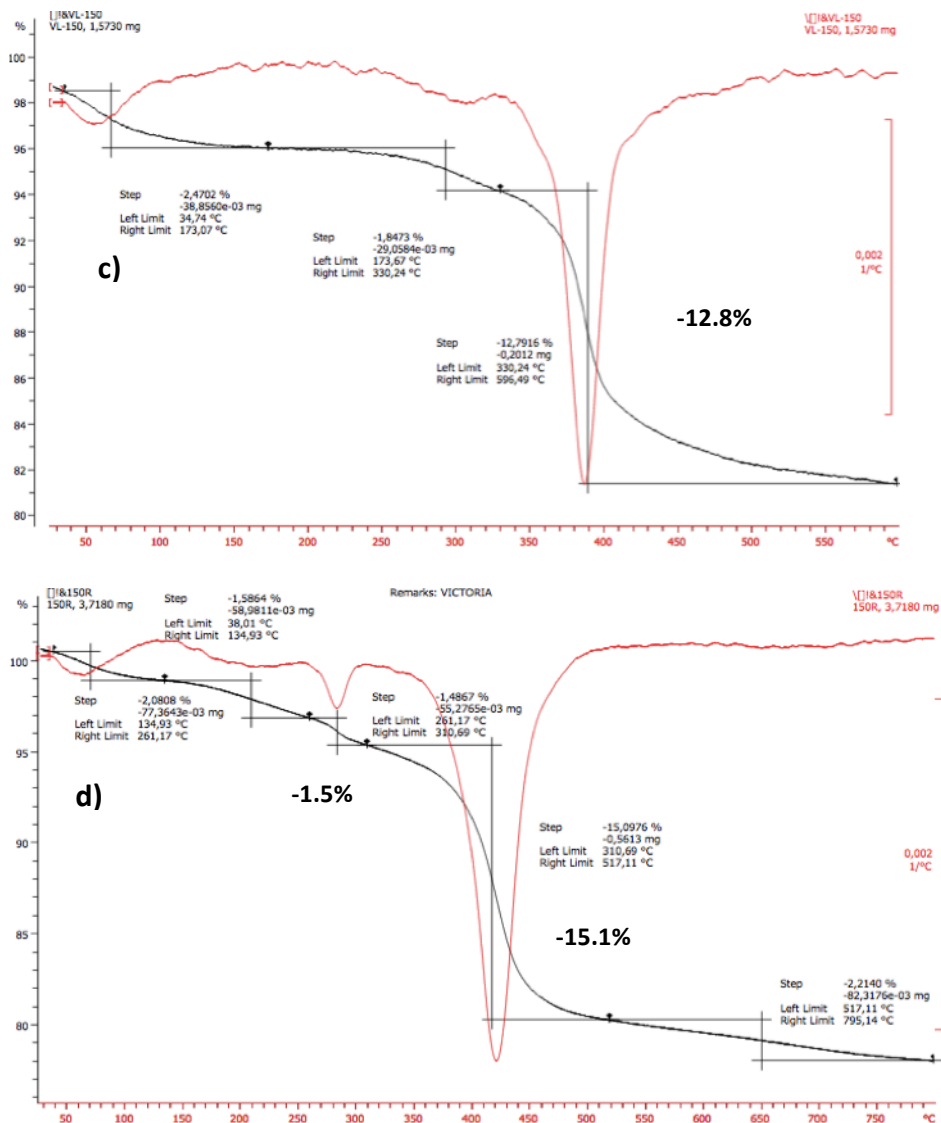


Figura 3.8S. TGA de los catalizadores: a) Pd(0.5%)APT(15%)-ZrO₂ fresco, b) Pd(0.5%)APT(15%)-ZrO₂ reusado (tres usos), c) Pd(0.5%)/Nafion SAC13 fresco y d) Pd(0.5%)/Nafion SAC13 reusado (cuatro usos).

3.5. Referencias bibliográficas

- (1) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 806.
- (2) Grover G.J., D. S., McMullen D.M., Normandin D.E., Parham C.S., Slep P.G., Moreland S. *J. Cardiovasc. Pharm* **1995**, *26*, 289.
- (3) Kappe, C. O. *Molecules* **2000**, *5*, 227.
- (4) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *35*, 3254.
- (5) Sosnicki, J. G.; Struk, L.; Kurzawski, M.; Peruzynska, M.; Maciejewska, G.; Drozdik, M. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 3427.
- (6) Kamal, A.; Shaheer Malik, M.; Bajee, S.; Azeeza, S.; Faazil, S.; Ramakrishna, S.; Naidu, V. G. M.; Vishnuwardhan, M. V. P. S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 3274.
- (7) Mayer T.U., K. T. M., Haggarty S.J., King R.W., Schreiber S.L., Mitchison T.J *Science* **1999**, *286*, 971.
- (8) Haggarty, S. J.; Mayer, T. U.; Miyamoto, D. T.; Fathi, R.; King, R. W.; Mitchison, T. J.; Schreiber, S. L. *Chemistry & Biology* **2000**, *7*, 275.
- (9) Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Verdino, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1859.
- (10) Jordan A., H. J. A., Lawrence N.J., McGown A.T *Med. Res. Rev* **1998**, *18*, 259.
- (11) Svetlik, J.; Veizerov, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 4073.
- (12) Yadlapalli, R. K.; Chourasia, O. P.; Vemuri, K.; Sritharan, M.; Perali, R. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 2708.
- (13) Wyatt, E. E.; Galloway, W. R. J. D.; Thomas, G. L.; Welch, M.; Loiseleur, O.; Plowright, A. T.; Spring, D. R. *Chemical Communications* **2008**, 4962.
- (14) Arutyunyan, N. S.; Akopyan, L. A.; Akopyan, N. Z.; Gevorgyan, G. A.; Stepanyan, G. M.; Paronikyan, R. V.; Malakyan, M. H.; Agdzhoyan, R. L.; Badzhinyan, S. A.; Shakhatuni, A. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2012**, *46*, 351.
- (15) Belov, V. N.; Brands, M.; Raddatz, S.; Kriger, J.; Nikolskaya, S.; Sokolov, V.; de Meijere, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7579.

- (16) Brands, M.; Grande, Y. C.; Endermann, R.; Gahlmann, R.; Krvöger, J.; Raddatz, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 2641.
- (17) Kordes, M.; Brands, M.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005*, 3008.
- (18) Ghodasara, H.; Trivedi, A.; Kataria, V.; Patel, B.; Shah, V. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 6121.
- (19) Akhaja, T. N.; Raval, J. P. *Chinese Chemical Letters* **2012**, *23*, 785.
- (20) Valasani, K. R.; Chaney, M. O.; Day, V. W.; ShiDu Yan, S. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2013**, *53*, 2033.
- (21) Figueiredo, J. A.; Ismael, M. I.; Pinheiro, J. M.; Silva, A. M. S.; Justino, J.; Silva, F. V. M.; Goulart, M.; Mira, D.; Aravfjo, M. E. M.; Campoy, R.; Rauter, A. P. *Carbohydrate Research* **2012**, *347*, 47.
- (22) Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A.; Ajavakom, V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 2880.
- (23) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, *23*, 360
- (24) J.P. Wan, Y. L. *Synthesis* **2010**, *23*.
- (25) Nagar, S. A. S. *Synthesis* **2011**, 2261-2267.
- (26) F. Bigi, S. C., B. Frullanti, R. Maggi, G. Sartori* *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3465.
- (27) Silva, G. C. O.; Correa, J. R.; Rodrigues, M. O.; Alvim, H. G. O.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Wanderley, K. A.; Fioramonte, M.; Gozzo, F. C.; de Souza, R. O. M. A.; Neto, B. A. D. *RSC Advances* **2015**, *5*, 48506.
- (28) Brett Helms, S. J. G., Yu Xie, Meredith McMurdo, Craig J. Hawker,* and Jean M. J. Frechet *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 6384.
- (29) Memarian, H. R.; Soleymani, M. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 745.
- (30) Kalyan Kumar Pasunooti, H. C., Chantel Nixon Jensen, Bala Kishan Gorityala, Siming Wang, Xue-Wei Liu *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 80.
- (31) Cunningham, W. P. a. A. *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 7819.
- (32) Maradur, S. P.; Gokavi, G. S. *Catalysis Communications* **2007**, *8*, 279.
- (33) Alvim, H. G. O.; de Lima, T. B.; de Oliveira, H. C. B.; Gozzo, F. C.; de Macedo, J. L.; Abdelnur, P. V.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 1420.

- (34) Singh, V.; Sapehiyia, V.; Srivastava, V.; Kaur, S. *Catalysis Communications* **2006**, *7*, 571.
- (35) Blackburn, C.; Guan, B.; Brown, J.; Cullis, C.; Condon, S. M.; Jenkins, T. J.; Peluso, S.; Ye, Y.; Gimeno, R. E.; Punreddy, S.; Sun, Y.; Wu, H.; Hubbard, B.; Kaushik, V.; Tummino, P.; Sanchetti, P.; Yu Sun, D.; Daniels, T.; Tozzo, E.; Balani, S. K.; Raman, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3504.
- (36) Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 1202.
- (37) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, *2008*, 1107.
- (38) Corma, A. *Chem Rev* **1997**, *97*, 2373.
- (39) Phung, T. K.; Herrera, C. n.; Larrubia, M. a. Å.; GarcV#a-Div©guez, M. n.; Finocchio, E.; Alemany, L. J.; Busca, G. *Applied Catalysis A: General* **2014**, *483*, 41.
- (40) Busca, G. *Catalysis Today* **2014**, *226*, 2.
- (41) Corma, A.; Fornes, V.; Guil, J. M.; Pergher, S.; Maesen, T. L. M.; Buglass, J. G. *Microporous and Mesoporous Materials* **2000**, *38*, 301.
- (42) Zhang, Z., Sachtler, W. M., & Chen, H. *Zeolites*, **1990**, *10*, 784.
- (43) Seki, T.; Grunwaldt, J.-D.; van Vegten, N.; Baiker, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 691.
- (44) Harmer, M. A.; Sun, Q. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 45.
- (45) Boronat, M.; Corma, A.; Illas, F.; Radilla, J.; Ródenas, T.; Sabater, M. J. *Journal of Catalysis* **2011**, *278*, 50.
- (46) Boudart, M. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 661.
- (47) Perez, Y.; Ruiz-Gonzv°lez, M. L.; Gonzv°lez-Calbet, J. M.; Concepci≥n, P.; Boronat, M.; Corma, A. *Catalysis Today* **2012**, *180*, 59.
- (48) Abad, A.; Concepcion, P.; Corma, A.; Garcia, H. *Angew Chem Int Ed Engl* **2005**, *44*, 4066.
- (49) Mori, K.; Yamaguchi, K.; Hara, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 11572.
- (50) Semagina, N.; Renken, A.; Laub, D.; Kiwi-Minsker, L. *JOURNAL OF CATALYSIS* **2007**, *246*, 308.
- (51) Semagina, N.; Renken, A.; Kiwi-Minsker, L. *The Journal of Physical Chemistry C* **2007**, *111*, 13933.
- (52) Harmer, M. A.; Sun, Q.; Vega, A. J.; Farneth, W. E.; Heidekum, A.; Hoelderich, W. F. *Green Chemistry* **2000**, *2*, 7.

- (53) Mauritz, K. A.; Moore, R. B. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 4535.
- (54) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Martínez-Silvestre, S.; Velly, A. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1224.
- (55) Seen, A. J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2001**, *177*, 105.
- (56) Botella, P.; Corma, A.; Lopez-Nieto, J. M. *Journal of Catalysis* **1999**, *185*, 371.
- (57) Okayasu, T.; Saito, K.; Nishide, H.; Hearn, M. T. W. *Chemical Communications* **2009**, 4708.
- (58) Maurice, H. R., & De, C. A. H. *U.S. Patent No. 3,230,201. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 1966.*
- (59) Sharma, P.; Patel, A. *Bulletin of Materials Science* **2006**, *29*, 439.
- (60) Iglesia, E., Barton, D. G., Soled, S. L., Miseo, S., Baumgartner, J. E., Gates, W. E., & Meitzner, G. D. *Studies in surface science and catalysis*, **1996**, *101*, 533.
- (61) Santiesteban, J. G.; Vartuli, J. C.; Han, S.; Bastian, R. D.; Chang, C. D. *Journal of Catalysis* **1997**, *168*, 431.
- (62) Ciuparu, D.; Ensuque, A.; Bozon-Verduraz, F. o. *Applied Catalysis A: General* **2007**, *326*, 130.
- (63) Abad, A.; Almela, C.; Corma, A.; Garcv#a, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6666.
- (64) Miedziak, P. J.; Tang, Z.; Davies, T. E.; Enache, D. I.; Bartley, J. K.; Carley, A. F.; Herzing, A. A.; Kiely, C. J.; Taylor, S. H.; Hutchings, G. J. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, *19*, 8619.
- (65) Gannouni, A.; Rozanska, X.; Albela, B.; SaVød Zina, M.; Delbecq, F. o.; Bonneviot, L.; Ghorbel, A. *Journal of Catalysis* **2012**, *289*,.
- (66) Ruiz, J. A. C.; Oliveira, E. C.; Fraga, M. A.; Pastore, H. O. *Catalysis Communications* **2012**, *25*, 1.
- (67) Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A. *Journal of Catalysis* **2004**, *225*, 350.
- (68) Corma, A.; Martinez, A.; Martinez-Soria, V. *Journal of Catalysis* **2001**, *200*, 259.
- (69) Laufer, W.; Niederer, J. P. M.; Hoelderich, W. F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344*, 1084.
- (70) Seen, A. J.; Townsend, A. T.; Bellis, J. C.; Cavell, K. J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1999**, *149*, 233.
- (71) Xu, Y.; Zhang, X.; Li, H.; Qi, Y.; Lu, G.; Li, S. *Catal Lett* **2008**, *125*, 340.

Capítulo 4.

Síntesis de derivados de heteroarilmetano con catalizadores bifuncionales de Pd soportado en óxidos mixtos

4.1. Introducción.

Los derivados de triaril y triheteroarilmetano han recibido mucha atención en los últimos años debido a sus interesantes aplicaciones como grupos protectores en química médica¹⁻³, en química farmacéutica⁴⁻⁷ y en general a nivel industrial^{8,9}. Por ejemplo, se ha descrito que ciertos derivados hidroxilados de triarilmetanos poseen actividad antitumoral¹⁰⁻¹² y antiviral² mientras que algunos derivados de bisheteroarilmetanos tienen interés en la industria alimentaria como componentes naturales de ciertos de alimentos y bebidas, así como agentes saborizantes en el café¹³.

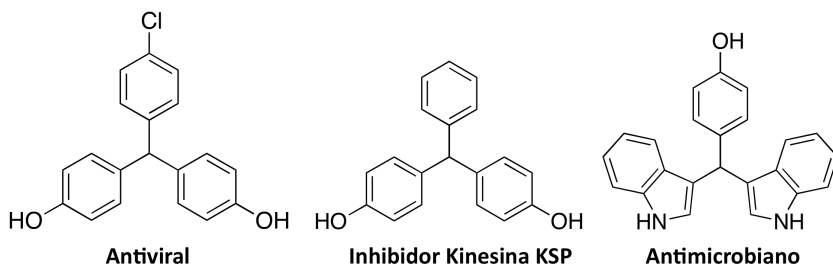
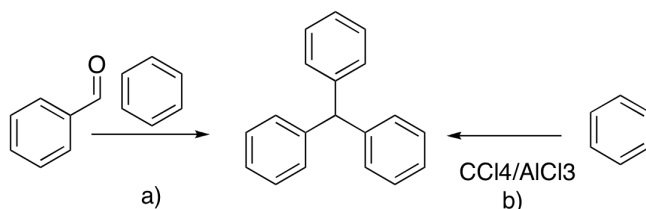


Figura 4.1. Estructuras derivadas de triaril- y diheteroarilmetano con acción farmacológica⁵.

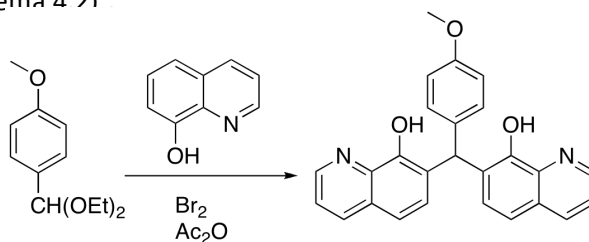
Más recientemente este tipo de estructuras también han sido estudiadas como intermedios en la producción de biocombustibles partiendo de desechos procedentes de la biomasa¹⁴⁻¹⁶. En este contexto y aunque existe un gran número de métodos para la preparación de estas moléculas, la mayoría de ellos implican una serie de procesos multietapa que requieren en muchos casos condiciones severas de reacción^{13,17}.

Existen varios métodos de síntesis de estos compuestos, como la doble sustitución electrofílica a través de una acilación de Friedel Crafts en medio ácido partiendo de un aldehído, o bien la alquilación de Friedel Crafts entre compuestos aromáticos y tetracloruro de carbono para generar triarilmetanos con tres grupos arilo idénticos^{4,7,18} (esquema 4.1, a y b respectivamente).



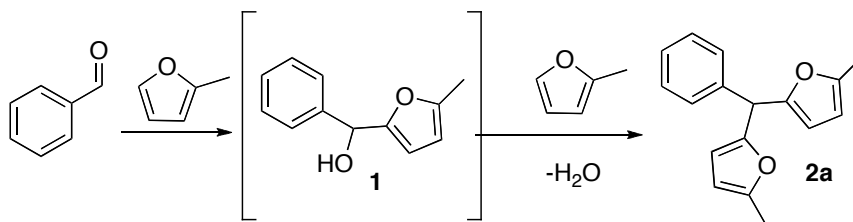
Esquema 4.1. Rutas sintéticas para la obtención de trifenilmetano⁸.

De forma similar, la reacción entre un aldehído aromático y un nucleófilo de tipo areno (usualmente con sustituyentes amino o hidroxilo) conduce a la formación de triarilmetanos conteniendo al menos dos grupos arilo idénticos (esquema 4.2)⁷.



Esquema 4.2. Rutas sintéticas de obtención de triarilmetanos con dos grupos aromáticos idénticos⁷.

En un segundo ejemplo, la reacción entre un aldehído aromático y un heterociclo derivado del furano (actuando como nucleófilo) dará lugar a la formación del compuesto derivado de heteroarilmetano **2a** a través del compuesto intermedio **1** (5-metilfuran-2-il-fenilmetanol), tal como se muestra en el siguiente esquema^{18,19}:

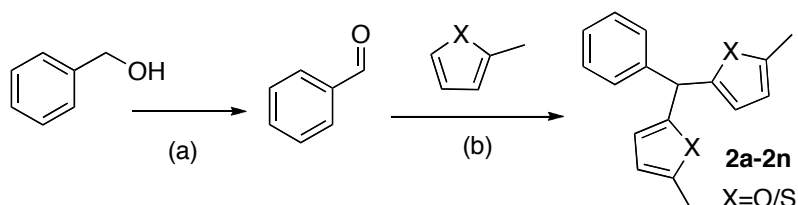


Esquema 4.3. Reacción one-pot entre un aldehído aromático (benzaldehído) y un nucleófilo de tipo areno (2-metilfuran o Silvan) para la formación de **2a**.

En una primera etapa el benzaldehído y el 2-metilfurano (MF o Silvan) reaccionan para formar el producto intermedio derivado de fenilmetanol **1**, el cual reacciona con una segunda molécula de MF, dando lugar a al producto final derivado de diheteroarilmetano **2a** (esquema 4.3).

Este tipo de reacciones que transcurren a través de la bisarilación de aldehídos representa una de las estrategias más empleadas en la síntesis de este tipo de estructuras. De hecho, para llevar a cabo estas síntesis se han empleado ácidos de Lewis como ZnCl_2 , $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (níquel bisciclooctadieno)²⁰, AuCl_3 ¹⁸, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ²¹, ClSiMe_3 , $\text{ChCl}[\text{ZnCl}_2]_2$ ²², InBr_3 ²³, SbCl_3 ²⁴, $\text{BF}_3\text{OEt}^{25}$; también líquidos iónicos²⁶ y ácidos próticos como HF, H_3PO_4 y H_2SO_4 y bases (K_2CO_3)²⁷ y en algunos casos se ha descrito el empleo de zeolitas de carácter ácido para la obtención de fotosensibilizadores de carácter catiónico derivados de la estructura de triarilmetano²⁸. Además, se han descrito síntesis enantioselectivas de triarilmetanos y rutas sintéticas en las que no se utilizan disolventes^{13,21}.

En base a estos precedentes y siempre en la búsqueda de procesos verdes más sostenibles con el medio ambiente se llevó a cabo un estudio sobre la síntesis de derivados de heteroarilmetano dentro del contexto de reacciones one-pot empleando un catalizador bifuncional metal-ácido. El componente metálico permitiría comenzar la reacción desde un alcohol aromático (en el caso de que el correspondiente aldehído aromático fuera inestable) para ser oxidado al correspondiente aldehído. A continuación, este último podría ser transformado *in situ* en el correspondiente derivado de aril- o heteroarilmetano, en presencia de un catalizador ácido a través de un proceso one-pot, todo ello de forma directa y sin aislamiento de intermedios (esquema 4.4).



Esquema 4.4. Representación esquemática de la ruta one-pot para la síntesis de derivados **2a-2n**.

Para llevar a cabo la primera etapa de reacción se seleccionó un metal como el Pd, capaz de emplear un oxidante verde como es el oxígeno molecular y por otro lado se buscó un sólido de carácter ácido lo suficientemente fuerte para llevar a cabo la activación del anillo aromático planteada en esta reacción, sobre el cual se depositó el metal.

Tras una serie de estudios preliminares se constató que el catalizador de Pd soportado sobre zirconia tungstatada ($\text{Pd}/\text{WO}_3\text{-ZrO}_2$) era el catalizador más activo y selectivo para llevar a cabo esta transformación por lo que se procedió a optimizar las características del catalizador empleando cantidades variables de W y Pd con objeto de maximizar la actividad y selectividad catalítica de este sistema bifuncional.

Finalmente, dado que este proceso es rápido, limpio y eficiente en términos de consumo energético y de purificación de productos, el proceso se implementó en modo continuo empleando un reactor en un sistema en lecho fijo.

4.2. Resultados y discusión

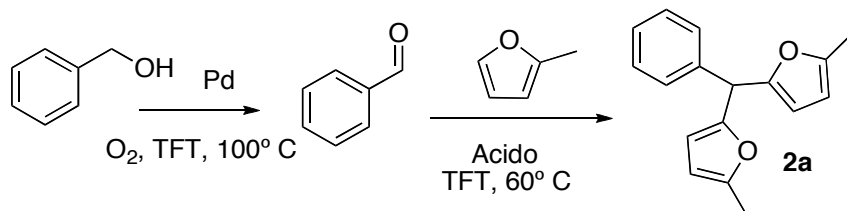
4.2.1 Reacción one-pot para la obtención de derivados de heteroarilmetano en tres etapas: oxidación/hidroalquilación/alquilación

Tal como se ha apuntado en la sección anterior, inicialmente se seleccionó un metal como el Pd, dado que éste elemento es capaz de emplear eficientemente el oxígeno molecular como oxidante, incluso en ausencia de disolventes²⁹⁻³¹.

De esta manera, las nanopartículas metálicas de Pd fueron dispersadas sobre distintos materiales de relativamente elevada área superficial y fuerza ácida, con objeto de oxidar selectivamente alcoholes a aldehídos tal como se presenta en el esquema 4.4. A continuación, una reacción catalizada por ácidos entre este aldehído formado transitoriamente en esta etapa y un heteroareno activado daría lugar a la serie de compuestos (**2a-2n**) en un proceso one-pot en una única etapa (esquema 4.4).

En principio, dado que el heteroareno necesita superar una gran barrera de energía de activación como resultado de la pérdida de aromaticidad para iniciar la reacción, se hizo necesario la presencia de un catalizador con centros ácidos fuertes capaz de generar una especie electrofílica fuerte que favoreciese la reacción. Teniendo en cuenta este hecho, se seleccionaron una serie de catalizadores ácidos con un área superficial relativamente alta y con una fuerte acidez intrínseca capaces de funcionar simultáneamente como catalizadores ácidos y como soportes de las nanopartículas de Pd. Los catalizadores bifuncionales obtenidos fueron testados en la reacción entre

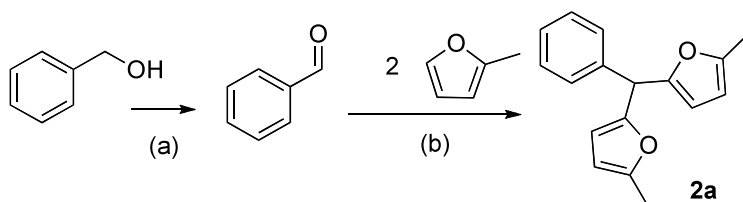
alcohol bencílico con Silvan (2-metilfurano) como reacción modelo, para generar la molécula bis(5-metilfur-2- il) fenilmetano **2a** (esquema 4.5).



Esquema 4.5. Reacción one-pot entre alcohol bencílico y 2-metilfurano en presencia de catalizadores de Pd soportado en sólidos ácidos para la formación del producto **2a**.

Por otra parte, estudios preliminares obtenidos sobre esta misma reacción revelaron que un mejor procedimiento experimental requería que el heteroatomo se incorporara una vez que todo el alcohol de partida hubiera reaccionado completamente para formar el aldehído, y unas temperaturas de 100°C y 60°C para el primer y segundo paso de la transformación global respectivamente, empleando trifluorotolueno (TFT) como disolvente. Los resultados más interesantes se incluyen en la tabla 4.1.

Tabla 4.1: Resultados catalíticos obtenidos en la transformación entre alcohol bencílico y 2-metilfurano para obtener el compuesto **2a** con diferentes catalizadores bifuncionales de Pd soportado en sólidos ácidos^{a)}.



	Catalizador	Etapa a)		Etapa b)		Tiempo (h)
		C(%) ^{b)}	S(%) ^{c)}	C(%) ^{d)}	S(%) ^{e)}	
1	Pd(0.5%)/MCM41(Si:Al=15)	99	99	83	86	15
2	Pd(0.5%)/H β (Si/Al:12.5)	88	95	61	65	16
3	Pd(1%)/Al ₂ O ₃ (Aldrich)	87	99	57	65	15
4	Pd(0.5%)/ITQ-2(Si/Al:12.5)	95	99	95	75	15
5	Pd(0.5%)/ITQ-2(Si/Al:50)	95	99	85	95	15
6	Pd(0.25%)/SAC-13	65	83	45	90	15
7	Pd(0.5%)/SAC-13	99	94	85	94	11
8	Pd(1%)/SAC-13	89	96	91	90	15
9	Pd(1%)/Amberlyst	75	92	75	65	11
10	Pd(0.5%)/Amberlyst	97	87	88	72	15
11	Pd(0.5%)/PVS/SiO ₂	65	79	89	87	15
12	Pd(0.5%)/PVS/PSt	15	75	25	90	15
13	Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂	99	99	99	95	10
14	Pd(0.5%)/SO ₄ ²⁻ -ZrO ₂	99	95	65	81	15
15	Pd(0.5%)/ZrO ₂	99	95	65	81	15

a) Condiciones de reacción: etapa a) alcohol bencílico (1mmol), TFT (1ml) catalizador (0.5% mol Pd), *n*-dodecano (0.25 mmol), P_{O2}= 5bar, T^a= 100°C. Etapa b) 2-metilfurano (2.5mmol), T^a= 60°C, N₂. b) conversión (%) determinada por GC a partir de la cantidad de alcohol bencílico transformado; c) selectividad (%) hacia la formación de benzaldehído; d) conversión (%) determinada a partir de la cantidad de benzaldehído transformado; e) selectividad (%) hacia el compuesto **2a**.

En principio, dado que se necesita la presencia de centros ácidos y teniendo en cuenta el gran tamaño de los productos, se seleccionó el aluminosilicato mesoporoso estructurado MCM41 (Si/Al=15) como componente ácido del catalizador bifuncional. A continuación, el Pd se depositó sobre la MCM41 y el catalizador resultante Pd(0.5%)/MCM41(Si/Al=15) se empleó como catalizador en la transformación del alcohol bencílico en el compuesto **2a** con buenos valores de conversión y selectividad hacia este producto (entrada 1, tabla 4.1).

