

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TESIS DOCTORAL

**SÓLIDOS ÁCIDOS DE ESTRUCTURA TIPO PREYSSLER COMO CATALIZADORES
EN LA SÍNTESIS DE PIRROLES Y DIHIDROPIRIMIDINONAS**

Omar Miguel Portilla Zúñiga

La Plata, Argentina

2020

La siguiente tesis doctoral fue realizada en el

**Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge Ronco”
CINDECA**

Dependiente de la **Facultad de Ciencias Exactas** de la
Universidad Nacional de La Plata

Bajo la dirección del
Prof. Dr. Gustavo Pablo Romanelli
y la codirección del
Dr. Angel Gabriel Sathicq

Para el desarrollo de esta investigación se contó con una
Beca Interna Doctoral del CONICET
En el período 2015-2020

**Este trabajo se eleva a la consideración de las autoridades correspondientes para
optar por el grado académico de
Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, Área Química**

AGRADECIMIENTOS

Es casi imposible entender la importancia de los agradecimientos en una tesis doctoral hasta que no se ha terminado la investigación, escrito y presentado los resultados. Es ahí cuando te das realmente cuenta de todo lo que tienes que agradecer y a tanta gente. Trataré de escribir en unos cuantos párrafos la gratitud que siento a todas las personas que han estado conmigo durante esta hermosa etapa, y que hicieron posible que este sueño de un niño de campo se hiciera realidad.

En primer lugar, el presente trabajo no hubiera podido realizarse de no haber contado con la paciencia y dirección de dos grandes maestros. El Dr. Gustavo Pablo Romanelli y el Dr. Ángel Gabriel Sathicq, que no solo aportaron sus conocimientos en química orgánica y catálisis, sino que también fueron un apoyo y ayuda importante en un país nuevo. Gracias infinitas por abrirme las puertas de su grupo de investigación, confiar en mí y darme las pautas necesarias para el crecimiento científico y personal durante estos años.

A mis amigas del laboratorio, Angélica, Romina y Eliana. Gracias por estar conmigo y ayudarme a construir poco a poco este proyecto. Han sido demasiados los momentos que compartimos y cada una de ustedes me ha enseñado algo que voy a llevar siempre conmigo. A Romi, por darme lecciones y hacerme reír cuando más lo necesitaba, por su disponibilidad en el laboratorio y su increíble paciencia. He aprendido mucho de ti, en lo personal y en lo profesional. A Angie, una gran compañera, generosa, amable y siempre dispuesta a colaborar, al igual que su esposo Leo, dispuesto como pocos. A Eli, quien me ha dado cariño, sabios consejos y ha compartido sus conocimientos en diferentes técnicas sin las que hubiera sido

imposible llegar hasta aquí. Siempre tienes palabras de ánimo para mí y hemos compartido experiencias de tipo profesional y personal que tienen mucho valor. ¡Gracias a todas, chicas!.

También agradecer a la gente del CINDECA y al Grupo de Química Supramolecular y Biomimética (GQSB) de la Universidad Federal de Viçosa por su disposición para el análisis de los diferentes materiales y compuestos orgánicos obtenidos durante estos años. Así como al grupo de Catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC) por participar activamente en el desarrollo de este proyecto y a los consejos y ayuda en la interpretación de datos por parte del Dr. José Jobanny Martínez así como por permitirme realizar una estancia de tres meses en su laboratorio.

Gracias a mi familia, especialmente a mi madre y mi tía, gracias a ellas soy lo que soy y estoy donde estoy. Me han enseñado que para conseguir lo que quiero debo concentrarme en ello y hacer lo mejor que pueda para lograrlo. A mi tía Silvia, por su incomparable apoyo y sus palabras de aliento. A mis hermanas y mi sobrino, que son indispensables para mí. Gracias por disculpar mi ausencia y estar siempre conmigo por más que llueva. Y por último pero no menos importante a Carlos, por ser mi amigo de aventura. Gracias por creer en mí, hacerme reír y levantarme cuando sólo no puedo hacerlo. A mis amigos argentinos, Francisco, Sebas, Pablo, Rocío y Rocío Jr, por las horas interminables cazando criaturitas, por las salidas, las risas y la fantasía.

No quiero finalizar, sin mostrar mi más sincero agradecimiento a CONICET y a la República Argentina por concederme una beca doctoral que me permitió llevar a cabo esta tesis.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ACRÓNIMOS	7
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMEN	16
OBJETIVOS	20
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	22
QUÍMICA VERDE	23
1.1 CONCEPTOS Y DEFINICIONES	24
1.2 PARÁMETROS PARA EL ANÁLISIS DE REACCIONES EN QUÍMICA VERDE (“GREEN METRICS”)	27
1.2.1 RENDIMIENTO DE REACCIÓN (R)	27
1.2.2 ECONOMÍA ATÓMICA (EA)	27
1.2.3 FACTOR E (E)	28
1.2.4 INTENSIDAD DE MASA DEL PRODUCTO (IMP)	28
1.2.5 EFICIENCIA MÁSCICA DE LA REACCIÓN GLOBAL (GEMR)	28
1.2.6 EFICIENCIA MÁSCICA DE LA REACCIÓN (EMR)	29
1.2.7 FACTOR ESTEQUIOMÉTRICO (FE)	29
1.2.8 PARÁMETRO DE RECUPERACIÓN DE MATERIAL (PRM)	29
1.2.9 NÚMERO DE CONVERSIÓN (TON)	30
1.2.10 FRECUENCIA DE CONVERSIÓN (TOF)	30
1.3 IMPORTANCIA DE LA BIOMASA EN LA QUÍMICA VERDE	31
1.3.1 5-HIDROXIMETILFURFURAL COMO MOLÉCULA PLATAFORMA	33
HETEROPOLIÁCIDOS	37
1.4 DEFINICIÓN	38
1.5 HETEROPOLIÁCIDOS DEL TIPO PREYSSLER $[X^{N+}P_5W_{29}YO_{110}]^{(15-N)-}$, Y= Mo, W.	40
1.5.1 ESTABILIDAD HIDROLÍTICA	41
1.5.2 ESTABILIDAD TÉRMICA	41
1.5.3 ACIDEZ	42
1.5.4 ÁCIDOS DE ESTRUCTURA TIPO PREYSSLER COMO CATALIZADORES	44
1.5.5 HETEROPOLIÁCIDOS DEL TIPO PREYSSLER SOPORTADOS	45

PIRROLES	46
<hr/>	
1.6 DEFINICIÓN	47
1.6.1 SÍNTESIS DE HANTZSCH	49
1.6.2 SÍNTESIS DE KNORR	54
1.6.3 SÍNTESIS DE PAAL-KNORR	56
DIHIDROPIRIMIDINONAS	61
<hr/>	
1.7 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SUS ANÁLOGOS	62
1.7.1 SÍNTESIS DE BIGINELLI	63
1.7.2 MECANISMO DE REACCIÓN	66
1.7.3 CATALIZADORES USADOS EN LA REACCIÓN DE BIGINELLI	70
1.7.3.1 Ácidos de Brönsted	71
1.7.3.2 Ácidos de Lewis	76
1.7.4 ETERIFICACIÓN DE HMF	80
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA Y DESARROLLO EXPERIMENTAL	83
<hr/>	
2.1 GENERALIDADES	84
2.2 REACTIVOS, DISOLVENTES Y EQUIPOS	85
2.2.1 REACTIVOS	85
2.2.2 DISOLVENTES	86
2.2.3 EQUIPOS	87
2.3 SÍNTESIS DE CATALIZADORES	89
<hr/>	
2.3.1 SÍNTESIS DE HETEROPOLIÁCIDOS DE ESTRUCTURA TIPO PREYSSLER	89
2.3.1.1 Síntesis de $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ y $K_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$	89
2.3.1.2 Síntesis de $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$ (PMo)	89
2.3.1.2.1 Acondicionamiento de la resina de intercambio	89
2.3.1.2.2 Intercambio de ión potasio en las sales $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ y $K_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$	90
2.3.2 OBTENCIÓN DE MATERIALES P/AL ₂ O ₃ (PMo/AL ₂ O ₃) Y PSi (PMoSi)	90
2.3.2.1 Materiales soportados en alúmina mediante humedad en exceso	90
2.3.2.2 Inclusión de P y PMo en una matriz de sílice (PSi y PMoSi)	90
2.3.3 CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES	91
2.3.3.1 Espectroscopía FT-IR	91
2.3.3.2 Espectroscopía UV-Vis	91
2.3.3.3 Análisis termogravimétrico	91
2.3.3.4 Superficie específica por fisisorción de nitrógeno	91
2.3.3.5 Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de rayos X (MEB-EDS)	91
2.3.3.6 Mediciones de acidez	92
2.3.3.6.1 Titulación potenciométrica con n-butilamina	92

2.3.3.6.2 Determinación de sitios ácidos mediante FTIR con adsorción de piridina como molécula sonda	92
2.3.4 PRUEBAS CATALÍTICAS Y SÍNTESIS ORGÁNICA DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL	93

PIRROLES **94**

2.3.4.1 Preparación de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando P ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$) (Reacción de Paal-Knorr)	95
2.3.4.1.1 Optimización de condiciones de reacción	95
2.3.4.1.2 Optimización de la reacción de Paal-Knorr usando un diseño experimental (2^2)	97
2.3.4.2 Efecto de las variables en el rendimiento de la reacción	101
2.3.4.2.1 Efecto de la cantidad de catalizador	101
2.3.4.2.2 Efecto de la temperatura	102
2.3.4.2.3 Efecto del tiempo	103
2.3.4.3 Estudio de la reutilización del catalizador	104
2.3.4.4 Preparación de 2,5-dimetilpirroles usando P, PMo y los derivados soportados sobre alúmina	104
2.3.4.5 Síntesis de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminas simples y benzotiazoles	106
2.3.4.6 Síntesis de diversos pirroles usando (P/C)	112
2.3.4.7 Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos	114
2.3.4.7.1 Síntesis de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos usando metodologías reportadas	115
2.3.4.7.2 Síntesis de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos usando la serie de catalizadores obtenidos (Reacción A)	117
2.3.4.7.3 Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos (Reacción B)	120
2.3.4.7.3.1 Síntesis de pirrol-cromenos usando las fases activas P y PMo	120
2.3.4.7.3.2 Síntesis de pirrol-cromenos usando los catalizadores soportados sobre alúmina y los diferentes soportes de alúmina	122
2.3.4.7.4 Preparación de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminocromenos siguiendo una metodología en tándem (Reacciones A+B)	123
2.3.4.7.5 Síntesis alternativa de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo	124

3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS (DHPMS) **127**

2.3.5 SÍNTESIS DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS MEDIANTE LA REACCIÓN DE BIGINELLI	128
2.3.5.1 Preparación del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina	128
2.3.6 OPTIMIZACIÓN DEL MÉTODO A	128
2.3.6.1 Selección del mejor catalizador	128
2.6.3.3 Selección de la temperatura óptima de reacción	131
2.6.3.4 Estudio del tiempo de reacción	132
2.6.3.5 Estudio de la influencia de la cantidad de urea	132

2.6.3.6	Efecto de la cantidad de catalizador	133
2.6.3.7	Efecto del disolvente	133
2.6.3.8	Reutilización del catalizador	135
2.6.4	OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE SÍNTESIS USANDO CALENTAMIENTO POR MW (MÉTODO B)	136
2.6.4.1	Efecto de la temperatura	136
2.6.4.2	Estudio del efecto de disolvente	136
2.6.4.3	Estudio del tiempo de reacción	137
2.6.5	PREPARACIÓN DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS DERIVADAS DE FURFURALES SUSTITUÍDOS	137
2.6.5.1	Productos obtenidos	138
2.6.6	PREPARACIÓN DE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS A PARTIR DE FURFURALES OBTENIDOS EN EL LABORATORIO	145
2.6.6.1	Esterificación de 5-hidroximetilfurfural (HMF)	145
2.6.6.1.1	Tipo de catalizador	145
2.6.6.1.2	Uso de tolueno como co-disolvente	147
2.6.6.1.3	Temperatura de reacción	150
2.6.6.1.4	Tiempo de reacción y cantidad de catalizador	151
2.6.6.1.5	Relación aldehído / alcohol	154
2.6.6.1.6	Pruebas de reutilización	155
2.6.6.1.7	Influencia del sustrato de partida	156
2.6.7	SÍNTESIS DE DHPMS DERIVADAS DE ÉTERES DE HMF	159

CAPÍTULO 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS **161**

3.1	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES	162
3.1.1	SÍNTESIS DE HETEROPOLIÁCIDOS DE ESTRUCTURA TIPO PREYSSLER	162
3.1.2	OBTENCIÓN DE MATERIALES P/AL ₂ O ₃ (PMO/AL ₂ O ₃)	164
3.1.2.1	Impregnación humedad en exceso	165
3.1.3	INCLUSIÓN DE P Y PMO EN UNA MATRIZ DE SÍLICE (PSi Y PMoSi)	166
3.1.3.1	Proceso sol-gel	167
3.1.4	CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES	168
3.1.4.1	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)	169
3.1.4.2	Espectroscopía UV-VIS	173
3.1.4.3	Análisis termogravimétrico (TGA)	175
3.1.4.4	Superficie específica por fisorción de nitrógeno	177
3.1.4.5	Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de rayos X (MEB-EDS)	180
3.1.4.6	Mediciones de acidez	191
3.1.4.6.1	Titulación potenciométrica con n-butilamina	191
3.1.4.6.2	Determinación de sitios ácidos mediante FT-IR con absorción de piridina como molécula sonda (FTIR-Py)	193
3.2	PRUEBAS CATALÍTICAS Y SÍNTESIS ORGÁNICA DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL	197
3.2.1	PIRROLES	198
3.2.1.1	Preparación de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirrol usando P (H ₁₄ NaP ₅ W ₃₀ O ₁₁₀)	202
3.2.1.1.1	Optimización de las condiciones de reacción	202
3.2.1.1.1	Resultados del diseño experimental	202

3.2.1.1.2	Efecto de las variables de reacción sobre el rendimiento del pirrol	205
3.2.1.1.3	Preparación de 2,5-dimetilpirroles usando (H ₁₄ NaP ₅ W ₃₀ O ₁₁₀ , P) y (H ₁₄ NaP ₅ W ₂₉ MoO ₁₁₀ , PMo) y los derivados soportados sobre alúmina	208
3.2.1.2	Síntesis de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminas simples y benzotiazoles	209
3.2.1.3	Síntesis de pirroles derivados de 2-Amino-3-ciano-4H-cromenos	213
3.2.1.3.1	Preparación de 2,5-Dimetilpirroles a partir de aminocromenos siguiendo una metodología en tándem	214
3.2.1.4	Síntesis alternativa de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo	217
3.2.1.4.1	¹ H RMN y ¹³ C RMN en la elucidación estructural del ácido carboxílico (10)	219
3.2.1.5	Racionalización de un probable mecanismo de reacción	221
3.2.1.6	Análisis de la reacción usando Green Metrics	225
3.2.2	3,4-DIHIDROPIRIMIDINONAS (DHPMS)	227
3.2.2.1	Síntesis de 3,4-dihidropirimidinonas mediante la reacción de Biginelli	228
3.2.1.1	Preparación del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina	231
3.2.1.1.1	Efecto de la temperatura y el tiempo de reacción	234
3.2.1.1.2	Efecto de la cantidad de urea	235
3.2.1.1.3	Efecto de la cantidad de catalizador	236
3.2.1.1.4	Reutilización del catalizador	237
3.2.1.2	Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas derivadas de furfurales sustituidos	238
3.2.1.3	Racionalización de un probable mecanismo de reacción	240
3.2.1.4	Análisis de la reacción usando Green Metrics	244
3.2.1.5	Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas a partir de furfurales obtenidos en el laboratorio	245
3.2.1.5.1	Esterificación de HMF sobre diferentes catalizadores	247
3.2.1.5.2	Efecto de la relación HMF/n-BuOH	250
3.2.1.5.3	Efecto de la temperatura de reacción	251
3.2.1.5.4	Efecto de la cantidad de catalizador	253
3.2.1.5.5	Reutilización del catalizador	254
3.2.1.5.6	Influencia del sustrato de partida	255
3.2.1.5.7	Análisis de la reacción de esterificación usando Green-metrics	257
3.2.1.6	Síntesis de DHPMs a partir de éteres de HMF	258

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES **260**

4.1	TRABAJOS PUBLICADOS	266
4.2	PARTICIPACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS	268

CAPÍTULO 5. APÉNDICES **269**

APÉNDICE 1.	DRX OBTENIDOS PARA P Y PMO	270
-------------	----------------------------	-----

APÉNDICE 2. ESPECTROS EDS Y MAPEO DE ELEMENTOS PARA LOS MATERIALES SOPORTADOS	
272	
APÉNDICE 3. DETERMINACIÓN DE LOS PORCENTAJES DE ACIDEZ BRÖNSTED, LEWIS Y BRÖNSTED-LEWIS	277
APÉNDICE 4. PENTÁGONOS RADIALES PARA LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.	278
4.1 PIRROLES	278
4.2 DIHIDROPIRIMIDINONAS	280

LISTA DE ACRÓNIMOS

4-TSA	Ácido 4-toluensulfónico
5-BuMF	5-Butoximetilfurfural
A	Catapal ® C-1 Alúmina
AM	Acetoacetato de Metilo
B	Catapal ® 200 Alúmina
C	Catalox ® SBa-90 Alúmina
CCD	Cromatografía en Capa Delgada
CDCl₃	Cloroformo Deuterado
CG-FID	Cromatografía de Gases acoplada a un Detector de Ionización por Llama
Ci	Contraiones
CM	Coeficiente Medioambiental
Cromeno A	3-Amino-1-fenil-1H-benzo[<i>f</i>]cromeno-2-carbonitrilo
Cromeno B	2-Amino-4-fenil-4H-benzo[<i>h</i>]cromeno-3-carbonitrilo
Cromeno C	3-Amino-1-(4-tolil)-1H-benzo[<i>f</i>]cromeno-2-carbonitrilo
D	Catalox ® SBa-200 Alúmina
DDT	1,1,1-tricloro-2,2-bisetano
DHPMs	3,4-dihidropirimidinonas
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d⁶	Dimetilsulfóxido Deuterado
DRX	Difracción de Rayos X
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
E	Factor E
EA	Economía Atómica
EC	Eficiencia en carbono
EDS	Espectrometría de Dispersión de Energía de Rayos X
EM	Espectrometría de Masas
EMR	Eficiencia Másica de la Reacción
EP	Potencial Electrostático
EPA	Agencia de Protección Ambiental
ES	EcoScala
EtOH	Alcohol Etílico
F	Furfural
FE	Factor Estequiométrico
Fe₃O₄@MSA	Fe ₃ O ₄ @Meglumina-ácido sulfónico
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier

gEMR	Eficiencia Másica de la Reacción Global
HMF	5-Hidroximetilfurfural
HMP	$H_3PMo_{12}O_{40}$
HPAS	Heteropoliácidos
HTP	$H_3PW_{12}O_{40}$
IMP	Intensidad de Masa del Producto
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido
MEP	Potencial Electrostático Molecular
MW	Microondas
<i>n</i>-BuOH	Alcohol <i>n</i> -butílico (<i>n</i> -butanol)
OBMF	5,5'-(Oxibis(metileno))bis(furan-2-carbaldehído)
ompg-	Carbono grafitico altamente ordenado
P	$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$
P/A	$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (10%)/Catapal ® C-1 Alúmina
P/C	$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (10%)/Catalox ® SBa-90 Alúmina
P/D	$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (10%)/Catalox ® SBa-200 Alúmina
PEG-200	Polietilenglicol 200
pKa	Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida (Ka)
PM	Productividad de Masa
PMo	$H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$
PMo/A	$H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ (10%)/Catapal ® C-1 Alúmina
PMo/C	$H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ (10%)/Catalox ® SBa-90 Alúmina
PMo/D	$H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ (10%)/Catalox ® SBa-200 Alúmina
PMoSi	$H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ (12.5%)@SiO ₂
PRM	Parámetro de Recuperación de Material
PSi	$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (12.5%)@SiO ₂
Py-FTIR	FT-IR con adsorción de piridina (<i>Py</i>) como molécula sonda
R	Rendimiento de Reacción
RMC	Reacciones Multicomponente
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SBET	Superficie Específica por Fisorción de Nitrógeno
TGA	Análisis termogravimétrico
TPD	Temperatura Programa de Desorción
TOF	Frecuencia de conversión
TON	Número de conversión
U	Urea
U.S.	Ultrasonido
UHPLC	Cromatografía Líquida de Ultra Alta Eficiencia
UV-Vis	Espectroscopía Ultravioleta Visible