No obstante, tratando de maximizar los resultados de actividad y selectividad hacia el producto **2a** a nivel de segunda etapa de la reacción, se

intentó incrementar la acidez del soporte sólido empleando una zeolita de poro grande como es la zeolita H β (Si:Al=12.5) y dispersando el Pd sobre ella utilizando el método de Zhang et al³². El catalizador resultante Pd(0.5%)/H β se activó por reducción a 200°C durante 3h bajo corriente de H₂ (ver sección experimental). Sin embargo, los rendimientos del producto **2a** no mejoraron debido a los moderados valores de conversión y selectividad obtenidos, sobre todo en la segunda etapa de la reacción (entrada 2, tabla 4.1). Esto podría deberse a la dificultad de los reactivos para acceder a los centros ácidos de la zeolita en cuestión.

Llegados a este punto, se trató de incrementar no solo la acidez del soporte si no la accesibilidad de los reactivos a los centros activos empleando Pd(1%)/Al₂O₃. Sin embargo, en este caso los resultados catalíticos fueron inferiores a los obtenidos con el Pd depositado sobre los soportes zeolítico y mesoporoso empleados previamente debido a que el benzaldehído resultante no se transformó completamente en **2a** (entrada 3, tabla 4.1). Esto se atribuyó en un principio a la menor acidez del material empleado como soporte con respecto a la zeolita Beta y el material mesoporoso MCM-41.

Por otra parte, también se utilizó un precursor zeolítico altamente estable de carácter laminar con una gran área y accesibilidad entre sus capas como es la zeolita ITQ-2 como soporte con dos diferentes relaciones Si/Al (Si/Al=12.5 y 50), es decir con diferente proporción de centros ácidos Brønsted fuertes y accesibles. Los resultados obtenidos al depositar Pd sobre ambos materiales fueron muy similares como muestra en la tabla 4.1 (entradas 4 y 5). En ambos casos se obtuvieron buenos resultados de

conversión y selectividad hacia el derivado **2a** aunque el material con menor número de centros ácidos [Pd(0.5%)/ITQ-2(Si/Al = 50)] dio mejores resultados en la segunda etapa de la reacción (figura 4.2).

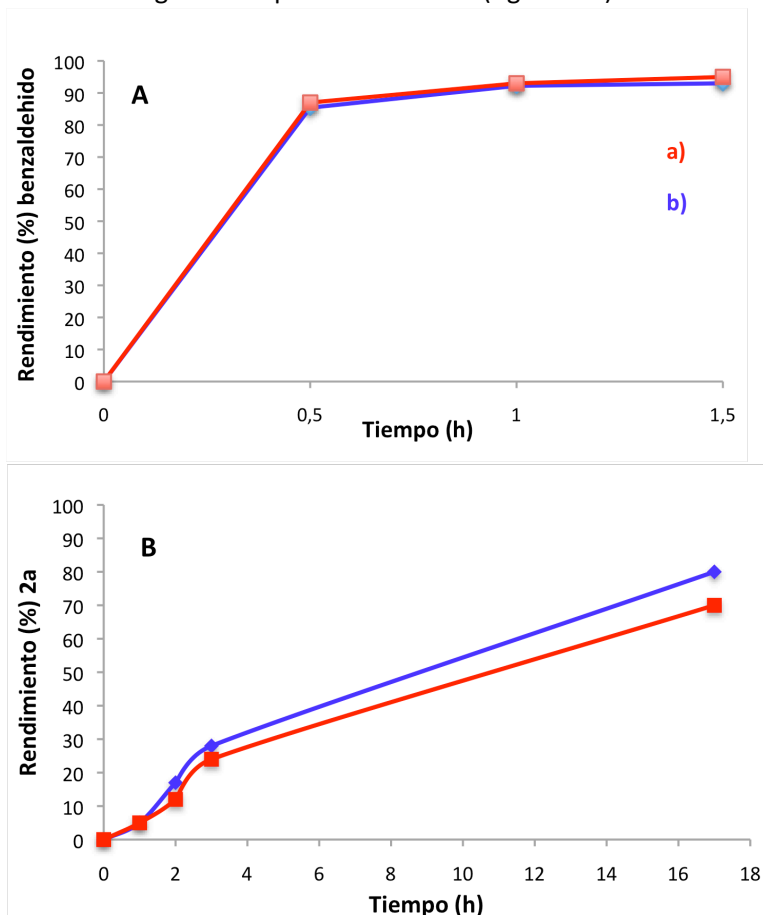


Figura 4.2. Rendimientos de benzaldehído (A) y **2a** (B) obtenidos con los catalizadores a) Pd(0.5%)/ITQ2(Si/Al:12.5) b) Pd(0.5%)/ITQ2(Si/Al:50).

Seguidamente, en la búsqueda de otros materiales con centros ácidos fuertes y al mismo tiempo con una elevada superficie con los que obtener una elevada dispersión de las partículas metálicas se seleccionó el

nanocomposite comercial formado por silica y Nafion denominado SAC-13^{33,34}, ya empleado en el capítulo anterior (ver detalles de su preparación en la sección experimental del capítulo 3)³⁵.

Sobre el material SAC-13 se incorporaron tres cargas distintas de Pd (0.25%, 0.5% y 1%) obteniéndose así tres catalizadores bifuncionales distintos [Pd(0.25%)/SAC-13, Pd(0.5%)/SAC-13, Pd(1%)/SAC-13] con objeto de llevar a cabo la reacción one-pot de oxidación-hidroalquilación/alquilación según el esquema 4.5.

Tal como se desprende de los resultados incluidos en la tabla 4.1, el catalizador con una carga metálica intermedia (Pd(0.5%)/SAC-13) proporcionó mejores resultados en las dos etapas de la reacción con respecto a otros catalizadores con una carga superior e inferior de Pd (entradas 6-8, tabla 4.1), superando incluso a otros catalizadores previamente utilizados en casos anteriores (entradas 1-8, tabla 4.1). Ello se debe probablemente a la fuerte acidez del soporte y también al tamaño más pequeño de las nanopartículas de Pd soportadas (7nm) como resultado de la gran dispersión del metal que se obtiene sobre el material SAC-13 (ver figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental). En efecto, las micrografías de HR-TEM del catalizador Pd(0.5%)/SAC-13 confirmaron la existencia de nanopartículas de Pd de menor tamaño ($D=7\text{nm}$) y con una distribución de tamaños más estrecha y homogénea que en el resto de catalizadores preparados (ver figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental) .

Dado que es evidente que la presencia de ácidos fuertes favorece la segunda etapa de la secuencia sintética, se utilizó también otra resina ácida comercial como es el Amberlyst 15, donde el Pd se depositó por

impregnación empleando dos cargas distintas de Pd (Pd(1%)/Amberlyst y Pd(0.5%)/Amberlyst). En este caso, la baja área superficial del soporte ($45\text{m}^2/\text{g}$) dio lugar a una pobre dispersión del Pd que fue más acusada en el caso del catalizador con mayor contenido en metal (ver ver figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental).

De hecho, con el catalizador Pd(1%)/Amberlyst se obtuvieron partículas metálicas de gran tamaño ($D=32\text{nm}$) (figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental), lo cual explica la baja velocidad obtenida durante la etapa de deshidrogenación si se compara con otros catalizadores, así como el bajo rendimiento del producto deseado **2a** (entrada 9, tabla 4.1)^{36,37}.

Tal como se esperaba, los resultados catalíticos mejoraron cuando la carga metálica se redujo hasta un 0.5% con el catalizador Pd(0.5%)/Amberlyst (entrada 10, tabla 1), debido seguramente a que el tamaño de la partícula metálica decreció hasta un diámetro promedio de 8.9nm por lo que la reacción de oxidación mejoró notablemente³⁸⁻⁴¹ (figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental).

Es necesario tener en cuenta que en la mayoría de los casos descritos hasta el momento la selectividad hacia la formación de benzaldehído disminuyó debido a la formación del producto de sobreoxidación ácido benzoico (**4**), así como la formación del producto de eterificación dibencileter (**3**), este último favorecido por los propios centros ácidos del catalizador. La figura 4.3 muestra los productos secundarios detectados en la reacción one-pot global con diferentes catalizadores bifuncionales de Pd soportado en diferentes sólidos ácidos.

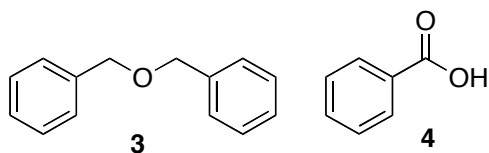


Figura 4.3. Subproductos de la reacción one-pot oxidación/ hidroxialquilación/ alquilación.

Paralelamente también se preparó un polímero con alta densidad de grupos sulfónicos (PVS) a partir de un monómero de ácido vinilsulfónico (VSA)⁴². El polímero obtenido PVS fué depositado sobre dos soportes distintos, poliestireno (Pst) y SiO₂ (ver detalles de su preparación en la sección experimental del capítulo 3).

A continuación el Pd fue depositado sobre ambos soportes para formar los catalizadores Pd(0.5%)/PVS-SiO₂ y Pd(0.5%)/PVS-Pst. De entre ellos, únicamente el Pd(0.5%)/PVS-SiO₂ mostró una actividad y selectividad moderadas en ambas etapas de la reacción one-pot (entradas 11-12, tabla 4.1).

Finalmente, teniendo en cuenta que la zirconia sulfatada y tungstatada son ejemplos de sólidos superácidos con gran actividad en reacciones que requieren catálisis con centros ácidos fuertes^{43,44}, el Pd se depositó también sobre ambos sólidos para formar dos nuevos catalizadores tales como Pd(0.5%)/SO₄²⁻-ZrO₂ y Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂ los cuales también fueron ensayados en la reacción one-pot modelo para la formación del compuesto **2a**. De entre ellos, Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂ proporcionó excelentes resultados de actividad y selectividad al producto **2a** teniendo en cuenta los valores que se muestran en la tabla (entradas 13-14, tabla 4.1). Este buen resultado

contrasta con los pobres resultados obtenidos al soportar Pd sobre un soporte ZrO_2 sin contenido en W ($Pd(0.5\%)/ZrO_2$) (entrada 15, tabla 4.1). Con objeto de comprobar la existencia o no de leaching y corroborar que la reacción era en efecto heterogénea se llevó a cabo una filtración en caliente para eliminar el catalizador de la mezcla de reacción. A continuación, se monitorizó el líquido filtrado sin catalizador por CG comprobándose que en ausencia de catalizador la conversión del alcohol bencílico se detenía, por lo que pudo confirmarse que la reacción era realmente heterogénea (figura 4.4).

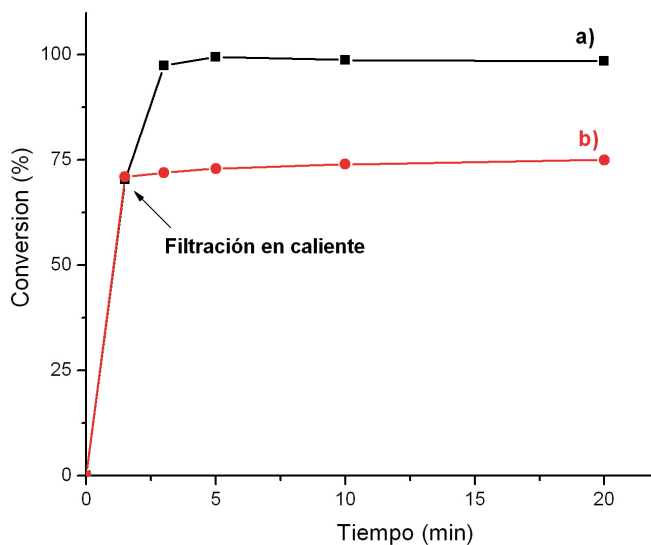


Figura 4.4. Conversión de alcohol bencílico con el catalizador $Pd(0.5\%)/WO_3-ZrO_2$ (a) y sin catalizador (b).

Así pues, una vez determinado que el mejor catalizador para esta reacción one-pot planteada en el esquema 4.4 era el $Pd(0.5\%)/WO_3-ZrO_2$ se procedió a optimizar el catalizador para maximizar los resultados de actividad y selectividad hacia el producto **2a**.

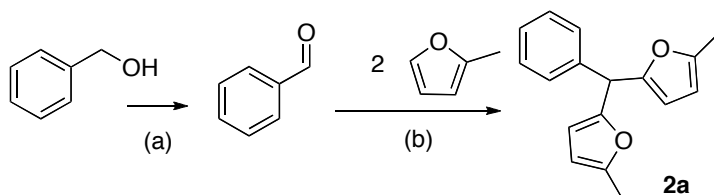
4.2.2 Optimización del catalizador Pd/WO₃-ZrO₂

4.2.2.1 Estudio del dopaje de W:

a) Influencia del dopaje de W en la actividad catalítica

Con el fin de optimizar las propiedades del catalizador Pd/WO₃-ZrO₂ se llevó a cabo un estudio sistemático empleando distintas cargas de W, Pd y diferentes temperaturas de calcinación. La tabla 4.2 recoge los resultados más significativos obtenidos en la reacción one-pot previamente descrita utilizando el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ con distintas cargas de W y empleando una temperatura de calcinación de 700°C.

Tabla 4.2. Estudio de la transformación one-pot de alcohol bencílico y 2-metilfurano en bis(5-metilfur-2-il)fenilmetano **2a** con Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ conteniendo cantidades crecientes de W.



Entrada ^{a)}	Catalizador ^{a)}	Etapa a		Etapa b	
		C(%) ^{b)}	S(%) ^{c)}	C(%) ^{d)}	S(%) ^{e)}
1	Pd(0.5%)/ZrO ₂	99	95	65	81
2	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (5%W)	99	99	75	99
3	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (10%W)	99	97	99	91
4	Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W)	99	99	99	95
5	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (15%W)	99	99	95	95
6	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (17%W)	99	99	80	99
7	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (20%W)	99	90	95	70
9	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (30%W)	99	93	72	85
10	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (40%W)	99	99	62	91
11	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂ (50%W)	99	99	45	93

a) Condiciones de reacción: etapa a) alcohol bencílico (1mmol), TFT (1ml) catalizador (0.5% mol Pd), n-dodecano (0.25 mmol), $PO_2=5\text{bar}$, $T=100^\circ\text{C}$, $t= 0.5\text{h}$; etapa b) 2-metilfurano (2.5 mmol), $T= 60^\circ\text{C}$, N_2 ; b) conversión (%) determinada por GC a partir del alcohol bencílico convertido; c) selectividad (%) hacia la formación de benzaldehído; d) conversión (%) determinada a partir de la cantidad de benzaldehído convertido; e) selectividad (%) hacia el compuesto **2a**.

De acuerdo con los datos presentados en la tabla 4.2 los mejores resultados catalíticos se obtuvieron cuando el contenido en W alcanzó un valor comprendido entre el 12 y el 15% en peso de W. Igualmente, la figura 4.5 muestra de forma gráfica como varió el rendimiento de **2a** empleando el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ conteniendo cantidades crecientes de W. A partir de estos datos se deduce que el máximo rendimiento al producto **2a** se obtiene con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x. ZrO₂ (12%W).

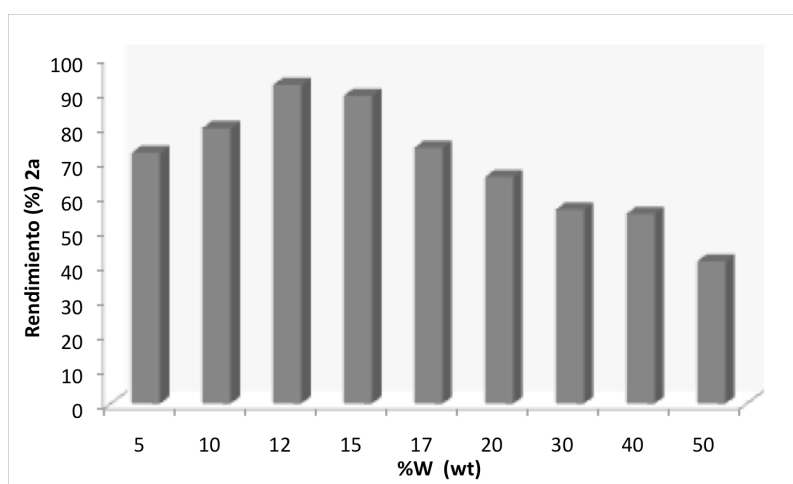


Figura 4.5. Rendimientos de **2a** obtenidos con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ conteniendo cantidades crecientes de W.

b) Influencia del dopaje de W en el área BET

En principio, la incorporación de cargas bajas de W sobre el ZrO₂ produjo un incremento en el valor de área BET para posteriormente descender a

medida que aumentaba la proporción de W (tabla 4.3). Este valor máximo de área BET se alcanzó para una relación W/Zr de 0.1 (entrada 3, tabla 4.3), lo cual, según la literatura existente, es un valor cercano a la cobertura en monocapa constituida aproximadamente por 7 átomos W/m² (tabla 4.3)⁴⁵⁻⁴⁷.

Tabla 4.3. Propiedades texturales de los catalizadores WO_x-ZrO₂ calcinados a 700°C.

Entrada	Catalizador	Area BET m ² /g	Densidad (W átomos/nm ²)
1	ZrO ₂	77.4925	-
2	WO _x -ZrO ₂ (5%W)	70.1572	2.33
3	WO _x -ZrO ₂ (10%W)	91.8387	3.56
4	WO _x -ZrO ₂ (12%W)	78.5122	5.06
5	WO _x -ZrO ₂ (15%W)	71.6382	6.08
6	WO _x -ZrO ₂ (20%W)	53.8802	12.36
7	WO _x -ZrO ₂ (30%W)	43.4011	24.9

Es necesario indicar que el valor de área BET en la muestra de ZrO₂ sin dopar (entrada 1, tabla 4.3) corresponde a una muestra comercial de ZrO₂ (suministrada por Chempur) y que ha sido incluida en la tabla a modo comparativo, por lo que no se conoce el procedimiento experimental seguido para su obtención.

La figura 4.6 muestra de forma gráfica cómo se produce esta variación en el área BET del sólido WO_x-ZrO₂ con la incorporación de W, dando lugar a un valor máximo de área que se obtiene con un contenido en W aproximado del 10%.

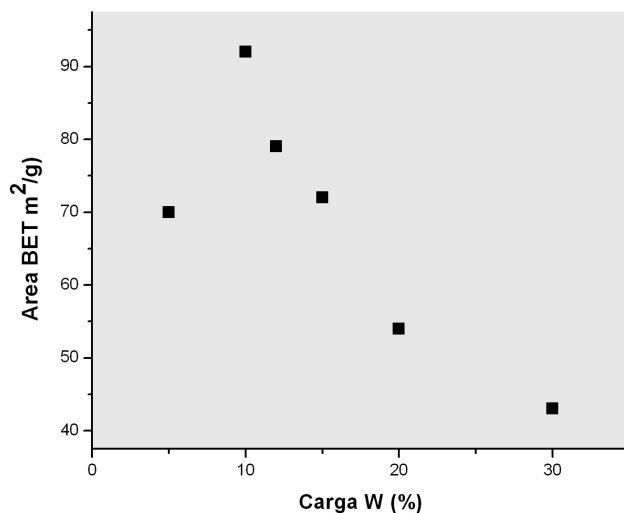


Figura 4.6. Variación del área BET del catalizador WO_x-ZrO_2 con el dopaje de W.

A partir de este valor, un incremento en la cantidad de W conduce a un descenso en el área BET, lo cual podría atribuirse a un taponamiento de los poros del sólido con los aglomerados de óxido de tungsteno WO_x formados (tabla 4.3, figura 4.5).

Por tanto, según estos resultados, los valores de densidad superficial de W superiores a la cobertura en monocapa (≥ 7.3 átomos de W/nm², obtenidos con cantidades de W superiores a 10-15%W), conducen a un descenso acusado del area BET total.

c) Influencia del dopaje de W en las fases cristalinas del ZrO_2 y especies de W formadas

Por otra parte, también se estudió la variación de las fases cristalinas del ZrO_2 en función del dopaje de W. En general, la introducción de óxidos de metales antes del proceso de calcinación promueve la estabilización de la

fases cristalinas, como se ha reportado ampliamente en la literatura científica⁴⁶⁻⁵⁰. En concreto, la incorporación de W estabiliza la fase tetragonal de ZrO_2 , inhibiendo la sinterización de los cristales y la transformación estructural de la fase tetragonal a la monoclinica^{48,51}. En nuestro caso, esto pudo constatarse porque los difractogramas de rayos X de esta serie de muestras con distintos dopajes de W indicaron que con contenidos bajos de W aparecían picos de difracción típicos de la fase monoclinica $m-ZrO_2$ ($2\theta=31.5^\circ$ y 28.2° respectivamente) junto con los picos de la fase metastable de zirconia tetragonal $t-ZrO_2$ que era predominante ($2\theta=30.2^\circ$). Con cargas superiores al 20% W se identificaron también los picos característicos de cristales de WO_3 ($2\theta=23.1^\circ-24.4^\circ$)(figura 4.7).

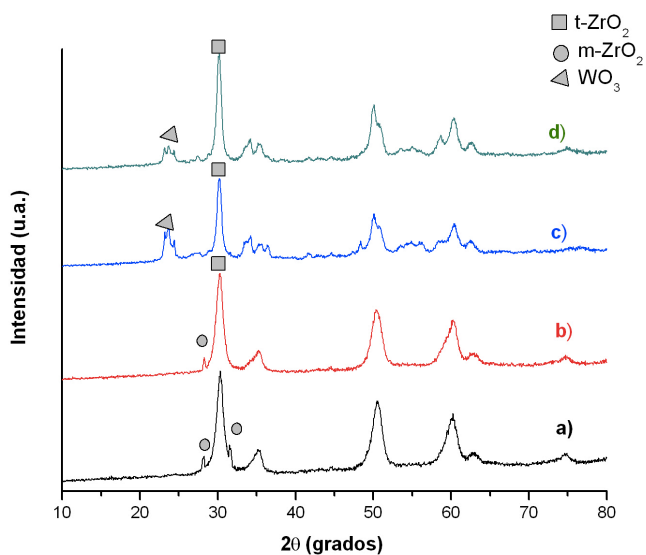


Figura 4.7. Difractogramas de rayos X del catalizador $Zr_{1-n}W_nO_x$ con distintas cargas de W: a) 5% b)12% c)20% y d)30%.

El hecho de que la adición de W estabilice la fase tetragonal es de gran relevancia ya que esta fase es muy activa en catálisis, tal como se ha reportado en diversos estudios y en diferentes tipos de reacciones (isomerización de n-butano, síntesis de dimetil carbonato desde metanol, transesterificaciones de aceites vegetales, hidroconversión del n-hexadecano, etc...) ^{52,53}.

Así, un dopaje en W de alrededor del 12% sobre la ZrO₂ da lugar a una distribución de W en monocapa, lo cual favorece la formación de clústeres politungstato ⁴⁹. Estas especies politungstato están relacionados con la generación de centros ácidos capaces de llevar a cabo reacciones ácido-demandantes con una gran eficiencia catalítica ^{54,55}. La actividad superior de estas especies de politungstatos se debe a que son capaces de deslocalizar muy bien la carga negativa generada por la reducción parcial de los centros W⁶⁺ formando centros con gran acidez Brønsted ⁴⁷.

Por otra parte, tal como se desprende de la figura 4.7, la formación de cristales de WO₃ (rango 2 θ =23°–25°) comenzó a detectarse con cargas superiores al 20% en W como consecuencia de la aglomeración de las especies de W sobre el óxido. La formación de algunas de estas especies de W y fases de ZrO₂ también pudo confirmarse mediante espectroscopia Raman (figura 4.8).

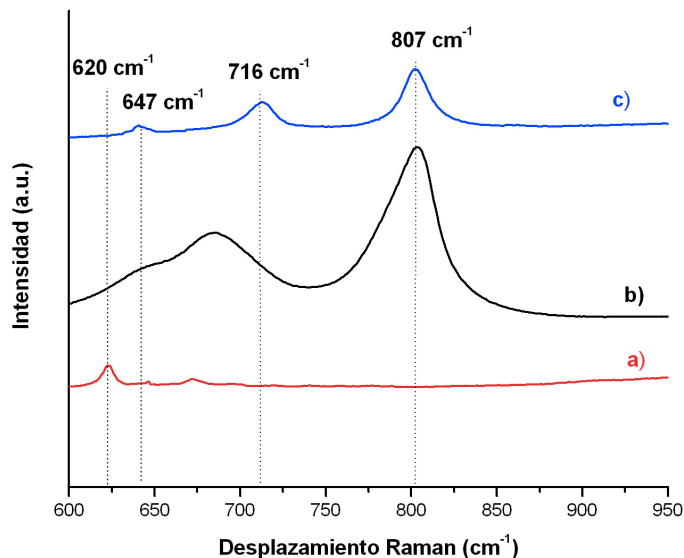


Figura 4.8. Espectro Raman del catalizador WO_x-ZrO_2 con distintas cargas de W expresadas como porcentaje en peso de a) WO_x-ZrO_2 (5%), b) WO_x-ZrO_2 (12%), y c) WO_x-ZrO_2 (30%).

Tal como se aprecia en la figura 4.8, el catalizador con menor carga de tungsteno (5%) presentó una banda a 620 cm^{-1} característica de la fase monoclínica que ya no se aprecia en las muestras con contenidos más elevados de W⁵⁶. La banda a 647 cm^{-1} (característica de la fase tetragonal) fue detectada en las muestras con mayor contenido en W (12% y 30%). Por otra parte, la banda a 807 cm^{-1} que apareció también en las dos muestras con mayor contenido en W se asignó a la vibración W-O-W, atribuida a la presencia de politungstatos en superficie⁵⁷. De hecho, esta banda en torno a $800\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ también ha sido observada cuando el WO_3 se soporta sobre Al_2O_3 , Nb_2O_5 o TiO_2 , relacionándose en todos los casos con la vibración W-O-W de los politungstatos en superficie^{46,55}.

Por tanto, se confirma que la incorporación de W sobre ZrO_2 da lugar a la estabilización de la fase tetragonal de ZrO_2 y a la aparición de cristales de politungstatos responsables de la fuerte acidez Brønsted de estos materiales. La distribución de WO_3 sobre la superficie de ZrO_2 en monocapa favorece la formación de estas especies, de manera que la cantidad de W óptima sobre el soporte deberá oscilar entre 12-15% en peso de W.

d) Caracterización de la acidez Lewis/Brønsted del catalizador en función del dopaje de W.

Con objeto de correlacionar la presencia de centros ácidos Lewis y Brønsted con la carga creciente de W se llevó a cabo un estudio de adsorción de piridina sobre estos catalizadores. La piridina es una molécula básica que puede dar lugar a centros de carácter prótico (pyH^+) y centros de carácter Lewis (PyL) al interactuar con distintos tipos de ácidos⁵⁸. El espectro de infrarrojo de estas especies pyL y pyH^+ es claramente distinguible de forma que los distintos centros ácidos se pueden diferenciar claramente en la superficie del catalizador.

En nuestro caso, el estudio de adsorción de piridina se llevó a cabo sobre dos muestras con dos contenidos distintos en W: WO_x-ZrO_2 (15%w), WO_x-ZrO_2 (5%w) correspondientes a cargas de W del 15 % y 5% respectivamente.

En este caso se detectaron bandas de absorción a 1540 cm^{-1} atribuibles a la presencia de especies Brønsted pyH^+ única y exclusivamente sobre el catalizador con mayor carga de tungsteno WO_x-ZrO_2 (15%w). Es decir, con esta carga de W la piridina interactúa a través de enlaces de hidrógeno con W y/o Zr en la superficie del catalizador. Sin embargo, la banda de absorción a

1450cm^{-1} característica de los centros Lewis apareció en ambos catalizadores, dopados al 5% y al 15% en W⁵⁸.