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Datos de análisis térmico (TGA-DSC) para algunos derivados de Preyssler $Ci[NaP_5W_{30}O_{110}]$ (Tomado de Kharat et al).	41
Tabla 2	Condiciones generales para las variables optimizadas en la reacción modelo de Paal - Knorr.	94
Tabla 3	Combinaciones experimentales para la optimización de la reacción modelo de Paal-Knorr.	95
Tabla 4	Rendimiento para los compuestos $K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ y $K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$.	162
Tabla 5	Disminución del pH de soluciones de $K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ y $K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$ (5%) después del proceso de intercambio de protón.	163
Tabla 6	Mediciones de pH obtenidos para soluciones de los ácidos de Preyssler y “slurry” de los soportes y materiales obtenidos.	165
Tabla 7	Propiedades texturales de los ácidos de Preyssler máscicos, soportados sobre Al_2O_3 (A,C y D) e incluidos en sílice.	179
Tabla 8	Análisis EDS de la muestra C (Catalox SBa-90)	185
Tabla 9	Análisis EDS de la muestra P/C.	185
Tabla 10	Análisis EDS de la muestra PMo/C.	185
Tabla 11	Integración de las bandas mostradas en los FTIR-Py por los materiales obtenidos y el potencial de electrodo inicial determinado por titulación potenciométrica.	195
Tabla 12	Resultados del diseño experimental para la optimización de la reacción modelo de Paal-Knorr.	202
Tabla 13	Efecto de diferentes cantidades de catalizador de P en los rendimientos del producto (%).	204
Tabla 14	Efecto de la temperatura en los rendimientos del producto.	205
Tabla 15	Efecto del tiempo sobre los rendimientos del producto.	206
Tabla 16	Reutilización del catalizador.	207

Tabla 17	Efecto de diferentes catalizadores sobre el rendimiento (%) de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol.	207
Tabla 18	Síntesis de 2,5-dimetilpirroles usando P másico y catalizador soportado P/C a partir de aminas simples y benzotiazoles.	210
Tabla 19	Rendimiento de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.	212
Tabla 20	Efecto de diferentes catalizadores sobre los rendimientos de los productos (%).	215
Tabla 21	Señales de ^{13}C y ^1H RMN (DMSO- d^6) para el ácido carboxílico (10).	219
Tabla 22	Señales de ^{13}C y ^1H RMN (DMSO- d^6) para el Intermediario aislado mediante la reacción con 2,4-DNHP con el crudo de reacción para la obtención de (5).	223
Tabla 23	Efecto de disolventes y catalizadores sobre el rendimiento de la reacción de Biginelli.	232
Tabla 24	Efecto de la temperatura y tiempos de reacción en el rendimiento (%) ^a .	233
Tabla 25	Efecto de la relación molar de reactivos en los rendimientos (%).	234
Tabla 26	Efecto de la cantidad de catalizador (mg) en el rendimiento de la DHPMs (11) (%).	235
Tabla 27	Síntesis de dihidropirimidinonas (tiones) a partir de furfurales comparación de rendimientos y métricas verdes para los dos métodos de síntesis.	238
Tabla 28	Comportamiento de diferentes catalizadores sobre la reacción de HMF y n-BuOH en condiciones libres de disolvente.	247
Tabla 29	Actividad y descripción de diferentes catalizadores sobre la reacción de HMF y n-BuOH en tolueno seco.	249
Tabla 30	Efecto de la relación 5-HMF/n-BuOH usando P _{Mo} Si como catalizador.	250
Tabla 31	Efecto de la temperatura en la eterificación de HMF y n-BuOH catalizada por P _{Mo} Si.	251
Tabla 32	Efecto de la cantidad de catalizador en la eterificación de HMF con n-BuOH.	252
Tabla 33	Evolución de la conversión de HMF y la selectividad a BMF en el tiempo.	253
Tabla 34	Conversión y selectividad para la eterificación de HMF con una variedad de alcoholes usando P _{Mo} Si.	254
Tabla 35	Valores de TON y TOF para la eterificación de HMF con n-BuOH.	256

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pentágono radial que representa la síntesis de una dihidropirimidinona por dos métodos diferentes.	31
Figura 2	Algunos productos obtenidos de moléculas plataforma (azul) y sus aplicaciones potenciales. En rojo, las moléculas obtenidas comercialmente de fuentes no renovables (Tomado de Gallo y Trapp)	33
Figura 3	Obtención de HMF a partir de hexosas y algunas moléculas plataforma derivadas.	34
Figura 4	Derivados de HMF mediante reacción del grupo aldehído.	35
Figura 5	Derivados de HMF derivados del grupo hidroxilo (tomado de Xu et al.)	36
Figura 6	Estructura tipo Keggin donde se detallan octaedros y tetraedros (Tomado de Checkiewicz et al.).	38
Figura 7	Tipos de estructura de los HPA ejemplificado con $H_3PW_{12}O_{40}$ (Tomado de Mizuno et al.)	39
Figura 8	Estructura de poliedros de las geometrías más comunes en los heteropoliácidos; A) Estructura tipo Keggin, B) Estructura tipo Well-Dawson, C) Estructura tipo Anderson-Evans, D) Estructura tipo Lindqvist, E) Estructura tipo Preyssler (tomado de Bijelic y Rompel).	40
Figura 9	Representación poliédrica de A) Ácido de Keggin, B) unidad PW_6O_{22} , C) Ácido de Preyssler.	41
Figura 10	Distribución MEP para $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{14-}$ A) Vista superior y B) Vista lateral (Corte transversal de la molécula). La cavidad es la parte más nucleofílica (la región más roja) donde el catión se encuentra más estabilizado (se ve azul en la vista A)). (Tomado de Fernández et al.)	43
Figura 11	Estructura del pirrol.	47
Figura 12	Reacción de Hantzsch generalizada.	49
Figura 13	Síntesis de derivados ácidos pirrol-3-carboxílicos mediante automatización en flujo continuo de la reacción de Hantzsch.	51
Figura 14	Reacción de Hantzsch mediada por β -ciclodextrina.	52
Figura 15	Reacción de Hantzsch a partir de cetonitrilo.	52
Figura 16	Síntesis de la Lactona de Atorvastatina.	53
Figura 17	Reacción de Knorr generalizada.	54

Figura 18	Síntesis Knorr vía hidrogenación.	55
Figura 19	Síntesis de pirroles de Knorr mediante el uso de amidas de Weinreb.	55
Figura 20	Mecanismo generalizado de la reacción de Paal - Knorr	56
Figura 21	Síntesis de Paal- Knorr asistida por MW.	57
Figura 22	Síntesis de pirroles asistida por U.S. en la presencia de $ZrCl_4$ bajo condiciones libres de disolvente.	58
Figura 23	Síntesis de Paal-Knorr bajo condiciones de molino de bolas.	59
Figura 24	Estructura de una dihidropirimidinona.	62
Figura 25	Reacción de condensación realizada por Biginelli en 1891.	63
Figura 26	Estructura del monastrol.	63
Figura 27	Reacción de Biginelli.	64
Figura 28	Diversidad de las DHPMs siguiendo el método de Biginelli.	65
Figura 29	Revisión histórica de los intermediarios de la reacción de Biginelli.	67
Figura 30	Reacción del intermediario aldólico con tioureas.	68
Figura 31	Regioselectividad de la reacción de Biginelli usando N-metilurea.	69
Figura 32	Reacción de Biginelli vía N-(1-hidroxibencil)urea (ureído).	70
Figura 33	Reacción de Biginelli catalizada por 4-TSA en medio acuoso.	72
Figura 34	Síntesis de DHPMs catalizada por 4-TSA usando aldehídos heterocíclicos.	72
Figura 35	Reacción de Biginelli catalizada por HPA y HPA soportado.	73
Figura 36	Reacción de Biginelli en la síntesis de pirimidinas usando heteropoliácidos.	74
Figura 37	Síntesis de DHPMs usando $Fe_3O_4@MSA$ bajo irradiación microondas.	75
Figura 38	Reacción de Biginelli catalizada por ompg- C_3N_4/SO_3H .	76
Figura 39	Reacción de Biginelli catalizada por $LiClO_4$.	77
Figura 40	CuI como catalizador en la reacción de Biginelli.	78
Figura 41	Reacción de Biginelli catalizada por $Hf(OTf)_4$.	79
Figura 42	Eterificación de alcoholes ejemplificada con HMF y un alcohol genérico.	82
Figura 43	Reacción de prueba a partir de 4-toluidina.	95
Figura 44	Esquema de síntesis de pirrol-cromenos en tandem y “one-pot”, a) Síntesis de 3-amino-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (7), b) Síntesis de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (9).	114

Figura 45	Síntesis alternativa de pirrol-cromenos.	124
Figura 46	Producto de la síntesis alternativa de pirrol-cromenos.	125
Figura 47	Reacción de Biginelli para la obtención de metil 5-metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (14).	128
Figura 48	Éteres de HMF en la reacción de Biginelli.	144
Figura 49	Reacción de eterificación ente HMF (15) y n-BuOH (16).	145
Figura 50	Reacción iónica para la síntesis del anión de Preyssler <<Pentafosfato (V)-triacontatungstato de Sodio>>.	162
Figura 51	Representación esquemática del proceso sol-gel.	167
Figura 52	Espectros FTIR de los heteropoliácidos tipo Preyssler máxicos.	170
Figura 53	Espectros FTIR de los heteropoliácidos soportados sobre alúmina. (A) espectro sustraído para P/Al ₂ O ₃ (sus); (B) espectro sustraído PMo/Al ₂ O ₃ (sus).	171
Figura 54	Espectros FTIR de los heteropoliácidos incluidos en sílice. (A) espectro para Si; (B) espectro de PSi y (C) espectro de PMoSi.	172
Figura 55	Espectro UV-Vis en solución acuosa de P.	174
Figura 56	Curvas DTG de los heteropoliácidos máxicos y soportados. a) P, b) PMo, c) P/Al ₂ O ₃ y d) PMo/Al ₂ O ₃	176
Figura 57	Isotermas de adsorción de las alúminas A, C y D y de los ácidos de Preyssler P y PMo soportados sobre las alúminas.	178
Figura 58	Isotermas de adsorción de Si, PSi y PMoSi.	179
Figura 59	Micrografías MEB (x500) de las alúminas a) A, b) C, c) D y la sílice d) Si.	181
Figura 60	Micrografías MEB (x500) de a) P, b) P/A, c) P/C y d) P/D.	182
Figura 61	Micrografías MEB (x500) de a) PMo, b) PMo/A, c) PMo/C y d) PMo/D.	183
Figura 62	Espectros EDS para (a) P y (b) PMo.	184
Figura 63	Espectros EDS para (a) C, (b) P/C y (c) PMo/C.	185
Figura 64	Micrografías MEB de P/C, mapeo de W, P y Na.	187
Figura 65	Micrografías MEB de PMo/C, mapeo de W, P y Mo.	188
Figura 66	Micrografías MEB de a) Si, b) PSi y PMoSi.	189
Figura 67	Espectros EDS para (a) Si, (b) PSi y (c) PMoSi.	190
Figura 68	Curvas de titulación potenciométrica de los sólidos preparados por impregnación húmeda sobre alúmina.	192
Figura 69	Curvas de titulación potenciométrica de los sólidos preparados por inclusión de P y PMo en sílice.	193

Figura 70	Espectros FTIR de adsorción de piridina seguida por IR para los catalizadores soportados Preyssler a 100°C. a) P, b) PMo, c) P/D, d) PMo/D y e) D.	194
Figura 71	Espectros FTIR de adsorción de piridina seguida por IR para los catalizadores incluidos a 100°C. a) Si, b) PMoSi, c) PSi, d) PMo y e) P.	195
Figura 72	Reacción de preparación de 2,5-dimetilpirroles.	199
Figura 73	Estructura de los 2,5-dimetilpirroles obtenidos empleando ácidos de estructura Preyssler.	200
Figura 74	Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos aminobenzotiazoles.	200
Figura 75	Estructura de los 2,5-dimetilpirroles derivados de aminobenzotiazoles.	201
Figura 76	Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.	201
Figura 77	Estructura de los 2,5-dimetilpirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.	201
Figura 78	Reacción de Paal-Knorr usada como reacción de prueba para la obtención de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol (3).	202
Figura 79	Efectos principales para temperatura y cantidad de catalizador en la reacción de 4-toluidina y 2,5-hexanodiona.	204
Figura 80	Efectos de Interacción de las variables temperatura y cantidad de catalizador en la reacción de 4-toluidina y 2,5-hexanodiona.	204
Figura 81	Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos aminobenzotiazoles	210
Figura 82	Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.	213
Figura 83	Estructuras de resonancia para el grupo amino en los aminocromenos.	214
Figura 84	Síntesis multicomponente de cromeno-pirroles.	215
Figura 85	Producto de la síntesis alternativa de pirrol-cromenos.	217
Figura 86	Comparación de espectros FT-IR en KBr entre el cromeno A (7) y el ácido carboxílico (10).	218
Figura 87	Esquema del catalizador, donde se resaltan la superficie, con presencia de heteropoliácido (verde) y el soporte (azul).	221
Figura 88	Identificación del aminoalcohol (11) como hidrazona.	223
Figura 89	Pentágono radial para la síntesis de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando P y P/C.	226
Figura 90	Reacción de preparación de 3,4-dihidropirimidinonas (tionas) empleando furfurales sustituidos.	228

Figura 91	Estructuras de las 3,4-dihidropirimidinonas (tionas) empleando como sustratos furfurales.	229
Figura 92	Obtención de DHPMs a partir de éteres derivados de HMF. a) Eterificación de HMF, b) Formación de DHMPS a partir de éteres de HMF.	230
Figura 93	Furfurales obtenidos mediante el proceso de eterificación.	231
Figura 94	Síntesis del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahi-dropirimidina.	231
Figura 95	Reutilización de catalizadores. Rendimientos del producto (%).	238
Figura 96	Esquema del catalizador P _{Mo} Si, donde se resaltan la inclusión del heteropoliácido (verde) en la sílice (azul).	241
Figura 97	Pentagonos radiales para la síntesis de DHPMs derivadas de furfurales, comparación entre calentamiento térmico (rojo) y usando MW (azul).	245
Figura 98	Reacción de Biginelli a partir de furfurales preparados en el laboratorio.	245
Figura 99	Productos de la eterificación de HMF con n-BuOH.	246
Figura 100	Obtención de DHPMs a partir de éteres de furfural.	247
Figura 101	Esquema estructural de una humina.	249
Figura 102	Reutilización de P _{Mo} Si (Condiciones de reacción: 1 h; 40mg de catalizador; 2mL de tolueno seco).	254
Figura 103	Eterificación y formación de acetales de derivados de HMF usando metanol y etanol.	256
Figura 104	Pentágonos radiales para la eterificación de HMF con n-BuOH.	258
Figura 105	Síntesis de DHPMs usando éteres derivados de HMF.	259

Resumen

Los heterociclos son estructuras químicas cíclicas, en las cuales, algunos miembros del ciclo son diferentes al carbono. En los compuestos orgánicos, los heteroátomos más comunes son el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, lo que permite que exista, una enorme y diversa cantidad de estructuras, teniendo en cuenta que puede tratarse de compuestos aromáticos o alifáticos. La química de estas moléculas es importante por su presencia en los sistemas de la vida y en la propia estructura de la materia que la conforma, los “heterociclos de la vida” pueden ser tan pequeños como anillos de cinco átomos (presentes en azúcares o bases nitrogenadas) o formar parte fundamental de estructuras de gran tamaño (tal es el caso de moléculas como la clorofila, algunas vitaminas, hormonas, proteínas y las hélices del ADN y el ARN). Por tal razón, muchos núcleos heterocíclicos sintéticos o aislados de diferentes fuentes naturales cuentan con propiedades biológicas y químicas importantes, lo que hace que su obtención por vía química sea una rama de estudio importante en la síntesis orgánica con miras en la producción de medicamentos, productos de limpieza, pigmentos para la industria textil, etc. En este trabajo se plantea el estudio de reacciones clásicas para la obtención de los núcleos heterociclos pirrol (reacción de Paal-Knorr) y 3,4-dihipirimidinona (DHPMs, reacción de Biginelli), con el objetivo de desarrollar procesos más limpios que involucren el uso de catalizadores recuperables y reutilizables.

El proceso de optimización para la síntesis de los compuestos seleccionados, se enmarcó dentro de los principios de la química verde, mediante el uso de heteropoliácidos de estructura del tipo Preyssler como catalizadores y siguiendo metodologías a microescala, evaluando el balance de masa y los rendimientos de los productos de interés con el objetivo de realizar análisis de *green metrics* (con la determinación de variables como la economía atómica, EA; el factor E, E; la intensidad de masa del producto, IMP; etc) para cada uno de los productos obtenidos. Asimismo, y en consonancia con el uso de materiales renovables, se incluyeron derivados de furfurales como reactivos de partida en la síntesis de DHPMs, y se desarrollaron procesos ambientalmente amigables para conseguir materiales de partida para éstas y los pirroles, obteniéndose 3,5-cianoaminocromenos y éteres de 5-hidroximetilfurfural, lo que muestra el aprovechamiento de productos de biorrefinería originados en el tratamiento de la biomasa.

Los heteropoliácidos, en general pueden definirse como clústeres moleculares muy diversos que se comportan como ácidos protónicos e incorporan aniones polioxometálicos, configurados en octaedros metal-oxígeno como unidades estructurales básicas. Esta unidad

primaria, se conoce como estructura tipo Keggin $[X^nM_{12}O_{40}]^{(8-n)-}$ (donde, X es un heteroátomo como B^{3+} , Si^{4+} , Ge^{5+} , P^{5+} , As^{5+} , etc y M representa un metal M^{6+} , W^{6+} , V^{6+} , Nb y Ta). Existen reportes de más de 100 heteropoliácidos con diferentes geometrías y estructuras, en este trabajo en particular, nos centramos en el estudio de dos heteropoliácidos con estructura del tipo Preyssler (conformados por seis subunidades de estructura Keggin, $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ (P) y $H_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$ (PMo)). La actividad como catalizadores ácidos de estos compuestos se estudió en su estado puro (máscicos), soportados en diferentes alúminas comerciales (SASOL®) e incluidos en un xerogel obtenido mediante una metodología sol-gel. Todos los catalizadores obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia infrarroja (IR), microscopía electrónica de barrido (MEB), espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS), análisis termogravimétrico (TGA-DTG) y mediciones de acidez.

Las reacciones de prueba fueron llevadas a cabo a microescala y optimizadas, siendo analizadas gravimétricamente y/o mediante el uso de métodos instrumentales como cromatografía de gases con detector de ionización por llama (CG-FID) y cromatografía líquida de alta eficiencia con detector tándem de masas (HPLC-MS/MS). El resultado optimizado de las reacciones modelo fue extrapolado en la síntesis de un pool de compuestos de cada tipo, los productos se caracterizaron mediante FT-IR, espectrometría de masas (MS) y RMN. Seguido, se expone de manera general, el estudio de las reacciones:

1. La optimización de la reacción de Paal-Knorr para la obtención de pirroles se llevó a cabo usando como modelo la condensación de 4-toluidina y 2,5-hexanodiona. De esta forma fue posible observar que las mejores condiciones se consiguen al usar como catalizador $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ (P) y su contraparte soportada sobre alúmina P/C. Con las mejores condiciones fue posible sintetizar 8 pirroles derivados de aminas aromáticas y alifáticas comunes, además de 3 derivados de aminobenzotiazoles. Al mismo tiempo, se pudo demostrar que P/C es capaz de actuar como catalizador bifuncional en la síntesis de pirroles derivados de estructuras complejas como los aminocromenos.

2. La reacción de Biginelli se optimizó tomando como modelo la obtención del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina. Se pudo determinar, que los catalizadores con mejor performance eran aquellos materiales constituidos por los heteropoliácidos P y PMo incluidos en un xerogel de sílice, en una

proporción de 12,5% en masa. Al mismo tiempo, estos materiales resultaron ser activos en la eterificación de hidroximetilfurfural (HMF) con diferentes alcoholes. Cuyos productos pudieron ser usados en la síntesis de dos nuevas DHPMs. En total, se sintetizaron 10 estructuras, incluyendo el compuesto comercial nitractin.

En conclusión, esta investigación permitió establecer que los heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler P y PMo, son útiles como catalizadores ácidos en la síntesis de un conjunto de pirroles y DHPMs, que pueden ser obtenidos por varias rutas, que incluyen desde reacciones sencillas de condensación, que pueden desarrollarse por una metodología “*one-pot*” hasta procesos multicomponente donde son fase activa de materiales con propiedades catalíticas bifuncionales. Puros, soportados o incluidos, P y PMo muestran un alto rendimiento catalítico, son estables a la temperatura y pueden ser recuperados mediante procesos sencillos. Este trabajo además, muestra como las metodologías clásicas de síntesis orgánica de heterociclos, pueden convertirse mediante el seguimiento de los enunciados de la química verde, en procesos aún más sencillos y viables desde el punto de vista ambiental, consiguiéndose buenos rendimientos y bajo impacto contaminante con el aprovechamiento de productos de biorrefinería y la aplicación de la catálisis heterogénea.