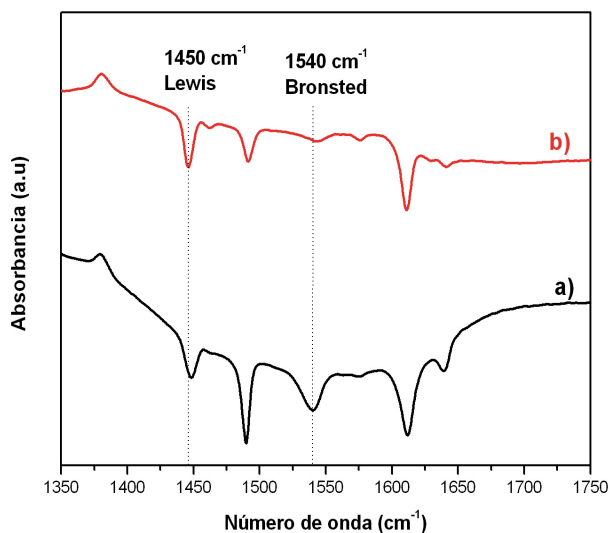


Figura 4.9. Espectros de Infrarrojo de las muestras a) $\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$ (15%w) y b) $\text{WO}_x\text{-ZrO}_2$ (5%w) tras la adsorción de piridina.

La presencia de acidez Brönsted se detecta por tanto en el catalizador que presenta especies de politungstato, que son precisamente las que mejor localizan la carga negativa generada por la reducción parcial de los centros W^{6+} , tal como se ha avanzado previamente en la sección 4.2.1.1.c. Con cargas bajas de W donde únicamente se forman especies de monotungstato, la acidez Lewis podría atribuirse en principio a estas mismas especies de monotungstato e incluso al propio Zr.

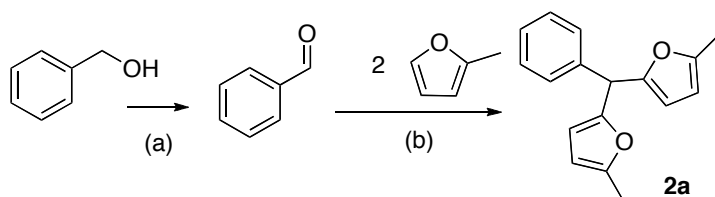
Dado que la muestra con mayor carga en W (conteniendo centros ácidos Brönsted y Lewis) es más activa en catálisis (tabla 4.2), todo apunta a que estos centros Brönsted provenientes de especies de W (politungstatos) son

realmente la especie activa en la reacción de formación de derivados de heteroarilmetano.

4.2.2.2 Estudio de la temperatura de calcinación del óxido

Una vez determinado el valor óptimo de contenido en W (aprox. 12%), se procedió a examinar la temperatura de calcinación más adecuada de este sólido WO_xZrO_2 antes de proceder a dopar con Pd y preparar el catalizador bifuncional Pd(0.5%)/ WO_x-ZrO_2 (12%W). Para ello se ensayaron diferentes temperaturas dentro de un rango comprendido entre 500-800°C y se estudió su efecto sobre la actividad catalítica para la formación de **2a** (tabla 4.4).

Tabla 4.4. Resultados catalíticos obtenidos en la transformación one-pot entre el alcohol bencílico y el 2-metilfurano para obtener bis-(5-metilfur-2-il)fenilmetano **2a** con Pd(0.5%)/ WO_x-ZrO_2 (12%W) calcinado a diferentes temperaturas^{a)}.



Entrada	T ^a Calcinación (°C)	Area BET (m ² /g)	Etapa a		Etapa b	
			C(%) ^{b)}	S(%) ^{c)}	C(%) ^{d)}	S(%) ^{e)}
1	500	67.8	99	99	35	90
2	600	66.7	99	99	95	94
3	700	62.1	99	99	99	95
4	800	62.0	99	99	95	95

^{a)} Condiciones de reacción: etapa a: alcohol bencílico (1 mmol), TFT (1 mL), catalizador (0.5% mol Pd), *n*-dodecano (0.25 mmol), $P_{O_2} = 5$ bar, $T = 100^\circ\text{C}$; etapa b: 2-metilfurano (2,5 mmol), $T = 60^\circ\text{C}$, N_2 ; c) conversión (%) determinada por CG en base a la cantidad alcohol bencílico convertido; d) selectividad(%) hacia la obtención de benzaldehído; e) conversión (%) determinada sobre la cantidad de benzaldehído transformado; f) selectividad (%) hacia la formación de **2a**.

De acuerdo con los resultados incluidos en la tabla 4.4 la temperatura óptima de calcinación para la reacción one-pot de oxidación/hidroalquilación/alquilación fue de 700°C (entrada 3, tabla 4.4); una temperatura que lleva a la cristalización preferente de la fase de ZrO₂ tetragonal que, tal como hemos comentado previamente, es precisamente la fase más activa⁵³.

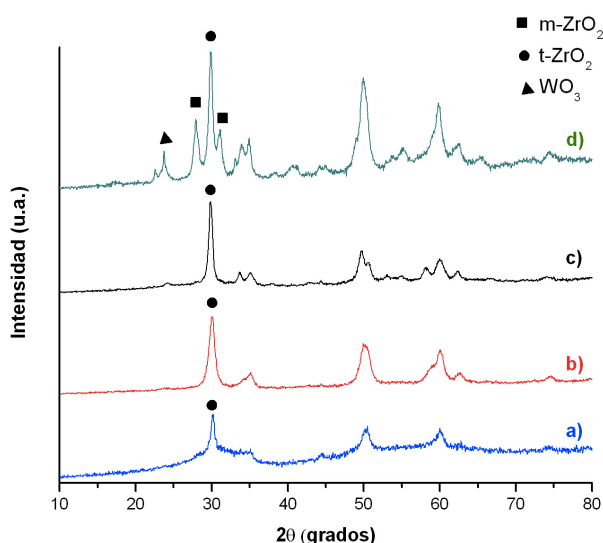


Figura 4.10. Difractogramas de Rayos X del catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) tratado con distintas temperaturas de calcinación: a) 500°C b) 600°C c) 700°C d) 800°C.

Por otra parte, la inactividad del catalizador calcinado a temperaturas bajas (T=500°C) pudo atribuirse a la formación de un estado amorfo o de cristalinidad muy pobre de acuerdo con las difractogramas de Rayos X incluidos en la figura 4.10. A 800°C empieza a tener lugar una transformación de ZrO₂ en una fase cristalina monoclinica (m-ZrO₂) junto

con la formación de diversas especies de WO_3 cristalinas de mayor tamaño dando lugar a un catalizador ligeramente menos activo (entrada 4, tabla 4.4). No obstante, la presencia mayoritaria y preferente de la fase t- ZrO_2 a esta elevada temperatura hace que el catalizador siga manteniendo esta elevada actividad incluso en presencia de otras fases de ZrO_2 y especies de W (figura 4.10).

También se examinó el efecto de la temperatura de calcinación sobre diferentes propiedades superficiales tales como el área específica y la fuerza ácida del catalizador Pd(0.5%)/ WO_3 - ZrO_2 (12%w). En principio, los resultados de área BET listados en la tabla 4.5 revelaron que el área superficial había decrecido gradualmente al aumentar la temperatura de calcinación, un hecho que se atribuyó a la sinterización de ZrO_2 y al colapso de los poros del sólido.

Tabla 4.5. Propiedades texturales del catalizador Pd(0.5%)/ WO_3 - ZrO_2 (12%W) calcinado a diferentes temperaturas.

Entrada	Tto. Térmico (°C)	Area BET m^2/g	Densidad (W átomos/ nm^2)
1	500-200	127.7510	3.07
2	600-200	106.6616	3.68
3	700-200	71.1111	5.52
4	800-200	56.0727	7.01

La siguiente figura 4.11 muestra de forma gráfica la disminución gradual de área BET con el aumento de la temperatura de calcinación:

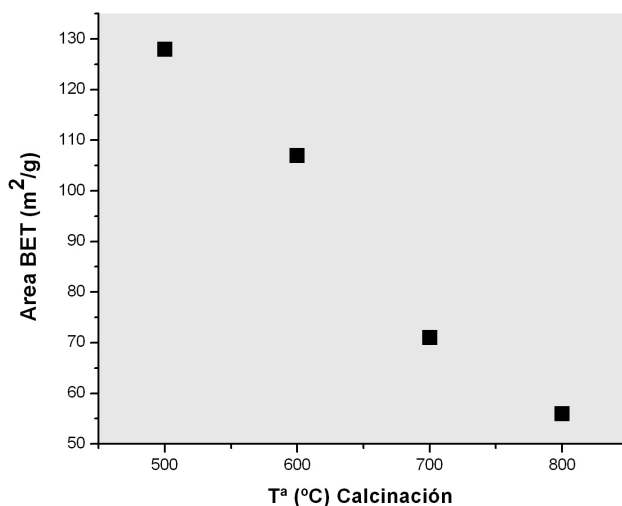
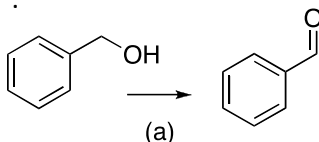


Figura 4.11. Variación del área BET del catalizador en función del dopaje de tungsteno.

4.2.2.3. Estudio de la carga de Pd

Una vez establecido el rango óptimo de dopaje en W (12-15%wt) y la temperatura óptima de calcinación del óxido formado (700°C) también se estudió la carga óptima de Pd a soportar. Para ello se prepararon 3 catalizadores de Pd(x%)/WO_x-ZrO₂ (12%W) con cargas del 1%, 0.5% y 0.25% en peso de Pd y se estudiaron en la primera etapa de la reacción, es decir, en la oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído (tabla 4.6).

Tabla 4.6. Resultados obtenidos en la oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído con distintas cargas de Pd soportado en el catalizador Pd(x%)/WO_x-ZrO₂ (12%W)^{a)}.



Entrada	Catalizador	C% ^{b)}	TON ^{c)}	TOF(h ⁻¹) ^{d)}	V ₀ ^{e)} (mmol convertidos/h)
1	Pd(1%)/WO _x -ZrO ₂	99	158.5	475.6	0.24
2	Pd(0.5%)/WO _x -ZrO ₂	99	375.3	1501.2	0.59
3	Pd(0.25%)/WO _x -ZrO ₂	96	253.1	759.2	0.41

^{a)} Condiciones de reacción: a) alcohol bencílico (1 mmol), TFT (1 mL), catalizador (0.5% mol Pd con respecto al alcohol), n-dodecano (0.25 mmol), P_{O2} = 5 bar, T = 100°C. b) conversión (%) determinada por CG en base a la cantidad alcohol bencílico convertido; c) TON= mmol alcohol convertidos/mmol Pd; d) TOF= TON/h e) V₀: Velocidad inicial, calculada como la cantidad de reactivo convertido por unidad de tiempo (obtenido con una conversión inferior al 20%, perfil de reacción en intervalo lineal).

Tal como se indica en la tabla 4.6, la conversión del alcohol bencílico se completó en todos los casos, aunque la velocidad inicial V₀ obtenida con el catalizador con una carga intermedia de Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ fue mayor que en los otros dos casos con una carga superior e inferior de metal (tabla 4.6).

Del mismo modo, también los valores de TON y TOF fueron claramente superiores con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (tabla 4.6).

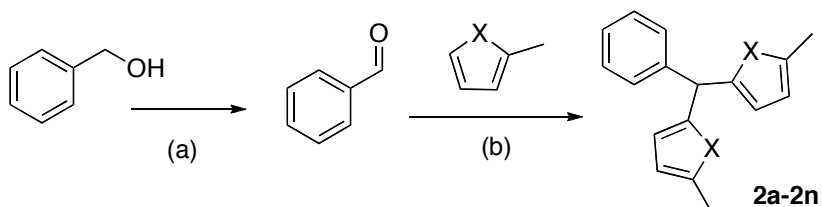
Las imágenes de microscopía TEM de alta resolución (HR-TEM) de estos tres catalizadores mostraron una muy buena dispersión de los cristales de Pd en todos los casos estudiados. Sin embargo, se observaron diferencias en el tamaño de la partícula metálica, de manera que se obtuvieron partículas de un tamaño en torno a 8nm en el catalizador Pd(1%)/WO_x-ZrO₂, mientras que con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ las partículas no superaron los 3nm de diámetro (ver figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental).

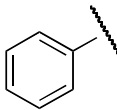
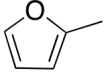
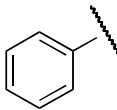
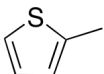
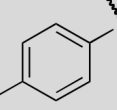
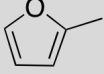
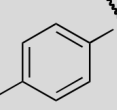
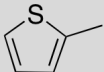
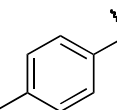
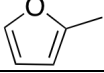
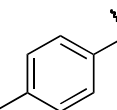
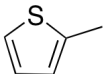
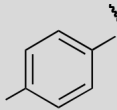
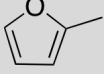
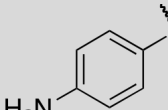
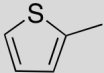
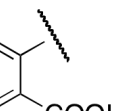
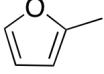
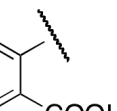
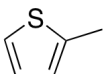
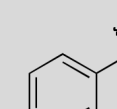
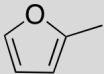
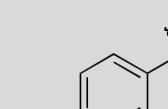
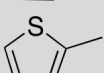
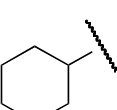
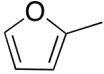
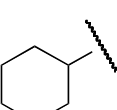
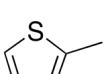
Por otra parte, apenas se pudieron visualizar partículas de Pd en las micrografías TEM de la muestra con un contenido en Pd del 0.25% (Pd(0.25%)/WO_x-ZrO₂) a pesar de que el análisis por ICP corroboró que la carga metálica era, en efecto, un 0.25% en peso de Pd. Ello sugiere que las partículas metálicas en este catalizador son de un tamaño inferior a 2nm o puede que incluso de un tamaño subnanométrico (ver figura 3.1S, capítulo 3, sección experimental).

4.2.3. Generalidad de la reacción

Para estudiar la generalidad de la reacción se utilizaron distintos alcoholes y arenos activados de partida. La tabla 4.7 muestra los resultados más interesantes obtenidos en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W). Los resultados más significativos se muestran a continuación en la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Resultados obtenidos en la reacción one-pot de oxidación – hidroxialquilación con diferentes tipos de sustratos en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W).



Entrada ^{a)}	Alcohol (R-OH)	Areno	P.	Etapa a		Etapa b	
				C(%) ^{b)}	S(%) ^{c)}	C(%) ^{d)}	S(%) ^{e)}
1			2a	99	99	99	95
2			2b	99	99	99	85
3			2c	85	99	85	93
4			2d	80	95	81	89
5			2e	83	97	80	91
6			2f	80	96	76	78
7			2g	91	75	90	75
8			2h	87	79	83	72
9			2i	75	85	77	82
10			2j	75	79	25	90
11			2k	35	45	80	75
12			2l	35	55	32	85
13			2m	65	55	95	92
14			2n	50	45	67	70

Condiciones de reacción: etapa a) alcohol (1mmol), TFT (1ml) catalizador (1% mol de Pd), *n*-dodecano (0.25 mmol), $PO_2 = 5\text{bar}$, $T^a = 100^\circ\text{C}$. Etapa b) 2-metilfurano (2.5mmol), $T^b = 60^\circ\text{C}$, N_2 . b) conversión (%) determinada por GC a partir del alcohol

convertido; c) selectividad (%) hacia la formación de aldehído obtenido por CG; d) conversión (%) obtenida por CG y determinada a partir de la cantidad de benzaldehído convertido; e) selectividad (%) hacia los compuestos 2a-2n obtenida por CG.

Tal como se aprecia en la tabla 4.7, la reacción entre el alcohol bencílico o alcohol *p*-metilbencílico con Silvan proporcionó buenos valores de conversión y selectividad de los correspondientes derivados de heteroarilmetanos en ambas etapas de la reacción (entradas 1 y 3, tabla 4.7). El empleo del análogo azufrado del Silvan, 2-metiltiofeno, también proporcionó buenos resultados de los correspondientes derivados al reaccionar con estos mismos alcoholes, aunque éstos resultados fueron ligeramente inferiores a los obtenidos con Silvan (entradas 2 y 4, tabla 4.7). Otro grupo fuertemente electrondonor en la posición *para* del alcohol bencílico (grupo amino) reaccionó con Silvan y con el análogo azufrado 2-metiltiofeno dando valores de conversión y selectividad desde moderados a buenos en ambos casos y en ambas etapas de reacción (entradas 7-8, tabla 4.7).

Otros grupos electronattractores como el grupo -COOH en la posición *orto* del alcohol bencílico reaccionaron con Silvan dando valores moderados de conversión al producto deseado (entrada 9, tabla 4.7), mientras que con el análogo azufrado 2-metiltiofeno la formación de heteroarilmetano disminuyó notablemente (entrada 10, tabla 4.7).

De forma similar, la introducción del grupo desactivante nitro en la posición *para* del alcohol no dio buenos resultados en la reacción de oxidación ya que la conversión no superó el 30% con ninguno de los dos arenos ensayados (entradas 11 y 12, tabla 4-7). El alcohol alifático ciclohexanol

proporcionó moderados resultados con Silvan pero la formación del producto correspondiente a partir del derivado azufrado fue ostensiblemente menor (entradas 13-14, tabla 4-7).

4.2.4 Síntesis en continuo del producto 2a empleando un reactor de lecho fijo.

Una vez optimizado el catalizador y estudiada la generalidad de la reacción en sistemas discontinuos se decidió ir un paso más allá llevando a cabo la reacción en un reactor continuo de lecho fijo. La implementación de procesos en continuo para la fabricación de productos en la industria es de gran interés en contraposición con la producción en batch, dadas las importantes ventajas descritas para dichos sistemas, como son la alta conversión por unidad de masa de catalizador, el bajo costo de operación y la rápida adaptación a cambios en los parámetros de producción en función de la demanda, de ahí su aplicación en numerosos procesos industriales de refino de crudo de petróleo, síntesis de moléculas plataforma y obtención de compuestos de química fina⁵⁹.

Además de la síntesis de productos químicos de alto valor añadido, los reactores de lecho fijo también se han utilizado para el tratamiento de sustancias nocivas y tóxicas. Por ejemplo, las cámaras de reacción utilizadas para eliminar los óxidos de nitrógeno de los gases de combustión de las centrales eléctricas constituyen un modelo de reactores de lecho fijo en cuanto al volumen y rendimiento del reactor, mientras que la purificación de gases a través del tubo de escape de automóviles representa la aplicación más general y ampliamente empleada⁶⁰.

Por todo ello se procedió a ir un paso más allá empleando un reactor en lecho fijo para la reacción entre 2MF y benzaldehído como reacción modelo con el fin de obtener inicialmente el compuesto **2a** mediante un proceso en continuo empleando el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W).

Para ello una mezcla de benzaldehído y 2MF (1:2.5) se hizo pasar a través de un reactor tubular de acero inoxidable relleno de carburo de silicio y que contiene diferentes cargas del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W) (sección experimental). El carburo de silicio (SiC) es un material inerte que se empleó para compactar el lecho y favorecer y modular la difusión de reactivos y productos a través de él.

Previamente el catalizador fue transformado en *pellet* seleccionando las partículas con tamaños comprendidos entre 0.25 y 0.45mm, las cuales se mezclaron también con el carburo de silicio en diferentes proporciones tal y como se describe en la sección experimental. Sobre este conglomerado que contiene el catalizador y el material de relleno, se alimentó con una relación molar 2.5:1 de 2MF y benzaldehído y la temperatura del reactor se mantuvo a 60°C en toda su longitud, evitando en todo momento la aparición de puntos calientes y puntos fríos a lo largo del lecho. A continuación, se estudió el tiempo de contacto y la carga de catalizador que mejores rendimientos ofrecían del producto **2a** variando diferentes parámetros tal como se indica en la tabla 4.8.

La siguiente figura muestra de forma gráfica la evolución de la conversión de benzaldehído en función de distintos parámetros tales como la carga de catalizador y el tiempo de contacto.

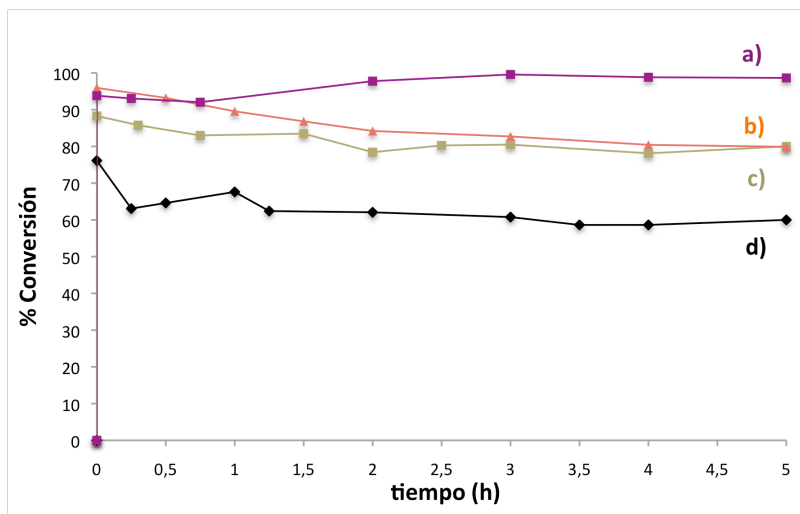


Figura 4.12. Representación gráfica de la conversión (%) de benzaldehído en función de la carga de catalizador y el tiempo de contacto frente al tiempo. Condiciones del lecho: a) 1 g alimentación y tiempo de contacto 1g/h; b) 1 g alimentación y tiempo de contacto 1.5g/h; c) 0.3 g alimentación y tiempo de contacto 0.75 g/h; d) 0.3 g alimentación y tiempo de contacto 3g/h.

En la figura 4.12 se aprecia cómo evoluciona la conversión de benzaldehído frente al tiempo en función de la carga de catalizador y tiempo de contacto. Tal como se ha comentado anteriormente, los mejores resultados de conversión se obtuvieron con una carga de 1g de catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W), con un tiempo de contacto de 1g/h. Además esta conversión se mantiene de en valores elevados en el tiempo durante las 5 primeras horas.

4.2.5 Estudio de la estabilidad del catalizador con el tiempo: tests de resistencia.

A continuación se pasó a estudiar la estabilidad del catalizador reflejado en su tiempo de vida, es decir, el tiempo en el que el catalizador mantiene su actividad y selectividad con un flujo continuo de alimentación y en las mismas condiciones de reacción. Dado que la estabilidad del catalizador y su posibilidad de reutilización son factores claves que condicionan la idoneidad para la aplicación en los procesos industriales, los estudios de estabilidad se llevan a cabo de forma rutinaria en los sistemas de lecho fijo.

En principio, la estabilidad del catalizador está relacionada con su resistencia mecánica y térmica. Por un lado, la resistencia mecánica hace referencia a su entereza mecánica al impacto (carga al reactor), a la compresión (peso del lecho), a la erosión (circulación del fluido) y a la abrasión (roce de partículas en movimiento), que dan lugar a formación de finos^{61,62}. También se debe tener en cuenta la resistencia térmica (estabilidad en condiciones de operación a temperaturas elevadas) y buena conductividad (intercambio del calor de reacción) ya que todos estos parámetros condicionaran en definitiva su tiempo de vida, así como los procesos posteriores de regeneración^{63,64}. Por otra parte existen mecanismos intrínsecos de desactivación de los catalizadores relacionados con el envenenamiento, la contaminación por adherencia de reactivos orgánicos y la degradación (térmica y química). De entre todos ellos el envenenamiento y la degradación térmica son generalmente procesos lentos e irreversibles, mientras que la contaminación (por ejemplo con coque y carbono) es generalmente rápida y reversible por regeneración con O₂ o H₂^{65,66}.

Teniendo en cuenta estas premisas se procedió a hacer un test de resistencia empleando la misma mezcla de reacción 2MF:benzaldehído (2.5:1), tomando periódicamente muestras cada hora durante las 10 primeras horas y las muestras acumuladas a las 18, 20 y 24 horas respectivamente, con el fin de estudiar la evolución de la conversión y el rendimiento durante 24 horas de reacción. Los resultados se muestran en el siguiente gráfico:

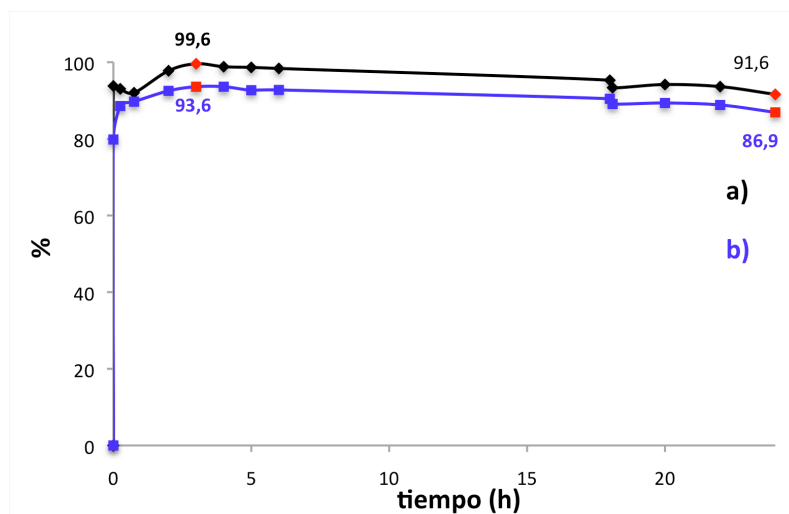


Figura 4.13. Test de resistencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W) (1g) con un flujo de 1g alimentación/hora durante 24 horas a 60°C. En el eje de ordenadas se representa: a) conversión de benzaldehído (%) y b) rendimiento hacia **2a**.

Los resultados incluidos en la figura 4.13 muestran que el catalizador mantiene su actividad y selectividad hacia el producto **2a** durante 24h de reacción de forma ininterrumpida en las condiciones de reacción indicadas, por lo que puede considerarse que el catalizador es muy estable en esta franja de tiempo.

Dado que el catalizador se mantuvo estable y activo durante 24h de reacción se llevó a cabo un segundo test de resistencia a tiempos más largos para determinar hasta cuando mantendría estos niveles máximos de actividad. Los resultados incluidos en la figura 4.14 muestran cómo se produce la desactivación del catalizador a tiempos largos de reacción llegando a alcanzar un rendimiento del 60% hacia el producto **2a** tras 72h ininterrumpidas de reacción.

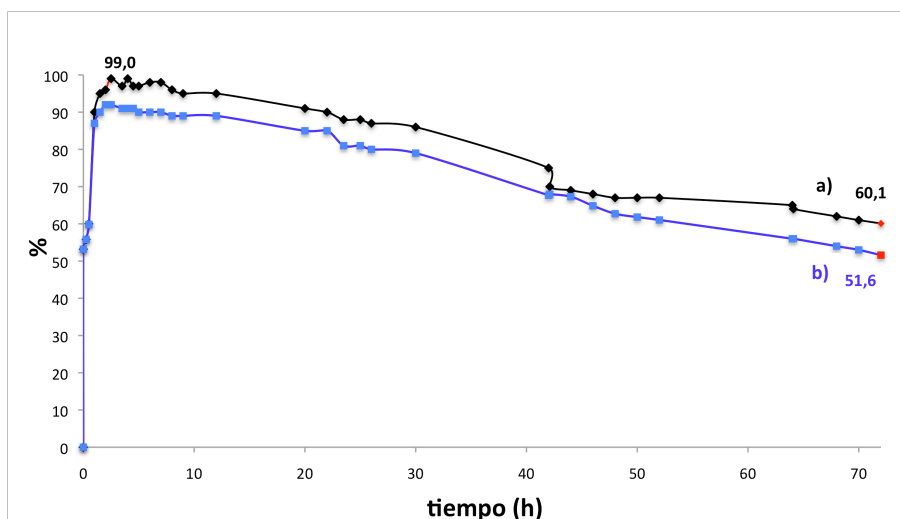


Figura 4.14. Test de resistencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%w) (1g) con un flujo de alimentación de 1 g/hora durante 72 horas a 60°C. En el eje de ordenadas se representa: a) conversión de benzaldehído (%) y b) rendimiento hacia **2a**.

4.2.6 Regeneración del catalizador en un sistema en continuo: reactor en lecho fijo

Una vez finalizado el test de resistencia de 72 horas se estudió la regeneración y reutilización del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W)

para formar el compuesto **2a** a partir de 2MF y benzaldehído en la mismo reactor en contínuo.

Para ello, se hizo pasar un volumen de 100mL de una mezcla de disolventes tolueno:isopropanol 50/50 a través del reactor con un flujo de 10g/hora con el fin de arrastrar los restos orgánicos presentes.