Objetivos

El objetivo general de esta tesis es el rediseño de procedimientos antiguos y poco limpios de síntesis de pirroles y dihidropirimidinonas, mediante la aplicación de tecnologías limpias, basadas en el uso de heteropoliácidos (HPAs) de estructura del tipo Preyssler másicos ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ (PMo)), soportados e incluidos en matrices de alúmina y sílice.

Se espera cumplir con el objetivo general de este proyecto llevando a cabo los objetivos específicos:

- 1) Preparación y caracterización de los ácidos de Preyssler.
- 2) Preparación y caracterización de catalizadores basados en heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler soportados y/o incluidos en matrices de sílice y alúmina.
- 3) Evaluación de la actividad y selectividad catalítica, de los diversos materiales obtenidos, en la síntesis de Paal-Knorr de pirroles y la reacción de Biginelli para la obtención de dihidropirimidinonas.

Capítulo 1. Introducción

Química Verde

1.1 Conceptos y definiciones

En las últimas décadas se ha generado un sin número de descubrimientos y avances en la ciencia y en la tecnología sin parangón en la historia de la humanidad. Estos hallazgos mejoraron en muchos aspectos la calidad de vida de los seres humanos, pero al mismo tiempo, la gran mayoría tuvo un impacto negativo para el medio ambiente. La Química ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de la civilización, dado que suplió la demanda social de bienes materiales en diversos tipos de industrias y sectores tales como: la síntesis de nuevos fármacos, la producción de alimentos, la agricultura, la producción de energía, fibras y colorantes textiles, materiales plásticos, disolventes, pigmentos, papel, etc. Todos estos sectores contribuyen directamente a la emisión y generación de contaminantes químicos que son responsables de la contaminación del aire, ríos, aguas subterráneas y suelos, así como también de la alteración de diferentes ecosistemas, en muchos casos estos daños son irreversibles. Al mismo tiempo, estas industrias se aprovechan principalmente de materiales que provienen del suelo (tal es el caso del petróleo y el carbón) para poder obtener la energía necesaria para las transformaciones de materias primas. Este incremento antropogénico de gases de invernadero se relaciona directamente con el calentamiento global¹.

Esto hizo que la imagen de la industria química ante la sociedad sea desfavorable, tan es así, que a menudo la clasifican junto a industrias tan impopulares como la industria nuclear y las tabacaleras. Esta mala imagen se inició alrededor de los años 60 con la publicación del libro “Primavera silenciosa” escrito por Rachel Carson². Este fue uno de los primeros libros de divulgación científica que advertía sobre los efectos negativos de los pesticidas para el medio ambiente, centrandó su denuncia en el pesticida 1,1,1-tricloro-2,2-bisetano (DDT) y sus efectos perjudiciales, especialmente en las poblaciones de aves y culpando directamente a la industria química de la creciente contaminación.

Tiempo después este polémico debate llegó a como los pesticidas organoclorados podían afectar la salud humana generando cáncer y malformaciones congénitas. Estas denuncias y muchos otros eventos desafortunados, bastante documentados por la prensa, hicieron que las personas sean más conscientes de los errores de la industria química que de los muchos beneficios que de ella reciben³.

Así, en la década de 1990, como respuesta a esta preocupación creciente, nace la “Química Verde” en la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) de los

¹ Mestres, R. Química Sostenible: Naturaleza, Fines y Ámbito. *Educ. Quim.* **2013**, 24 (SPL.ISSUE1), 103–112.

² Carson, R. *Silent Spring*; **1962**.

³ Sanjay K. Sharma, A. M. *Green Chemistry for Environmental Sustainability*, 1st ed.; CRC Press, **2010**.

Estados Unidos, como una herramienta para la protección del medio ambiente ante la contaminación originada por la industria química. Anastas y Warner⁴, principales promotores de esta nueva visión, la definieron de la siguiente forma: "La Química Verde es el diseño, desarrollo y aplicación de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y producción de sustancias peligrosas para la salud humana y el medio ambiente". De esta forma nace un gran desafío para la industria química: replantear todos sus procesos de producción, y generar nuevos "diseños" que sean ecológicos sin que esto comprometa las necesidades de las generaciones futuras.

El término "diseño" es transversal en todo el trabajo de Paul Anastas y destaca que para que se pueda hablar propiamente de Química Verde, el mejoramiento de la actividad debe provenir, no de la casualidad, sino de un propósito definido y de una planificación orientada precisamente a la consecución de un proceso más eficiente, inherentemente limpio y seguro⁵.

Aunque el principal objetivo de la Química Verde es desafiar a los innovadores a que diseñen y utilicen la materia y la energía de una manera tal que aumente el rendimiento y el valor mientras que protege la salud humana y el medio ambiente, su alcance va mucho más allá de solo reducir los residuos y prevenir la contaminación. Esta herramienta conceptual fue expresada por medio de los 12 principios de Anastas y Warner. Un enfoque novedoso, que considera la totalidad del ciclo de vida del proceso en sus tres etapas principales: materia prima, fabricación y uso, y destino final del producto, y guía las pautas necesarias para diseñar nuevos procesos de producción o rediseñar los ya existentes, evaluando cada una de estas etapas teniendo en cuenta aspectos como la procedencia de las materias primas, la eficiencia energética, la toxicidad de los disolventes, reactivos, productos y subproductos, el almacenamiento, empaque y transporte, hasta el final de la vida útil del producto, de tal forma que todo el proceso sea sustentable.

Es tal la importancia y el alcance de la Química Verde, que otras áreas han adoptado sus principios, como es el caso de la medicina, la industria alimentaria, empresas energéticas, productos de hogar y limpieza, la industria automotriz y electrónica y una amplia gama de bienes de consumo que demuestran la universalidad de sus principios y la eficacia de la Química Verde como una herramienta para la sustentabilidad⁶.

Los "12 principios" están dirigidos principalmente a la química preparativa, y son los

⁴ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford [England], **1998**.

⁵ Anastas, P. Green Chemistry Design, Innovation, Solutions and a Cohesive System. *Green Chem. Lett. Rev.* **2007**, *1* (1), 3–4.

⁶ Manley, J. B.; Anastas, P. T.; Jr, B. W. C. *Frontiers in Green Chemistry: Meeting the Grand Challenges for Sustainability in R & D and Manufacturing.* **2008**, *16*, 743–750.

siguientes⁷:

- 1) Prevención: Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de eliminarlo una vez que se ha formado.
- 2) Economía de átomos: Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos.
- 3) Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4) Generar productos eficaces, pero no tóxicos: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan, en simultáneo, la eficacia y una baja o nula toxicidad.
- 5) Reducir el uso de sustancias auxiliares: Debe evitarse el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc) y en caso de ser necesarias, que sean lo más inocuas posible.
- 6) Disminuir el consumo energético: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico. Se prefieren los procesos a presión y temperatura ambiente.
- 7) Uso de materias primas renovables: Siempre que sea técnica y económicamente viable, debe emplearse sustancias y fuentes de energía renovables en vez de agotables.
- 8) Evitar la derivatización innecesaria: Se debe evitar la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
- 9) Potenciación de la catálisis: Se debe emplear catalizadores (lo más selectivos) en lugar de reactivos estequiométricos, siendo de especial interés los materiales reutilizables.
- 10) Desarrollo de compuestos biodegradables: Los productos químicos deben diseñarse de manera tal que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos inocuos mediante su degradación.
- 11) Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real: Las metodologías analíticas deben desarrollarse de manera tal que permitan un monitoreo y control en tiempo real previo a la posible formación de sustancias peligrosas.
- 12) Minimizar el potencial de accidentes químicos: Las sustancias empleadas en un proceso

⁷ Doria Serrano, M. del C. Química Verde: Un Nuevo Enfoque Para El Cuidado Del Medio Ambiente. *Educ. Química* **2018**, 20 (4), 412–420.

químico deben ser escogidos de manera tal que minimicen riesgos de siniestros, incluyendo emanaciones, explosiones e incendios.

1.2 Parámetros para el análisis de reacciones en Química Verde (“Green metrics”)

Con el objetivo de establecer que tan “verde” es un proceso se han desarrollado una serie de parámetros⁸ que en conjunto pueden describir la eficiencia ambiental de un método sintético considerando los reactivos, los productos y todas las sustancias involucradas en la reacción. Los parámetros de los que se hará uso en este trabajo son los siguientes⁹:

1.2.1 Rendimiento de reacción (R)

Se trata de un factor indicativo de la eficiencia química de una reacción, mostrando la cantidad, en forma de porcentaje, de sustrato transformada en el compuesto de interés después de todos los pasos de purificación. Corresponde a la cantidad del producto obtenido y puede entenderse como la selectividad a un producto de reacción en específico (Ecuación 1).

Ecuación 1.

$$R = \left(\frac{\text{Cantidad obtenida del producto deseado (P)}}{\text{Cantidad de (P) calculada a partir del sustrato limitante}} \right) (100)$$

1.2.2 Economía atómica (EA)

Evalúa la cantidad de residuos generados en una reacción o una secuencia de reacciones, permitiendo cuantificar el uso que se hace de cada uno de los átomos de un reactivo indicando cuales de ellos se incorporan realmente al producto final, entre más alto sea su valor más bajo es el impacto medioambiental del proceso. Existen diferentes expresiones según el tipo de reacción, siendo la más simple la que se muestra en la Ecuación 2.

Ecuación 2.

$$EA = \frac{\text{Masa molecular del producto deseado}}{\sum \text{Masa molecular de los reactivos}} (100)$$

⁸ Dicks, A. P.; Hent, A. *Green Chemistry Metrics*, 1st ed.; Sharma, S. K., Ed.; Springer: Toronto, 2014.

⁹ Calvo-flores, F. G. Parámetros Para El Análisis de Las Reacciones En Química Sostenible. *An. Ia Real Soc. Española Química* **2009**, 105 (Figura 1), 42–49.

1.2.3 Factor E (E)

Este parámetro indica la cantidad de residuos que se generan por unidad de masa producida. En este cálculo se excluye la cantidad de agua usada en el proceso, aunque si se consideran las sales o la materia orgánica disuelta que esta pueda contener (Ecuación 3).

Ecuación 3.

$$E = \frac{\text{Masa total de residuos (Kg)}}{\text{Masa de producto (Kg)}}$$

1.2.4 Intensidad de masa del producto (IMP)

Este factor muestra la relación entre la masa total de materiales incluidos en una reacción y la masa del producto aislado. Para esta medida se deben tomar en cuenta todos los materiales usados en cada uno de los pasos sintéticos, incluyendo: disolventes desactivantes (involucrados en el “quenching”) y de reacción, reactivos, catalizadores, incluso si los disolventes y catalizadores se reciclan en el proceso. Un valor aceptable de este factor en un proceso con un solo paso sintético debería estar entre 10 y 40 (Ecuación 4).

Ecuación 4.

$$IMP = \frac{\text{Masa total usada en la reacción}}{\text{Masa del producto final}}$$

1.2.5 Eficiencia másica de la reacción global (gEMR)

En algunos trabajos se presenta como productividad de masa (PM) y corresponde al balance de masa para el proceso químico en su totalidad. Es la relación entre la masa del producto aislado y la sumatoria de las masas de todos los materiales que entraron en la reacción, incluidos los disolventes, los agentes desecantes, las soluciones de lavado y cualquier otro compuesto que se haya usado durante el experimento (Ecuación 5).

Ecuación 5.

$$\begin{aligned} gEMR &= \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Masa de la mezcla de reacción}} \\ &= \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Masa de reactivos} + \text{masa del solvente} + \text{masa del catalizador} + \dots \text{etc}} \end{aligned}$$

1.2.6 Eficiencia másica de la Reacción (EMR)

Se define como el porcentaje de la masa de los reactivos que permanece en el producto final. En su cálculo están incluidos de forma indirecta, la estequiometría, el rendimiento y la economía atómica. Al igual que la economía atómica, cuanto mayor sea su valor más bajo será el impacto medioambiental (Ecuación 6).

Ecuación 6.

$$EMR = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Masa de los reactivos}}$$

1.2.7 Factor Estequiométrico (FE)

Este parámetro se calcula en los procesos de síntesis en los que uno o más de los reactivos se usa en exceso. FE toma un valor de 1 para las reacciones estequiométricas, en reacciones no estequiométricas $FE > 1$ (Ecuación 7).

Ecuación 7.

$$FE = 1 + \frac{\sum \text{Masa de los reactivos en exceso}}{\sum \text{Masa de los reactivos estequiométricos}}$$

1.2.8 Parámetro de recuperación de material (PRM)

Este parámetro toma en cuenta los otros materiales usados en una reacción (catalizadores, agentes secantes, etc) y en la fase de post-reacción (desactivación de la mezcla "workup" y purificación). Se toman en cuenta los disolventes y soluciones de lavado para las extracciones. Los valores de este parámetro deben oscilar entre 0 y 1, se calcula de acuerdo a la Ecuación 8.

Ecuación 8.

$$PRM = \frac{1}{1 + \frac{(R)(EA)(c + s + w)}{m_p (FE)}}$$

Donde: R, rendimiento de la reacción; EA, economía atómica; c, masa de catalizador; s, masa del disolvente de reacción; w, la masa de todos los otros materiales auxiliares usados en las fases de workup y purificación; m_p , la masa del producto obtenido y FE, el factor estequiométrico.

1.2.9 Número de conversión (TON)

También conocido como número de recambio (TON, del inglés turnover frequency), indica el número de moles o la masa de sustrato que un mol de catalizador (o una masa de catalizador) puede convertir antes de quedar inactivo. Un catalizador ideal, contaría con un TON infinito, ya que no debería consumirse¹⁰. Se calcula como muestra la Ecuación 9.

Ecuación 9.

$$TON = \frac{\text{Masa obtenida del producto}}{\text{Masa del catalizador}}$$

1.2.10 Frecuencia de conversión (TOF)

También conocida como frecuencia de recambio (TOF, del inglés turnover frequency), se utiliza para referirse al recambio por unidad de tiempo (Ecuación 10). En las aplicaciones industriales más relevantes cuenta con valores de 10^{-2} a 10^2 s^{-1} ¹⁰.

Ecuación 10.

$$TOF = \frac{TON}{\text{Tiempo de reacción}}$$

Estos no son los únicos parámetros existentes, ya que la implementación de nuevos procesos y mediciones cada vez más complejas ha generado nuevos criterios como el valor de EcoScala (ES), el cociente medioambiental (CM), la eficiencia en carbono (EC), etc.

Los valores obtenidos a partir del cálculo de estos parámetros pueden incluirse en polígonos radiales¹¹, en los cuales, cada lado representa un valor del 100% y el centro un valor del 0%. Para esta representación gráfica se prefiere el uso de polígonos como pentágonos y hexágonos. Pero dependiendo del parámetro que se quiera destacar pueden usarse otros polígonos regulares. Los lados del polígono corresponden al proceso ideal, mientras que la unión de las coordenadas en los radios da un polígono distorsionado que representa el procedimiento real¹² (Figura 1).

¹⁰ Hagen, J. *Industrial Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2015**.

¹¹ Andraos, J. *The Algebra of Organic Synthesis: Green Metrics, Design Strategy, Route Selection, and Optimization*, 1st ed.; CRC Press: Boca Raton, **2011**.

¹² vanden Eynde, J. J. How Efficient Is My (Medicinal) Chemistry? *Pharmaceuticals* **2016**, 9 (2).

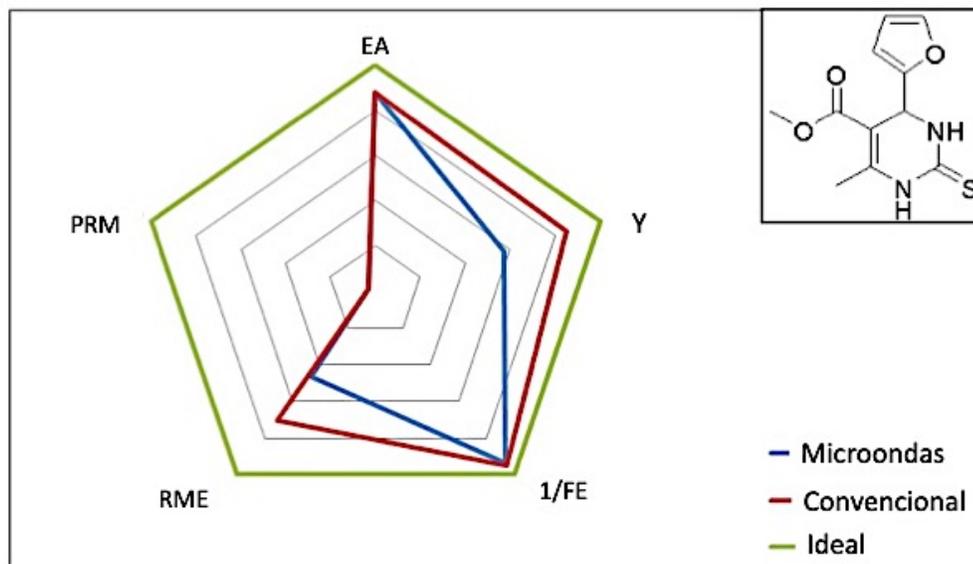


Figura 1. Pentágono radial que representa la síntesis de una dihidropirimidinona por dos métodos diferentes.

1.3 Importancia de la Biomasa en la Química Verde

El uso de la Biomasa para la obtención de productos químicos, biocombustibles y energía ha adquirido un gran protagonismo en el área de las nuevas tecnologías sostenibles, ya que se relaciona con el uso de materias primas renovables (séptimo principio de la Química Verde).

Esta tendencia se enfoca en reemplazar el petróleo como fuente principal de materiales y precursores químicos carbonados debido a su limitado número de fuentes y a toda la problemática económica, política y ambiental que representa¹³. El procesamiento de desechos orgánicos principalmente lignocelulósicos se enmarca dentro de lo que se conoce como biorrefinería.

El concepto de biorrefinería^{13,14} se puede abstraer como una instalación industrial que emplea un amplio rango de procesos tecnológicos (mecánicos, físicos, bioquímicos, termoquímicos, químicos, etc) capaces de separar las fuentes biológicas renovables en sus constituyentes moleculares (carbohidratos, proteínas, triglicéridos, etc). Estos componentes primarios a su vez se pueden transformar en productos y precursores químicos de alto valor

¹³ Cherubini, F. The Biorefinery Concept: Using Biomass Instead of Oil for Producing Energy and Chemicals. *Energy Convers. Manag.* **2010**, 51 (7), 1412–1421.

¹⁴ de Jong, E.; Jungmeier, G. *Chapter 1 - Biorefinery Concepts in Comparison to Petrochemical Refineries A2 - Pandey, Ashok; 2015.*

añadido y vectores energéticos (combustibles, carburantes, gases, energéticos, electricidad, calor, etc) de manera que el aprovechamiento integral de la biomasa lleva a una cantidad mínima de residuos¹⁵. Así todos los componentes del proceso se aprovechan de manera integral, convirtiéndose o utilizándose de tal manera que su valor sea mayor. En este sentido, una biorrefinería es análoga a una refinería de petróleo convencional con la diferencia de que la materia prima es la biomasa¹⁶ que en contraste al petróleo y otros productos mineralizados, es renovable y facilita la explotación de materias que en general se consideran residuos.

Las biorrefinerías industriales más aceptadas actualmente se basan en el aprovechamiento de residuos ricos en biomasa lignocelulósica provenientes de las industrias madereras, forestales, del papel y de la paja^{17,18} que no introducen conflictos a la industria agroalimentaria¹⁹. A partir de la lignocelulosa pueden obtenerse por diferentes procesos tres materias primas fundamentales: celulosa, hemicelulosa y lignina.

Los principales productos del tratamiento de estas materias primas corresponden a azúcares, polifenoles, aceites y grasa^{20,21,22}. Las moléculas más interesantes que provienen de la biomasa lignocelulósica se conocen como moléculas plataforma; algunas de las cuales son: ácido aspártico, ácido glutámico, ácido levulínico, ácidos 2 y 3-hidroxipropiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, glicerol, sorbitol, xilitol, xilosa, glucosa, fructosa, furfural (F) y 5-hidroximetilfurfural (HMF) (Figura 2).

¹⁵ Ravindran, R.; Hassan, S.; Williams, G.; Jaiswal, A. A Review on Bioconversion of Agro-Industrial Wastes to Industrially Important Enzymes. *Bioengineering* **2018**, *5* (4), 93.

¹⁶ Federici, F.; Fava, F.; Kalogerakis, N.; Mantzavinos, D. Valorisation of Agro-Industrial by-products, Effluents and Waste: Concept, Opportunities and the Case of Olive Mill Waste Waters. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2009**, *84* (6), 895–900.

¹⁷ Kumar, R.; Singh, S.; Singh, O. V. Bioconversion of Lignocellulosic Biomass: Biochemical and Molecular Perspectives. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *35* (5), 377–391.

¹⁸ Binder, J. B.; Raines, R. T. Simple Chemical Transformation of Lignocellulosic Biomass into Furans for Fuels and Chemicals. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (5), 1979–1985.

¹⁹ Pfaltzgraff, L. A.; De Bruyn, M.; Cooper, E. C.; Budarin, V.; Clark, J. H. Food Waste Biomass: A Resource for High-Value Chemicals. *Green Chem.* **2013**, *15* (2), 307–314.

²⁰ Corma, A.; Huber, G. W.; Sauvanaud, L.; O'Connor, P. Processing Biomass-Derived Oxygenates in the Oil Refinery: Catalytic Cracking (FCC) Reaction Pathways and Role of Catalyst. *J. Catal.* **2007**, *247* (2), 307–327.

²¹ Benish-Weisman, M.; Steinberg, T.; Knafo, A. Genetic and Environmental Links between Children's Temperament and Their Problems with Peers. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* **2010**, *47* (2), 54–61.

²² Czernik, S.; Bridgwater, A. V. Overview of Applications of Biomass Fast Pyrolysis Oil. *Energy & Fuels* **2004**, *18* (2), 590–598.

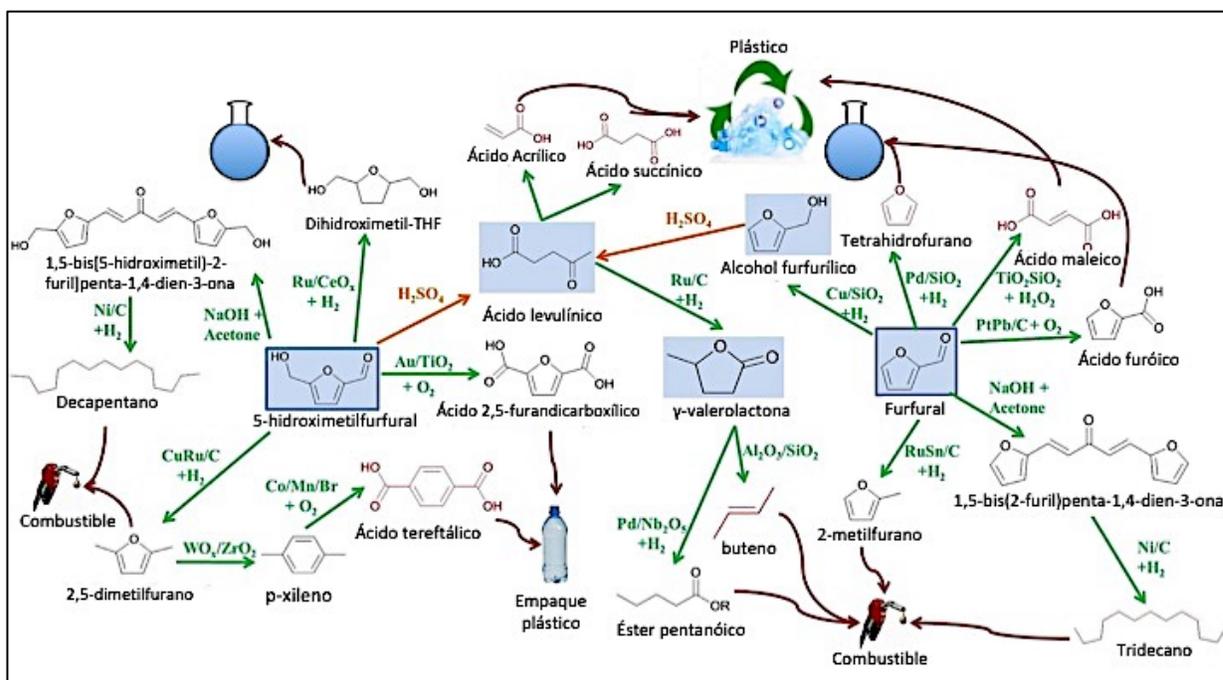


Figura 2. Algunos productos obtenidos de moléculas plataforma (azul) y sus aplicaciones potenciales. En rojo, las moléculas obtenidas comercialmente de fuentes no renovables (Tomado de Gallo y Trapp)²³

1.3.1 5-Hidroximetilfurfural como molécula plataforma

El 5-hidroximetilfurfural (HMF) es una molécula altamente demandada a nivel industrial debido a su versatilidad, ya que tiene la posibilidad de ser convertida en una gran variedad de derivados con múltiples aplicaciones, como por ejemplo productos farmacéuticos, industriales o precursores de polímeros²⁴. Las principales vías de obtención del HMF corresponden a la deshidratación de hexosas (glucosa y fructosa) catalizada principalmente por ácidos. Sin embargo, el proceso de deshidratación de hexosas a HMF es mucho más eficiente si se parte de la fructosa que de la glucosa, debido a que el paso controlante de la velocidad de deshidratación de glucosa es la enolización del grupo aldehído y la glucosa se enoliza en baja proporción. Por esta razón, la mayoría de los sistemas catalíticos (homogéneos y

²³ Gallo, J. M. R.; Trapp, M. A. The Chemical Conversion of Biomass-Derived Saccharides: An Overview. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28* (9), 1586–1607.

²⁴ Rosatella, A. A.; Simeonov, S. P.; Frade, R. F. M.; Afonso, C. A. M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a Building Block Platform: Biological Properties, Synthesis and Synthetic Applications. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 754–793.

heterógenos) descritos para la obtención de HMF parten de la deshidratación de fructosa²⁵. Sin embargo, la glucosa es mucho más abundante y asequible que la fructosa por lo que se prefiere como material de partida (Figura 3).

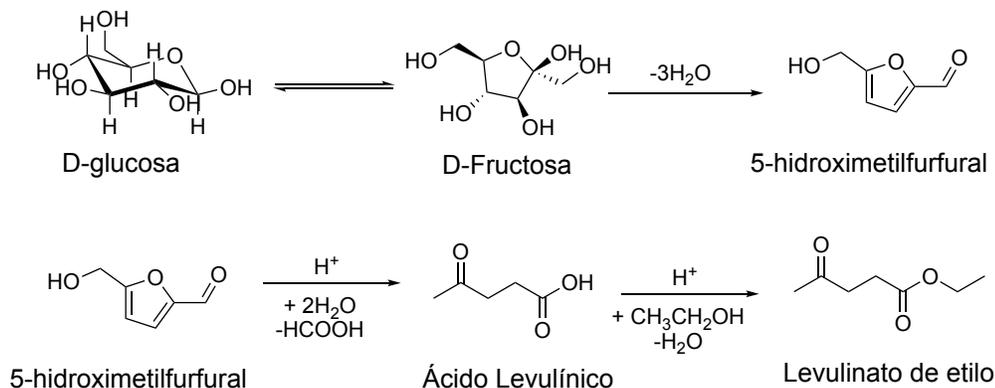


Figura 3. Obtención de HMF a partir de hexosas y algunas moléculas plataforma derivadas.

El HMF cuenta con dos grupos funcionales susceptibles de modificación para elevar su valor y convertirlo en diferentes moléculas plataforma. El grupo aldehído ha sido modificado mediante diferentes reacciones usando una amplia variedad de catalizadores para obtener aminas²⁶, glucósidos²⁷, chalconas²⁸, ésteres²⁹, nitronas³⁰, bases de Schiff³¹,

²⁵ Kuster, B. F. M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF). A Review Focussing on Its Manufacture. *Starch - Stärke* **1990**, 42 (8), 314–321.

²⁶ Xu, Z.; Yan, P.; Liu, K.; Wan, L.; Xu, W.; Li, H.; Liu, X.; Zhang, Z. C. Synthesis of Bis-(Hydroxymethylfurfuryl)Amine Monomers from 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemSusChem* **2016**, 9 (11), 1255–1258.

²⁷ Tan, J. N.; Ahmar, M.; Queneau, Y. HMF Derivatives as Platform Molecules: Aqueous Baylis-Hillman Reaction of Glucosyloxymethyl-Furfural towards New Biobased Acrylates. *RSC Adv.* **2013**, 3 (39), 17649–17653.

²⁸ Wang, Y. H.; Dong, H. H.; Zhao, F.; Wang, J.; Yan, F.; Jiang, Y. Y.; Jin, Y. S. The Synthesis and Synergistic Antifungal Effects of Chalcones against Drug Resistant *Candida Albicans*. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (13), 3098–3102

²⁹ Brandolese, A.; Ragno, D.; Di Carmine, G.; Bernardi, T.; Bortolini, O.; Giovannini, P. P.; Pandoli, O. G.; Altomare, A.; Massi, A. Aerobic Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural to 5-Hydroxymethyl-2-Furancarboxylic Acid and Its Derivatives by Heterogeneous NHC-Catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (46), 8955–8964.

³⁰ Cisneros, L.; Serna, P.; Corma, A. Selective Reductive Coupling of Nitro Compounds with Aldehydes to Nitrones in H₂ using Carbon-Supported and -Decorated Platinum Nanoparticles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53 (35), 9306–9310.

³¹ Van Schijndel, J.; Canalle, L.; Molendijk, D.; Meuldijk, J. Exploration of the Role of Double Schiff Bases as Catalytic Intermediates in the Knoevenagel Reaction of Furanic Aldehydes: Mechanistic Considerations. *Synlett* **2018**, 29 (15), 1983–1988.

dihidropirimidinonas³², etc (Figura 4). Muchos de estos productos tienen actividad biológica, algunos otros son moléculas de partida para otras reacciones y algunos más son monómeros para la síntesis de diferentes polímeros con “tunable properties”³³.

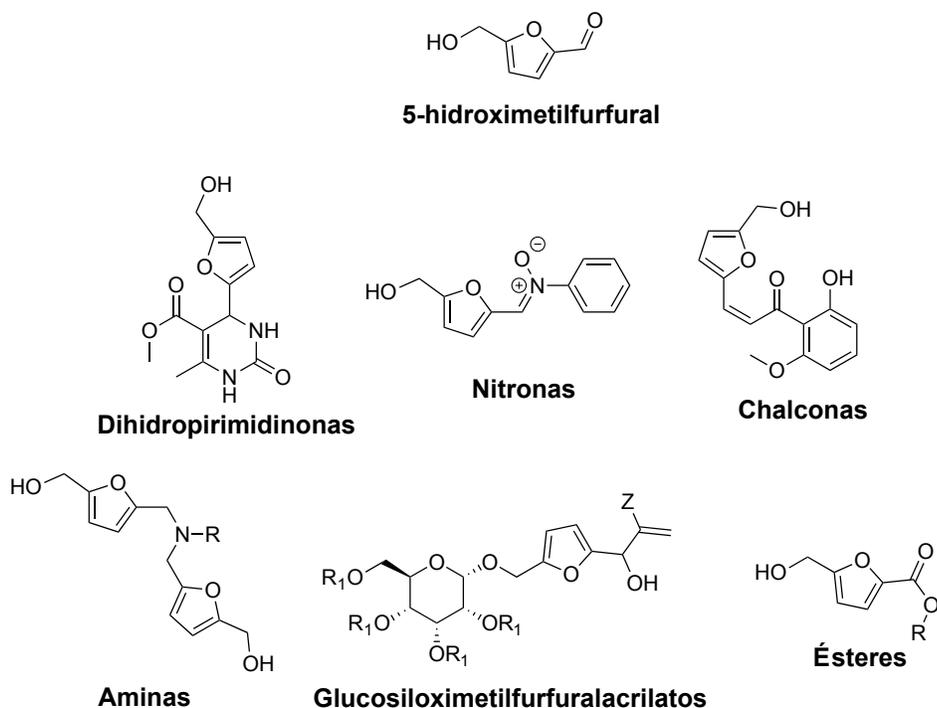


Figura 4. Derivados de HMF mediante reacción del grupo aldehído.

En el caso del grupo hidroxilo, las reacciones también están acotadas principalmente a

³² Fan, W.; Queneau, Y.; Popowycz, F. HMF in Multicomponent Reactions: Utilization of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in the Biginelli Reaction. *Green Chem.* **2018**, *20* (2), 485–492.

³³ Wu, L.; Mincheva, R.; Xu, Y.; Raquez, J. M.; Dubois, P. High Molecular Weight Poly (Butylene Succinate-Co-Butylene Furandicarboxylate) Copolyesters: From Catalyzed Polycondensation Reaction to Thermomechanical Properties. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (9), 2973–2981

las reacciones de esterificación^{34,35,36} y eterificación^{37,38,39} (Figura 5).

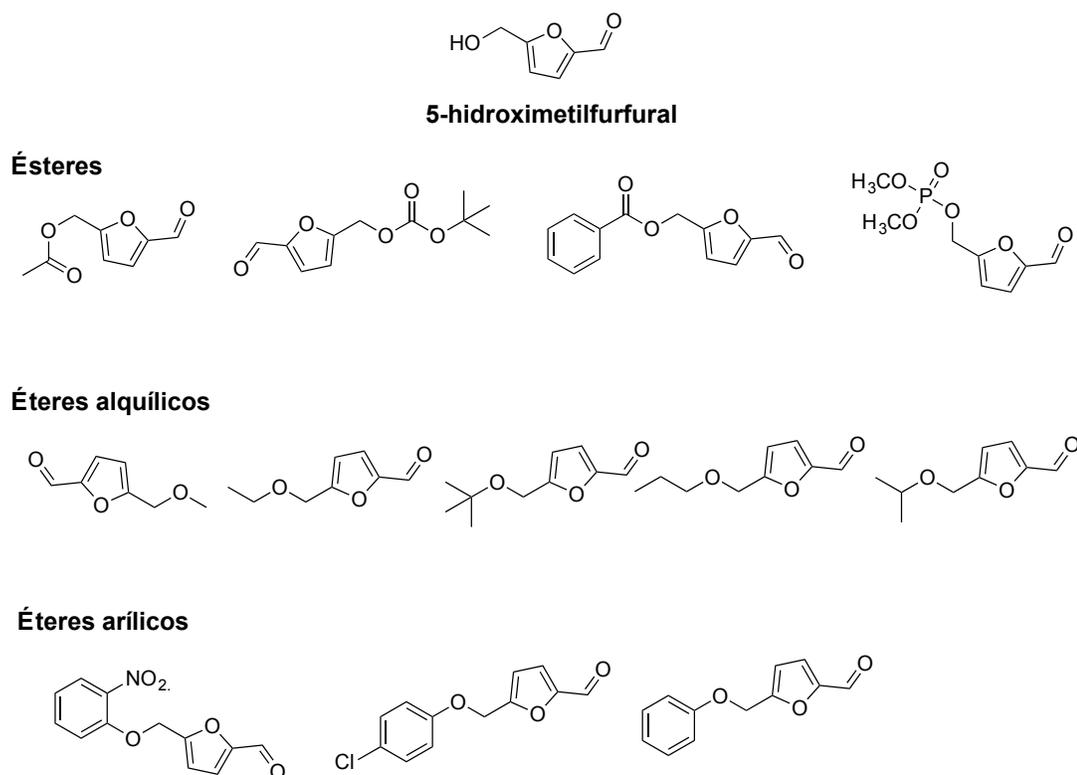


Figura 5. Derivados de HMF derivados del grupo hidroxilo (tomado de Xu et al.)⁴⁰.

³⁴ Xu, G. G.; Pagare, P. P.; Ghatge, M. S.; Safo, R. P.; Gazi, A.; Chen, Q.; David, T.; Alabbas, A. B.; Musayev, F. N.; Venitz, J.; et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Ester and Ether Derivatives of Antisickling Agent 5-HMF for the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mol. Pharm.* **2017**, *14* (10), 3499–3511.

³⁵ Li, F.; Li, X. L.; Li, C.; Shi, J.; Fu, Y. Aerobic Oxidative Esterification of 5-Hydroxymethylfurfural to Dimethyl Furan-2,5-Dicarboxylate by Using Homogeneous and Heterogeneous PdCoBi/C Catalysts under Atmospheric Oxygen. *Green Chem.* **2018**, *20* (13), 3050–3058.

³⁶ Krystof, M.; Pérez-Sánchez, M.; Domínguez De María, P. Lipase-Catalyzed (Trans)Esterification of 5-Hydroxymethylfurfural and Separation from HMF Esters Using Deep-Eutectic Solvents. *ChemSusChem* **2013**, *6* (4), 630–634.

³⁷ Cao, Q.; Guan, J.; Peng, G.; Hou, T.; Zhou, J.; Mu, X. Solid Acid-Catalyzed Conversion of Furfuryl Alcohol to Alkyl Tetrahydrofurfuryl Ether. *Catal. Commun.* **2015**, *58*, 76–79.

³⁸ Padovan, D.; Al-Nayili, A.; Hammond, C. Bifunctional Lewis and Brønsted Acidic Zeolites Permit the Continuous Production of Bio-Renewable Furanic Ethers. *Green Chem.* **2017**, *19* (12), 2846–2854.

³⁹ Chaffey, D. R.; Davies, T. E.; Taylor, S. H.; Graham, A. E. Etherification Reactions of Furfuryl Alcohol in the Presence of Orthoesters and Ketals: Application to the Synthesis of Furfuryl Ether Biofuels. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6* (4), 4996–5002.

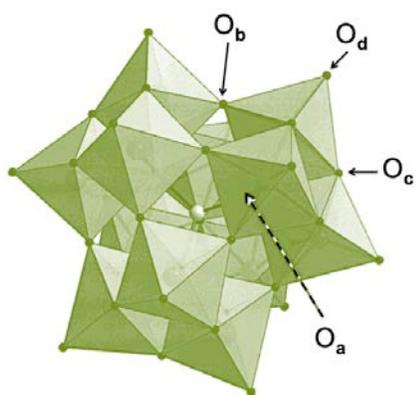
⁴⁰ Xu, G. G.; Pagare, P. P.; Ghatge, M. S.; Safo, R. P.; Gazi, A.; Chen, Q.; David, T.; Alabbas, A. B.; Musayev, F. N.; Venitz, J.; et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Ester and Ether

Heteropoliácidos

Derivatives of Antisickling Agent 5-HMF for the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mol. Pharm.* **2017**, *14* (10), 3499–3511.

1.4 Definición

Los heteropoliácidos (HPAs), químicamente se pueden definir como clústeres moleculares con una gran diversidad estructural. Estos compuestos son ácidos protónicos complejos que incorporan aniones polioxometálicos (heteropolianiones) con octaedros metal-oxígeno como unidades estructurales básicas. La estructura de estos HPAs consiste en un tetraedro central donde se encuentra el heteroátomo (XO_4) y 12 octaedros alrededor de este, cada uno con un átomo metálico (MO_6). Los octaedros se encuentran divididos en cuatro grupos de M_3O_{13} , los cuales están unidos entre sí por las aristas y poseen un vértice en común del tetraedro que contiene al heteroátomo. Esta estructura fundamental se conoce como estructura de Keggin (Figura 6). La fórmula molecular de esta es $[X^n M_{12} O_{40}]^{(8-n)-}$ donde X es el heteroátomo que puede ser B^{3+} , Si^{4+} , Ge^{5+} , P^{5+} , As^{5+} , Te^{6+} , Sb^{5+} , Al^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Cr^{3+} , etc. y M es el metal que puede ser Mo^{6+} , W^{6+} , V^{6+} y otros (Nb, Ta).



- O_a: átomos de oxígeno que unen el tetraedro XO_4 con los grupos MO_6 internos,
- O_b: átomos de oxígeno que unen la triada de octaedros por sus vértices,
- O_c: átomos de oxígeno que forman los octaedros pertenecientes a las triadas,
- O_d: átomos de oxígenos terminales.

Figura 6. Estructura tipo Keggin donde se detallan octaedros y tetraedros⁴¹ (Tomado de Checkiewicz et al.).

Los HPAs poseen tres tipos de estructura: la primaria, que consiste en la estructura Keggin antes mencionada; la secundaria, que consiste en los arreglos tridimensionales en que se agrupan los clústeres formando celdas unitarias; y la terciaria que es una organización condensada de la estructura secundaria que incluye el agua de cristalización para formar

⁴¹ Chękiewicz, K.; Zukowska, G.; Wieczorek, W. Synthesis and Characterization of the Proton-Conducting Gels Based on PVdF and PMMA Matrixes Doped with Heteropolyacids. *Chem. Mater.* **2001**, *13* (2), 379–384.

partículas sólidas. La estructura terciaria se asocia con las propiedades estructurales tales como el tamaño de poro y el área superficial⁴² (Figura 7).