A continuación, la muestra de catalizador fue sometida a diversas pruebas de regeneración en el mismo reactor empleando distintos tratamientos de calcinación en aire a diferentes temperaturas (200°C, 300°C y 500°C), así como un tratamiento con N₂ a 200°C. Como se aprecia en el siguiente gráfico, los resultados obtenidos en el segundo ciclo de reacción fueron muy superiores cuando el catalizador se regeneró calcinando a 500°C.

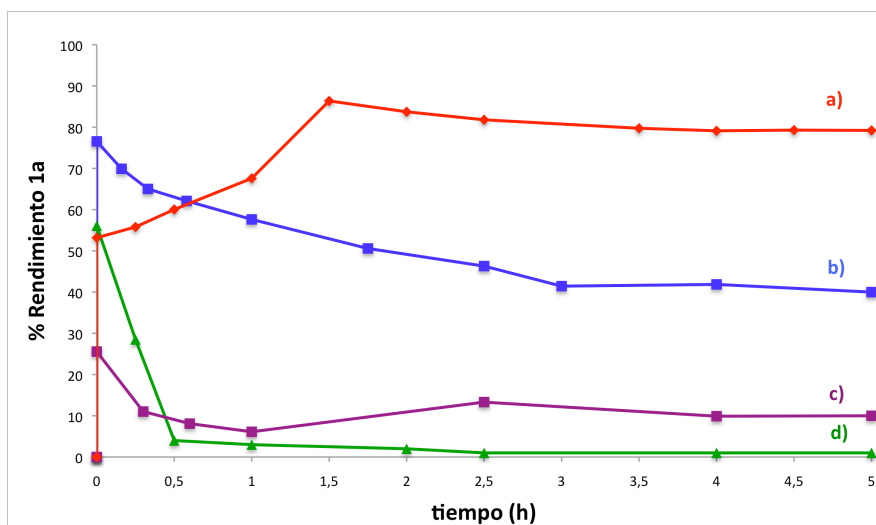


Figura 4.15. Rendimiento de **2a** en un segundo ciclo de reacción empleando el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W) regenerado a: a) 500°C b) 300°C c) 200°C y d) 200°C N₂.

Por tanto, el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂(12%W) ofrece unos buenos resultados para formar el derivado de heteroarilmetano **2a** en un proceso one-pot en continuo partiendo de benzaldehído y 2MF en un reactor de lecho fijo. La optimización de un método de regeneración del catalizador en continuo permite alcanzar un buen rendimiento hacia el producto **2a** en un segundo uso en el mismo sistema de reacción.

Los resultados obtenidos en la reacción de hidroxialquilación/alquilación para la formación del compuesto **2a**, tanto en un primer ciclo de hasta 72 horas de reacción como en un segundo ciclo son comparables e incluso superiores a los obtenidos en otros sistemas en lecho fijo⁶⁷⁻⁷⁵.

Además, el rendimiento para la obtención del compuesto **2a** tras la regeneración *in situ* del catalizador también da lugar a buenos valores catalíticos, lo cual sugiere la conveniencia e idoneidad de este sistema catalítico para su aplicación en procesos industriales a gran escala.

4.3. Conclusiones

En el presente capítulo se han examinado la estructura y propiedades de una serie de catalizadores de Pd/WO₃-ZrO₂ con diferentes relaciones molares Zr/W y diferentes cargas de Pd, los cuales han sido sometidos a distintas temperaturas de calcinación.

La caracterización de los materiales muestra que las especies de W y las fases de ZrO₂ formadas son dependientes de la carga de W y la temperatura de calcinación.

Con el aumento de la relación en peso W/Zr de 0.05 a 0.5 y la temperatura de calcinación de 500 a 800°C, las especies formadas en superficie de WO_x

varían desde especies de monotungstato, politungstatos y partículas de WO_3 cristalino de gran tamaño.

El catalizador con $\text{W/Zr}=0.12$ calcinado a 700°C y con una carga de Pd del 0.5% en peso $\text{Pd}(0.5\%)/\text{WO}_x\text{-ZrO}_2(12\%\text{W})$ mostró la mayor actividad catalítica en la reacción de oxidación del alcohol y la posterior reacción entre los aldehídos resultantes con arenos activados para producir derivados de heteroarilmetano con altos rendimientos y selectividades.

El catalizador no experimenta lixiviado o sangrado del metal por lo que la reacción puede considerarse completamente heterogénea.

Finalmente, se ha desarrollado una metodología sintética para la obtención en continuo del compuesto **2a** estudiando además la actividad del catalizador en ciclos largos de reacción y los procesos necesarios para su regeneración. Así, después de ciclos continuos de más de 70 horas de reacción y la subsiguiente regeneración del catalizador mediante calcinación a 500°C se obtuvieron resultados muy buenos aunque ligeramente inferiores a los obtenidos con el catalizador fresco.

4.4 Sección experimental

4.4.1 Materiales y reactivos.

Todos los reactivos utilizados, benzaldehído, alcohol bencílico, 2-carboxibenzaldehído, alcohol *p*-metilbencílico, alcohol *p*-etilbencílico, alcohol *p*-nitrobencílico, alcohol *p*-aminobencílico, 2-metilfurano, 2-metiltiofeno, alcohol 2-carboxibencílico, ciclohexanol, benzaldehído, *n*-dodecano, los disolventes (trifluorotolueno, acetato de etilo, hexano y

disolventes deuterados) y la sal de nitrato de paladio, fueron suministrados por Sigma-Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación adicional. El catalizador Amberlyst 15 así como el cloruro de zirconilo (Aldrich, 98% $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$) empleado para la síntesis del óxido mixto fueron suministrados también por Aldrich mientras que el metatungstato amónico ($(NH_4)_6H_2W_{12}O_{40} \cdot 90\%WO_3$) fue proporcionado por la casa comercial ABCR.

4.4.2 Síntesis de catalizadores.

Los catalizadores Pd(0.5%, 0.25% y 1%)/Nafion SAC13, Pd (0.5% y 1%)/Amberlyst 15, Pd(0.5%)/PVS-SiO₂, Pd(0.5%)/PVS-estireno, Pd(0.5%)/ITQ-2 (Si:Al=12.5 y Si:Al=50), Pd(0.5%)/H β (Si:Al=12.5) y Pd/ZrO₂ se prepararon de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en el capítulo 3.

Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (%w)

El óxido Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (%W) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía^{49,52,76}. Una disolución acuosa de cloruro de zirconilo (ZrOCl₂) se añadió paulatinamente sobre una disolución tampón NH₄OH/NH₄Cl(2M) para mantener el pH constante a 10.5 durante la precipitación. Tras la precipitación, el sólido blanco obtenido fue filtrado y lavado abundantemente con agua destilada hasta la completa eliminación de los cloruros. Dicho precipitado se volvió a suspender en la disolución tamponada a pH 10.5 y se mantuvo en agitación a reflujo y 90°C durante 12h. Después de este proceso de envejecimiento el catalizador se filtró, se lavó con abundante agua destilada y se secó en estufa a 100°C durante 12h. Una vez formado el precursor de zirconio se intercambió con el precursor de W. Para ello, el sólido se impregnó con un exceso (3cm³/g) de una

disolución acuosa con la cantidad requerida del metatungstato amónico $[(\text{NH}_4)_6\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40}]$, para obtener la carga deseada de W en el catalizador final (5-50%W). La impregnación se mantuvo durante 12 horas a 60°C y en agitación. Después se eliminó el exceso de agua calentando y a presión reducida y se secó el sólido en estufa a 100°C durante 5h. Finalmente se calcinó el sólido a diferentes temperaturas ($500\text{-}800^\circ\text{C}$) durante 7h utilizando un flujo de aire. Sobre este óxido formado se depositó el Pd, mediante impregnación de PdCl_2 en una solución acuosa con HCl (40mmol/L) ajustando las cargas de Pd al 1%, 0.5% y 0.25% en peso con respecto al óxido. Una vez impregnado, filtrado y secado el catalizador se sometió a un tratamiento final de reducción en H_2 (100mL/min) a 200°C durante tres horas⁵³.

$\text{Pd}(0.5\%)/\text{SO}_4^{2-}\text{-ZrO}_2$

El catalizador $\text{Pd}(0.5\%)/\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ se preparó siguiendo la literatura existente con modificaciones⁷⁷. Para ello, el oxohidróxido de zirconio $\text{Zr}(\text{OH})_4$ se impregnó a humedad incipiente con una solución de sulfato de amonio (2% en peso de sulfato en el catalizador) y se secó a 100°C durante 4 horas. A continuación, se calcinó a 600°C en aire durante 4h. La impregnación de Pd (0.5% Pd en peso con respecto al soporte) se llevó a cabo mediante la adición gota a gota de soluciones acuosas de $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ mediante el método de humedad incipiente. Finalmente, el catalizador se redujo antes de su utilización a 200°C durante 3 horas y con una corriente de hidrógeno.

4.4.3 Procedimientos experimentales.

4.4.3.1. Procedimiento general para la reacción one-pot oxidación-hidroalquilación/alquilación para la obtención de heteroarilmetanos 2a-2n.

La reacción se llevó a cabo en un microrreactor en batch de 5mL. La mezcla de disolvente (trifluorotolueno, 1mL), alcohol (1mmol), catalizador (1% en mol con respecto al alcohol) y n-dodecano como patrón interno (0.25mmol) se agitó a una temperatura de 100°C con una presión de O₂ de 5 bar hasta la completa oxidación del alcohol a aldehído (determinado por CG). Una vez que la transformación de alcohol se hubo completado (o alcanzado el *plateau*), se incorporó el areno (2.5mmol) a la mezcla de reacción, bajando la temperatura a 60°C. La reacción fue monitorizada periódicamente por cromatografía de gases con un detector de ionización en llama y una columna capilar (HP5, 30m, 0.25mm).

4.4.3.2 Reacción de obtención de 2a partiendo de benzaldehído y 2MF en lecho fijo en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_xZrO₂

La reacción entre benzaldehído y 2-metilfurano con el catalizador Pd(0.5%)/WO_xZrO₂ en un reactor de lecho fijo continuo se realizó a presión atmosférica en un reactor tubular de acero inoxidable (500 mm de longitud, 4.25 mm de diámetro interno) y utilizando un flujo de nitrógeno. En un experimento típico, 1g de catalizador calcinado e hidrogenado se peletizó y tamizó hasta un tamaño de partícula de 0.25-0.45mm. A continuación, se alimentó una mezcla de benzaldehído y 2 metilfurano (1:2.5mol respectivamente), disuelta en trifluorotolueno (50% en peso), utilizando dodecano como patrón interno (20% en peso con respecto al alcohol) y

usando una bomba perfusora de doble jeringa (Cole-Parmer EW-74900-10). La velocidad de reacción se modificó con el fin de determinar la velocidad óptima, ensayando distintas velocidades. La temperatura de reacción se mantuvo a 60°C. Cuando la conversión fue del 99% con respecto al benzaldehído, se obtuvo un rendimiento del 99% del compuesto **2a**. La temperatura se midió usando un termopar en contacto directo con el lecho catalítico. Los productos de reacción se analizaron mediante GC y GC-MS.

4.4.3.3 Reacción de obtención de 2a partiendo de benzaldehído y 2MF en lecho fijo en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_xZrO₂: test de resistencia (24h y 72h).

Al igual que en el caso anterior, la reacción se realizó a presión atmosférica en un reactor tubular de acero inoxidable (500mm de longitud, 4.25mm de diámetro interno) alimentando una mezcla de benzaldehído y 2 metilfurano (1:2.5 mol respectivamente) disuelta en trifluorotolueno (50% en peso), utilizando dodecano como patrón interno (20% en peso con respecto al alcohol) y usando una bomba perfusora de doble jeringa a una velocidad de 1g alimentación/hora. La temperatura de reacción se mantuvo a 60°C. Las muestras se tomaron cada hora durante las 12 primeras horas; en el caso del test de resistencia durante 72 horas las muestras también se tomaron a las 32, 42,54, 60 y 72 horas. Los productos de reacción se analizaron mediante GC y GC-MS.

4.4.3.4 Regeneración del catalizador en lecho fijo

Cuando la reacción de alquilación se completo, se lavó el lecho con mezclas de disolventes (isopropanol:tolueno en un flujo de 1g/hora) durante 1 hora y mantenimiento la temperatura del lecho a 90°C. A continuación, el

catalizador se sometió a diferentes tratamientos térmicos de regeneración; en concreto se emplearon los siguientes procesos:

- Tratamiento a 200°C en nitrógeno durante 3 horas
- Tratamiento a 200°C en aire durante 3 horas
- Tratamiento a 300°C en aire durante 3 horas
- Tratamiento a 500°C en aire durante 3 horas

Como se observa en la figura 4.2, los mejores resultados se obtuvieron con el último método (tratamiento a 500°C en aire durante 3 horas) de ahí que se utilizase este tratamiento para regenerar el catalizador y llevar a cabo el siguiente ciclo en continuo utilizando el protocolo descrito en el apartado anterior.

4.4.4 Análisis e identificación de los productos de reacción.

Los productos y subproductos de la reacción oxidación-hidroalquilación-alquilación se separaron del crudo de reacción mediante columna con gel de sílice 60 Merck o bien mediante o bien mediante placa preparativa de sílice 60 Merck. Los productos aislados se caracterizaron en todos los casos por espectroscopía de masas y RMN del protón y carbono.

Compuesto 2a: FM: C₁₇H₁₆O₂ PM: 252.31 g/mol RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.34–7.33 (2H, m, Ar), 7.25–7.26 (1H, m, Ar), 7.22–7.23 (2H, m Ar), 5.88 (2H,d, J =3.2 Hz), 5.88 (2H, d, J =3.2 Hz), 5.34 (1H, m), 2.3 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): δ = 152.5 (2C), 150.5 (2C), 138.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 13.7 (2C).CG (m/z)(%): 252.12, 207, 201, 104, 91, 59.

Compuesto 2b: FM: C₁₇H₁₆S₂ PM: 284.44 g/mol RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.34–7.33 (2H, m, Ar), 7.25–7.26 (1H, m, Ar), 7.22–7.23 (2H,

m, Ar), 6.6-6.5 (4H, t HFur), 5.34 (1H, m), 2.3 (6H, d, CH₃).RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): 138.1, 137.2(2C), 136.1(2C), 129.0(2C), 128.6 (2C), 126.5(2C), 125.7(2C), 52.5, 15.5(2C). CG (m/z)(%): 282.4, 207.3, 174.3, 97.1, 90.1, 77.1

Compuesto 2c: FM: C₁₈H₁₈O₂ PM: 266.33 g/mol; RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.11-7.12 (4H, m, Ar), 5.86 (2H, d, J =3.2 Hz, 3HFur), 5.89 (2H, d, J =3.2 Hz, 4HFur), 5.34 (1H, m), 2.3 (6H, s, CH₃ Fur), 2.1(3H,mCH₃Ar). RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 21.3, 13.7(2C) CG (m/z)(%): 266.3, 175.2, 91.13, 94.1, 81.1, 43.

Compuesto 2d: FM:C₁₈H₁₈S₂ PM:298.08 g/mol RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.13–7.11 (4H, m, Ar), 6.6-6.5 (4H, t, H_{Fur}), 5.34 (1H, m), 2.30 (6H, d, CH₃_{Fur}), 2.2 (3H, m CH₃_{Ar}).RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 21.3, 13.7(2C). CG (m/z)(%): 298.4, 207.3, 201.4, 104.1, 97.2, 91.1

Compuesto 2e: FM: C₁₉H₂₀O₂ PM:280.15 g/mol; RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.11-7.12 (4H, m, Ar), 5.86 (2H, d, J =3.2 Hz, 3HFur), 5.89 (2H, d, J =3.2 Hz, 4HFur), 5.34 (1H, m), 2.3 (6H, s, CH₃ Fur), 2.1(2H,m), 1.25 (3H, t). RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 21.3, 28.1,13.7(2C) CG (m/z)(%): 266.3, 175.2, 91.13, 94.1, 81.1, 43.

Compuesto 2f: FM:C₁₉H₂₀S₂ PM:312.10 g/mol RMN¹H (300 MHz, AcetonaD): δ = 7.13–7.11 (4H, m, Ar), 6.6-6.5 (4H, t, H_{Fur}), 5.34 (1H, m), 2.30 (6H, d, CH₃_{Fur}), 2.6 (2H, m), 1.43 (3H, T).RMN¹³C (75.5 MHz, AcetonaD): 145.3(C), 137.1 (2C), 136.0(2C), 153.6(2C), 125.7(3C), 126.5 (2C), 124.8 (2C), 52.1, 28.3, 15.2(2C), 14.1 (1). CG (m/z)(%): 298.4, 207.3, 201.4, 104.1, 97.2, 91.1

Compuesto 2g: FM: $C_{17}H_{17}NO_2$ PM: 267.3 RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.8-7.1 (4H, m, HAr), 5.96 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.35 (1H, s, CH), 5.32 (m, 2H, NH₂), 5.89 (2H, d, J = 3.2 Hz), 2.3 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.5 (2C), 1490 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 13.7(2C) CG (m/z)(%): 267.3, 224.2, 186.2, 92.1, 81.1, 43.1, 16.0.

Compuesto 2h: FM: $C_{17}H_{17}NS_2$ PM: 299.5 g/mol RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.9-7.1 (4H, m, HAr), 6.59 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.96 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.35 (1H, s, CH), 5.32 (2H, m, NH₂), 2.3 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 13.7(2C).

Compuesto 2i: FM: $C_{18}H_{16}O_4$ PM: 296.3 g/mol RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.7 (1H, s, OH), 8.03-8.12 (1H, s, HAr), 7.47-7.58 (1H, s, HAr), 7.30-7.39 (2H, m, HAr), 6.68 (1H, s, CH), 5.86 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.89 (2H, d, J = 3.2 Hz), 2.22 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 172, 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 13.7(2C). CG (m/z)(%): 296.3, 281.3, 253.2, 197.2, 117.2, 76.0.

Compuesto 2j: FM: $C_{18}H_{16}O_2S_2$ PM: 328.45 g/mol RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.7 (1H, s, OH), 8.03-8.12 (1H, m, HAr), 7.47-7.58 (1H, m, HAr), 7.30-7.39 (2H, m, HAr), 6.68 (1H, s, CH), 6.56 (2H, d, J = 3.2 Hz, 3H_{Fur}), 6.56 (2H, d, J = 3.2 Hz, 4H_{Fur}), 2.22 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 172, 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 13.7(2C). CG (m/z)(%): 328.4, 269.3, 214.3, 117.2, 76.0, 59.1.

Compuesto 2k: FM: $C_{17}H_{15}NO_4$ PM: 297.1 g/mol RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.0-8.1 (2H, m, HAr), 7.5-7.6 (2H, m, HAr), 5.89 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.85 (2H, d, J = 3.2 Hz), 5.35 (H, s, CH), 2.3 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.0 (4C), 145.5 (2C), 132 (2C), 123.1 (2C), 107.2 (2C), 106 (2C),

48.1,13.7(2C). CG (m/z): 297.3, 254.3, 216.2, 122.1, 81.1, 46.0. CG (m/z)(%): 46.0, 59.1, 97.2, 122.1, 239.4, 297.

Compuesto 2l: FM: C₁₇H₁₅NO₂S₂ PM: 329.44 g/mol. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.0-8.1 (2H, m, HAR), 7.5-7.6 (2H, m, HAR), 6.59 (2H, d, J =3.2 Hz, 3H_{Fur}), 6.59 (2H, d, J =3.2 Hz, 4H_{Fur}), 5.35 (1H, s, CH), 2.3 (6H, s, CH₃). RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 150.5 (2C), 150 (2C), 137.1, 129.0 (2C), 128.6(2C), 125.7, 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1,13.7(2C). CG (m/z)(%): 46.0, 59.1, 97.2, 122.1, 239.4, 270.3.

Compuesto 2m: FM: C₁₇H₂₂O₂ MW: 258.3 g/mol RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (2H, d, J =3.2 Hz, 3H_{Fur}), 5.85 (2H, d, J =3.2 Hz, 4H_{Fur}), 4.35 (H, s, CH), 2.3 (6H, s, CH₃), 2.20 (1H, m, C1 ciclohexano) 1.5 (10H, m, ciclohexano). RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 150 (4C), 107.2 (2C), 106 (2C), 48.1, 25.0-25.5 (4C), 35.5 (2C),13.7(2C). CG (m/z)(%): 43.0, 82.2, 122.1, 258 .

Compuesto 2n: FM: C₁₇H₂₂S₂ PM: 290.5 g/mol RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (2H, d, J =3.2 Hz, 3H_{Fur}), 5.85 (2H, d, J =3.2 Hz, 4H_{Fur}), 4.35 (H, s, CH), 2.3 (6H, s, CH₃), 2.20 (1H, m, C1 ciclohexano) 1.5 (10H, m, ciclohexano). RMN¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 150.2 (2C), 138.1 (2C), 125 (4C),48.1, 25.0-25.5 (4C), 35.5 (2C),13.7(2C). CG (m/z)(%): 43.0, 82.2, 122.1, 290.

4.4.5. Caracterización de catalizadores

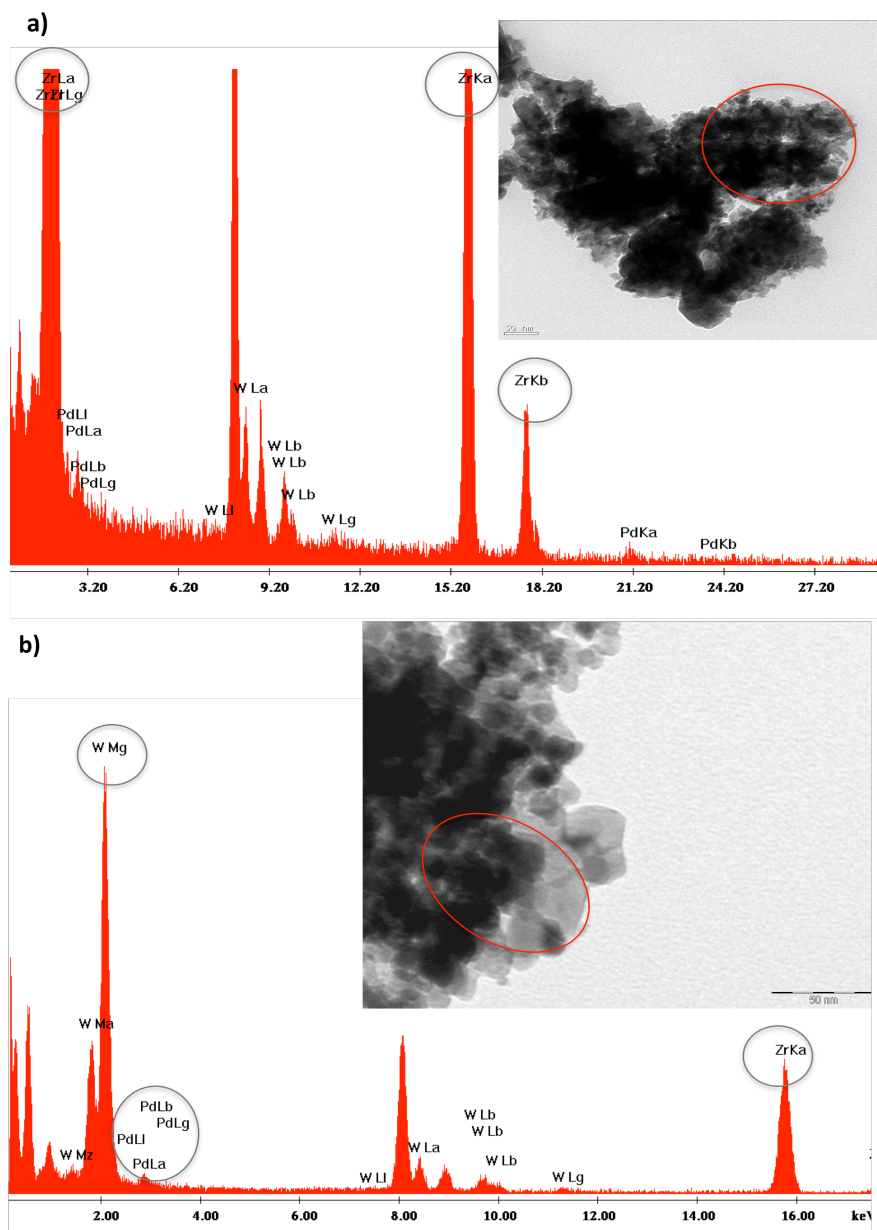
4.4.5.1 Contenido de metal (Pd), tamaño de la NP de Pd y área de los catalizadores.

Las áreas BET de los catalizadores Pd(0.5%, 0.25% y 1%)/Nafion SAC13, Pd (0.5% y 1%)/Amberlyst 15, Pd(0.5%)/PVS-SiO₂, Pd(0.5%)/PVS-estireno, Pd(0.5%)/ITQ-2 (Si:al=12.5 y Si:Al=50), Pd(0.5%)/HB (Si:Al=12.5),

Pd(0.5%)/MCM41 (Si:Al=15) y Pd/ZrO₂ y su contenidos nominales en Pd están recogidos en el capítulo 3 (sección experimental).

4.4.5.2 Micrografías TEM de los catalizadores.

Los catalizadores Pd(0.5%, 0.25% y 1%)/Nafion SAC13, Pd (0.5% y 1%)/Amberlyst 15, Pd(0.5%)/PVS-SiO₂, Pd(0.5%)/PVS-estireno, Pd(0.5%)/ITQ-2 (Si:Al=12.5 y Si:Al=50), Pd(0.5%)/HB (Si:Al=12.5), Pd(0.5%)/MCM41 (Si:Al=15) y Pd/ZrO₂ se caracterizaron por microscopía electrónica de alta resolución (HR-TEM); las correspondientes micrografías junto con los histogramas de dispersión de tamaño de nanopartículas se encuentran recogidos en el capítulo 3 (sección de procedimientos experimentales). El tamaño de las nanopartículas de Pd depositado sobre el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ se calculó a partir de la media aritmética de medidas HR-TEM. Para la confirmación de la identidad de la nanopartícula fue necesario hacer un análisis previo *in situ* mediante la técnica EDS. Tal como se aprecia en las micrografías, con una carga de W del 5% y 12 % se observan muchos puntos oscuros correspondientes a especies de Zr, como confirman los microanálisis *in situ* por EDS (figura 4.1S).



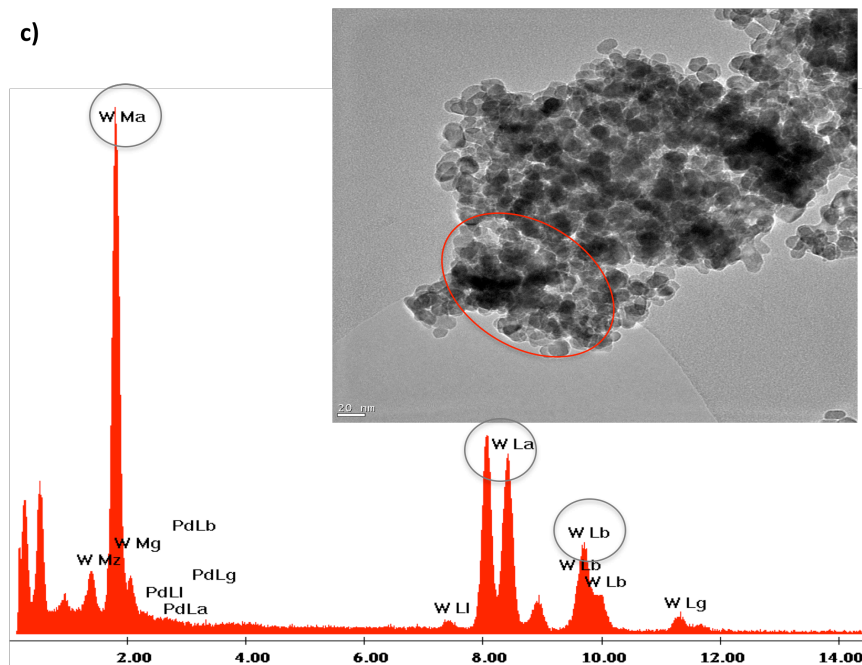


Figura 4.15. Micrografías HR-TEM y microanálisis por EDS de ZrO_2 con distintos dopajes de W: a) 5%W, b) 12%W, y c) 30%W.