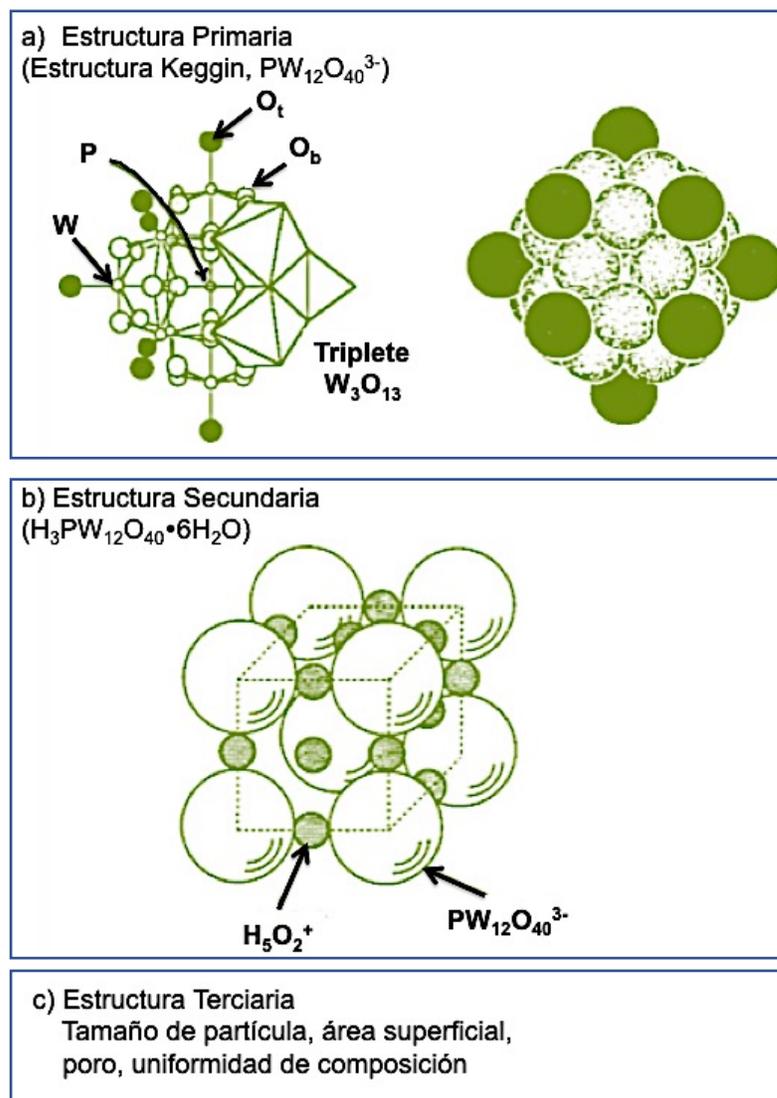


Figura 7. Tipos de estructura de los HPA ejemplificado con $H_3PW_{12}O_{40}$ (Tomado de Mizuno et al.)

Existen reportes de más de 100 heteropoliácidos con diferentes geometrías, todas derivadas de tres poliedros centrales que determinan una simetría general y dan lugar a tres estructuras principales: la ya mencionada estructura Keggin (tetraédrica), la Anderson-Evans (octaédrica) o la de Wells-Dawson (icosaédrica) de las cuales se derivan otras. La unión de fragmentos de estas estructuras básicas da origen a clústeres complejos de mayor nuclearidad

⁴² Mizuno, N.; Misono, M. Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1998**, 98 (1), 199–218.

como el anión de Preyssler⁴³ (Figura 8).

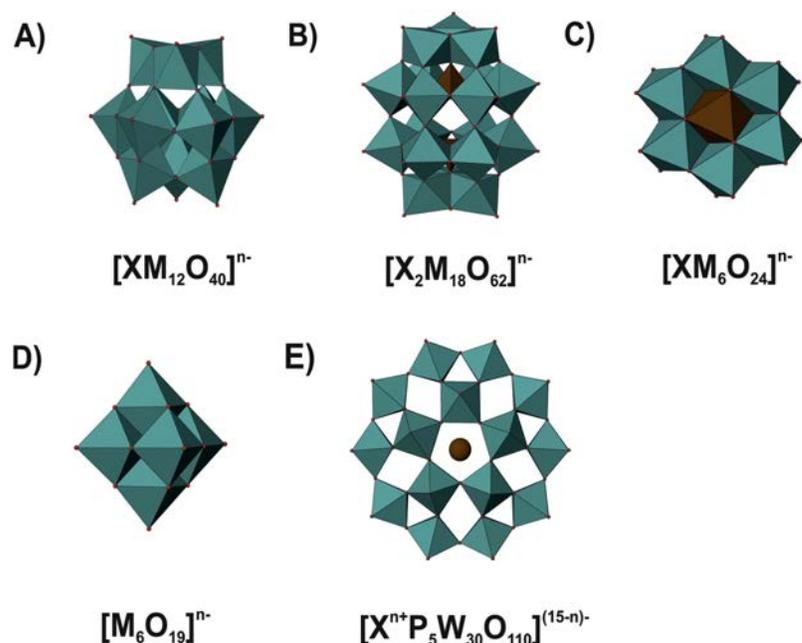


Figura 8. Estructura de poliedros de las geometrías más comunes en los heteropoliácidos; A) Estructura tipo Keggin, B) Estructura tipo Well-Dawson, C) Estructura tipo Anderson-Evans, D) Estructura tipo Lindqvist, E) Estructura tipo Preyssler (tomado de Bijelic y Rompel).

1.5 Heteropoliácidos del Tipo Preyssler $[X^{n+}P_5W_{29}YO_{110}]^{(15-n)-}$, Y= Mo, W.

Esta tesis se centra en el estudio de dos heteropolianiones del tipo Preyssler $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{14-}$ y $[NaP_5MoW_{29}O_{110}]^{14-}$ estructuras de gran tamaño, que encierran en su cavidad central un catión Na^+ . Dicha cavidad está formada por cinco unidades PW_6O_{22} derivadas del anión de Keggin ($[PW_{12}O_{40}]^{3-}$) que se han modificado por la eliminación de dos conjuntos de tres octaedros de WO_6 de las esquinas compartidas (Figura 9).

En estado sólido el anión protonado se comporta como un ácido de Bronsted puro, siendo como otros HPAs un ácido más fuerte que los ácidos sólidos convencionales como $SiO_2-Al_2O_3$, H_3PO_4 , HNO_3 , H_2SO_4 y las zeolitas HX y HY⁴⁴.

⁴³ Bijelic, A.; Rompel, A. The Use of Polyoxometalates in Protein Crystallography - An Attempt to Widen a Well-Known Bottleneck. *Coordination Chem. Rev.* **2015**, 299, 22–38.

⁴⁴ Bamoharram, F. F.; Heravi, M. M.; Roshani, M.; Jahangir, M.; Gharib, A. Preyssler Catalyst, $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{14-}$: A Green, Efficient and Reusable Catalyst for Esterification of Salicylic Acid with Aliphatic and Benzylic Alcohols. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**, 302 (1), 42–47.

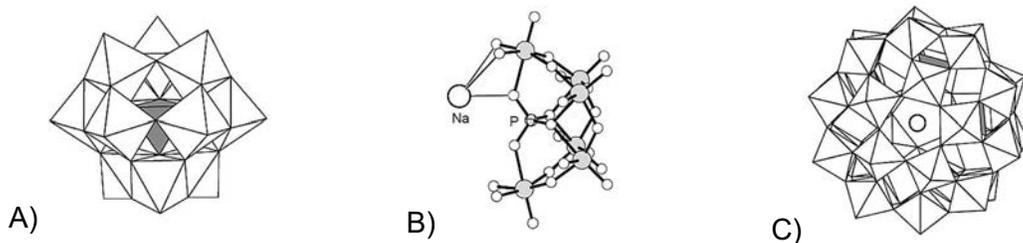


Figura 9. Representación poliédrica de A) Ácido de Keggin, B) unidad PW_6O_{22} , C) Ácido de Preyssler⁴⁵.

1.5.1 Estabilidad hidrolítica

En comparación a sus análogos estructurales de menor tamaño, los ácidos de Preyssler $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ y $H_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$ descubiertos en los años 70, no fueron tenidos en cuenta por los investigadores hasta corridas las dos últimas décadas. Las ventajas de los HPAs de tipo Preyssler frente a otros HPAs como los Keggin se centran principalmente en su estabilidad hidrolítica que se encuentra en el rango de $pH < 0$ (6 M HCl) a $pH 10$ ⁴⁶. Esta alta estabilidad se debe a que la energía de ensamblaje del clúster es la diferencia entre la energía de enlace total del clúster y la energía individual del átomo⁴⁷. Tienen, además, una alta capacidad de retención de agua, sin embargo, muchos de los derivados de cationes alcalinos, alcalinotérreos e incluso su forma ácida son ligeramente insolubles en ella.

De hecho, estos compuestos por absorción de una gran cantidad de agua en su red cristalina, pueden volverse líquidos antes de disolverse en agua, comportamiento que es similar al de los cristales líquidos nemáticos⁴⁸.

1.5.2 Estabilidad térmica

De manera general, la estabilidad térmica de los heteropoliácidos depende del metal constituyente, del número y tipo de contraiones (Ci), y del tipo de átomo central. Usualmente los heteropolianiones que tienen fósforo como heteroátomo son los más estables. Kharat et

⁴⁵ Takahashi, K.; Sano, T.; Sadakane, M. Preparation and Characterization of Preyssler-Type Phosphotungstic Acid, $H^{15-n}[P_5W_{30}O_{110}M^{n+}]$, with Different Encapsulated Cations (M = Na, Ca, Bi, Eu, Y, or Ce), and Their Thermal Stability and Acid Catalyst Properties. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2014**, *640* (7), 1314–1321.

⁴⁶ Kharat, A. N.; Abedini, M.; Amini, M. M.; Pendleton, P.; Badalyan, A. Investigation of the Preyssler Phosphotungstate Heteropolyanion, $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{14-}$, Properties with Different Counter Ions. *Transit. Met. Chem.* **2003**, *28* (3), 339–344.

⁴⁷ Jansen, S. A.; Wang, S. H.; Eddowes, A. D. Stability and Acidity Contributions of Heteropolymetalates: A Theoretical Study of the Keggin and Dawson Ions. *Supramol. Sci.* **1997**, *4* (1–2), 51–58.

⁴⁸ J Collings, P.; Hird, M. *Introduction to Liquid Crystals Chemistry and Physics*; **1997**.

al.⁴⁶ comprobó que todos los heteropoliácidos de Preyssler con contraiones como Cs⁺, Ba⁺, H⁺, etc. Son altamente higroscópicos, con pérdidas de peso alrededor de 100°C relacionadas con la pérdida de agua físicamente adsorbida, seguida de la pérdida de agua de cristalización entre 150 - 420°C acompañada por procesos de reducción del HPA y finalmente con la descomposición de la estructura en temperaturas > 450°C con un leve aumento del peso en algunos casos a causa de la formación de óxidos (Tabla 1).

Tabla 1. Datos de análisis térmico (TGA-DSC) para algunos derivados de Preyssler $\text{Ci}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ (Tomado de Kharat et al).

Contraión (Ci)	T, °C (mol de agua)	T Des. ^a , °C	T, °C; Picos exotérmicos
H ⁺	<100 (17), 225 (20), 350 (6)	450	---
Cs ⁺	<100 (2,5), 340 (4), 400 (1.5)	480	595
Ba ⁺	<100 (9), 300 (20), 350 (3), 420 (1)	500	600
La ⁺	<100 (8), 180 (25), 250 (5), 350 (2)	490	---
Ce ⁺	<100 (8), 185 (20), 300 (3), 370 (1)	510	---
Hg ⁺	<100 (6), 150 (6), 250 (4), 300 (2)	420	490, 520
Ti ⁺	<100 (9), 250 (5), 350 (2)	480	550, 570
Pb ⁺	<100 (6), 150 (4), 350 (10)	440	560, 590
Bi ⁺	<100 (9), 150 (9), 380 (13)	470	510, 545

^a T Des.: Temperatura de Descomposición.

1.5.3 Acidez

El ácido de Preyssler puede tener hasta 14 protones ácidos⁴⁹, con los valores que pueden hallarse mediante la función de Hammett la fuerza ácida (H_0) para $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ puede calcularse como -14,52⁵⁰ quedando ubicado como un superácido sólido, con valores de acidez ubicados entre los correspondientes a $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ (-16,00) y el $\text{H}_3\text{P}_{12}\text{O}_{40}$ (-13,30). Muchos de los valores de pK_a para cada uno de los protones de la estructura $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ no han sido determinados.

Por otra parte, la basicidad de la molécula del heteropolianión $[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{14-}$ se puede describir con un método visual, cualitativo y accesible para capturar la polaridad local de la molécula, consistente en trazar el potencial electrostático (EP) sobre una isosuperficie de densidad electrónica, para obtener una representación del potencial electrostático molecular

⁴⁹ Gharib, A.; Scheeren, J.; Bamoharram, F.; Roshani, M.; Jahangir, M. Acetylation of p-Aminophenol by Preyssler's Anion $[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{14-}$, $[\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}]^{14-}$ with Green Condition at Room Temperature. *Polish J. Chem. Technol.* **2009**, *11* (2), 31–35.

⁵⁰ Wu, S.; Zhang, W.; Wang, J.; Ren, X. Preyssler-Structured Tungstophosphoric Acid Catalyst on Functionalized Silica for Esterification of n-Butanol with Acetic Acid. *Catal. Letters* **2008**, *123* (3–4), 276–281.

(MEP) (Figura 10)⁵¹. Este detalle es importante, ya que permite determinar en que lugar de la estructura se encuentran ubicados los protones más retenidos de la molécula, y por tanto tienen menor probabilidad de participar en un intercambio ácido-base, determinándose de esta forma el rango de pH en el cual el HPA puede participar como catalizador.

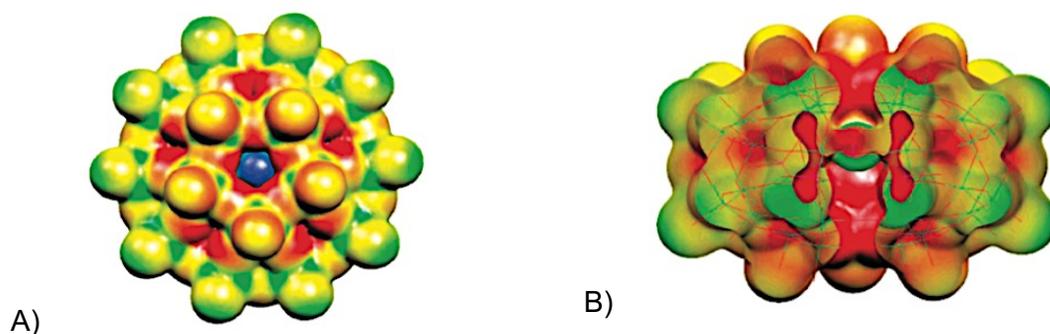


Figura 10. Distribución MEP para $[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{14-}$ A) Vista superior y B) Vista lateral (Corte transversal de la molécula). La cavidad es la parte más nucleofílica (la región más roja) donde el catión se encuentra más estabilizado (se ve azul en la vista A)). (Tomado de Fernández et al.)

Los valores tomados por el EP en cada punto de la estructura están codificados por colores: rojo-amarillo para las regiones nucleófilas (ricas en electrones) y verde-azul para las regiones electrófilas, y muestran las regiones en donde los protones se estabilizarán mediante una interacción atractiva, es decir, las regiones nucleófilas.

En la estructura del HPA, existen tres tipos de oxígeno los O¹ de puente, los O² terminales y el oxígeno unido al átomo de P, O^P. El análisis de MEP indica que el oxígeno O^P debería ser el más básico en toda la estructura y que los oxígenos W-O¹-W en la región axial son más nucleófilos que los W-O¹-W ecuatoriales. Los oxígenos terminales O²-W son los menos básicos como es habitual en otras estructuras de HPAs. Esto muestra que las afinidades a los protones por parte de los oxígenos en la estructura siguen el orden O^P>O¹>O². A partir de esos resultados es posible obtener la energía libre (ΔG) del proceso de protonación de las regiones nucleófilas y directamente los valores de pK_a que se relacionan con los valores obtenidos empíricamente⁵². De esto se obtiene que para O^P el pK_a=1,96. Esto muestra que en condiciones de pH tan bajas como 2, el HPA sigue protonado, lo que posibilita diversas etapas de equilibrio y limita el uso del HPA como ácido a condiciones de reacción superiores a pH= 2,

⁵¹ Fernández, J. A.; Lopez, X.; Bo, C.; de Graaf, C.; Baerends, E. J.; Poblet, J. M. Polyoxometalates with Internal Cavities : Redox Activity , Basicity, and Cation Encapsulation in $[\text{X}^n\text{P}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{(15-n)-}$ Preyssler Complexes, with X=Na⁺, Ca²⁺, Y³⁺, La³⁺, Ce³⁺ and Th⁴⁺ *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (40), 12244–12253.

⁵² Kapustin, G. I.; Brueva, T. R.; Klyachko, A. L.; Timofeeva, M. N.; Kulikov, S. M. and Kozhevnikov, I. V. A Study of the Acidity of Heteropoly Acids. *Kinet. Katal.* **1990** (31) 1017-1020.

para conseguir la desprotonación completa y conseguir que el $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ se comporte como un ácido poliprótico en solución o en medio heterogéneo.

1.5.4 Ácidos de estructura tipo Preyssler como catalizadores

El uso catalítico del ácido de Preyssler ($H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$) ha crecido durante los últimos años. Este catalizador sólido puede ser usado tanto en fase homogénea como heterogénea. Se destaca principalmente por ser considerado como un catalizador verde, ya que no es corrosivo, es seguro y a que la cantidad de residuos que se pueden generar a partir de él es mínima en comparación a otros ácidos. El grupo de Okuhara et al. ya demostró que el uso de un HPAs como el $H_3PW_{12}O_{40}$ exhibe una actividad catalítica mayor que el ácido sulfúrico (H_2SO_4) o el ácido 4-toluensulfónico (4-TSA) basado en la cantidad de ácido que se usa en una reacción⁵³.

El hecho de que $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ tenga una fuerza ácida mayor que $H_3PW_{12}O_{40}$ en solución acuosa confirma que su uso en reacciones debe ser mínimo para conseguir una misma performance⁵⁴. De esta manera, el ácido de Preyssler es una alternativa al uso de otros catalizadores que se emplean en procesos de síntesis como el H_2SO_4 , HCl, HNO_3 y HF. Hasta el momento los HPAs tipo Preyssler han sido aprovechados en síntesis orgánica, en la obtención de ésteres⁵⁵, isoxasoles⁵⁶, pirimidinas⁵⁷, 2-amino-4H-cromenos⁵⁸, 1,5-benzodiazepinas⁵⁹, etc.

⁵³ Kimura, M.; Nakato, T.; Okuhara, T. Water-Tolerant Solid Acid Catalysis of $CS_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ for Hydrolysis of Esters in the Presence of Excess Water. *Appl. Catal. A Gen.* **1997**, 165 (1–2), 227–240.

⁵⁴ Sadakane, M.; Ichi, Y.; Ide, Y.; Sano, T. Thermal Stability and Acidic Strength of Preyssler-Type Phosphotungstic Acid, $H_{14}[P_5W_{30}O_{110}Na]$ and Its Catalytic Activity for Hydrolysis of Alkyl Acetates. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2011**, 637 (14–15), 2120–2124.

⁵⁵ Ruiz, D. M.; Romanelli, G. P.; Vázquez, P. G.; Autino, J. C. Preyssler Catalyst: An Efficient Catalyst for Esterification of Cinnamic Acids with Phenols and Imidoalcohols. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, 374 (1–2), 110–119.

⁵⁶ Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Haeri, A.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. Heteropolyacids as Green and Reusable Catalysts for the Synthesis of Isoxazole Derivatives. *Synth. Commun.* **2008**, 38 (1), 135–140.

⁵⁷ Heravi, M. M.; Motamedi, R.; Bamoharram, F. F.; Seify, N. A Catalytic Method for Synthesis of 6-Aryl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4[5H]-ones by Heteropolyacids: $H_{14}[NaP_5W_{29}MoO_{110}]$ and $H_3PMo_{12}O_{40}$. *Catal. Commun.* **2007**, 8 (10), 1467–1471.

⁵⁸ Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Zadsirjan, V.; Bamoharram, F. F.; Heravi, O. M. Aqua Mediated Synthesis of Substituted 2-Amino-4H-Chromenes Catalyzed by Green and Reusable Preyssler Heteropolyacid. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (15), 4262–4265.

⁵⁹ Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Ranjbar, L.; Bamoharram, F. F. $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ as a Heterogeneous Recyclable Catalyst for the Synthesis of 1,5-Benzodiazepines in Refluxing Ethanol. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, 261 (2), 156–159.

1.5.5 Heteropoliácidos del tipo Preyssler soportados

Los ácidos de Preyssler puros tienen como desventaja que su superficie específica es baja (1-5 m²/g). Es por esta razón, que para reacciones en medios heterogéneos, es necesario aumentar el área superficial o el número de sitios ácidos accesibles a los reactivos. Esto puede solucionarse mediante la preparación de sales de heteropoliácidos, conteniendo algunos metales alcalinos⁴⁶. De esta forma se obtienen sólidos con alta superficie específica debido al pequeño tamaño de las partículas primarias y la presencia de microporos. Otra opción y la más usada, consiste en soportarlos en un sólido de alta área superficial como sílice, carbón activado, alumina, entre otros.

La preparación de estos heteropoliácidos soportados se realiza frecuentemente por impregnación, que puede ser impregnación húmeda e impregnación por adsorción en equilibrio. También existe un proceso conocido como gelación, en el que mediante el método sol-gel se incorpora la especie catalíticamente activa en medio del soporte⁶⁰.

En los catalizadores soportados es importante la estabilidad de los HPAs y el tipo de interacción que existe con el soporte⁶¹. Las sustancias ácidas o neutras como SiO₂, carbón activado o resinas de intercambio son adecuadas como soporte. Algunos sólidos básicos como Al₂O₃ y MgO tienden a descomponer los HPAs debido a las reacciones ácido-base (neutralización). En este punto destaca el ácido de Preyssler debido a su estabilidad en un amplio rango de pH.

En esta tesis se estudia la síntesis de dos familias de compuestos orgánicos (pirroles y dihidropirimidinonas) mediante el uso de catalizadores tipo Preyssler, tanto puros como soportados e incluidos. A su vez se estudia la síntesis de éteres derivados de furfural con el objetivo de obtener nuevas dihidropirimidinonas.

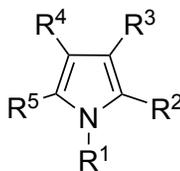
⁶⁰ Palermo, V. Síntesis y Caracterización de Heteropoliácidos, Universidad Nacional de La Plata, **2012**.

⁶¹ Misono, M. Unique Acid Catalysis of Heteropoly Compounds (Heteropolyoxometalates) in the Solid State. *Chem. Commun.* **2001**, 1 (13), 1141–1153.

Pirroles

1.6 Definición

La estructura del pirrol consiste en un anillo aromático de cinco miembros que incluye un átomo de nitrógeno (Figura 11).



R¹,R²,R³,R⁴,R⁵=Alquilo o arilo

Figura 11. Estructura del pirrol.

A diferencia de otro tipo de aminas heterocíclicas como la piridina en donde el átomo de nitrógeno no se enlaza al hidrógeno, el pirrol es una base mucho más débil ya que el par libre del átomo de nitrógeno completa la aromaticidad de la estructura. Los pirroles son inestables a ácidos minerales y se protonan en posición 2. El catión resultante polimeriza fácilmente generando diferentes resinas de pirrol de alto peso molecular. Las reacciones características de los pirroles incluyen la sustitución electrofílica siendo las posiciones 2 y 5 las más susceptibles a estos procesos⁶².

El núcleo pirrol está ampliamente distribuido en la naturaleza, formando parte de diferentes tipos de moléculas de importancia como las porfirinas y sus análogos, hemoglobina, clorofila, vitamina B12, citocromos, clorina, bacterioclorina, etc⁶². También como parte de la estructura de los metabolitos secundarios de diferentes plantas que han sido usados como drogas activas terapéuticamente⁶³.

Por tal razón, los pirroles representan un núcleo estructural importante para muchos medicamentos, encontrándose que sus derivados y análogos poseen actividades biológicas interesantes como la inhibición del VIH y otros virus⁶⁴, propiedades hepatoprotectoras,

⁶² Harreus, A.L. In: *Ullman's encyclopedia of industrial chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2000**; Vol. 30, pp.615-618.

⁶³ Majumdar K.C.; Chattopadhyay S.K. In: *Pyrrole and Its Derivatives, in Heterocycles in Natural Product Synthesis*; K. C. Majumdar and S. K. Chattopadhyay, Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2011**; Vol.1, pp. 187-220.

⁶⁴ Teixeira, C.; Barbault, F.; Rebehmed, J.; Liu, K.; Xie, L.; Lu, H.; Jiang, S.; Fan, B.; Maurel, F. Molecular modeling studies of N-substituted pyrrole derivatives-Potential HIV-1 gp41 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 3039-3048.

antimicóticas, antibacterianas⁶⁵, reductoras del colesterol⁶⁶, antipsicóticas, antihipertensivas, anticancerígenas, antimaláricas y anticonvulsivas⁶⁷. También han tomado un importante papel en el avance tecnológico usándose en el desarrollo de sensores, la obtención de semiconductores⁶⁸, como catalizadores⁶⁹, inhibidores de la corrosión⁷⁰, preservantes⁷¹, luminoquímica⁷² y análisis espectroquímicos⁷³.

Los pirroles se obtienen principalmente por tres metodologías clásicas de condensación: la reacción de Hantzsch⁷⁴, la síntesis de Knorr y la síntesis de Paal-Knorr⁷⁵. Otras metodologías de síntesis de pirroles incluyen reacciones multicomponente, reacciones de adición, reacciones de anulación y reacciones de Wittig⁷⁶. No obstante, estos procesos cuentan con desventajas tales como el tiempo prolongado de reacción, el uso de disolventes tóxicos y volátiles, bajos rendimientos, complejos métodos de purificación y en algunos casos la necesidad de altas temperaturas para que algunos de ellos se produzcan⁷⁷.

Por la diversidad de aplicaciones con la que cuentan los pirroles, existe una búsqueda constante de procesos ecocompatibles para su obtención que sigan los postulados de la Química Verde siendo más limpios, seguros y que permitan obtener altos rendimientos. En tal sentido, se han desarrollado una gran variedad de catalizadores y metodologías sustentables

⁶⁵ Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. Pyrrole: A resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics, *RSC Adv.* **2015**, 5, 15233-15266.

⁶⁶ Wurz, R. P.; Charette, A. B. Doubly Activated Cyclopropanes as Synthetic Precursors for the Preparation of 4-Nitro- and 4-Cyano-dihydropyrroles and Pyrroles, *Org. Lett.*, **2005**, 7(12), 2313-2316.

⁶⁷ Li, J.J. *Heterocyclic chemistry in drug discovery*, 1st Ed.; Jhon Wiley & Sons: New York, **2013**.

⁶⁸ Cheon, K. H.; Cho, J.; Kim, Y.; Chung, D.S. Thin film transistor gas sensors incorporating high mobility diketopyrrolopyrrole-based polymeric semiconductor doped with graphene oxide, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(25), 14004-14010.

⁶⁹ Yao, T.; Wang, C.; Wu, J.; Lin, Q.; Lv, H.; Zhang, K.; Yu, K.; Yang, B. Preparation of raspberry-like polypyrrole composites with applications in Catalysis, *J. Colloid Interface Sci.*, **2009**, 338(2), 573-577.

⁷⁰ Krim, O.; Bouachrine, M.; Hammouti, B.; Elidirissi, A.; Hamidi, M. 2,5-Difuryl-N-methylpyrrole as corrosion inhibitor for Steel in 1M HCl, *Portugaliae Electrochimica Acta*, **2008**, 26, 283-289.

⁷¹ Ash, M.; Ash, I. *Handbook of preservatives*, 1st. Ed.; Synapse information resources, Inc.: Stamford, **2004**.

⁷² Wong, H.; Ko, C.; Lam, W.; Zhu, N.; Wing-Wah, V. Design and synthesis of new class of photochromic diarylethene-containing dithieno[3,2-b:2',3'd]pyrroles and their switchable luminescence properties, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 39(15), 10005-10009.

⁷³ Bhatt, K. D.; Vyas, D. J.; Makwana, B.A.; Darjee, S.M.; Jain, V.K. Highly stable water dispersable calix[4] pyrroleocta-hydrazide protected gold nanoparticles as colorimetric and fluorometric chemosensors for selective signaling of Co (II) ions, *Spectrochim. Acta, Part A*, **2014**, 121, 94-100.

⁷⁴ Herath, A.; Cosford, N. D. P. One-step continuous flow synthesis of highly substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives via in situ hydrolysis of tet-Butyl esters, *Org. Lett.*, **2010**, 22(12), 5182-5185.

⁷⁵ Li, J.J. *Name Reactions*, 4 th Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, **2009**.

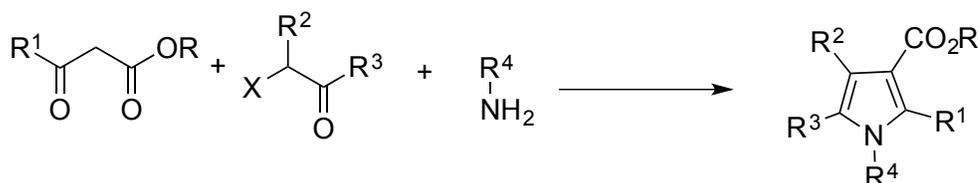
⁷⁶ Akbaslar, D.; Demirkol, O.; Giray, S. Paal-Knorr Pyrrole synthesis in water, *Synth. Comm.*, **2014**, 44, 1323-1332.

⁷⁷ Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 4402-4421.

como el uso de técnicas como las microondas, el ultrasonido⁷⁸ y el reemplazo de los disolventes convencionales por disolventes verdes como etanol, glicerol, PEG-200, agua, algunos líquidos iónicos o realizando los procesos en medios libres de disolvente⁷⁹.

1.6.1 Síntesis de Hantzsch

Corresponde a la formación de pirroles sustituidos a partir de β-cetoésteres con α-halocetonas en un medio de amoníaco o una amina primaria (Figura 12). El mecanismo de la reacción transcurre vía enamina, bajo calentamiento se produce el ataque rápido de la amina al β-cetoéster, en este punto, el éster de enamina o 3-aminocrotonato formado se cicla con la α-halocetona formando el pirrol. Como uno de los intermediarios corresponde a un 3-aminocrotonato, la reacción, también puede ser iniciada a partir de este tipo de compuestos. La regioselectividad del derivado depende completamente de los sustituyentes en los reactivos de partida y cuando el proceso se lleva a cabo a partir de aminas aromáticas pueden obtenerse indoles o carbazoles si la ciclación se produce con α-halociclohexanonas⁸⁰.



R¹, R², R³, R⁴ = -H, alquilo, arilo
 R = alquilo, arilo
 X = Cl, Br, I, etc.

Figura 12. Reacción de Hantzsch generalizada.

La reacción de Hantzsch es un ejemplo claro de una reacción multicomponente⁷⁷, en la cual, múltiples reacciones se combinan en una sola operación sintética que converge en la

⁷⁸ Wang, S.F.; Guo, C.L.; Cui, K.K.; Zhu, Y.T.; Ding, J.X.; Zou, X.Y.; Li, Y.H., Lactid acid as an invaluable Green solvent for ultrasound-assisted scalable synthesis of pyrrole derivatives, *Ultrason. Sonochem.*, **2015**, 26, 81-86.

⁷⁹ Vivekanand, T.; Vinoth, P.; Agieshkumar, B.; Sampath, N.; Sudalai, A.; Menéndez, J.C.; Sridharan, V., Highly efficient regioselective synthesis of pyrroles via a tandem enamine formation – Michael addition-cyclization sequence under catalyst- and solvent-free conditions, *Green Chem.*, **2015**, 17, 3415-3423.

⁸⁰ Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Jhon Wiley & Sons: New York, **2009**.

formación de un compuesto, en este caso el pirrol, maximizando la inclusión en el producto final de los átomos presentes en los reactivos, por lo que cumple cabalmente el segundo principio de la Química Verde conocido como el principio de la economía atómica⁸¹. Si bien la reacción por sí misma puede considerarse un proceso ecocompatible, existen numerosos estudios en los que la reacción se ha visto modificada de manera experimental para hacerla ambientalmente más amigable.

La automatización de la reacción de Hantzsch se ha desarrollado por Herath et al. con un acercamiento a la Química por flujo continuo⁸². El proceso se lleva a cabo en un microreactor⁸³ obteniéndose ácidos pirrol-3-carboxílicos y sus ésteres altamente sustituidos (Figura 13). Si bien los rendimientos no son excelentes y se requiere de un costoso equipamiento, este proceso cuenta con el potencial de realizar reacciones de múltiples pasos en un paso único, lo que es congruente con principios de la Química Verde.

⁸¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p. 30.

⁸² Jas, G.; Kirschning, A., Continuous flow techniques in organic synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 23(9), 5708-5723.

⁸³ Herath, A.; Cosford, N.D.P., One-step continuous flow synthesis of highly substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives via *in situ* hydrolysis of *tert*-butyl esters, *Org. Lett.*, **2010**, 22(12), 5182-5185.

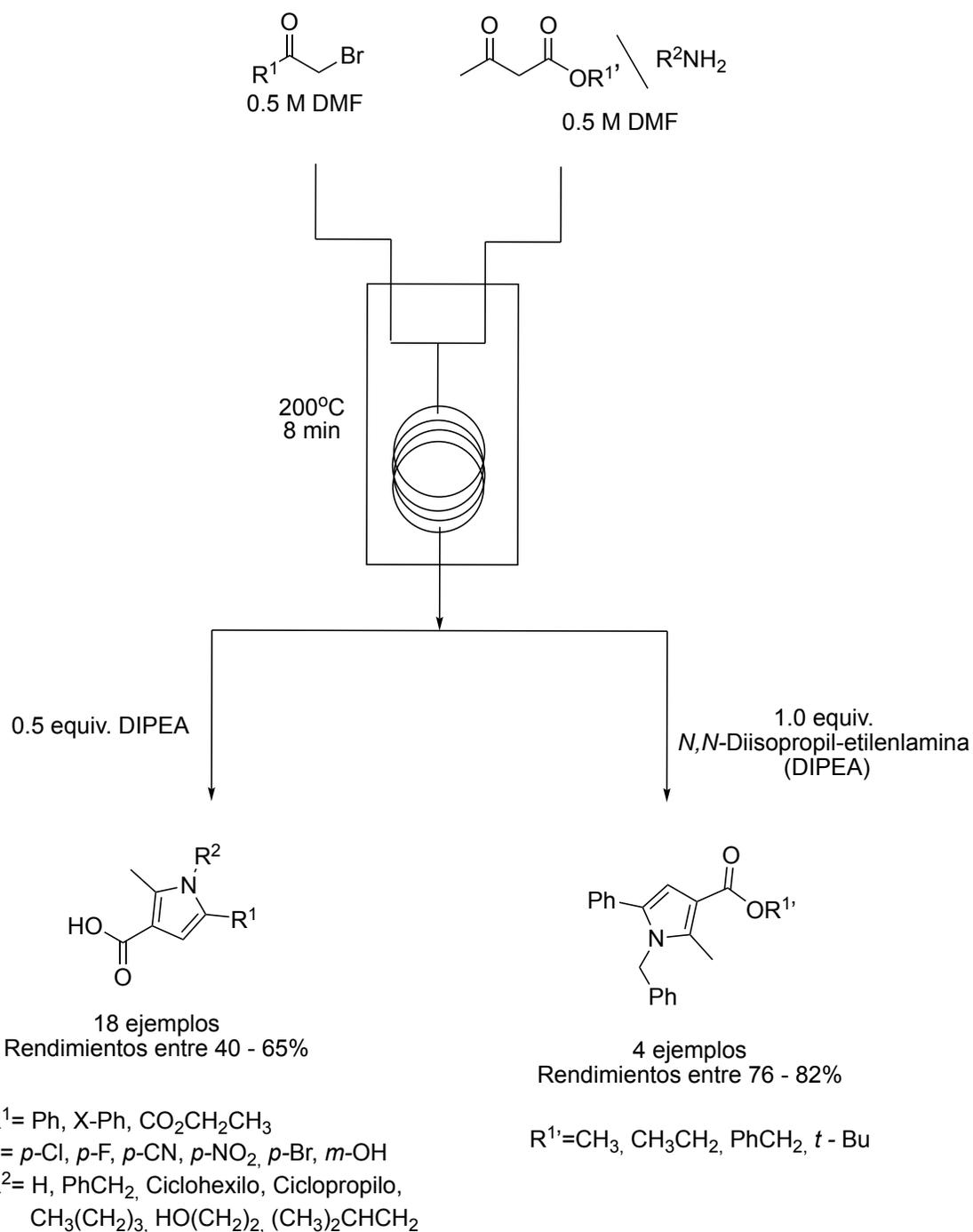


Figura 13. Síntesis de derivados de ácidos pirrol-3-carboxílicos mediante automatización en flujo continuo de la reacción de Hantzsch.

Como referente al uso de un catalizador ambientalmente amigable se destaca el proceso desarrollado por Murthy et. al.⁸⁴, en el que mediante el uso de β -ciclodextrina fue posible obtener en medio acuoso y en condiciones suaves, diferentes pirroles 1,5-diarilsustituídos (Figura 14).

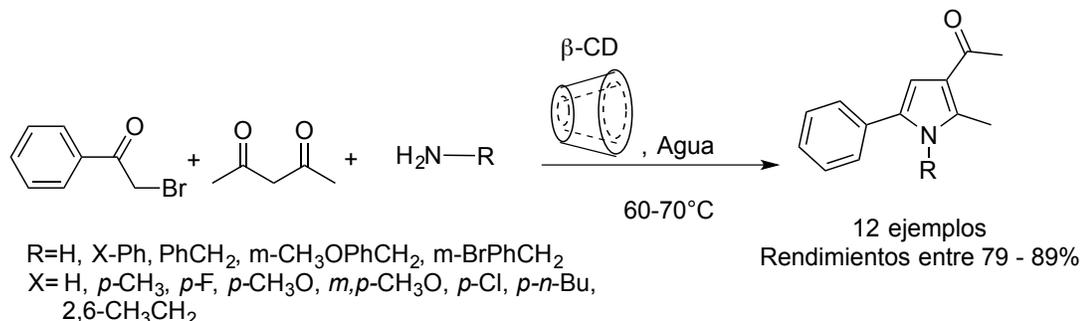


Figura 14. Reacción de Hantzsch mediada por β -ciclodextrina.

La reacción de Hantzsch también se ha generalizado para conseguir diferentes funcionalidades en la estructura de los pirroles difíciles de conseguir por el procedimiento clásico, tal es el caso de las sustituciones por grupos reactivos como los grupos formilo en posiciones 2 o 3. Esto fue logrado por Moss y Nowak⁸⁵, reemplazando el compuesto dicarbonílico comúnmente usado en la síntesis por un cetonitrilo (Figura 15).

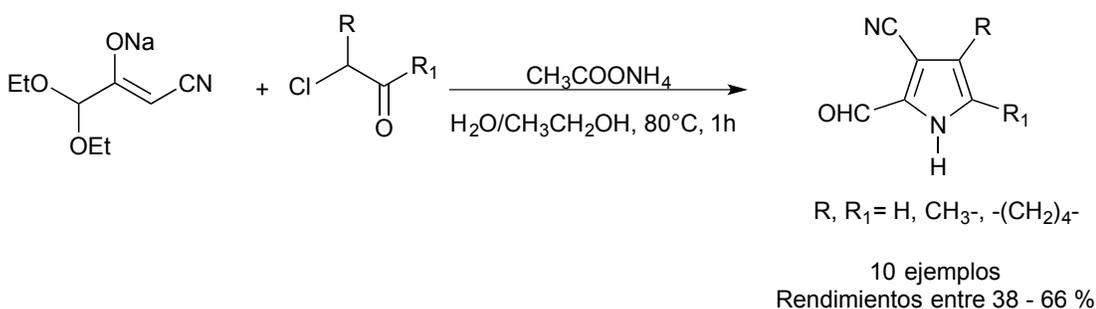


Figura 15. Reacción de Hantzsch a partir de cetonitrilo.

⁸⁴ Murthy, S.N.; Madhav, B.; Kumar, A.V.; Rao, K.R.; Nageswar, Y.V.D., Multicomponent approach towards the synthesis of substituted pyrroles under supramolecular catalysis using β -cyclodextrin as a catalyst in water under neutral conditions, *Helv. Chim. Acta*, **2009**, 10 (92), 2118-2124.

⁸⁵ Moss, T.A.; Nowak, T., Synthesis of 2,3-dicarbonylated pyrroles and furans via the three-component Hantzsch reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 24(53), 3056-3060.