Sobre la superficie de ZrO_2 al con 12% W se observó un gran número de nanocristales de WO_x (politungstatos) con unas dimensiones comprendidas entre 1.5 y 3nm distribuidos de forma homogénea sobre la superficie formando una monocapa constituyendo probablemente la fase activa. Sin embargo, apenas se encontraron cristales de WO_3 de este pequeño tamaño decorando las fases de ZrO_2 en el catalizador con cargas bajas de W (i.e. 5%) mientras que el catalizador con una carga mas elevada en W (30% W) mostró gran cantidad de cristales de WO_3 de mayor tamaño (15 y 22nm). Estos resultados confirman los obtenidos previamente por difracción de rayos X, los cuales muestran la presencia de cristales de WO_3 que exceden

la monocapa cuando el dopaje de catalizador es superior al 15% en tungsteno.

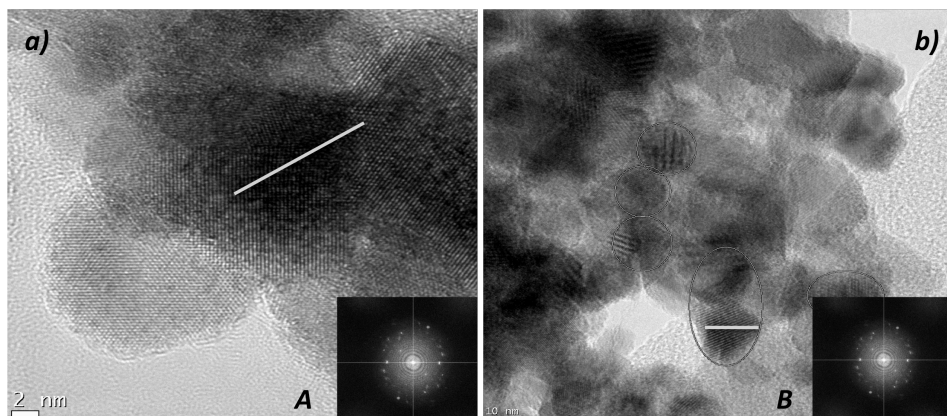


Figura 4.2S. Micrografías de HR-TEM de los catalizadores a) Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂, (12%w) b) Pd(1%)/WO_x-ZrO₂, (12%w) y sus correspondientes FFT (A y B respectivamente).

4.4.5.3 Difracción de rayos X (DRX) de los catalizadores.

Los catalizadores Pd(0.5%)/ITQ-2 (Si:Al=12.5 y Si:Al=50), Pd(0.5%)/H β (Si:Al=12.5), y Pd/ZrO₂ se caracterizaron por difracción de rayos X; los correspondientes espectros de difracción con las fases cristalinas características están recogidos en el capítulo 3 (sección experimental).

4.5. Referencias bibliográficas.

- (1) Panda, G.; Shagufta; Mishra, J. K.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A. K.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 5269.

- (2) Parai, M. K.; Panda, G.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Sinha, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 289.
- (3) Singh, P.; Manna, S. K.; Jana, A. K.; Saha, T.; Mishra, P.; Bera, S.; Parai, M. K.; Kumar M, S. L.; Mondal, S.; Trivedi, P.; Chaturvedi, V.; Singh, S.; Sinha, S.; Panda, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *95*, 357.
- (4) Mibu, N.; Sumoto, K. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 1810.
- (5) Podder, S. C., J.; Roy, U. K.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, Dual.
- (6) Silke B. Bodendiek, C. R., Maria Pilar Trelles², Nichole Coleman¹, David Paul Jenkins, Heike Wulff and Miduturu Srinivas. *Front. Pharmacol* **2012**.
- (7) Yamato, M.; Hashigaki, K.; Yasumoto, Y.; Sakai, J.; Luduena, R. F.; Banerjee, A.; Tsukagoshi, S.; Tashiro, T.; Tsuruo, T. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30*, 1897.
- (8) Shchepinov, M. S.; Korshun, V. A. *Chemical Society Reviews* **2003**, *32*, 170.
- (9) Yang, M. C., Fang, J. M., Kuo, T. F., Wang, D. M., Huang, Y. L., Liu, L. Y., & Chang, T. H. *Journal of agricultural and food chemistry*, **2007**, *55*, 8851.
- (10) Palchaudhuri, R.; Nesterenko, V.; Hergenrother, P. J. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 10274.
- (11) Palchaudhuri, R.; Hergenrother, P. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 5888.
- (12) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Faridi, U.; Sisodia, B. S.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Khanuja, S. P. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 911.
- (13) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Magistris, C.; Venturello, P. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 8393.
- (14) Arias, K. S.; Al-Resayes, S. I.; Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 123.
- (15) Corma, A.; de la Torre, O.; Renz, M.; Villandier, N. *Angew Chem Int Ed Engl* **2011**, *50*, 2375.
- (16) Corma, A.; de la Torre, O.; Renz, M.; Villandier, N. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2375.
- (17) Katritzky, A. R.; Xie, L.; Fan, W. Q. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 4376.
- (18) Nair, V.; Abhilash, K. G.; Vidya, N. *Organic Letters* **2005**, *7*, 5857.

- (19) Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Butin, A. V.; Dmitriev, A. S. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 8685.
- (20) Taylor, B. H., MR ; Jarvo, ER *Angewandte Chemie-International Edition* **2012**, *51*, 7790.
- (21) Genovese, S., Epifano, F., Pelucchini, C., & Curini, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 1132.
- (22) Wang, A., Xing, P., Zheng, X., Cao, H., Yang, G., & Zheng, X. *RSC Advances* **2015**, *5*, 59022.
- (23) Thirupathi, P., & Kim, S. S. (2009) *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 7755.
- (24) Bardajee, G. R. *Beilstein journal of organic chemistry*, **7** **2011**, *1*.
- (25) Babu, B. M.; Thakur, P. B.; Bangade, V. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 766.
- (26) Wang, A.; Zheng, X.; Zhao, Z.; Li, C.; Cui, Y.; Zheng, X.; Yin, J.; Yang, G. *Applied Catalysis A: General* **2014**, *482*, 198.
- (27) Pasha, M. A., & Nagashree, S. *Int. J. Res. Chem. Environ* **2013**, *3*, 54.
- (28) Corma, A.; Navarro, M. T.; Rey, F.; Ruiz, V. R.; Sabater, M. J. *Chemphyschem* **2009**, *10*, 1084.
- (29) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789.
- (30) Muzart, J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *276*, 62.
- (31) Qi, B.; Wang, Y.; Lou, L.-L.; Huang, L.; Yang, Y.; Liu, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2013**, *370*, 95.
- (32) Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A. *Journal of Catalysis* **2004**, *225*, 350.
- (33) Botella, P.; Corma, A.; López-Nieto, J. M. *Journal of Catalysis* **1999**, *185*, 371.
- (34) Mauritz, K. A.; Moore, R. B. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 4535.
- (35) Gierke, T. D.; Munn, G. E.; Wilson, F. C. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition* **1981**, *19*, 1687.
- (36) Boudart, M. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 661.
- (37) Boronat, M.; Corma, A.; Illas, F.; Radilla, J.; Ródenas, T.; Sabater, M. J. *Journal of Catalysis* **2011**, *278*, 50.
- (38) Vleeming, J. H., Kuster, B. F. M., & Marin, G. B. (*Catalysis letters*, **1997**, *46*(3), , 187.

- (39) Perez, J.; Paganin, V. A.; Antolini, E. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2011**, 654, 108.
- (40) Abad, A.; Corma, A.; García, H. *Chemistry – A European Journal* **2008**, 14, 212.
- (41) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 7852.
- (42) Okayasu, T.; Saito, K.; Nishide, H.; Hearn, M. T. W. *Chemical Communications* **2009**, 4708.
- (43) Macht, J.; Carr, R. T.; Iglesia, E. *Journal of Catalysis* **2009**, 264, 54.
- (44) Shimizu, K.; Venkatraman, T. N.; Song, W. *Applied Catalysis A: General* **2002**, 225, 33.
- (45) Martínez, A. n.; Prieto, G.; Arribas, M. A.; Concepcion, P.; S^vnchez-Royo, J. F. *Journal of Catalysis* **2007**, 248, 288.
- (46) Santiesteban, J. G.; Vartuli, J. C.; Han, S.; Bastian, R. D.; Chang, C. D. *Journal of Catalysis* **1997**, 168, 431.
- (47) Barton, D.; Soled, S.; Iglesia, E. *Topics in Catalysis* **1998**, 6, 87.
- (48) Barton, D. G.; Shtein, M.; Wilson, R. D.; Soled, S. L.; Iglesia, E. *The Journal of Physical Chemistry B* **1999**, 103, 630.
- (49) Iglesia, E., Barton, D. G., Soled, S. L., Miseo, S., Baumgartner, J. E., Gates, W. E., & Meitzner, G. D. *Studies in surface science and catalysis*, **1996**, 101, 533.
- (50) Larsen, G., & Petkovic, L. M. *Applied Catalysis A: General*, **1996**, 148, 155.
- (51) Hino, M.; Arata, K. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1988**, 1259.
- (52) Martínez, A.; Prieto, G.; Arribas, M. A.; Concepcion, P. *Applied Catalysis A: General* **2006**, 309, 224.
- (53) Wang, L.; Xu, S.; Chu, W.; Yang, W. *Chinese Journal of Catalysis* **2009**, 30, 864.
- (54) Kuba, S.; Lukinskas, P.; Grasselli, R. K.; Gates, B. C.; Kn^vdzinger, H. *Journal Of Catalysis* **2003**, 216, 353.
- (55) Scheithauer, M.; Cheung, T. K.; Jentoft, R. E.; Grasselli, R. K.; Gates, B. C.; Kn^vdzinger, H. *Journal of Catalysis* **1998**, 180, 1.
- (56) Lopez, D.; Suwannakarn, K.; Bruce, D.; Goodwinjr, J. *Journal of Catalysis* **2007**, 247, 43.
- (57) Vaudagna, S. R.; Canavese, S. A.; Comelli, R. A.; Fagoli, N. S. *Applied Catalysis A: General* **1998**, 168, 93.
- (58) Lavalley, J. C. *Catalysis Today* **1996**, 27, 377.

- (59) Nieken, U., Kolios, G., & Eigenberger, G. **1994**.
- (60) Gerhart Eigenberger. Fixed-Bed Reactors. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry
- (61) Bartholomew, C. H. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *212*, 17.
- (62) Cybulski, A., & Moulijn, J. A. *CRC press*. **2005**.
- (63) Couroyer, C.; Ghadiri, M.; Laval, P.; Brunard, N.; Kolenda, F. *Oil & Gas Science and Technology - Rev. IFP* **2000**, *55*, 67.
- (64) Doran, P. M. *Academic press*. **1995**.
- (65) Arayaprane, W. *Abrasion Resistance of Materials, InTech, Rijeka*, **2012**, 147-166.
- (66) Argyle, M. D., & Bartholomew, C. H.. *Catalysts*, **2015**, *5*, 5(1).
- (67) Cai, F.; Zhu, W.; Xiao, G. *Catalysis Science & Technology* **2016**, *6*, 4889.
- (68) Wang, M.; Yang, H.; Xie, Y.; Wu, X.; Chen, C.; Ma, W.; Dong, Q.; Hou, Z. *RSC Advances* **2016**, *6*, 29769.
- (69) Zhu, T.; Flytzani-Stephanopoulos, M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *208*, 403.
- (70) Tang, S.; Lin, J.; Tan, K. L. *Catal Lett* **1998**, *51*, 169.
- (71) Miao, Q.; Xiong, G.; Sheng, S.; Cui, W.; Xu, L.; Guo, X. *Applied Catalysis A: General* **1997**, *154*, 17.
- (72) Yan, Y.; Wu, X.; Zhang, H. *Separation and Purification Technology* **2016**, *171*, 52.
- (73) Noichi, H.; Uddin, A.; Sasaoka, E. *Fuel Processing Technology* **2010**, *91*, 1609.
- (74) Melero, J. A.; Bautista, L. F.; Iglesias, J.; Morales, G.; Sanchez-Vv^ozquez, R. *Catalysis Today* **2012**, *195*, 44.
- (75) Raase, J. M.; Reichert, K.-H.; Schomäcker, R. *Journal of Applied Polymer Science* **2015**, *132*, n/a.
- (76) Calabro, D. C.; Vartuli, J. C.; Santiesteban, J. G. *Topics in Catalysis* **2002**, *18*, 231.
- (77) Chin, Y.-H.; Alvarez, W. E.; Resasco, D. E. *Catalysis Today* **2000**, *62*, 159.

Capítulo 5. Obtención de alcanos en el rango de combustibles a partir de heteroarilmetanos con un catalizador bifuncional de Pd

5.1. Introducción

El consumo de biocarburantes tales como biodiesel y bioetanol ha aumentado exponencialmente en los últimos años debido fundamentalmente a su aplicación en el sector de la locomoción¹⁻³. No obstante, tanto el biodiesel como el bioetanol poseen inconvenientes que limitan su uso como combustibles líquidos como son la baja estabilidad a la oxidación, la naturaleza corrosiva y las malas propiedades de flujo en frío⁴⁻⁶. Estas limitaciones han motivado la búsqueda de nuevos biocombustibles de alta densidad energética (biocombustibles avanzados) que pudieran superar estos problemas y fueran compatibles a la vez con la actual infraestructura del transporte^{7,8}.

En principio, el biodiesel o FAME (del inglés, "fatty acid metil esters"), fue promocionado como un sustituto del diésel procedente de combustibles fósiles. Sin embargo, pronto se hizo evidente que su producción competía con la producción alimentaria basada en el cultivo agrícola, al igual que ocurre con otro combustible como es el bioetanol cuando éste es producido por fermentación de azúcares⁹⁻¹⁴. Estos factores hicieron que el mapa energético fuera revisado de nuevo en los últimos años al tiempo que se instaba a la producción de una segunda generación de combustibles a partir de moléculas plataforma procedentes de la biomasa que no compitieran con el cultivo agrícola (residuos forestales, agrícolas, etc...).

Para llevar a cabo la transformación catalítica de estas moléculas de segunda generación en combustibles líquidos es necesario llevar a cabo reacciones de eliminación de oxígeno (vs. deshidratación, hidrogenolisis, hidrogenación, descarbonilación/descarboxilación, etc.) y en algunos casos ajustar el peso molecular mediante reacciones de acoplamiento C-C (vs. condensación aldólica, cetonización, oligomerización, etc.). Estas reacciones de acoplamiento C-C son especialmente importantes cuando se parte de derivados de la biomasa con un número bajo de átomos de carbono, como son en general los derivados de monosacáridos con 5 o 6 átomos de carbono (vs. C₅-C₆), a partir de los cuales se obtendrán combustibles hidrocarbonados que pueden ser utilizados en motores diesel (vs. C₁₀-C₂₀) y en motores de aviación (vs. C₉-C₁₆).

Por otra parte, estas moléculas plataforma pueden utilizarse también como aditivos de combustibles o bien en en mezclas junto a otros combustibles como gasolina y diesel. En general, un aditivo de combustible es un compuesto químico que se añade con el fin de ayudar a mantener la

limpieza de las partes del motor, evitar la corrosión y la combustión incompleta, mejorar la economía del combustible y reducir las emisiones de gases de efecto invernadero y partículas^{9,15-20}.

Tal como se ha comentado, algunas de las moléculas plataforma que se han empleado recientemente en la síntesis de biodiesel proceden de carbohidratos derivados de la biomasa^{20,21}. Estos carbohidratos se encuentran en la naturaleza en forma de biopolímeros derivados de la celulosa y lignocelulosa, los cuales están constituidos a su vez por hexosas y pentosas. Las hexosas y pentosas son moléculas altamente funcionalizadas que contienen oxígeno debiendo ser deshidratadas e hidrogenadas a continuación para ser empleadas como combustibles. Además, algunas de ellas deben ser condensadas para obtener hidrocarburos de entre 10 y 20 átomos de carbono que puedan ser incluidos dentro de la fracción de diesel²²⁻²⁴. Entre las estrategias empleadas para transformar estas moléculas destacan²⁵⁻³⁰:

- Transformación de la biomasa en CO e hidrogeno para producir gas de síntesis (syngas) que pueda ser transformado posteriormente en ceras a través un proceso Fisher-Trops. En este proceso, la gasolina y el diésel no pueden ser obtenidos de una manera directa y el producto Fisher-Trops tiene que ser transformado en una unidad de hidrocrackeo.
- Proceso catalítico de “fast pirolisis” (FP) donde se produce un líquido que se denomina bioaceite, que contiene importantes cantidades de alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos y aromáticos que tienen que ser posteriormente tratados para ser convertidos en compuestos hidrocarbonados en el rango de la gasolina^{4,21,31}.

- Alternativamente, la celulosa puede ser hidrolizada en condiciones suaves para dar monómeros, los cuales pueden ser deshidratados químicamente para dar 5-hidroximetilfurfural (HMF) o furfural (FUR) cuando se parte de hexosas o pentosas respectivamente. Estos intermediarios pueden reaccionar de nuevo para dar alcanos líquidos en un rango de C_7 a C_{15} en un proceso llevado a cabo en medio acuoso. En este caso, la conexión entre diferentes moléculas para producir estructuras con el número de carbonos requerido en el rango de combustibles se produce a través de reacciones de acoplamiento C-C, como por ejemplo la condensación aldólica en presencia de un catalizador básico.

Por otra parte estos monómeros también pueden ser fermentados para dar hidrocarburos con la ayuda de microorganismos modificados genéticamente.

En la figura que se muestra a continuación se representa de forma esquemática toda esta serie de transformaciones mencionadas (figura 5.1).

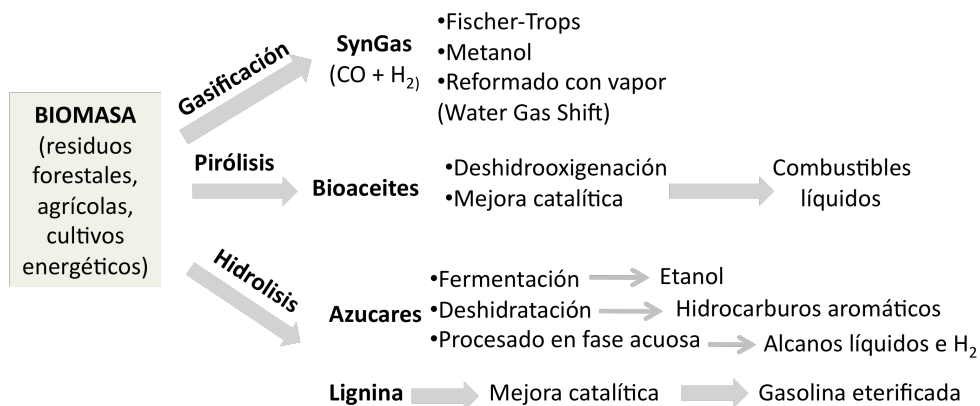


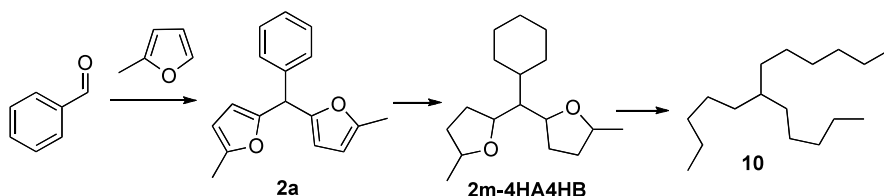
Figura 5.1. Representación esquemática de las diferentes transformaciones químicas de la biomasa para la obtención de biocombustibles.

Es importante indicar que todos estos procesos que se muestran en la figura 5.1 tienen un elevado consumo energético. Por ejemplo, la rotura excesiva de enlaces C-C y el subsecuente reformado lleva a pérdidas de energía. Por otra parte, las extracciones de productos con disolventes orgánicos son pasos costosos energéticamente y económicamente que cambian completamente el balance del proceso.

Teniendo en cuenta todos estos precedentes, se diseñó un proceso sostenible one-pot para la obtención de hidrocarburos combustibles basado en el conjunto de reacciones tratadas en el capítulo anterior y tratando de emplear un único catalizador multifuncional en todo el proceso²¹.

Para ello, diferentes aldehídos y arenos activados (preferentemente moléculas obtenidas a partir de la biomasa) se hicieron reaccionar en presencia de un catalizador con las funcionalidades adecuadas para formar inicialmente un derivado de heteroarilmetano el cual fue sometido

posteriormente a un tratamiento de hidrogenación y desoxigenación con el fin de obtener cadenas hidrocarbonadas útiles dentro del rango de combustibles (esquema 5.1).



Esquema 5.1. Secuencia sintética prevista para la obtención de hidrocarburos lineales a través del derivado de heteroarilmetano **2a** obtenido a su vez a partir de benzaldehído y 2MF.

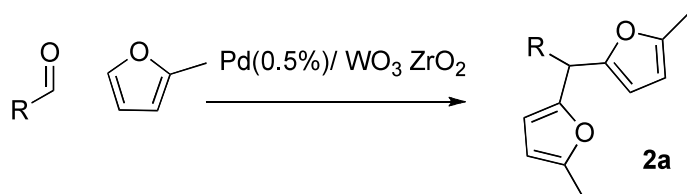
5.2. Resultados y discusión.

5.2.1 Reacción one-pot para la obtención de derivados de heteroarilmetano a partir de aldehídos y el areno 2-metilfurano (Silvan).

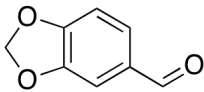
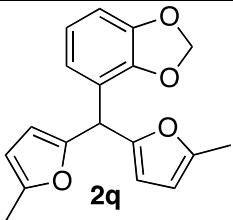
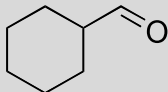
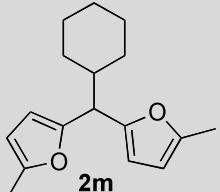
Dado que el proceso para la obtención de derivados de heteroarilmetano (etapa a, esquema 5.1), requiere de un catalizador ácido, mientras que las reacciones de hidrogenación y desoxigenación ulteriores necesarias para la obtención de hidrocarburos (etapas b-c, esquema 5.1) requieren de la intervención de catalizadores de carácter metálico^{32,33}, se pensó en diseñar un único catalizador conteniendo ambas funcionalidades capaz de catalizar todos los pasos a la vez para tratar de diseñar un proceso one-pot. Partiendo de estas premisas se decidió estudiar la actividad y selectividad del catalizador bifuncional metal/ácido diseñado y optimizado en el capítulo anterior Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) como catalizador bifuncional en este proceso, tratando de estudiar por separado cada una de las etapas.

En principio, se hicieron reaccionar una serie de aldehídos y cetonas con el areno 2-metilfurano o Silvan (2MF). La elección de este areno se debe a que con 2MF se puede llevar a cabo una reacción de alquilación de forma selectiva ya que la reacción de polimerización de 2MF está inhibida al tener una de las dos posiciones del areno bloqueada por la presencia de un grupo metilo. Los resultados más interesantes se incluyen en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Resultados obtenidos en la reacción one-pot para la obtención de derivados de heteroarilmetano partiendo de diferentes aldehídos y 2MF en presencia del catalizador $\text{Pd}(0.5\%)/\text{WO}_3\text{-ZrO}_2(12\%\text{W})^{\text{a}}$.



Entrada	Aldehído	Producto	C(%) ^{b)}	S(%) ^{c)}	R(%) ^{d)}
1			99	98	97
2			95	91	85

3		 <p style="text-align: center;">2q</p>	72	81	58
4		 <p style="text-align: center;">2m</p>	99	93	92

a) Condiciones de reacción: aldehído (1mmol), 2-metilfuran (2.5mmol), TFT (1ml), catalizador (1%mol Pd con respecto al aldehído), n-undecano (0.25 mmol), $T^a=60^{\circ}\text{C}$; b) conversión (%) determinada a partir de la cantidad de aldehído convertido tras 20h de reacción; c) selectividad (%) hacia los compuesto **2a**, **2p**, **2q** y **2m**; d) rendimiento(%) calculado por GC en función del aldehído convertido.

En primer lugar se estudió la reacción de formación del heteroarilmetano **2a** partiendo de benzaldehído y 2MF en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W) (entrada 1, tabla 5.1). Esta reacción, tal como ya se veía en el capítulo anterior daba muy buenos resultados del correspondiente derivado de heteroarilmetano **2a**. A continuación, el 2MF se hizo reaccionar con una serie de aldehídos procedentes de la biomasa tales como el 5 hidroximetilfurfural (5-HMF) y el piperonal (ampliamente utilizado en fragancias³⁴) para formar los compuestos **2p** y **2q** respectivamente con rendimientos que fueron desde moderados a muy buenos en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) (entradas 2-3, tabla 5.1).

Es necesario indicar que los valores de actividad y selectividad hacia el producto **2p** en el caso del HMF fueron buenos, dado que el HMF reaccionó

preferentemente a través del grupo aldehído para formar el compuesto **2p**, mientras que el grupo alcohol no se transformó para dar un nuevo grupo aldehído en las condiciones de reacción (entrada 2, tabla 5.1). No obstante, en este caso se observó la formación del producto de eterificación derivado de la reacción del 5HMF consigo mismo como subproducto de reacción.

Por último la reacción entre 2MF y el aldehído cicloalifático 2 ciclohexanal proporcionó muy buenos rendimientos del derivado **2m** tal como se detalla en la tabla (entrada 4, tabla 5.1).

5.2.2 Transformación del derivado de heteroarilmetano 2a en derivados desoxigenados con el catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂ (12%W)

A continuación se procedió a estudiar la transformación del derivado **2a** en productos de reacción lineales a través de una serie de reacciones de hidroxigenación y apertura de anillo en presencia del catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) tal como se indicaba en el esquema 5.1.

Para ello, el producto **2a** fue tratado bajo diferentes condiciones experimentales de temperatura (T=60-200°C) y presión de H₂ (P=5-30 bares). En la figura 5.2 se muestra de forma tentativa las estructuras de todo el complejo y variado conjunto de compuestos detectados al finalizar estos tratamientos.

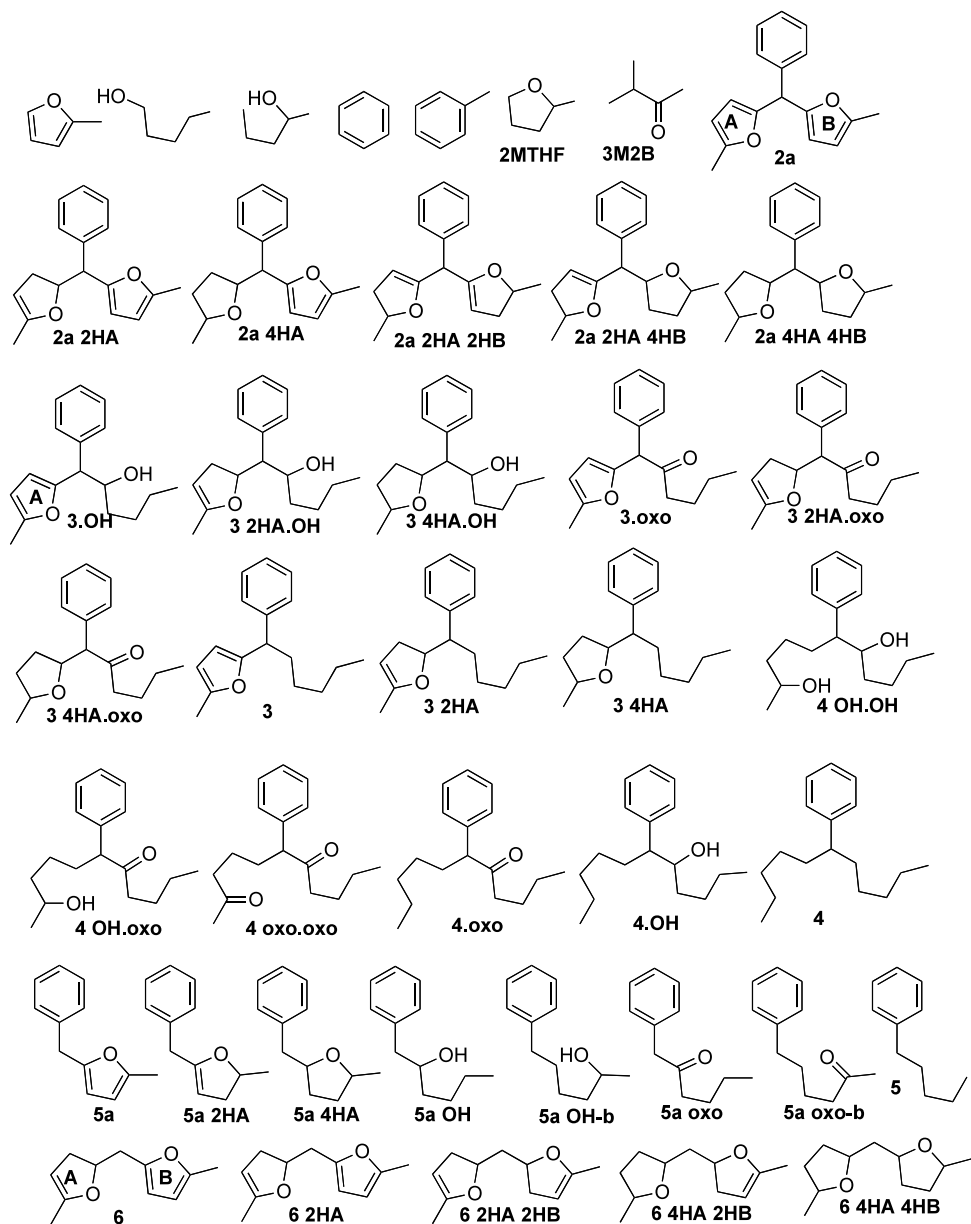


Figura 5.2. Colección de productos obtenidos a partir del derivado de heteroarilmetano **2a** en presencia de Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) en diferentes condiciones de reacción.