Eftekhari-Sis et. al.⁸⁶ reportan un método eficiente para la preparación de ésteres de ácidos 5-Aril-4-hidroxi-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílicos a partir de la reacción de hidratos de arilgloxal con compuestos β-dicarbonílicos en presencia de acetato de amonio, usando un sistema de ultrasonido a temperatura ambiente. Otra técnica novedosa de activación química que permiten la síntesis de pirroles, es la mecanoquímica. En estos casos se evita el uso de disolventes o se reducen empleando un proceso de molienda de alta frecuencia (HSVM) con diminutas esferas de un material inerte para generar las reacciones. Las reacciones químicas se producen en los lugares donde las esferas colisionan, de esta manera la energía mecánica es aprovechada para generar cambios químicos. Estévez et. al.⁸⁷ son abanderados en el uso de esta técnica mejorando los rendimientos de múltiples pirroles con sustituciones poco frecuentes en la posición 5 y el átomo de nitrógeno. Este procedimiento fue aplicado por los autores a la síntesis de una molécula de interés farmacológico: la atorvastatina⁸⁸, un miembro de los medicamentos conocidos como estatinas, los cuales se usan como agentes hipolipemiantes (sustancias capaces de disminuir el nivel de lípidos en sangre) (Figura 16).

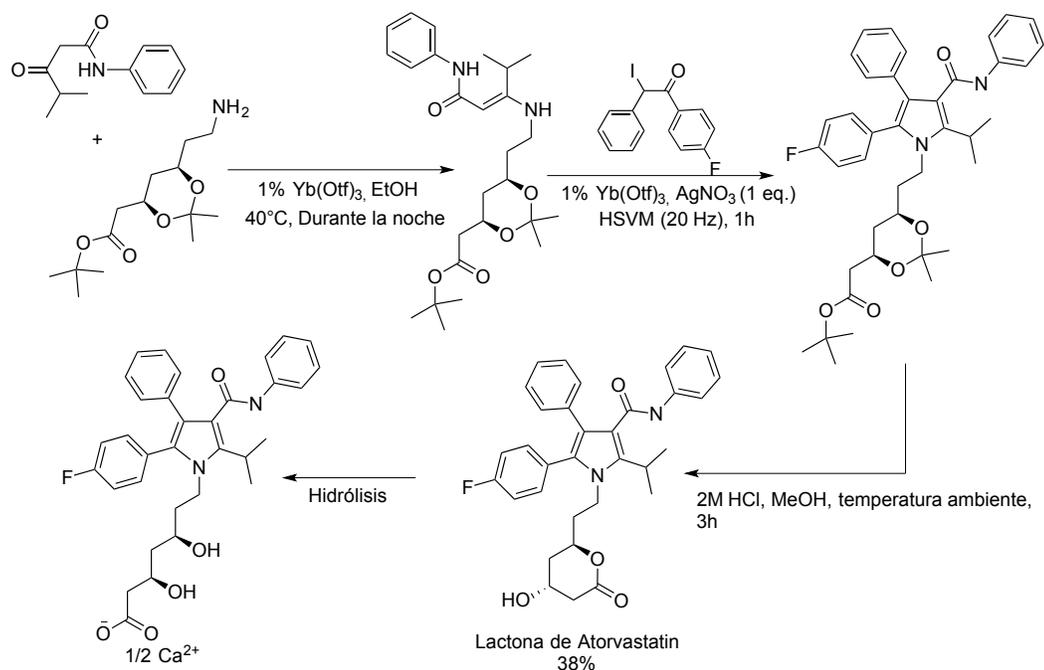


Figura 16. Síntesis de la lactona de Atorvastatina.

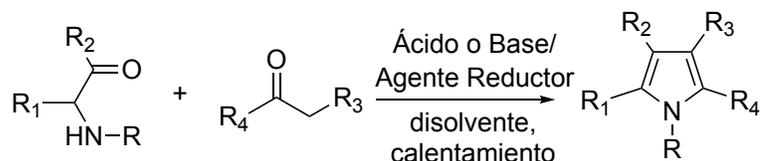
⁸⁶ Eftekhari-Sis, B; Vahdati-Khajeh, S., Ultrasound-assisted Green synthesis of pyrroles and pyridazines in water via three-component condensation reactions of arylglyoxals, *Curr. Chem. Lett.*, **2013**, 2, 85-92.

⁸⁷ Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C., three-component acces to pyrroles promoted by the CAN-Silver nitrate system under high-speed vibration milling conditions: a generalization of the Hantzsch pyrrole synthesis, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 591-593.

⁸⁸ Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, C., Concise synthesis of atorvastatine lactone under high-speed vibration milling conditions, *Org. Chem. Front.*, **2014**, 5(1), 458-463.

1.6.2 Síntesis de Knorr

Corresponde a la condensación de una α -aminocetona y un compuesto carbonílico, típicamente uno con grupos metileno activos como un β -cetoéster. El proceso transcurre con tratamiento térmico bajo condiciones de acidez para obtener pirroles tetra N-H sustituidos usando por lo general ácido acético como disolvente (Figura 17).



R= H, arilo, alquilo
R₁=H, arilo, CO₂R; R₂=alquilo, arilo;
R₃= Grupo sustractor de electrones (EWG)=COR, CO₂R, CN, SO₂R;
R₄=H, alquilo, arilo, CO₂R;
Agente Reductor: /AcOH, Na₂S₂O₄, Pd(C)/H₂; Disolvente: AcOH, H₂O

Figura 17. Reacción de Knorr.

Debido a que las α -aminocetonas tienen la tendencia a autocondensarse se prefiere generarlas *in situ* a partir de los correspondientes nitrosocetonas. La formación de la α -nitrosocetona puede ser fácilmente desarrollada usando ácido nitroso (HNO₂) sobre un compuesto carbonílico, que posteriormente, en presencia de un agente reductor, produce la α -aminocetona. Los pirroles N sustituidos pueden ser sintetizados a partir de α -aminocetonas secundarias y en el caso de cetonas no simétricas, regioselectivamente el sustituyente más grande se ubica en el C4 del anillo. A pesar de que la reacción es eficiente, el proceso de reducción que involucra, se traduce en un problema ambiental cuando se lleva a cabo a gran escala, por tal razón, la reducción con zinc se ha sustituido con procesos de hidrogenación⁸⁰.

Un claro ejemplo de este acercamiento fue realizado por Manley et. al., reemplazando el proceso de reducción usando Zn/H⁺ para la obtención de la α -aminocetona, por 10% de Pd/C un catalizador reutilizable y más limpio⁸⁹. Mediante el uso de 10% Pd/C el rendimiento se incrementa hasta en un 20% (Figura 18), siendo una metodología más eficiente (noveno principio de la Química Verde).

⁸⁹ Manley, J.M.; Kalman, M.J.; Conway, B.G.; Ball, C.C.; Havens, J.L.; Vaidyanathan, R., Early amidation approach to 3-[(4-amido) pyrrol-2-yl]-2-indolinones, *J. Org. Chem.*, **2003**, 16 (68), 6447 – 6450.

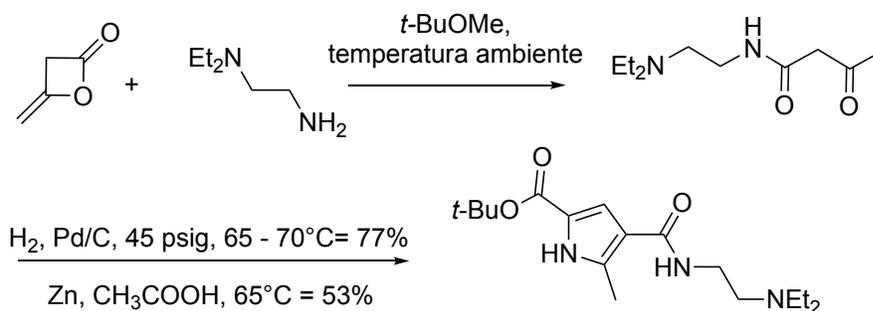


Figura 18. Síntesis Knorr vía hidrogenación.

Otra forma de mejorar ambientalmente el proceso es evitar las reducciones, lo que se consigue con el uso de compuestos carbonílicos menos reactivos que las α -aminocetonas. Bajo este concepto, Alberola et. al. introdujeron el uso de α -aminoamidas de Weinreb⁹⁰, para obtener *N*-metoxi-*N*-metil- α -enaminocarboxamidas. La reacción de estos compuestos con derivados organometálicos de litio, magnesio, y aluminio genera intermediarios que se ciclan produciendo pirroles polisustituídos. La eficacia en la preparación de estos intermediarios depende de los sustituyentes -R y -R₂ (Figura 19).

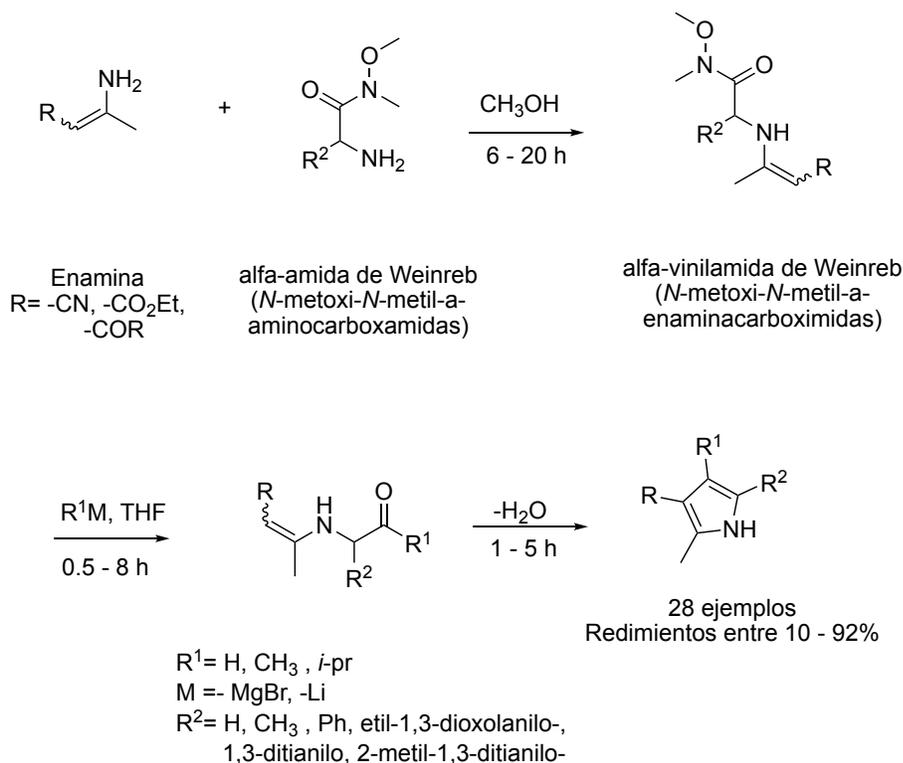


Figura 19. Síntesis de pirroles de Knorr mediante el uso de amidas de Weinreb.

⁹⁰ Alberola, A.; Gonzáles, A.; Sádaba, M.L.; Sañudo, C., Versatility of Weinreb amides in the Knorr pyrrole synthesis, *Tetrahedron*, **1999**, 21(55), 6555-6556.

1.6.3 Síntesis de Paal-Knorr

Es un proceso de condensación entre un compuesto 1,4-dicarbonílico y aminas primarias catalizado generalmente por un ácido o una base de Brönsted o ácidos de Lewis. Esta última condición permite que esta metodología pueda usarse para moléculas con funciones fácilmente epimerizables en medio ácido, en el proceso, el compuesto carbonílico aporta los cuatro átomos de carbono en el pirrol, mientras que la amina aporta el átomo de nitrógeno⁸⁰. Sin embargo, la reacción se limita a aminas que no cuentan con sustituyentes alquílicos en posición α -, tal es el caso de la ciclohexilamina⁹¹. El mecanismo de la reacción involucra la doble condensación de la amina con el compuesto carbonílico y sigue vías equivalentes independientemente de si se cataliza por un ácido de Lewis o un ácido de Brönsted (Figura 20).

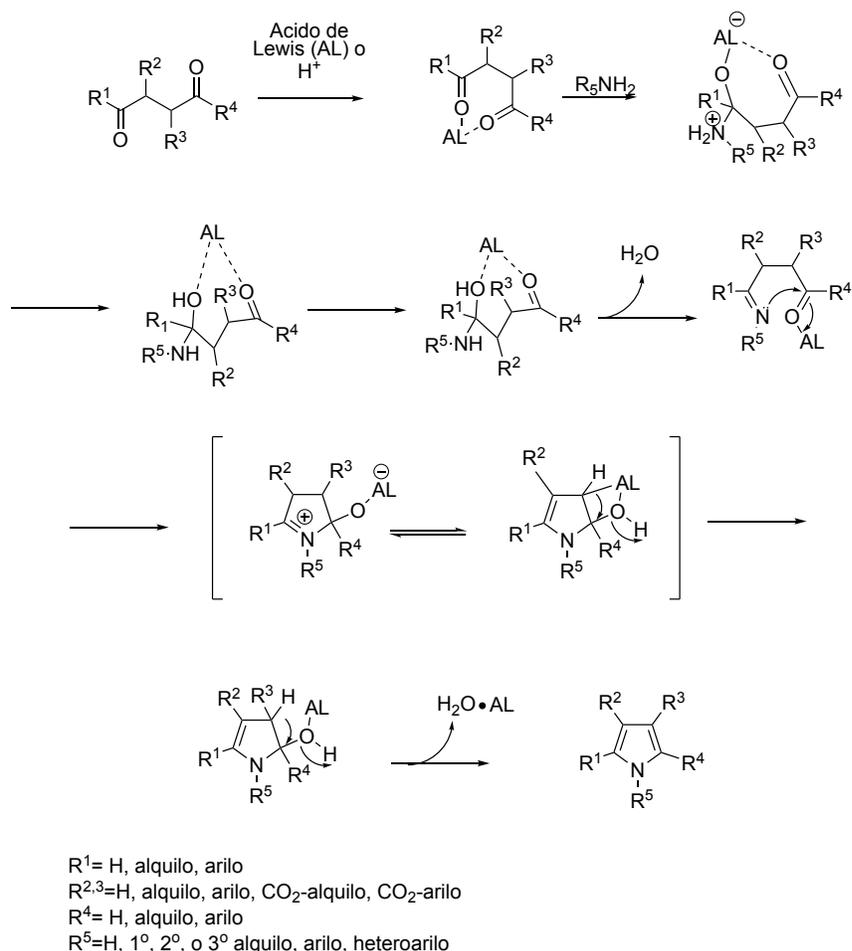


Figura 20. Mecanismo generalizado de la reacción de Paal – Knorr.

⁹¹ Brummond, K.M.; Curran, D.P.; Mitasev, B.; Fischer, S., Heterocyclic α -alkylidene cyclopentenones obtained via a Pauson-Khan reaction of amino acid derived allenynes. A Scope and limitation study directed toward the preparation of a tricyclic pyrrole library, *J. Org. Chem.*, **2005**, 5(70), 1745-1753.

Como se muestra, la reacción de Paal-Knorr es sencilla, pero cuenta con una versatilidad que los demás métodos de síntesis no tienen, puesto que los reactivos de partida son estables y de fácil consecución. Por tal razón, las modificaciones y mejoras que se han llevado a cabo en ella son tan diversas que van desde el uso de diferentes tipos de catalizadores ácidos de Lewis y catalizadores biodegradables⁹², pasando por disolventes poco usuales como líquidos iónicos⁹³ hasta el uso de técnicas de activación como microondas (MW)⁹⁴ y ultrasonido (U.S.)⁹⁵.

Dentro de las nuevas técnicas de activación se encuentra principalmente las microondas. Minetto et. al., utilizaron la técnica para la síntesis de diferentes 1,4-dicetonas que se transforman en pirroles, furanos y tiofenos a través de la condensación de Paal-Knorr⁹⁶. A partir de la reacción de un β-cetoéster con Et₂Zn/CH₂I₂ sintetizaron 1,4-dicetonas con diferentes funcionalidades tanto alquílicas como aromáticas en C1 y C4 y una funcionalidad éster en C3 (Figura 21).

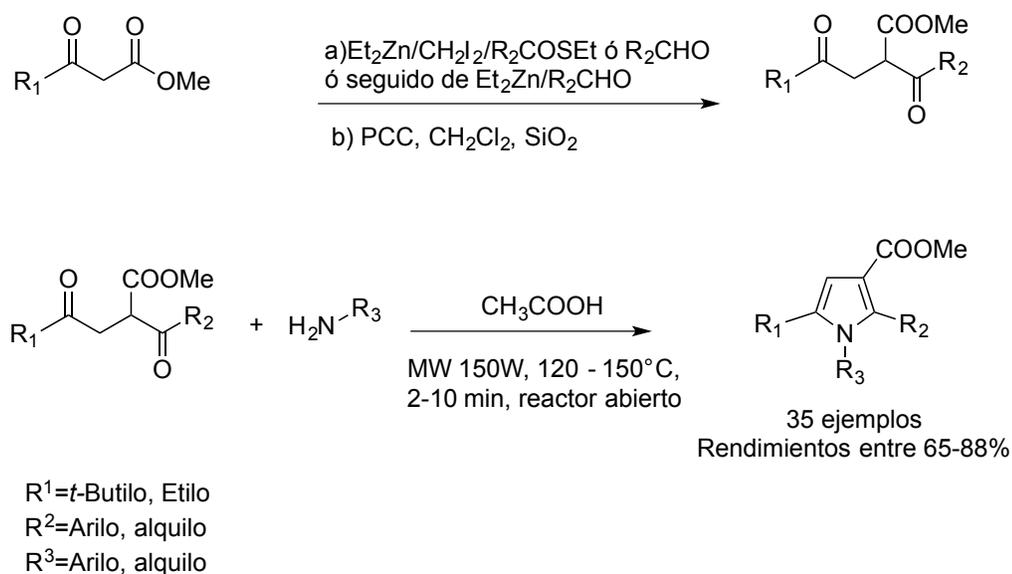


Figura 21. Síntesis de Paal- Knorr asistida por MW.

⁹² Vekariya, R.H.; Patel, H.D., Sulfonated polyethyleneglycol (PEG-OSO₃H) as a polymer supported biodegradable and recyclable catalyst in green organic synthesis: recent advances, *RSC Adv.*, **2015**, DOI: 10.1039/c5ra06532a.

⁹³ Wang, B.; Gu, Y.; Luo, C.; Yang, T.; Yang, L.; Suo, J., Pyrrole synthesis in ionic liquids by Paal-Knorr condensation under mild conditions, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 17(45), 3417-3419.

⁹⁴ Sharma, A.; Piplani, P., Microwave-activated synthesis of pyrroles: A short review, *J. Heterocyclic Chem.*, **2015**.

⁹⁵ Zhang, Z.H.; Li, J.J.; Li, T.S., Ultrasound-assisted synthesis of pyrroles catalyzed by zirconium chloride under solvent-free conditions, *Ultrason. Sonochem.*, **2008**, 5(15), 673-676.

⁹⁶ Minetto, G.; Raveglia, L.F.; Sega, A.; Taddei, M., Microwave-assisted Paal-Knorr reaction-three-step regiocontrolled synthesis of polysubstituted furans, pyrroles and thiophenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 24, 5277-5288.

Mediante el uso de U.S., Zhang et. al.⁹⁵ reportan la síntesis de pirroles 2,5-dimetilsustituídos a partir de acetilacetona y aminas aromáticas y alquílicas mediada por un ácido de Lewis de bajo costo ($ZrCl_4$), obteniéndose productos con alto rendimiento, en tiempos de reacción entre 7 y 180 minutos. El procedimiento se desarrolla en un medio libre de disolvente, en donde la mayoría de los ejemplos estudiados se obtienen como productos puros (Figura 22).



R= $CH_2=CHCH_2$, $PhCH_2$, $PhCH(CH_3)$, X-Ph, naftilo, 4-bromonaftalen-1-ilo, 2-piridinilo, 5-metil-2-piridinilo
 X= *o*- CH_3 , *m*- CH_3 , 2,3- CH_3 , 2,4- CH_3 , *p*-*t*-Bu, 2,6-*i*-pr, *o*- CH_3O , *p*- CH_3 , *o*- CH_3CH_2O , *p*- CH_3CH_2O , *o*-PhO, 2,4-F, *p*-Cl, 2,4-Cl, 2,3-Cl, *o*-Br, *p*-Br, *m*- F_3C , *p*- NO_2 , 4- CH_3CH_2O -2- NO_2

Figura 22. Síntesis de pirroles asistida por U.S. en la presencia de $ZrCl_4$ bajo condiciones libres de disolvente.

Mediante activación mecánica en molino de bolas de alta frecuencia también ha sido posible obtener una variedad de *N*-pirroles, usando como catalizadores ácidos de procedencia natural tales como el ácido cítrico, el ácido succínico, el ácido piroglutámico, el ácido ascórbico, el ácido canforsulfónico y el ácido oxálico⁹⁷. (Figura 23).