Es necesario indicar que la identificación de todos estos compuestos ha sido llevada a cabo a partir de las fragmentaciones de los productos obtenidos en los correspondientes espectros de masas (obtenidos por GC-Masas), por lo que la estructura de muchos de los isómeros detectados es tentativa. No obstante sí se ha podido determinar la presencia y/o ausencia de oxígeno en gran parte de estas moléculas.

En este caso tampoco se descarta la formación de gases provenientes de la reacción de descomposición de las cadenas alquílicas, estando previsto llevar a cabo este análisis próximamente. En la figura 5.3 se muestra de forma tentativa la estructura de toda la serie de productos obtenidos en función del tiempo de retención (t_r) en el cromatograma de gases (equipo Varian 3900, inyector split-splitless, detector de ionización de llama y columna capilar de 5 % fenilmetilsilicona de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m. T° máxima 280 $^\circ$ C, rampa de calentamiento 20 $^\circ$ C/min).

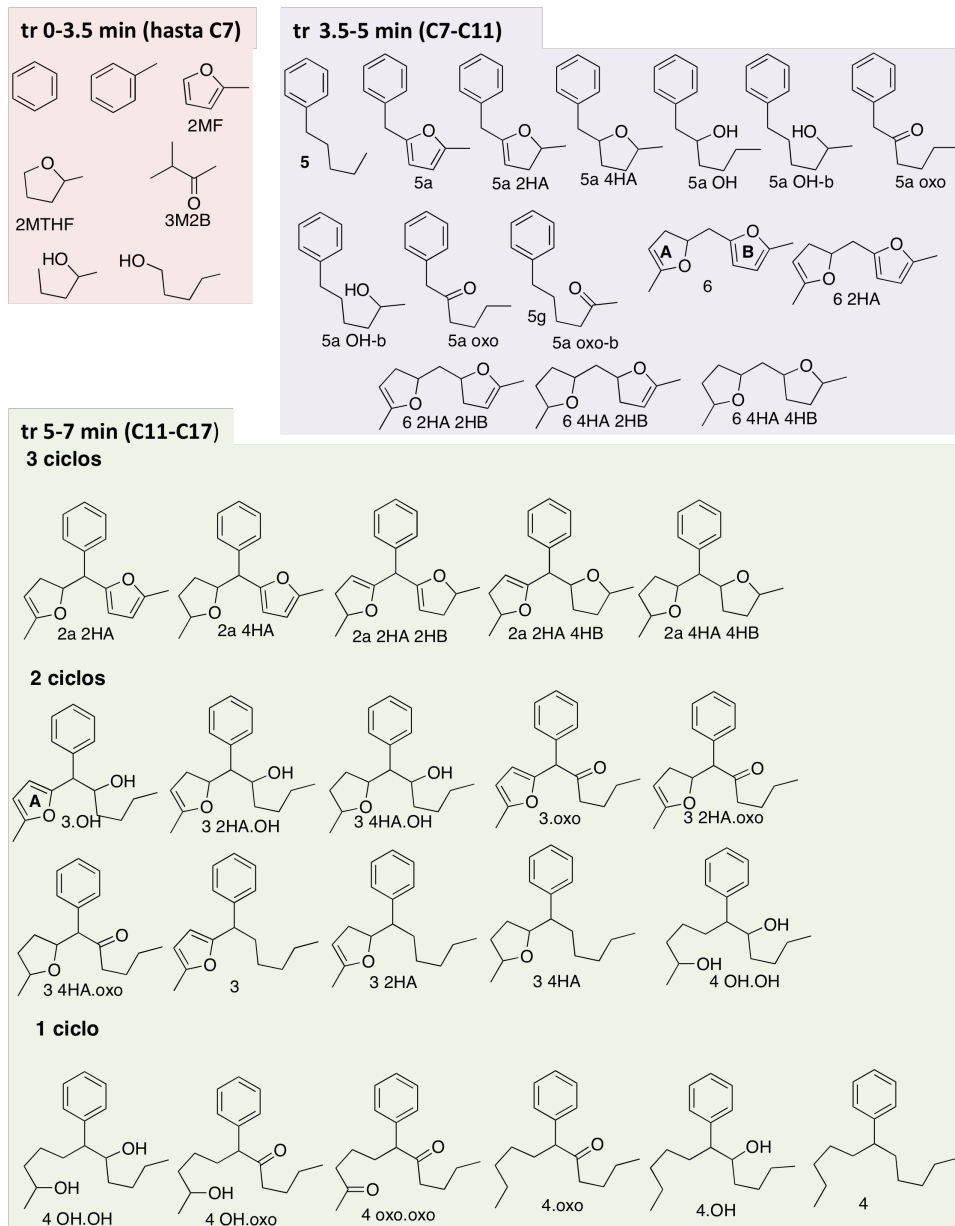


Figura 5.3. Colección de productos obtenidos en la reacción de HDO del compuesto **2a** en función del tiempo de retención (tr) en CG.

Para completar toda esta información, en la tabla 5.2 se muestra la distribución de productos obtenidos bajo diferentes condiciones experimentales de reacción (presión de H₂ y temperatura) según el tiempo de retención (tr) observado en el cromatograma de gases.

Tabla 5.2. Resultados obtenidos en la transformación de **2a** a diferentes temperaturas y presiones de H₂^{a)}.

Entrada	P (bar)	T (°C)	C (%) ^{b)} 2a	Distribución de productos (%) ^{c)}			
				tr= 0-3.5 min	tr=3.5-5 min	tr= 5-7 min	tr= 7-15 min
1 ^{d)}	5	60	80	-	-	100	-
2 ^{d)}	10	60	85	-	-	100	-
3 ^{d)}	10	100	99	-	2	98	-
4 ^{e)}	30	100	99	-	4	96	-
5 ^{e)}	30	150	99	5	33	61	1
6 ^{e)}	30	175	99	8	35	55	2
7 ^{e)}	30	200	99	13	27	57	3

a) Condiciones de reacción: **2a** (5 mmol), dodecano (1 mmol), 8mL disolvente, catalizador (0.2% en peso con respecto a **2a**); b) conversión (%) determinada por GC a partir del compuesto **2a** convertido tras 10h de reacción; c) distribución de productos (%) por CG (Σ áreas cromatográficas en un rango de tiempo/ Σ áreas totales); d) 1mmol de **2a**, 0.25 mmol dodecano, 1ml TFT, catalizador (0.5% mol Pd con respecto a **2a**); e) reacciones llevadas a cabo en Autoclave Engenieers (ver sección experimental).

Tal como se desprende de los resultados presentados en la tabla 5.2, la conversión de producto **2a** no se completó a una temperatura de 60°C en un rango de presiones de H₂ comprendido entre 5-10 bares (entradas 1-2, tabla 5.2), necesitando de temperaturas iguales o superiores a 100°C para obtener conversión completa del derivado de heteroarilmetano **2a** (entradas 3-7, tabla 5.2).

En este caso, el seguimiento de la reacción por CG permitió detectar a tiempos cortos de reacción la formación de compuestos con ambos anillos furánicos parcialmente hidrogenados los cuales se comportaron como productos intermedios transformándose rápidamente en el producto **2a-4HA4HB** con ambos anillos furánicos totalmente hidrogenados. Toda esta serie de compuestos aparecen en la franja de tiempos de retención $t_r=5-7$ min (figura 5.3).

Cuando el compuesto **2a** fue tratado a 100°C con presiones de H₂ comprendidas entre 10-30 bares en presencia del catalizador bifuncional Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) se obtuvo inicialmente y de forma mayoritaria el compuesto **2a-4HA4HB** con ambos anillos furánicos completamente hidrogenados con muy buenos valores catalíticos de conversión y selectividad (entradas 3-4, tabla 5.2 y figura 5.3). Este producto aparece en el rango $t_r=5-7$ min.

El compuesto **2a-4HA4HB** tiene unas características adecuadas para ser utilizado como aditivo o mezcla de combustible. De hecho, en un futuro está previsto llevar a cabo un estudio sobre el empleo del compuesto **2a-4HA4HB** en este tipo de aplicaciones.

Los aditivos de combustible (aditivos de gasolina/diesel) son compuestos químicos que se agregan a los combustibles con el fin de lograr una variedad de funciones tales como ayudar a mantener la limpieza de las partes del motor, mejorar la economía de combustible y reducir los gases de efecto invernadero y las emisiones de partículas^{9,35,36}. Son muchas las estructuras estudiadas y empleadas como aditivos de diesel derivadas de la

biomasa; entre ellas destacan los derivados de alcoximetil furfural^{16,17}, derivados del ácido levulínico^{18,37} y γ -valerolactona⁹.

Este primer resultado puso de manifiesto que era posible hidrogenar el O-heterociclo de forma selectiva y en condiciones suaves de temperatura, aunque estas condiciones se revelaron todavía insuficientes para hidrogenar el altamente estable anillo bencénico.

A continuación, para forzar la transformación del compuesto **2a** en una mezcla de alcanos lineares, éste fue sometido a condiciones más duras de reacción (mayores temperaturas y altas presiones).

De esta manera, tomando el derivado **2a** como reactivo de partida se ensayaron distintas condiciones de reacción para que la reacción de hidrodesoxigenación tuviera lugar a continuación de forma efectiva fijando la presión del sistema ($P_{H_2} = 30$ bares) y variando la temperatura ($T = 100-200^\circ\text{C}$) (entradas 4-7, tabla 5.2).

Una vez terminada esta serie de experimentos los productos de reacción se analizaron por CG, de manera que estos fueron agrupados según su tiempo de retención (t_r) en cromatografía de gases tal como se ha indicado previamente. De acuerdo con esto se obtuvieron los siguientes grupos de productos:

1) **$t_r=0-3.5$ min:** son compuestos que aparecen en la primera parte del cromatograma y se corresponden con estructuras de 5-7 átomos de carbono asignables al tolueno, 2-metilfurano, 2 metilciclopentano y metilisobutilcetona (entre otros). Supuestamente, todos ellos son fragmentos provenientes de la degradación de la molécula de partida **2a** a

través de reacciones de apertura y posterior eliminación de fragmentos alquílicos (figura 5.3, tabla 5.2).

2) **tr=3.5-5 min**: los compuestos que aparecen a estos tiempos de retención contienen entre 7-12 átomos de carbono y tienen unos pesos moleculares en torno a 150 g/mol. Se corresponden con productos derivados de la pérdida de anillos furánicos o el anillo bencénico, con diferentes grados de hidrogenación (figura 5.3, tabla 5.2).

3) **tr=5-7 min**: compuestos que contienen 17 átomos de carbono, como el reactivo de partida **2a**. Estas estructuras provienen principalmente de reacciones de apertura del anillo furánico con distinto grado de transformación. En este grupo está presente el compuesto **2a-4HA4HB** (figura 5.3).

4) **tr=7-15 min**: los compuestos que aparecen en esta franja son claramente minoritarios y no se pudieron identificar con exactitud, si bien se pudo comprobar por el estudio de sus masas que correspondían a compuestos más pesados que el propio compuesto **2a** totalmente hidrogenado. Esto sugiere la formación de productos procedentes de reacciones de polimerización o incluso de reacciones secundarias del propio compuesto **2a** y derivados en estas condiciones de temperatura y presión más elevadas.

No obstante, en estas condiciones de alta presión de H₂ (P=30 bares), un aumento de temperatura hasta 200°C todavía fue insuficiente para que el altamente estable anillo bencénico experimentara una reacción de hidrogenación (entrada 7, tabla 5.2).

La siguiente figura muestra también de forma gráfica cómo varió la distribución de productos con el tiempo con presiones elevadas ($P=30$ bares) y a distintas temperaturas en un rango comprendido entre 100°C - 200°C .

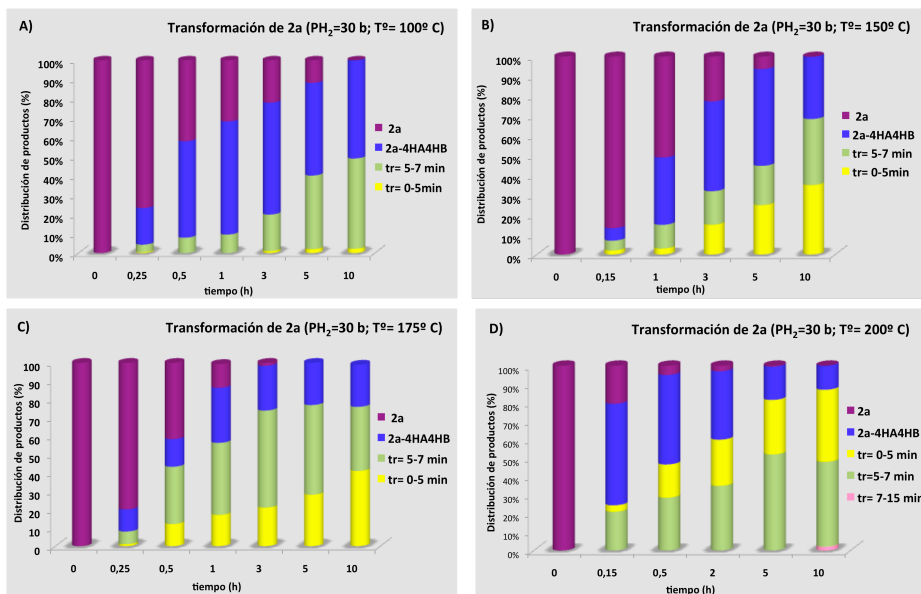


Figura 5.4. Distribución de productos en la transformación de **2a** a una presión de H_2 de 30 bares y diferentes temperaturas: A) 100°C , B) 150°C , C) 175°C y D) 200°C .

La figura 5.4 reproduce los resultados mencionados anteriormente en la tabla 5.2, de manera que a temperaturas bajas e intermedias (100 - 150°C) y una presión de 30 bares de H_2 se observó la formación del derivado completamente hidrogenado en los anillos furánicos **2a-4HA4HB**, el cual compitió con el producto de partida **2a** por los centros activos del catalizador para ser transformado a través de reacciones de apertura del anillo furánico ($\text{tr}=5$ - 7 min).

Realmente, en esta franja de tiempos de retención ($t_r=5-7\text{min}$) aparece un *pull* complejo de moléculas donde se incluyen derivados de apertura y desoxigenación de los anillos heteroaromáticos, derivados de la molécula **2a** parcialmente hidrogenada y el propio compuesto **2a-4HA4HB** (figura 5.4).

Cuando en estas condiciones de presión ($P_{H_2}=30\text{ bar}$), la temperatura se elevó a $175-200^\circ\text{C}$ la conversión se completó rápidamente (5h), observándose un aumento en la proporción de productos parcialmente hidrogenados así como de productos provenientes de apertura de anillo furánico ($t_r=5-7\text{min}$), con respecto al caso anterior (figura 5.4). En estas condiciones, la proporción de fragmentos alquílicos de hasta 12 átomos de carbono ($t_r=0-5\text{min}$) provenientes de la transformación de moléculas de 17 átomos ($t_r=5-7\text{min}$) se incrementó de manera apreciable incluso a tiempos cortos de reacción (figura 5.4, C-D).

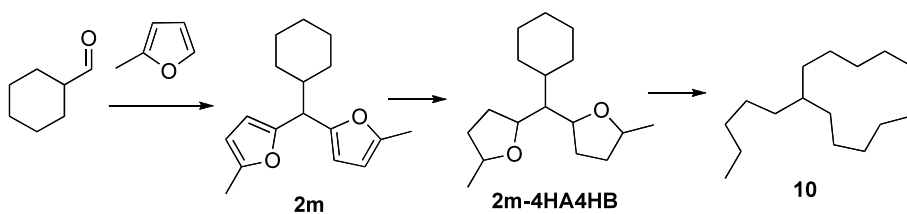
Es importante indicar que este tipo de productos de menor peso molecular ($t_r=0-5\text{min}$) conteniendo entre 10-12 átomos de carbono tienen un potencial interés como combustibles en el rango del keroseno (líquido inflamable y transparente constituido por una mezcla de hidrocarburos de entre 6 y 16 átomos de carbono por molécula, con una densidad de $0.78-0.81\text{ g/cm}^3$)^{21,32}.

Como plan de futuro trabajo, se ha previsto continuar con la transformación de los derivados de heteroarilmetano obtenidos en un proceso one-pot tal como se ha comentado previamente, hasta conseguir una completa desoxigenación de las cadenas alquílicas empleando estas

dos fracciones como combustible y catalizadores bifuncionales de Pd (esquema 5.1).

5.2.3 Transformación del derivado de heteroarilmetano **2m** con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂ (12%W)

A continuación se decidió utilizar el ciclohexanal como reactivo de partida para estudiar el comportamiento del anillo cicloalifático en la transformación del compuesto **2m** obtenido a partir de ciclohexanal y 2MF empleando la misma secuencia de reacciones y el mismo catalizador Pd(0.5%)/ZrO_x-WO_x (12%W) (esquema 5.2).



Esquema 5.2. Obtención del derivado de heteroarilmetano **2m** y posterior transformación en presencia del catalizador Pd(0.5%)/ZrO_x-WO_x (12%W).

Al igual que en el caso anterior, el análisis del crudo de reacción del compuesto **2m** a partir de los tiempos de retención de CG y datos de CG-Masas permitió distinguir una serie de grupos de productos cuya estructura se muestra de forma tentativa en la figura 5.5.

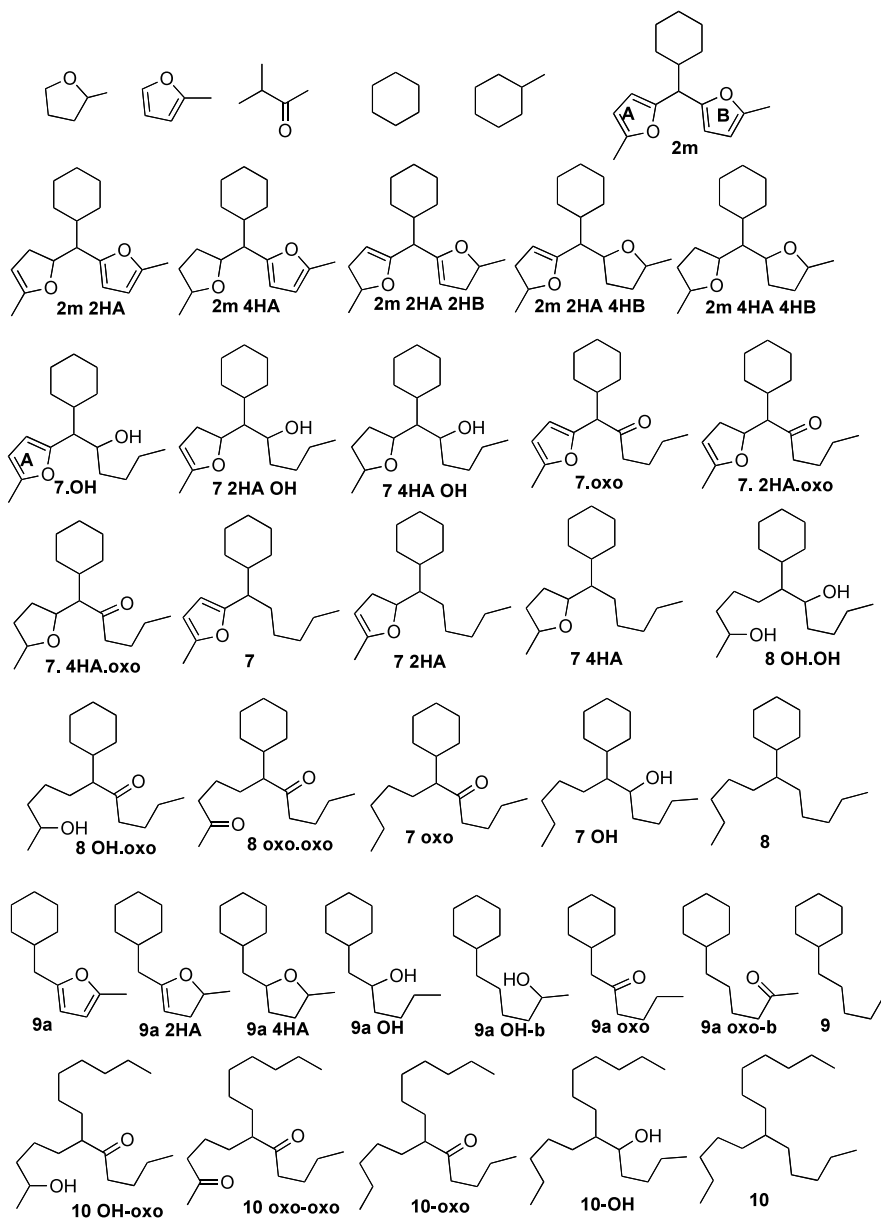


Figura 5.5: Colección de productos obtenidos a partir del compuesto **2m** en presencia de Pd(0.5%)/ZrO_x-WO_x (12%W) en diferentes condiciones de presión y temperatura.

Tal como se deduce a partir de la figura 5.5, y al igual que ocurría con **2a**, los productos derivados de la transformación del compuesto **2m** contienen desde 5 a 17 átomos de carbono, y algunos de ellos poseen uno, dos o incluso ningún átomo de oxígeno.

Al igual que ocurría en la transformación del compuesto **2a**, tampoco se pudo descartar la formación de gases provenientes de la degradación de las cadenas alquílicas. De hecho, esta posibilidad deberá ser analizada y confirmada en estudios posteriores.

La siguiente figura muestra la distribución de productos obtenida en función del tiempo de retención (t_r) en el cromatograma de gases.

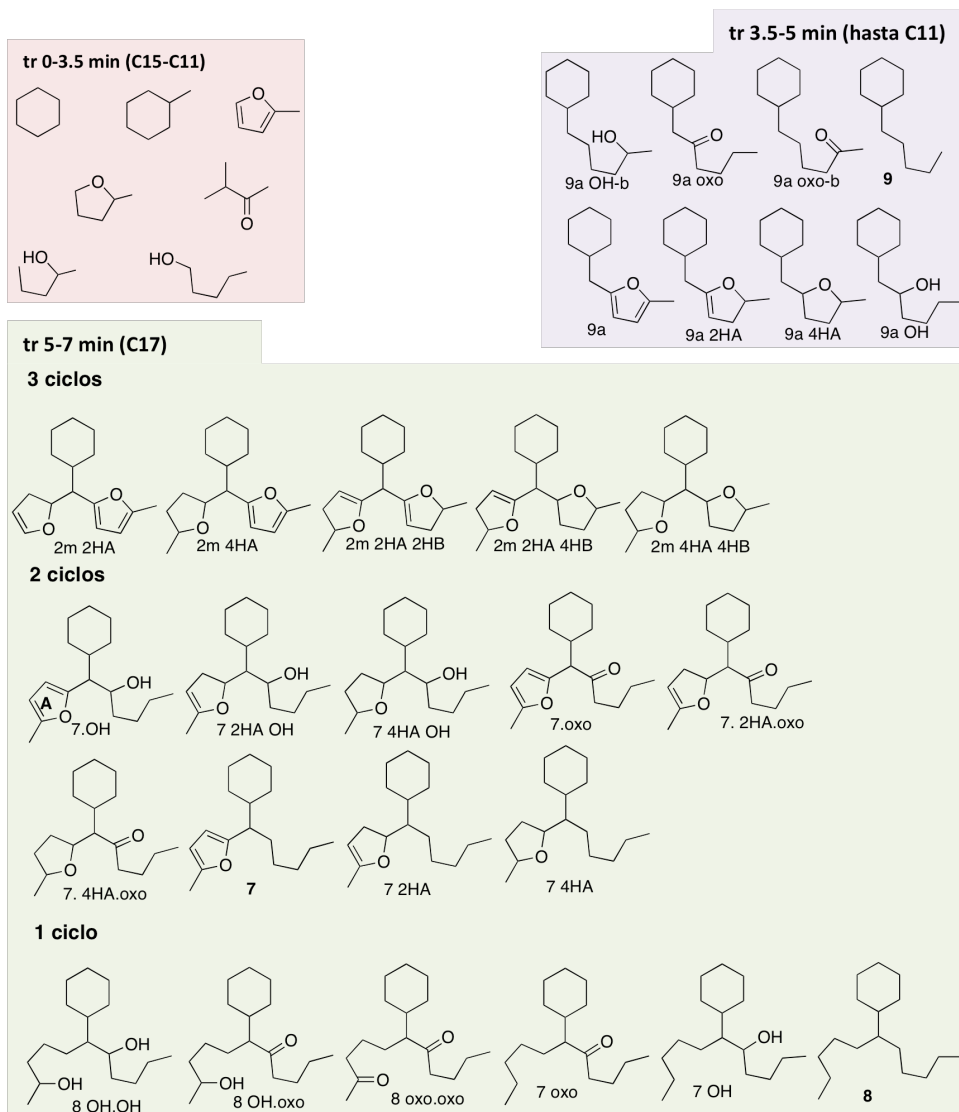


Figura 5.6. Conjunto de estructuras químicas de productos detectados en la transformación del compuesto **2m** clasificados en función de los tiempos de retención en CG.

Como en el caso anterior, se estudió también la influencia de la presión y la temperatura siguiendo la misma metodología de trabajo que en el caso anterior, fijando uno de estos dos parámetros y variando el segundo dentro de un rango de valores. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.3 y figura 5.6:

Tabla 5.3. Transformación del compuesto **2m** con el catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) en distintas condiciones de presión de hidrógeno y temperatura. ^{a)}

Entrada	P H ₂ (bar)	T ^a (°C)	C(%) ^{b)}	Distribución de productos (%) ^{c)}			
				tr=0- 3.5 min	tr=3.5-5 min	tr=5-7 min	tr=7-15 min
1		100	99	-	-	99	-
2	10 ^{d)}	150	99	10	5	83	2
3		200	99	15	13	60	12
4		100	99	3	7	88	2
5	20 ^{d)}	150	99	10	30	50	10
6		200	99	25	15	45	15
7		100	99	6	10	84	-
8	30	150	99	9	24	62	5
9		200	99	8	34	50	8

a) Condiciones de reacción: **2m** (5 mmol), dodecano (1 mmol), 8mL disolvente, catalizador (0.2% en peso con respecto a **2m**). b) conversión (%), determinada por GC a partir de los mmol **2m** convertidos tras 10h de reacción; c) distribución de productos (%), área de los productos obtenida como Σ áreas cromatográficas en un rango de tiempo/ Σ áreas totales. d) 1mmol de **2m**, 0.25 mmol dodecano, 1ml TFT, catalizador (0.5% mol Pd con respecto a **2m**).

La serie de productos resultantes se describe a continuación en base a los tiempos de retención detectados en el cromatograma de gases:

1) **tr=0-3.5 min**: al igual que en el apartado anterior, son compuestos que aparecen en la primera parte del cromatograma y se corresponden con estructuras de 5-6 átomos (ciclohexano, 2-metilfurano, 2-metilciclohexano, metilisobutilcetona, etc...). Estos fragmentos alquílicos derivan probablemente de la transformación de la molécula **2m** a través de una secuencia de reacciones de hidrogenación, apertura de anillo, desoxigenación y posterior eliminación de cadenas alquílicas o ciclos (figura 5.6, tabla 5.3).

2) **tr=3.5-5 min**: los compuestos que aparecen con estos tiempos de retención contienen entre 5-12 átomos de carbono y se corresponden con productos derivados de la pérdida de un anillo furánico con diferentes grados de hidrogenación y/o desoxigenación (figura 5.6).

3) **tr=5-7 min**: son compuestos que mantienen la integridad de la estructura carbonada (17 átomos de carbono) y provienen principalmente de reacciones de apertura del anillo furánico con distinto grado de transformación. Es interesante indicar que en este caso también se detectó la formación del producto derivado de apertura de anillo cicloalifático por CG-MS. En este grupo se encuentra el compuesto **2m-4HA4HB**.

4) **tr=7-15 min**: al igual que en el caso del compuesto **2a**, los productos que aparecen en esta franja de tr son minoritarios. Dado su elevado peso molecular, se presupone que proceden de la formación de productos más pesados, procedentes de reacciones de polimerización o reacciones secundarias a partir del compuesto **2m** o algún derivado.

La siguiente figura muestra de forma gráfica la distribución de productos obtenida a partir de **2m** en distintas condiciones de presión y temperatura.

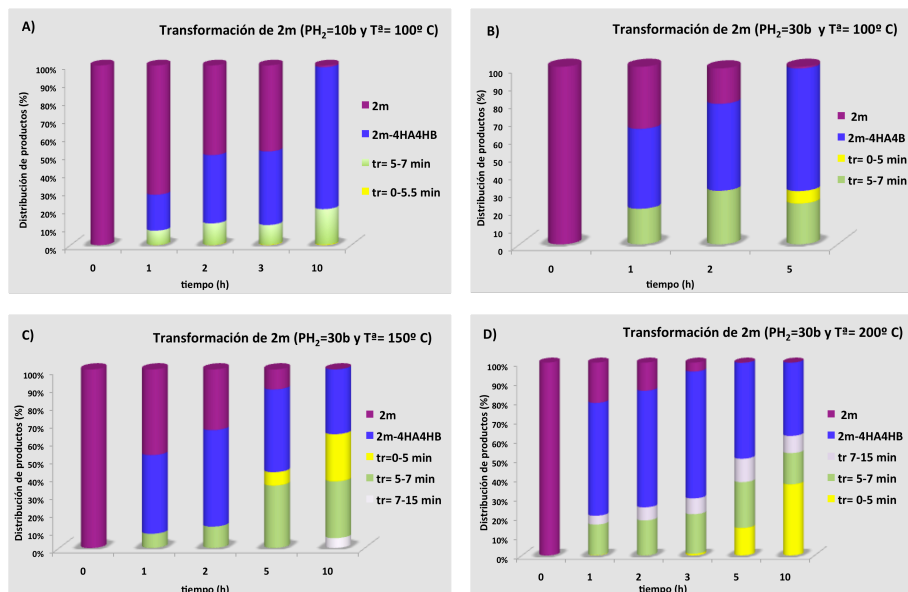


Figura 5.7. Distribución de productos en la reacción de hidrogenación del compuesto tricíclico **2m** con una presión de hidrógeno de 10 bares y A) $100^{\circ}C$, y 30 bares y B) $100^{\circ}C$ y, C) $150^{\circ}C$, D) $200^{\circ}C$ en presencia del catalizador $Pd(0.5\%)/WO_3-ZrO_2(12\%W)$.

Según se desprende de los resultados que se muestran en la figura 5.7 y tabla 5.3, la transformación del compuesto **2m** siguió básicamente la misma pauta de reacciones que el compuesto **2a** cuando se expuso a similares condiciones de presión y temperatura. Es decir, a presiones bajas de H_2 (10 bares) y temperaturas que no superaban los $100^{\circ}C$ se obtenía mayoritariamente el compuesto tricíclico completamente hidrogenado **2m-4HA4HB**.

Manteniendo la presión a 10 bares pero elevando la temperatura a 150°C, se produjo la transformación de **2m-4HA4HB** dando lugar a compuestos derivados de eliminación de un anillo furánico que aparecieron a tiempos de retención más bajos y que mayoritariamente contenían entre 11-12 átomos de carbono ($t_r=3.5-5$ min) y en menor medida productos de tan solo 5-6 átomos de carbono ($t_r=0-3.5$ min) (figura 5.6, tabla 5.3).

A continuación, para concretar la estructura y propiedades de los productos formados y su posible aplicación como combustibles, algunas de estas muestras se analizaron en un equipo de Destilación Simulada de Alta Temperatura (ver sección experimental). Esta técnica está basada en la simulación de una destilación fraccionada de los productos de un crudo de reacción, permitiendo separar los distintos componentes de la mezcla en función del punto de ebullición de cada fracción.

La determinación del perfil de ebullición del crudo de reacción es crítico para obtener la calidad del producto obtenido y para la optimización del proceso. Este análisis se puede hacer bien a través de la destilación física de la muestra en el laboratorio para obtener un punto de ebullición promedio o bien mediante un proceso automático en un equipo de destilación simulada como en este caso se ha empleado.

Esto permitió determinar la distribución de productos dentro de intervalos definidos por puntos de ebullición de los compuestos presentes en el crudo de reacción obtenido a partir de **2m**, permitiendo así definir más el perfil de los productos obtenidos³⁸.

A continuación en la tabla 5.4 se muestran los resultados más importantes obtenidos en este análisis del crudo de reacción obtenido a partir de **2m**,

trabajando a presiones elevadas de H₂ y diferentes temperaturas (100-200°C)

Tabla 5.4. Resultados obtenidos en la transformación de **2m** a diferentes presiones y temperaturas según el equipo de Destilación Simulada^{a)}.

Entrada	P H ₂ (bar)	T ^a (°C)	C(%) ^{b)}	Rangos D.S. (%) ^{c)}
1 ^{d)}	10	100	99	Gasolina-5.3
				Keroseno-3.2
				Diesel-91.2
				Residuo-0.3
2	30	100	99	Gasolina-8.8
				Keroseno-10.4
				Diesel-75.1
				Residuo-5.7
3	30	200	99	Gasolina-23.9
				Keroseno-12.6
				Diesel-61.3
				Residuo-2.2

a) Condiciones de reacción: **2m** (15 mmol), dodecano (2 mmol), catalizador (0.2% en peso con respecto a **2m**). b) Conversión (%) calculada por cromatografía de gases a partir de los mmol de **2m** convertidos. c) D.S puntos de corte: T^a=150-216°C gasolina; T^a=216-359°C keroseno; T^a=359-482°C diesel; T^a=482-1000°C residuo. d) 1mmol de **2m**, 0.25 mmol dodecano, catalizador (0.5% mol Pd con respecto a **2m**).

Según puede deducirse de la tabla 5.4, la destilación simulada de la fase orgánica del compuesto **2m** después de ser tratado a presiones de H₂ comprendidas entre 10-30 bares y diferentes temperaturas (100-200°C) mostró que los productos obtenidos se encontraban de forma mayoritaria en el intervalo del diésel, especialmente cuando la muestra era tratada a 10 bares de hidrogeno y 100°C (entrada 1, tabla 5.4).

Cuando en estas mismas condiciones de temperatura la presión de H₂ aumentaba a 30 bares se producía un aumento significativo de la fracción

de keroseno (10.4%), y un aumento menos acusado de la fracción de gasolina (8.8%) todo ello a expensas de la fracción de diésel, la cual disminuía hasta situarse en un 75.1%. En estas condiciones la fracción de productos más pesados todavía era inferior al 10% (entrada 2, tabla 5.4).

Cuando la temperatura aumentaba a 200°C se producía un aumento claro de la fracción de gasolina (23.9%) a expensas de la fracción de diésel mientras que la fracción de productos menos volátiles continuaba en un rango inferior al 5% (entrada 3, tabla 5.4). Estos resultados están claramente alineados con los obtenidos por el análisis cromatográfico de las muestras, donde se observa que para una misma presión de H₂, la fracción de compuestos con 17 átomos de carbono disminuye a medida que aumenta la temperatura. En cualquier caso, la fracción predominante en estos tratamientos corresponde siempre a productos incluidos en el rango del diésel.

Llegados a este punto, es necesario indicar que el gasóleo derivado del petróleo contiene aproximadamente un 75% de hidrocarburos saturados (parafinas, isoparafinas y cicloparafinas) y un 25% de hidrocarburos aromáticos (naftalenos y alcalobencenos). Por otra parte, la gasolina puede contener casi todos los compuestos hidrocarbonados que sean teóricamente posibles (parafinas, cicloparafinas, ciclobencénicos...) al menos en pequeños porcentajes, aunque la fracción principal va a estar formada por pocos componentes los cuales contendrán muchas ramificaciones con objeto de aumentar el octanaje³⁹⁻⁴².

Por último es necesario remarcar que, además de la composición química, la determinación de una serie de parámetros tales como n° de

cetano/octano; lubricidad, viscosidad; densidad energética, flash point, etc..., es lo que finalmente determinará si un componente o una mezcla de componentes puede tener aplicación real como combustible líquido. Por ello, el ajuste de la composición de la mezcla obtenida deberá complementarse con estudios en paralelo destinados a determinar toda esta serie de parámetros que llevarán a la aplicación o al descarte definitivo de la mezcla como combustible.

5.3. Conclusiones

En el presente capítulo se ha abordado la síntesis de alcanos y/o estructuras precursoras de combustibles. A partir de los compuestos tricíclicos **2a** y **2m** previamente sintetizados y del catalizador basado en un óxido mixto de W y Zr (Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W)) optimizado en el capítulo anterior se ha estudiado la reacción de hidrodeshidrogenación en distintas condiciones de presión y temperatura.

En el caso del compuesto **2a**, no pudo obtenerse un derivado totalmente hidrogenado dado que el benceno permaneció inalterado incluso en las condiciones de mayor temperatura y presión (30 bar de H₂ y 200°C). Sin embargo, las conversiones del reactivo de partida fueron completas en todos los casos y la selectividad fue total hacia compuestos con 1 y hasta 4 hidrogenaciones.

Hay que destacar que, a medida que aumentó la temperatura de la reacción, aumentó paralelamente la proporción de moléculas de 7 a 12 carbonos, provenientes de la pérdida de uno de los anillos furánicos y que, atendiendo al número de carbonos, pertenecen al *pull* de moléculas de keroseno.

Por otra parte, la conversión del compuesto **2m** fue completa en todos los casos siendo la selectividad hacia el compuesto tricíclico hidrogenado **2m-4HA4HB** también muy elevada.

Realmente ambos compuestos **2a** y **2m** siguieron la misma pauta a la hora de ser transformados en condiciones similares de presión y temperatura. Tanto **2a** como el compuesto **2m**, experimentaron reacciones de hidrogenación de los anillos heteroaromáticos, desoxigenaciones y reacciones de apertura de anillos con eliminación de fragmentos correspondientes a la escisión de uno o dos ciclos.

Aunque en ninguno de los dos casos se han obtenido alcanos lineales completamente desoxigenados de 17 carbonos, si se ha logrado la obtención de compuestos tricíclicos hidrogenados con dos oxígenos que podrían utilizarse como aditivos y en mezclas de combustibles. Además, después de una conveniente transformación, estas moléculas podrían incluirse en el rango de diésel. Ambos extremos deberán ser comprobados en estudios posteriores.

5.4. Sección experimental.

5.4.1 Materiales y reactivos.

Todos los reactivos y disolventes utilizados, benzaldehído, alcohol bencílico, 5-HMF, piperonal, 2-metilfurano, dodecano, n-undecano y disolventes (trifluorotolueno, acetato de etilo, hexano y disolventes deuterados) fueron proporcionados por Sigma-Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación adicional.

5.4.2 Síntesis de catalizadores.

El método de síntesis del catalizador empleado en el desarrollo de este capítulo está descrito en el capítulo anterior (Capítulo 4, sección experimental).

5.4.3 Sección experimental

5.4.3.1 Reacción de hidroxialquilación de 2MF con aldehídos en presencia del catalizador bifuncional Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂

La reacción se llevó a cabo en un microrreactor en batch de 5mL. La mezcla de disolvente (trifluorotolueno, 1mL), aldehído (1mmol, que corresponde a 106.13mg benzaldehído, 126.11mg 5-HMF, 150.13mg piperonal y 112.17mg ciclohexanal), 2-metilfurano (2.5mmol, 215mg), catalizador (1% mol Pd) y n-undecano como patrón interno (0.25 mmol) se agitó a una temperatura de 60°C. La evolución de la reacción se analizó tomando muestras de forma periódica y analizándolas en un cromatógrafo de gases con un detector de ionización en llama y una columna capilar (HP5, 30m, 0.25nm). Una vez finalizada la reacción se retiró el catalizador y el exceso de disolvente.

El sólido obtenido en cada caso se purificó por columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de disolventes (hexano, acetato de etilo, acetonitrilo).

5.4.3.2 Transformación de los derivados de heteroarilmetano 2a y 2m en derivados desoxigenados con el catalizador Pd(0.5%)/WO_x-ZrO₂

Los compuestos **2a** y **2m** se testaron en la reacción de hidrodeoxigenación en distintas condiciones de presión y temperatura. Las reacciones a 10 y 20 bares de presión de H₂ se llevaron a cabo en un microreactor en batch

(MRB) mientras que las reacciones a 30 bares de hidrógeno se llevaron a cabo en el autoclave Engenieers.

- Reacción en MRB: se adicionó un 1mmol de **2a** (252.12 mg) ó **2m** (258.16 mg) a una mezcla de 1mL TFT, n-dodecano (0.25mmol) y catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) (0.5% mol Pd) manteniendo la mezcla en agitación a distintas temperaturas y presiones. La evolución de la reacción se analizó tomando muestras en tiempos periódicos y analizándolas en un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna capilar (HP5, 30m, 0.25nm). Una vez finalizada la reacción se retiró el catalizador y el exceso de disolvente y se analizaron los productos por CG masas.
- Reacción en autoclave: se adicionaron 5 mmol de **2a** (1261.6 mg) ó **2m** (1290.8 mg) a una mezcla de 8mL TFT, n-dodecano (1 mmol) y catalizador Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%W) (0.2% en peso) manteniendo la mezcla en agitación a distintas temperaturas y 30 bar H₂. La evolución de la reacción se analizó tomando muestras en tiempos periódicos y analizándolas en un cromatógrafo de gases con un detector de ionización en llama y una columna capilar (HP5, 30m, 0.25nm). Una vez finalizada la reacción se retiró el catalizador y el exceso de disolvente y se analizaron los productos por CG masas.

5.4.4 Técnicas de caracterización.

5.4.4.1 Análisis e identificación de los productos de reacción.

Los productos obtenidos de las reacciones de hidrodeseoxigenación de los compuestos **2a** y **2m** se analizaron por la técnica de CG-EM (cromatografía

de gases acoplada a un espectrómetro de masas funcionando como un detector) y se compararon las masas y fragmentaciones con datos espectroscópicos obtenidos a partir de la literatura existente.

Compuesto 2P: FM: $C_{16}H_{16}O_4$ PM:272.3g/mol RMN¹H (300 MHz,CDCl₃): δ = 2.3 (6H, s); 4.4 (2H, m); 5.1 (1H, OH); 5.9 (4H, d), 6.1 (3H, m).RMN¹³C (75 MHz,CDCl₃): δ = 13.5 (2C), 50 (1C); 57 (1C); 105.5 (4C,C2C3 Fur), 107 (2C); 150 (4C, C1C4), 152 (2C). CG (m/z): 43.1, 66.2, 81.1, 97.1, 110.1, 175.2, 191.2, 272.3

Compuesto 2Q: FM: $C_{18}H_{16}O_4$ PM:296.3g/mol RMN¹H (300 MHz,CDCl₃): δ = 2.3 (6H, s); 5.9 (4H, d), 6.0 (1H, m), 6.7 (3H, m, HAr), 6.5 (2H, s) RMN¹³C (75 MHz,MeOH D4): δ = 13.5 (2C), 43.0 (1C), 102 (1C), 105.5 (4C), 112.0 (1C), 122-124 (3C), 149 (2C), 150 (4C). CG (m/z): 43.0, 46.0, 81.1, 94.1, 121.1, 175.2, 296.3

Compuesto 2a-4HA4HB: FM: $C_{17}H_{24}O_2$ PM:260.3g/mol RMN¹H (300 MHz,CDCl₃): 1.2 (6H, m), 1.8 (4H, m), 1.9 (4H, t), 3.4 (1H, m), 3.9 (2H, m), 4.1 (2H, t), 7.3 (5H, M, Ar). RMN¹³C (75 MHz,CDCl₃): 21 (2C), 31 (2C), 34 (2C), 44.5, 74.5 (2C), 76 (2C), 126, 128 (4C), 140 CG (m/z): 86, 183, 259, 260.

Compuesto 2m-4HA4HB: FM: $C_{17}H_{30}O_2$ PM:266.42g/mol RMN¹H (300 MHz,CDCl₃): 1.2 (6H, m), 1.4 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.5 (8H, m) 1.8 (4H, m), 1.9 (4H, t), 2.1 (1H), 3.4 (2H, m), 3.9 (2H, t) RMN¹³C (75 MHz,CDCl₃): 21.1 (2C), 24 (2C), 26-26.5 (3C) 28, 30 (2C),34 (2C), 43, 75.5 (2C), 78 (2C). CG (m/z):86, 172, 265.

5.4.4.2 Destilación simulada

La fase orgánica procedente de las reacciones de hidrodeshidrogenación del compuesto **2m** en distintas condiciones de presión y temperatura se analizó por destilación simulada utilizando el método ASTM D2887 para estudiar la distribución del intervalo de ebullición de diferentes muestras de producto a diferentes temperaturas utilizando un cromatógrafo de gases BRUKER 450. Se utilizó una columna capilar CP SimDis (10 m 0.53 mm de diámetro 2.65 mm) para separar hidrocarburos presentes en diferentes muestras de producto basándose en el orden de su intervalo de ebullición. Para identificar diferentes fracciones de ebullición, se utilizó una curva de calibración que se obtuvo mediante análisis cromatográfico de una mezcla de compuestos conocidos de punto de ebullición. Se utilizó un detector de ionización de iones (FID) para detectar diferentes rangos de ebullición utilizando helio como gas portador a una velocidad de 30 ml/min. El hidrógeno y el aire se mantuvieron a 35 y 400 ml min, respectivamente. La temperatura del detector y la temperatura del horno interno se mantuvieron a 375 y 380°C, respectivamente.

5.5 Referencias bibliográficas

- (1) Alonso, D. M.; Bond, J. Q.; Serrano-Ruiz, J. C.; Dumesic, J. A. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 992.
- (2) Su, F.; Guo, Y. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 2934.
- (3) Rao, G. L. N., Sampath, S., & Rajagopal, K. *International Journal Engineering and Applied Sciences*, **2008**, *4*, 64.
- (4) Hou, S. S., Huang, W. C., Rizal, F. M., & Lin, T. H. *Applied Sciences*, **2016**, *6*, 326.
- (5) Weerachanchai, P., Tangsathitkulchai, C., & Tangsathitkulchai, M. *World Acad Sci Eng Technol*, (**2009**)., *56*, , 387.
- (6) Concawe, P. P. a. H. M. G. *product dossier no. 98/109* **1998**.

- (7) Singh, S. P., & Singh, D. *Renewable and sustainable energy reviews*, **2010**, *14*, 200.
- (8) Ramadhas, A. S., Jayaraj, S., & Muraleedharan, C. *Renewable energy*, **2004**, 727.
- (9) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 516.
- (10) Garcia, C. M.; Teixeira, S.; Marciniuk, L. c. L.; Schuchardt, U. *Bioresource Technology* **2008**, *99*, 6608.
- (11) Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 4044.
- (12) Sousa, L. A.; Zotin, J. L.; Teixeira da Silva, V. *Applied Catalysis A: General* **2012**, *449*, 105.
- (13) Wang, H.; Yan, S.; Salley, S. O.; Simon Ng, K. Y. *Fuel* **2013**, *111*, 81.
- (14) Agarwal, A. K., & Das, L. M. *Transactions-American Society Of Mechanical Engineers Journal Of Engineering For Gas Turbines And Power*, **2001**, *123*, 440.
- (15) Zhou, C.-H.; Xia, X.; Lin, C.-X.; Tong, D.-S.; Beltramini, J. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 5588.
- (16) Alipour, S.; Omidvarborna, H.; Kim, D.-S. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2017**, *71*, 908.
- (17) Mascal, M.; Nikitin, E. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 7924.
- (18) Hayes, D. J. *Catalysis Today* **2009**, *145*, 138.
- (19) Christensen, E., Williams, A., Paul, S., Burton, S., & McCormick, R. L. *Energy & Fuels*, (**2011**), *25*, 5422.
- (20) Gravba, N. S.; Pais, L. S.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2010**, *49*, 6763.
- (21) Corma, A.; de la Torre, O.; Renz, M.; Villandier, N. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2375.
- (22) Han, J.; Sen, S. M.; Alonso, D. M.; Dumesic, J. A.; Maravelias, C. T. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 653.
- (23) Li, G.; Li, N.; Yang, J.; Li, L.; Wang, A.; Wang, X.; Cong, Y.; Zhang, T. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 594.
- (24) Alcantara, R., Amores, J., Canoira, L. T., Fidalgo, E., Franco, M. J., & Navarro, A. *Biomass and bioenergy*, **2000**, *18*, 515.
- (25) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem Rev* **2007**, *107*, 2411.
- (26) Corma, A.; Renz, M.; Schaverien, C. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 739.

- (27) Na, K.; Okuhara, T.; Misono, M. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1995**, *91*, 367.
- (28) Neves, P. c.; Russo, P. c. A.; Fernandes, A.; Antunes, M. M.; Farinha, J. o.; Pillinger, M.; Ribeiro, M. F.; Castanheiro, J. E.; Valente, A. A. *Applied Catalysis A: General* **2014**, *487*, 148.
- (29) Chheda, J. N.; Huber, G. W.; Dumesic, J. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 7164.
- (30) Chávez-Sifontes, M., & Domine, M. E. *Avances en ciencias e Ingeniería*, **2013**, *4*.
- (31) Patel, M. A.; Baldanza, M. A. S.; Teixeira da Silva, V.; Bridgwater, A. V. *Applied Catalysis A: General* **2013**, *458*, 48.
- (32) Corma, A.; Oliver-Tomas, B.; Renz, M.; Simakova, I. L. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *388*, 116.
- (33) Pulido, A.; Oliver-Tomas, B.; Renz, M.; Boronat, M.; Corma, A. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 141.
- (34) Tkachenko, O. P.; Kustov, L. M.; Tarasov, A. L.; Klementiev, K. V.; Kumar, N.; Murzin, D. Y. *Applied Catalysis A: General* **2009**, *359*, 144.
- (35) Saidi, M.; Samimi, F.; Karimipourfard, D.; Nimmanwudipong, T.; Gates, B. C.; Rahimpour, M. R. *Energy & Environmental Science* **2014**, *7*, 103.
- (36) Huber, G. W., & Corma, A. *Angewandte Chemie International Edition*, **2007**, *46*, 7184.
- (37) Texaco/NYSERDA/Biofine, e., Ethyl levulinate D-975; Diesel Additive Test Program **2000**
- (38) Arias, K. S.; Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *Energy & Environmental Science* **2015**, *8*, 317.
- (39) Cherubini, F. *Energy Conversion and Management* **2010**, *51*, 1412.
- (40) McKendry, P. *Bioresource Technology* **2002**, *83*, 37.
- (41) Vassilev, S. V.; Baxter, D.; Andersen, L. K.; Vassileva, C. G. *Fuel* **2010**, *89*, 913.
- (42) Bridgwater, A. V. *Chemical Engineering Journal* **2003**, *91*, 87.

Capítulo 6.

Sección experimental

6.1 Técnicas de caracterización

6.1.1. Difracción de Rayos X (DRX)

Esta técnica espectroscópica se utiliza para la identificación cualitativa de las fases cristalinas y para la cuantificación del grado de cristalinidad y del porcentaje de cada fase cristalina de los materiales. La difracción de Rayos X (DRX) se basa en la difracción de la radiación X por parte de los diferentes planos cristalinos característicos de cada fase presente en la muestra. Así, cada plano cristalino, definido por sus correspondientes índices de Miller (hkl), presentará una determinada distancia entre planos y podrá difractar la radiación X incidente siempre que cumpla la Ley de Bragg¹.

$$\sin \theta = \frac{n\lambda}{2d_{hkl}}$$

$\sin \theta$: seno del ángulo incidente de la radiación

λ : longitud de onda de la misma

$2d$: distancia entre planos con índices de Miller (hkl)

Esta técnica se utilizó en la determinación de la estructura cristalina de los catalizadores basados en heteropoliácidos y de los distintos óxidos mixtos WO_x-ZrO_2 y en general para todos los materiales con estructura cristalina (zeolitas, óxidos de zirconio, ceria y alúmina) con el fin de determinar la presencia de fases cristalinas en cada caso. Las medidas de las muestras en polvo se llevaron a cabo en un difractómetro Phillips X'Pert que emplea radiación monocromática y trabaja a temperatura ambiente en el rango de ángulos de $20-80^\circ$ C.

6.1.2 Espectroscopia de Fotoelectrones emitidos por Rayos X (XPS)

Además de la difracción de rayos X, basada en la interacción elástica de los electrones con la muestra, esta radiación electromagnética es la base de otras técnicas de caracterización, como es el caso de la espectroscopia de fotoelectrones transmitidos (X-Ray Photoelectron Spectroscopy XPS). Esta técnica proporciona información cualitativa y cuantitativa de todos los elementos presentes en la muestra (excepto hidrógeno y helio) y del entorno electrónico de cada elemento así como de los estados de oxidación.

Cuando la radiación interacciona con un electrón de un orbital atómico se produce una transferencia de energía del fotón hacia el electrón, ocurriendo posteriormente la emisión del electrón del átomo. Es decir, el fotón transfiere su energía a un electrón de un nivel electrónico interior y a

continuación éste es emitido². Los fotoelectrones desprendidos han de viajar desde la muestra hasta el detector sin colisionar con ninguna partícula de ahí que sea necesario trabajar en condiciones de alto vacío. Cuando un sólido es irradiado por rayos X, también puede ocurrir la emisión de electrones Auger que, al contrario de los fotoelectrones se caracterizan porque su energía es independiente de la energía de irradiación.

Las fuentes de rayos X más utilizadas son las que emplean ánodos de Al o Mg aunque también existen otros ánodos como son Si, Zr, Ag, Ti, Cr. La utilización de un monocromador disminuye la intensidad de rayos X que alcanzan a la muestra.

En este contexto, el análisis composicional se puede hacer con técnicas no destructivas, ahondando hasta un espesor de 5-10 nm en la superficie de la muestra, o bien con técnicas destructivas que permiten determinar la composición desde 30nm en adelante. Para el realizar el análisis no destructivo se puede modificar el ángulo de salida de los electrones o bien utilizar distintas fuentes de rayos X (aluminio, magnesio, plata). Para el destructivo se suele utilizar el bombardeo con iones de argón (argon ion bombardement, AIB) consiguiendo el análisis de los átomos en un espesor de hasta 1 μ m, pudiendo obtener así un perfil de composición muy completo del material.

6.1.3 Espectroscopía de Plasma ICP-AES

Para cuantificar la cantidad de metal presente en los catalizadores preparados o bien en el disolvente de reacción cuando hay sangrado de metal se utilizó la espectroscopía de emisión atómica o plasma de acoplamiento inductivo (ICP-AES) utilizando un espectrómetro Varian 715-ES.

Es un técnica espectrofotométrica de emisión que explota el hecho de que los electrones excitados emiten energía a una determinada longitud de onda al regresar a su estado fundamental, después de ser excitados por un plasma de argon a elevada temperatura.

En esta técnica, la muestra acuosa es nebulizada e ionizada al entrar en contacto con un plasma de Argon donde se alcanzan elevadas temperaturas (6000K-10000K). Cuando los átomos excitados vuelven a su estado fundamental emiten una radiación de longitud de onda característica para cada elemento y cuya intensidad se puede medir y relacionar con la concentración.

Para llevar a cabo las medidas las muestras se disgregaron en una mezcla de HNO₃/HF/HCl en una proporción volumétrica de 1:1:3. La recta de calibrado se adecuó a la concentración prevista del analito y se determinó utilizando disoluciones estandar. El equipo empleado en el desarrollo de la presente tesis es un Varian 715-ES.

6.1.4 Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR)

La Espectroscopía Infrarroja (IR) estudia la interacción entre la materia y la radiación infrarroja en la región del espectro electromagnético que abarca las longitudes de onda entre 0.7 y 1000 μm y proporciona información de los grupos funcionales presentes en la molécula a partir de la frecuencia de vibración (número de onda) propia de cada grupo funcional. La intensidad de las bandas de absorción depende del grupo funcional y es mayor cuanto mayor es la variación del momento dipolar eléctrico del grupo durante la vibración³.

La Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier se diferencia de la Espectroscopía de Infrarrojo convencional en que en lugar de registrar los datos variando la frecuencia de luz infrarroja monocromática, el detector registra simultáneamente todas las frecuencias del espectro IR.

La aplicación de la transformada de Fourier a la señal registrada produce un espectro idéntico al de la espectroscopía infrarroja convencional. Así se consiguen múltiples lecturas de una misma muestra lo que aumenta la sensibilidad del análisis⁴. Esta técnica se utilizó para estudiar la presencia de materia orgánica en el catalizador Nafion antes y después de ser utilizado en reacción. Las muestras se prepararon en forma de pastillas compactando una muestra homogeneizada de KBr con la fracción de catalizador que se va a analizar. Los espectros se registraron en un equipo Nicolet 710.

6.1.5 Espectroscopía Raman

La Espectroscopía Raman se utiliza para estudiar modos de vibración de baja frecuencia como los vibratorios o rotatorios. Se basa en los fenómenos de dispersión inelástica, o dispersión Raman, de la luz monocromática, generalmente de un láser en el rango de la luz visible, el infrarrojo cercano o el rango ultravioleta cercano.

En el presente trabajo, el espectro Raman se adquirió con un espectrómetro Renishaw Raman equipado con un microscopio Leika DM LM y un diodo láser HPNIR de 514 nm como fuente de excitación. La potencia de láser en la muestra fue de 20 mW. Se usó un objetivo 50X con una distancia óptica de 8 mm para focalizar el haz láser no polarizado en un foco de 3-5 μm en la muestra y recoger la luz retrodispersada. La dispersión Raman se recogió en modo de escaneo estático en la región espectral de

100-2500 cm^{-1} con una resolución $> 4 \text{ cm}^{-1}$. Por cada espectro se acumularon 20 escaneos. La disolución de la muestra se colocó dentro de una celda para análisis líquidos adaptada para Raman.

6.1.6 Microscopía Electrónica de Transmisión y Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución (TEM o HR-TEM) y de Barrido (STEM).

La Microscopía Electrónica de Barrido se basa en la interacción de un haz de electrones focalizado a través de un sistema de lentes magnéticas con la superficie de la muestra. La interacción da lugar a distintos fenómenos: producción de electrones Auger, electrones secundarios, electrones retrodispersados, rayos X, etc. Las señales de los electrones secundarios y de los retrodispersados permiten la observación de una imagen directa de la zona enfocada. En el caso de la Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), la imagen final que se observa de la muestra (dispuesta en forma de una capa ultrafina), es debida a los electrones que la atraviesan^{5,6}.

En nuestro caso, el estudio de la dispersión del metal y de la distribución de tamaños y forma de las nanopartículas metálicas presentes en la superficie del catalizador se llevó a cabo mediante Microscopía Electrónica de Transmisión (Transmission Electron Microscopy, TEM) en un microscopio Philips CM 300 FEG system, con un voltaje de operación de 100Kv. En algunos casos, para conocer la estructura del material a nivel atómico, las muestras se midieron en un microscopio de alta resolución (High Resolution TEM, HR-TEM) JEOL-JEM, con voltaje de operación de 200Kv. El análisis cristalográfico de las fases se realizó aplicando la transformada de Fourier en distintas regiones del catalizador seleccionadas a partir de la imagen de HR-TEM.

También se utilizó el modo de haz de barrido (STEM, Scanning TEM). Al igual que en la microscopía de barrido (scanning electron microscope, SEM), el haz de electrones recorre la superficie de la muestra, sin embargo en el modo STEM se detectan los electrones transmitidos en lugar de los electrones secundarios o los retrodispersados, responsables de la imagen obtenida en microscopía SEM.

El análisis de muestras se realizó con detectores de Campo Claro (BF-STEM, Bright Field), midiendo los electrones que atraviesan la muestra sin desviarse, y de Campo Oscuro (DF-STEM, Dark Field), con los electrones dispersados al atravesarla. El Campo Oscuro es especialmente útil para detectar defectos en estructuras cristalinas o bien para identificarlas sobre un material amorfo mientras que en las imágenes de Campo Claro se obtiene fundamentalmente información de la estructura interna de la muestra. En algunos casos se utilizó también un detector para los electrones dispersados de ángulo grande (High-Angle Annular Dark-Field, HAADF-STEM)), es decir, para los electrones dispersados que más se alejan del haz transmitido^{6,7}.

Además se utilizó la técnica de microanálisis por dispersión de energías de rayos X (EDXS, Energy Dispersive X-ray Spectroscopy) que permite conocer la composición elemental de una muestra a nivel micro y nanométrico. Para ello, un detector de Rayos X analiza la radiación emitida por la muestra tras ser bombardeada por el haz de electrones en un punto determinado o bien en toda un área seleccionada, generando así un mapeado de los elementos que componen la muestra.

La adquisición imágenes tanto en modo HR-TEM como en modo STEM se llevó a cabo con el programa Oxford Inca Energy 200 y el tratamiento de las

imágenes adquiridas con el software ImajeJ. En cuanto a la preparación de las muestras, en todos los casos se suspendieron en metanol y se disgregaron con ultrasonidos. Una vez preparadas se depositaron en rejillas de cobre cubiertas con un film de carbono.

6.1.7 Técnicas de adsorción y análisis textural

Para estudiar el área superficial de los sólidos preparados así como el volumen y el diámetro de sus poros se emplearon técnicas de adsorción/desorción de nitrógeno a -196°C en un equipo Micrometrics ASAP 2000. Las muestras de alrededor de 200 mg con un tamaño de partícula de 0.1-0.4mm, se trataron a 400°C y vacío durante 12 horas antes de las medidas de adsorción.

La superficie específica se calculó utilizando el modelo BET propuesto por Brunauer, Emmet y Teller en el que se presupone por un lado que la superficie del adsorbente es uniforme y no porosa y por otro que las moléculas del gas se adsorben sobre capas sucesivas, sin considerar las interacciones laterales entre las moléculas del adsorbato⁸. Estas condiciones no se cumplen en todos los materiales, no obstante este método se emplea de forma rutinaria para conocer y comparar las áreas de distintos materiales. Según la clasificación realizada por Brunauer existen cuatro isotermas que agrupan a los materiales no porosos, macroporosos y mesoporosos. Para materiales microporosos la ecuación de BET no es válida, no obstante, cuando se aplica sobre ellos este método, presentan una isoterma del tipo I denominada Langmuir. El área calculada para estos materiales mediante esta isoterma es válida y puede ser utilizada para la comparación entre distintos materiales.

Para el cálculo del microporo se utilizó el gráfico t-plot empleando la isoterma de Harkins Jura⁹, calculada representando el espesor estadístico del adsorbato frente la cantidad de nitrógeno adsorbida. El diámetro medio de poro y la distribución de dichos diámetros de poro se determinaron según el modelo de Barrett-Joyner- Halenda¹⁰ aplicado sobre la rama de adsorción de la isoterma.

6.1.8 Análisis Elemental (AE)

El análisis elemental permite la determinación del contenido orgánico de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre. En nuestro caso, el análisis elemental se llevó a cabo en un analizador elemental Fisons EA1108 donde tiene lugar la combustión de la muestra en presencia de oxígeno a 1020°C, utilizando helio como gas portador y sulfanilamida como patrón de referencia. Esta técnica, combinada con la espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear se empleó para confirmar la estructura de algunos productos finales de reacción.

6.1.9 Análisis termogravimétrico dinámico (TG)

Esta técnica analítica permite conocer la ganancia o pérdida de peso de una muestra al aumentar la temperatura con una atmósfera y una rampa de calentamiento controlada. Esta variación de la masa en función de la temperatura proporciona información sobre la composición inicial de la muestra así como sobre su estabilidad térmica. Los análisis se llevaron a cabo en una termobalanza TGA/SDTA851e de la casa Mettler Toledo empleando una atmósfera de nitrógeno y una temperatura máxima de 800°C. La cantidad de muestra analizada es de 20 mg.

El análisis termogravimétrico se empleó para determinar la estabilidad térmica de los catalizadores Pd(0.5%)/APT(15%)ZrO₂ y Nafion SAC13 y para

conocer la cantidad de materia orgánica que queda retenida en estos catalizador tras el tratamiento de regeneración para su reuso.

6.2 Técnicas de separación y cuantificación de productos

6.2.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 600 MHz. Esta técnica se basa en que ciertos núcleos atómicos, al ser expuestos a un campo magnético de cierta intensidad, sufren un desdoblamiento de sus niveles energéticos¹¹. Para determinar la estructura de los intermedios y productos de reacción formados se utilizó, entre otras técnicas espectroscópicas, la resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional de líquidos utilizando para el análisis los núcleos de H^1 y C^{13} . Además, también se determinó en algunos casos el tipo de multiplicidad de los carbonos mediante un análisis DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Para ello se utilizaron pulsos de electromagnéticos en un ángulo de medida de $135^\circ C$ lo que permite discriminar entre carbonos primarios y terciarios que aparecerán como señales positivas y carbonos secundarios, con señal negativa. Dichos espectros se registraron en un aparato Bruker Avance 300 empleando cloroformo, acetona, acetonitrilo y metanol deuterados como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. La frecuencia de resonancia del campo magnético utilizado fue de 300.13MHz para el protón H^1 y 74.5MHz para el carbono C^{13} .

6.2.2 Cromatografía en columna

Las separaciones de productos por cromatografía en columna se realizaron con gel de sílice 60 Merck. Para las cromatografías en placa fina se emplearon cromatofolios de gel de sílice de 60 Merck con un espesor de 0.2 mm. Para la separación y el aislamiento de cantidades comprendidas entre 100 y 200 nm se utilizó la cromatografía en placa preparativa, llevada a cabo en placas de gel de sílice de 1-2 mm de espesor sobre un soporte de vidrio. En ambos casos las placas se revelaron con luz ultravioleta.

6.2.3 Cromatografía de gases (CG)

En esta técnica analítica, una fase móvil gaseosa (H_2 , N_2 ...) arrastra el analito (previamente vaporizado), a través de la columna (fase estacionaria), que es generalmente un polímero soportado. En función del peso molecular y de la polaridad, los componentes de la muestra interaccionan de manera diferente con la fase estacionaria, de forma que cada componente eluye en un determinado tiempo (tiempo de retención). La comparación de dichos tiempos de retención con los presentados por patrones comerciales aislados permite la identificación de los diferentes compuestos.

Además mediante la aplicación de factores de respuesta se ha podido relacionar el área de cada pico del cromatograma con la cantidad del compuesto en cuestión por comparación con la que presenta un patrón interno presente en la reacción (ver cálculo en apartado 6.3). De este modo, además del análisis cualitativo de las muestras se han podido obtener datos cuantitativos.

La cuantificación por cromatografía de gases (Gas chromatography, CG) se llevó a cabo en un instrumento Varian 3900 equipado con un inyector split-

splitless (volumen de inyección:10 μ L), columna Varian VF-5 de 30 metros (metil- silicona) y detector de ionización de llama (FID).

6.2.4 Cromatografía de gases-masas (CG-MS)

Una de las técnicas más utilizadas para la determinación de estructuras orgánicas, además de la resonancia magnética nuclear, la espectroscopía de infrarrojo y el análisis elemental, es la espectrometría de masas. Esta técnica, en la que se separan los núcleos atómicos en función de su relación carga-masa, es una de las técnicas que se ha utilizado de manera rutinaria y sistemática para caracterizar intermedios y productos de reacción.

La sustitución del detector FID por un espectrómetro de masas permite obtener el patrón de fragmentación de cada componente del analito, pudiendo ser comparado con los presentes en la bibliografía del equipo, facilitando así la identificación de los compuestos.

En nuestro caso, el detector de masas se encuentra acoplado a un cromatógrafo de gases (Gas chromatography–Mass Spectrometry, GC-MS), concretamente un espectrómetro de Agilent Technologies 6890N acoplado a un detector de masas de Agilent Technologies 5973N.

6.2.5 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución o High Performance Liquid Chromatography (HPLC) es un tipo de cromatografía en columna en la que el analito atraviesa la columna cromatográfica o fase estacionaria solubilizado en la fase móvil, mediante un bombeo a alta presión a través de la columna. El tiempo de retención de los analitos varía en función de de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria, de la naturaleza

del compuesto y de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil.

La cromatografía de fase normal separa los compuestos sobre la base de su polaridad, utilizando una fase estacionaria polar y una fase móvil apolar y es especialmente útil cuando el analito tiene una naturaleza polar. La fuerza de adsorción del analito a la fase estacionaria aumenta a medida que aumenta la polaridad del compuesto y la interacción entre el compuesto polar y la fase estacionaria polar aumenta el tiempo de retención. La cromatografía de fase inversa utiliza una fase estacionaria apolar y una fase móvil de polaridad moderada. En este caso el tiempo de retención es mayor para las moléculas de naturaleza apolar, mientras que las moléculas de carácter polar eluyen más rápido.

En algunos casos (como en los productos de la reacción de análogos pirimidínicos) se llevó a cabo la separación de productos por cromatografía líquida de alta resolución (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) utilizando un equipo Varian 9065 equipado con una columna Mediterránea C18 (5 μm , 25 cm \times 0.46 cm).

6.2.6 Destilación Simulada

La fase orgánica procedente de las reacciones de hidroxigenación del compuesto **2m** (capítulo 5) se analizó por destilación simulada utilizando el método ASTM D2887 para estudiar la distribución del intervalo de puntos de ebullición de diferentes muestras de producto a diferentes temperaturas utilizando un cromatógrafo de gases BRUKER 450. Se utilizó una columna capilar CP SimDis (10 m 0.53 mm de diámetro 2.65 mm) para separar hidrocarburos presentes en diferentes muestras de producto basándose en el

orden de su intervalo de ebullición. Para identificar diferentes fracciones de ebullición, se utilizó una curva de calibración que se obtuvo mediante análisis cromatográfico de una mezcla de compuestos de punto de ebullición conocido. Se utilizó un detector de ionización de llama (FID) para estimar diferentes rangos de ebullición utilizando helio como gas portador a una velocidad de 30 ml/min. El hidrógeno y el aire se mantuvieron a 35 y 400 ml/min, respectivamente. La temperatura del detector y la temperatura del horno interno se mantuvieron a 375 y 380°C, respectivamente.

6.3 Cálculos generales

En cromatografía de gases (CG), se calcularon los factores de respuesta de reactivos y productos para poder determinar la cantidad exacta de cada uno de ellos a partir del área obtenida por CG y utilizando un patrón externo. En el caso de los productos no comerciales, éstos fueron aislados e identificados previamente para luego utilizarlos como patrón.

$$FR = \frac{mg.compuesto_x / mg.patrn}{\text{área.compuesto}_x / \text{area.patrn}}$$

Con el factor de respuesta y las áreas cromatográficas de cada compuesto se pudo determinar la cantidad del mismo en la mezcla de reacción:

$$Concentraci3n.x = \frac{A_x \cdot C_{patrn}}{A_{patrn} \cdot FR_x}$$

donde:

- A_x = área cromatográfica del componente x
- C_{patrn} = concentración del patrón interno

- $A_{\text{patrón}}$ = área cromatográfica del patrón interno
- FR_x = factor de respuesta relativo del componente x

Conocidos los moles de sustrato antes y después de la reacción, se puede determinar la conversión del sustrato de partida:

$$\text{Conversión } x(\%) = \frac{\text{mmol } x \text{ convertidos}}{\text{mmol } x \text{ iniciales}} \times 100$$

Por otro lado, la selectividad a los productos de reacción se define como:

$$\text{Selectividad } y(\%) = \frac{\text{mmol producto } y}{\text{mmol convertido } x} \times 100$$

El rendimiento a los productos de reacción viene dado por la siguiente expresión:

$$\text{Rendimiento } x(\%) = \frac{\text{mmol producto } x}{\text{mmol iniciales reactivo } y} \times 100$$

Para determinar la actividad de un centro metálico a un determinado tiempo de reacción se utilizó el parámetro TON (Turn Over Number) definido por la siguiente expresión:

$$TON = \frac{\text{mmol convertidos}}{\text{mmol catalizador}}$$

Mientras que para estudiar la frecuencia de repetición se calculó el TOF (Turn over Frequency)

$$TOF = \frac{TON}{\text{tiempo}(h)}$$

Finalmente, para el cálculo de la densidad de tungsteno del catalizador Pd(0.5%)-WO_x-ZrO₂ se tuvo en cuenta el área BET del catalizador y el contenido nominal de tungsteno en peso^{12,13}.

$$\text{Densidad W} = \frac{\text{átomos W}}{\text{área BET (nm)}}$$

6.4 Referencias bibliográficas

- (1) Bragg, W. H. B., W. L. *Proceedings of the Royal Society of London Series a-Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* **1913**, 88.
- (2) Ratner, B. D. C., D. G. In *Surface Analysis – The Principal Techniques*; John Wiley & Sons, L., p 47.
- (3) Nakamoto K., I. a. R. s. o. i. a. c. c. E. W., Chischester, 1997.
- (4) Hesse M., M. H., Zeeh B., M, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. Ed: Thieme, Nueva York, 1995.
- (5) Stöcker M., *Stud.Surf.Sci.Catal.*, 1994, 85, 429., 1994, 85, 429.
- (6) Williams, D. B. C., C. B. *Transmission Electron Microscopy: A Textbook; for Materials Science*; Springer.
- (7) Anderson, J. R. P., K. C. *Introduction to characterization and testing of; catalysts*; Academic Press.
- (8) Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. *Journal of the American Chemical Society* **1938**, 60, 309.
- (9) Harkins, W. D.; Jura, G. *Journal of the American Chemical Society* **1944**, 66, 1366.
- (10) Barrett, E. P.; Joyner, L. G.; Halenda, P. P. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73, 373.
- (11) Becker E.D., H. r. N., Ed: Academic Press. Nueva York, 1980.
- (12) Santiesteban, J. G.; Vartuli, J. C.; Han, S.; Bastian, R. D.; Chang, C. D. *Journal of Catalysis* **1997**, 168, 431.
- (13) Barton, D.; Soled, S.; Iglesia, E. *Topics in Catalysis* **1998**, 6, 87.

Capítulo 7.

Conclusiones generales

En esta sección se enumeran de forma general las conclusiones extraídas previamente en cada capítulo de la presente memoria.

- Se ha desarrollado una ruta sintética basada en una reacción consecutiva que permite la síntesis rápida y eficiente de derivados pirimidínicos partiendo de alcoholes, urea y acetoacetato de etilo a través de un proceso en one-pot de tres etapas, en el que cada producto se convierte en el reactivo de partida de la etapa siguiente.
- La etapa final de esta secuencia sintética consiste en una reacción de transesterificación con distintos alcoholes y permite la obtención de un amplio abanico de derivados dihidropirimidínicos, destacando entre ellos el derivado ciclopentil sustituido por su actividad farmacológica como inhibidor del transporte de ácidos grasos.

- De entre todos los catalizadores estudiados, Pd(0.5%)/APT(15%)/ZrO₂ y Pd(0.5%)/Nafion SAC13 han mostrado ser los más activos y selectivos para la reacción debido a la combinación de una elevada superficie y centros ácidos fuertes. Además, el catalizador Pd(0.5%)/Nafion SAC13 puede ser regenerado y reusado hasta 6 veces preservando muy buenos resultados de actividad y selectividad.
- Se ha optimizado la síntesis de una serie de catalizadores de Pd/WO₃-ZrO₂ con diferentes relaciones Zr/W y diferentes cargas de Pd, sometidos a distintas temperaturas de calcinación para ser aplicados en la reacción de formación de derivados de heteroarilmetano en un proceso one-pot partiendo de alcoholes y arenos activados.
- La caracterización de los materiales muestra que el mejor catalizador para la reacción one-pot modelo contiene una relación W/Zr=0.12, calcinado a 700°C y con una carga de Pd del 0.5% en peso. Este catalizador mostró la mayor actividad catalítica en la reacción de oxidación del alcohol y la posterior reacción entre los aldehídos resultantes con arenos activados para producir derivados de heteroarilmetano con altos rendimientos y selectividades. También se ha desarrollado una metodología sintética para la obtención en continuo del compuesto **2a** mediante un sistema en lecho fijo estable durante 70 horas.
- Se ha abordado la síntesis de estructuras derivadas de heteroarilmetanos precursoras de diesel y Keroseno a partir de los compuestos tricíclicos **2a** y **2m** previamente sintetizados y del catalizador basado en un óxido mixto de tungsteno y zirconio (Pd(0.5%)/WO₃-ZrO₂(12%w)). La conversión del compuesto **2a** fue

completa, obteniéndose en determinadas condiciones de reacción un derivado parcialmente hidrogenado **2a 4HA4HB** con completa selectividad, dado que el benceno permaneció inalterado incluso en las condiciones de mayor temperatura y presión (30 bar de H₂ y 200°C).

- La conversión del compuesto **2m** fue completa en todos los casos y la selectividad fue alta hacia el compuesto tricíclico totalmente hidrogenado **2m 4HA4HB**.
- Aunque en ninguno de los dos casos se han obtenido alcanos lineares completamente desoxigenados de 17 carbonos sí se ha logrado la obtención de compuestos tricíclicos hidrogenados con dos oxígenos que podrían utilizarse como aditivos de diésel y mezclas de productos incluidos fundamentalmente en el rango de diesel. Ambas aplicaciones deberán ser evaluadas en estudios posteriores.

Resumen

En la presente tesis doctoral se ha abordado el desarrollo de nuevas rutas de síntesis de moléculas plataforma con interés tanto farmacológico como químico utilizando para ello sistemas catalíticos bifuncionales. Estos sistemas catalíticos se han utilizado para completar distintas etapas de reacción dentro una misma secuencia sintética o reacción one-pot, utilizando para ello centros metálicos y ácidos en un mismo sistema catalítico. También se ha abordado el estudio de la recuperación de dichos catalizadores, con el fin de poder reutilizarlos en posteriores ciclos de síntesis, contribuyendo así a procesos más eficientes y sostenibles.

En particular, el capítulo 3 se ha centrado en la obtención de estructuras de tipo pirimidinona a partir de alcoholes, mediante catalizadores basados en Pd soportado en tanto en resinas sulfónicas (Nafion SAC 13) como en heteropoliácidos depositados en ZrO_2 (APT- ZrO_2). Además, esta estructura se ha funcionalizado mediante una tercera etapa de transesterificación obteniendo, entre otros, un producto con actividad farmacológica como inhibidor del transporte de ácidos grasos.

En el capítulo 4 se ha llevado a cabo la reacción one-pot oxidación-hidroalquilación-alkilación para la obtención de triarilmetanos a partir de alcoholes y de arenos activados mediante un catalizador de paladio soportado sobre un óxido mixto de tungsteno y zirconio (Pd/WO_x-ZrO_2), prestando especial interés a la influencia de la temperatura de calcinación y el dopaje de tungsteno y paladio en la actividad del catalizador. Además, se ha desarrollado un sistema en lecho fijo estable, capaz de llevar a cabo esta

misma reacción durante ciclos de hasta 72 horas y la regeneración *in situ* del catalizador para usos posteriores.

En el capítulo 5, utilizando este mismo catalizador de paladio soportado en el óxido mixto de tungsteno y zirconio (Pd/WO_x-ZrO₂), se han estudiado las condiciones para la formación de compuestos de 11 y hasta 17 átomos de carbono que podrían utilizarse como aditivos de keroseno (en el caso de los compuestos de 11 átomos de carbono) diesel (en el caso de 17 átomos de carbono) o como mezclas en combustibles líquidos.

Resum

En la present tesi doctoral s'ha abordat el desenvolupament de noves rutes de síntesi de molècules plataforma amb interès tant farmacològic com químic utilitzant per a això sistemes catalítics bifuncionals. Aquests sistemes catalítics s'han utilitzat per a completar diferents etapes de reacció dins una mateixa seqüència sintètica o reacció "one-pot", utilitzant per a això centres metàl·lics i àcids sòlids d'alta àrea superficial en un mateix sistema catalític. També s'ha abordat l'estudi de la recuperació d'aquests catalitzadors, per tal de poder reutilitzar-los en posteriors cicles de síntesi, contribuint així a obtenir processos més eficients i sostenibles.

En particular, el capítol 3 s'ha centrat en l'obtenció d'estructures de tipus pirimidinona a partir d'alcohols, mitjançant catalitzadors basats en Pd suportat tant en resines sulfòniques (Nafion SAC 13) com en heteropoliàcids (APT) depositats en ZrO_2 (APT- ZrO_2). A més, aquesta estructura s'ha derivatitzat mitjançant una tercera etapa de transesterificació obtenint, entre altres, un producte amb activitat farmacològica com a inhibidor del transport d'àcids grassos.

En el capítol 4 s'ha dut a terme la reacció one-pot d'oxidació-hidroalquilació-alquilació per a l'obtenció de triarilmetans a partir d'alcohols i d'arens activats mitjançant un catalitzador de pal·ladi suportat sobre un òxid mixt de tungstè i zirconi (Pd/ WO_x-ZrO_2), prestant especial atenció a la influència de la temperatura de calcinació i el dopatge de W i Pd en l'activitat del catalitzador. A més, s'ha desenvolupat un sistema en llit fix estable, capaç de dur a terme aquesta mateixa reacció durant cicles de fins a 72 hores i la regeneració *in situ* del catalitzador per a usos posteriors.

En el capítol 5, utilitzant aquest mateix catalitzador de pal·ladi suportat en l'òxid mixt de tungstè i zirconi (Pd/WOx-ZrO₂), s'han estudiat les condicions per a la formació de compostos de 11 i fins a 17 àtoms de carboni que podrien utilitzar-se com a additius de querosè (en el cas dels compostos d'11 àtoms de carboni) dièsel (en el cas de 17 àtoms de carboni) o com a precursors de combustibles líquids.

Summary

In this doctoral thesis, synthetic processes for achieving new platform molecules with both pharmacological and chemical interest have been developed. For this purpose, bifunctional catalytic systems have been used in order to perform different reaction steps in the same synthetic sequence, using both metallic centers and acids of high surface area in the same catalytic system. The recovery study of these catalysts has also been addressed, in order to reuse them in subsequent synthetic cycles, thus contributing to the development of more efficient and sustainable processes.

Chapter 3 is focused on the pyrimidinone-type structures synthesis from alcohols, using Pd-based catalysts supported in both sulfonic resins (Nafion SAC 13) and heteropolyacids (APT) supported on ZrO_2 (APT- ZrO_2). In addition, this pyrimidinone structure has been modified by means of a third transesterification step to obtain, among others, a product with pharmacological activity as an inhibitor of fatty acids transport.

In Chapter 4, a one-pot oxidation-hydroalkylation-alkylation reaction has been carried out to obtain triarylmethane-type structures from alcohols and activated arenes by means of a palladium catalyst supported on a tungsten and zirconium mixed oxide (Pd/WO_x-ZrO_2). Special attention has been paid to the influence of calcination temperature as well as the tungsten and palladium loadings in the catalyst. In addition, a stable fixed bed system has been developed, which showed to be capable of carrying out this same reaction during cycles of up to 72 hours as well as the on-site regeneration of the catalyst for later uses.

In Chapter 5, using the same palladium supported in tungsten and zirconium oxide (Pd/WO_x-ZrO₂) catalyst, the operating conditions for the formation of compounds with 11 and up to 17 carbon atoms has been optimized. Those structures could be used as kerosene (in the case of 11 carbon atoms compounds) or diesel (in the case of 17 carbon atoms) additives or as precursors of liquid fuels.