⁹⁷ Akelis, L.; Rousseau, J.; Juskenas, R.; Dodonova, J.; Rousseau, C.; Manuel, S.; Prevost, D.; Tumkevicius, S.; Monflier, E.; Hapiot, F., Greener Paal-Knorr pyrrole synthesis by mechanical activation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 1(2016), 31-35.

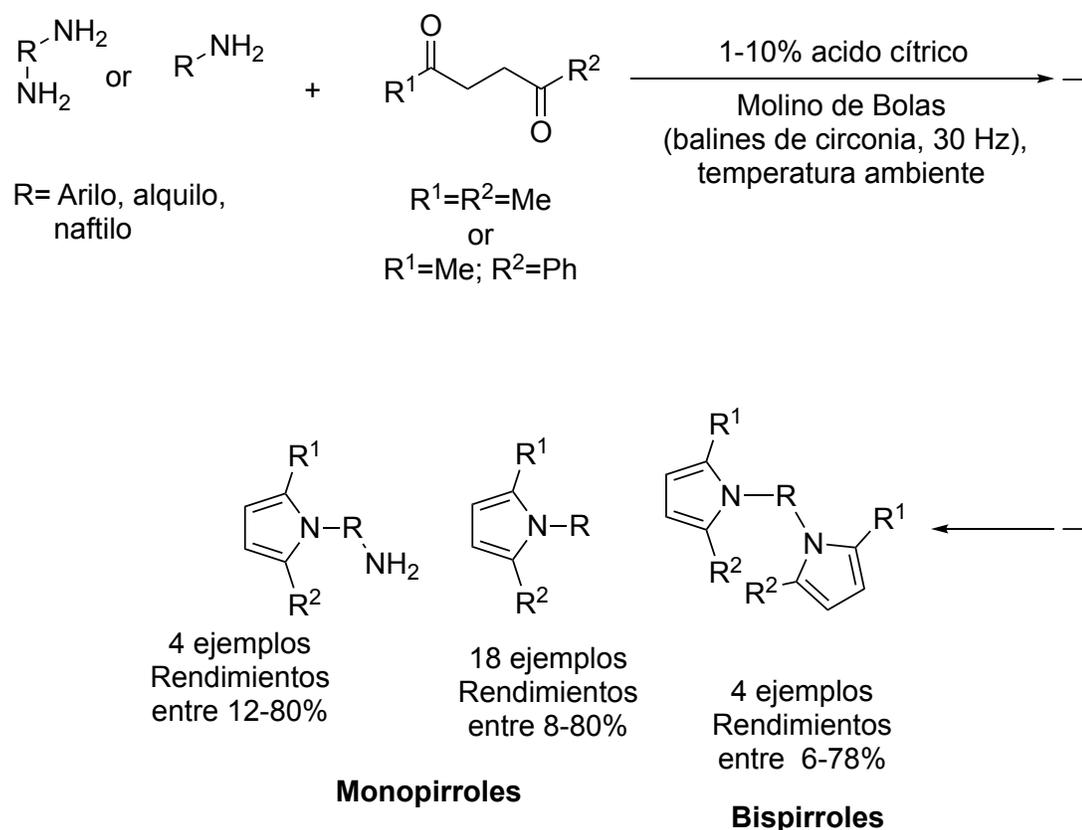


Figura 23. Síntesis de Paal-Knorr bajo condiciones de molino de bolas.

Los catalizadores usados en la condensación de Paal-Knorr son diversos, incluyen ácidos de Lewis y ácidos de Bronsted como $\alpha\text{-Zr}(\text{CH}_3\text{PO}_3)_{1.2}(\text{O}_3\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})_{0.8}$ y $\alpha\text{-Zr}(\text{KPO}_4)_2$ ⁹⁸, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ⁹⁹, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ¹⁰⁰, H_3NSO_3 ¹⁰¹, CF_3COOH ¹⁰² o el ácido molibdosulfúrico¹⁰³ por citar solo algunos. Sin embargo, muchos catalizadores son costosos, por estar compuestos por metales de transición interna y aniones de difícil síntesis o porque la síntesis del catalizador

⁹⁸ Curini, M.; Montanari, F.; Rosati, O.; Liroy, E.; Margarita, R., Layered zirconium phosphate and phosphonate as heterogeneous catalyst in the preparation of pyrroles, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 20(44), 3923-3925.

⁹⁹ Banik, B.K.; Banik, I.; Renterita, M.; Dasgupta, S.K., A straightforward highly efficient Paal-Knorr synthesis of pyrroles, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 15(46), 2643-2645.

¹⁰⁰ Chen, J.; Wu, H.; Zheng, Z.; Jin, C.; Zhang, X.; Su, W., An approach to the Paal-Knorr pyrroles synthesis catalyzed by $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ under solvent-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 30(47), 5383-5387.

¹⁰¹ De, S.K., Sulfamic acid as a novel, efficient, cost-effective, and reusable solid acid catalyst for the synthesis of pyrroles under solvent-free conditions, *Synth. Commun.*, **2008**, 5(38), 803-809.

¹⁰² Narayanaswamy Venugopala, K.; Prasanna, R.T.; Odhav, B., Trifluoroacetic acid: An efficient catalyst for Paal-Knorr pyrrole synthesis and its deprotection, *Asian J. Chem.*, **2013**, 15(25), 8685-8689.

¹⁰³ Karami, B.; Khodabakhshi, S.; Jamshidi, M., Green and rapid strategy for the synthesis of novel and known pyrroles by the use of molybdate sulfuric acid, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2013**, 9(60), 1103-1106.

requiere un gasto energético importante o procesos complejos de obtención. A estas dificultades se suma además el hecho de que muchos se componen de cationes de metales pesados, aniones no biodegradables o acumulables, no se pueden reutilizar con facilidad y a que, algunos de ellos, son corrosivos o tóxicos.

Desde el punto de vista de la inocuidad del catalizador, se ha recurrido al uso de materiales derivados de arcillas como las montmorillonitas¹⁰⁴, la resina ácida amberlite IR 120¹⁰⁵, el ácido tungstosulfúrico¹⁰⁶ o el ácido sulfúrico magnéticamente modificado (γ -Fe₂O₃@SiO₂-OSO₃H)¹⁰⁷. Una tendencia importante, es el uso de catalizadores verdes, que no solo pueden ser reutilizados sino que también son biodegradables, siendo algunos obtenidos a partir de estructuras poliméricas sintéticas como el polietilenglicol (PEG)⁹² y estructuras provenientes de biomasa como el xantano¹⁰⁸.

¹⁰⁴ Song, G.; Wang, B.; Wang, G.; Kang, Y.; Yang, T.; Yang, L., Fe³⁺-montmorillonite as effective, recyclable catalyst for Paal-Knorr pyrrole synthesis under mild conditions, *Synth. Commun.*, **2005**, 8(35), 1051-1057.

¹⁰⁵ Devi, A.; Shallu; Sharma, M.L.; Singh, J., Paal-Knorr pyrrole synthesis using recyclable amberlite IR 120 acidic resin: A green approach, *Synth. Commun.*, **2012**, 10(42), 1480-1488.

¹⁰⁶ Karami, B.; Jamshidi, M.; Khodabakhshi, S., Modified Paal-Knorr synthesis of novel and known pyrroles using tungstate sulfuric acid as a recyclable catalyst, *Lett. Org. Chem.*, **2013**, 10(13), 12-16.

¹⁰⁷ Cheraghi, S.; Saberi, D.; Heydari, A., Nanomagnetically modifies sulfuric acid (γ -Fe₂O₃@SiO₂-OSO₃H): An efficient, fast, and reusable catalyst for greener Paal-Knorr pyrrole synthesis, *Catal. Lett.*, **2014**, 7(144), 1339-1343.

¹⁰⁸ Rahmatpour, A., Xanthan sulfuric acid as an efficient, green, biodegradable, and recyclable solid acid catalyst for one-pot synthesis of *N*-substituted pyrroles under solvent-free conditions at room temperature, *Monatsh. Chem.*, **2012**, 3(143), 491-495.

Dihidropirimidinonas

1.7 3,4-dihidropirimidinonas y sus análogos

Las 3,4-dihidropirimidinonas y sus análogos sulfurados 3,4-dihidropirimidintionas son compuestos heterocíclicos que contienen un núcleo de pirimidina (Figura 24). Los productos de Biginelli son importantes en Química Medicinal ya que poseen una amplia gama de actividades farmacológicas¹⁰⁹; antibacteriales¹¹⁰, antiinflamatorias¹¹¹, antivirales¹¹², anticancerígenas¹¹³ y como moduladores de los canales de calcio¹¹⁴.

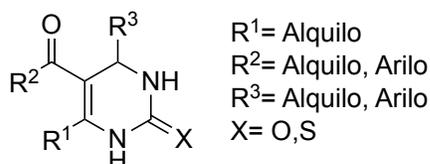


Figura 24. Estructura de una dihidropirimidinona.

En 1891, Pietro Biginelli reportó la primera síntesis de 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas (DHPMs), por una simple reacción de condensación entre un aldehído aromático, urea y acetoacetato de etilo en solución etanólica (Figura 25). Este eficiente método de obtención de pirimidinas reducidas se denominó reacción de Biginelli y su potencial sintético en la síntesis de dihidropirimidinonas multi-funcionalizadas (productos de Biginelli) fue abandonado por décadas¹¹⁵.

¹⁰⁹ Kappe, C. O. Biologically Active Dihydropyrimidones of the Biginelli-Type — a Literature Survey. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35 (12), 1043–1052.

¹¹⁰ Akhaja, T. N.; Raval, J. P. 1,3-Dihydro-2H-Indol-2-Ones Derivatives: Design, Synthesis, in Vitro Antibacterial, Antifungal and Antitubercular Study. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (11), 5573–5579.

¹¹¹ Tcherniuk, S.; van Lis, R.; Kozielski, F.; Skoufias, D. A. Mutations in the Human Kinesin Eg5 That Confer Resistance to Monastrol and S-Tryl-I-Cysteine in Tumor Derived Cell Lines. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, 79 (6), 864–872.

¹¹² Kim, J.; Ok, T.; Park, C.; So, W.; Jo, M.; Kim, Y.; Seo, M.; Lee, D.; Jo, S.; Ko, Y.; et al. A Novel 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-One: HIV-1 Replication Inhibitors with Improved Metabolic Stability. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (7), 2522–2526.

¹¹³ Abdou, A. M.; Botros, S.; Hassan, R. A.; Kamel, M. M.; Taber, D. F.; Taher, A. T. Useful Four-Carbon Synthons En Route to Monastrol Analogs. *Tetrahedron* **2015**, 71 (1), 139–146.

¹¹⁴ Qu, H.; Li, X.; Mo, F.; Lin, X. Efficient Synthesis of Dihydropyrimidones via a Three-Component Biginelli-Type Reaction of Urea, Alkylaldehyde and Arylaldehyde. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2846–2851.

¹¹⁵ Oliver Kappe, C. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. *Tetrahedron* **1993**, 49 (32), 6937–6963.

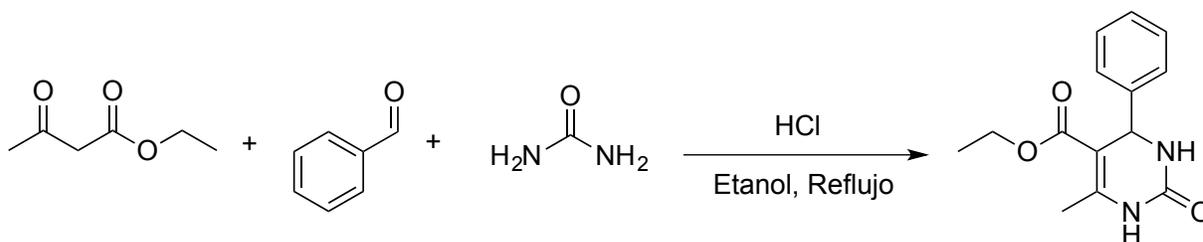


Figura 25. Reacción de condensación realizada por Biginelli en 1891.

Dentro del extenso grupo de las DHMPs se destaca el monastrol¹¹⁶ (Figura 26), una pequeña molécula permeable a las células, que exhibe propiedades anticancerígenas, por lo que puede ser la base para el desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad. El monastrol afecta la división celular (mitosis) mediante un mecanismo que no implica la unión a tubulina. Su actividad se basa en la inhibición específica y reversible de la motilidad de la kinesina mitótica Eg5, una proteína motora necesaria para la formación del huso bipolar, mediante la inhibición de la actividad ATPasa basal que conduce a la detección mitótica por formación de husos monoastrales y, en consecuencia, a la apoptosis¹¹⁷.

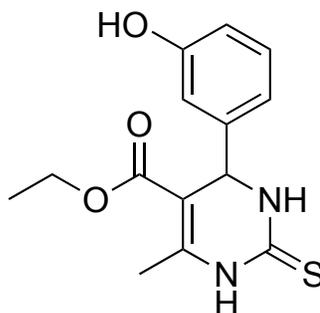


Figura 26. Estructura del monastrol.

1.7.1 Síntesis de Biginelli

La reacción de Biginelli es una reacción multicomponente (con una alta economía atómica) por la cual se obtienen dihidropirimidononas (DHPMs). Las reacciones multicomponente (RMC) son reacciones convergentes, en las que tres o más materiales de

¹¹⁶ Mayer, T. U. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science* (80). **1999**, 286 (5441), 971–974.

¹¹⁷ Maliga, Z.; Kapoor, T. M.; Mitchison, T. J. Evidence That Monastrol Is an Allosteric Inhibitor of the Mitotic Kinesin Eg5. *Chem. Biol.* **2002**, 9 (9), 989–996.

partida reaccionan para formar un producto, en el cual, básicamente, todos o la mayoría de los átomos contribuyen al producto formado. En una RMC, un producto se ensambla de acuerdo con una cascada de reacciones químicas elementales. Por lo tanto, existe una red de equilibrios de reacción, los cuales finalmente desembocan en un paso irreversible dando el producto final. El reto es llevar a cabo las RMC de tal manera que la red de reacciones pre-equilibradas se dirijan al producto principal. El resultado es claramente dependiente de las condiciones de reacción: disolvente, temperatura, catalizador, la concentración, el tipo de materiales de partida y grupos funcionales.

Tales consideraciones son de particular importancia en relación con el diseño y el descubrimiento de nuevas RMC¹¹⁸. Dentro de las virtudes de las RMC se destacan: la rapidez, la economía atómica (en ellas es cercana al 100%)¹¹⁹, la realización en un solo paso y la consiguiente disminución de etapas en los procesos de purificación.

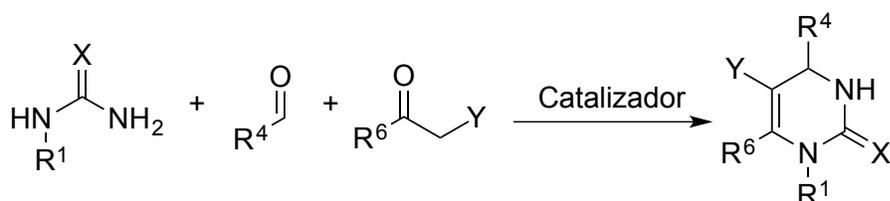


Figura 27. Reacción de Biginelli.

La reacción involucra un β -cetoéster, un arilaldehído y un derivado de urea o tiourea¹²⁰ (Figura 27). Originalmente se utilizaron ácidos minerales¹²¹, como catalizadores en disolventes

¹¹⁸ Domling, A.; Ugi, I., Multicomponent reactions with isocyanides, *Angew. Chem.*, **2000**, 18(39), 3168-3210.

¹¹⁹ *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, **2005**; Vol. 44.

¹²⁰ Vdovina, S. V.; Mamedov, V. A. New Potential of the Classical Biginelli Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77 (12), 1017–1053.

¹²¹ Biginelli, P. Ueber Aldehyduramide Des Acetessigäthers. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1891**, 24 (1), 1317–1319.

próticos como etanol, metanol¹²² y agua¹²³, y apróticos como tetrahidrofurano¹²⁴, dioxano¹²⁵ o acetonitrilo¹²⁶, en algunos casos se necesita de medios como el ácido acético por la formación de intermediarios insolubles como los bisureídos que en disolventes como el etanol no podrían seguir reaccionando¹²⁷.

Para la reacción se han usado diversos bloques de construcción, que incluyen diferentes tipos de ésteres o derivados de tioésteres, que contienen cloro y fluoroacetatos, ésteres benzoilacéticos y acetoamidas terciarias, alquilureas monosustituidas, tioureas protegida y guanidinas¹²⁸. En el caso de los aldehídos, la reacción funciona correctamente con aldehídos aromáticos sustituidos con grupos electroatrayentes o electrodonantes¹²⁹. Los aldehídos alifáticos reaccionan con dificultad¹³⁰, mientras que los aldehídos heterocíclicos derivados de furano, tiofeno y piridina proporcionan DHPMs con rendimientos aceptables (Figura 28).

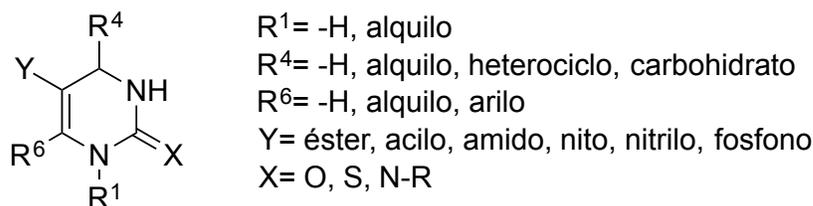


Figura 28. Diversidad de las DHPMs siguiendo el método de Biginelli.

¹²² Lin, H.; Ding, J.; Chen, X.; Zhang, Z. An Efficient Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-Aryl-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Catalyzed by KSF Montmorillonite. *Molecules* **2000**, 5 (12), 1240–1243.

¹²³ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Dang, H.; He, W.; Mandadi, A. Large Scale Biginelli Reaction via Water-Based Biphasic Media: A Green Chemistry Strategy. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (11), 1901–1903.

¹²⁴ Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. Indium(III) chloride-catalyzed One-Pot synthesis of dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (19), 6270–6272.

¹²⁵ Quan, Z. J.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C. PS-PEG-SO₃H as an Efficient Catalyst for 3,4-Dihydropyrimidinones via Biginelli Reaction. *Catal. Commun.* **2009**, 10 (8), 1146–1148.

¹²⁶ Fazaeli, R.; Tangestaninejad, S.; Aliyan, H.; Moghadam, M. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Using Facile and Reusable Polyoxometalate Catalysts for the Biginelli Reaction. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**, 309 (1), 44–51.

¹²⁷ Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C. Design and Synthesis of a Conformationally Rigid Mimic of the Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulator SQ 32,926. *Molecules* **2000**, 5 (12), 227–239.

¹²⁸ Kappe, C. O.; Stadler, A. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2004**; pp 1–116.

¹²⁹ Nadaraj V., Thamarai Selvi S., Abirami S., T. D. Modified Biginelli Reaction: Synthesis of Fused Dihydropyrimidinones. *Res. J. Recent Sci. Res. J. Recent. Sci* **2013**, 3, 370–374.

¹³⁰ Yu, Y.; Liu, D.; Liu, C.; Jiang, H.; Luo, G. An Efficient One-Pot Biginelli Condensation of Aliphatic Aldehydes Catalyzed by Zinc Bromide under Solvent-Free Conditions. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2007**, 37 (4), 381–387. 119

1.7.2 Mecanismo de Reacción

La reacción de Biginelli involucra la condensación de tres componentes: un aldehído, un compuesto 1,3-dicarbonílico y un derivado de urea o tiourea. Según la reactividad de estos componentes, se plantearon históricamente diversos mecanismos de reacción probables¹³¹:

1. La reacción del aldehído con el compuesto 1,3-dicarbonílico, vía condensación aldólica, seguida por el ataque de la molécula de urea^{132,133}.
2. La condensación del aldehído con el compuesto 1,3-dicarbonílico, vía Knoevenagel, seguida por la adición de urea^{134,135}.
3. La condensación del aldehído con una molécula de urea (vía *N*-bencilidenurea o ureído) y luego la adición nucleofila del compuesto 1,3-dicarbonílico¹³⁶.
4. La condensación del aldehído con dos moléculas de urea (vía *N,N*-bencilidenbisurea o bis-ureído) y la adición nucleofílica del compuesto 1,3-dicarbonílico¹³⁷.
5. La condensación nucleofílica de urea sobre el compuesto 1,3-dicarbonílico (vía ureidocrotonatos) y subsecuente ataque nucleofílico de este condensado al aldehído^{138,139}.

Para cada uno de los anteriores mecanismos, se realizaron pruebas para aislar los posibles intermediarios (Figura 29). Todos ellos dependen de la estabilidad de su estructura,

¹³¹ Suresh; Sandhu, J. S. Past, Present and Future of the Biginelli Reaction: A Critical Perspective. *Arkivoc* **2012**, (1), 66–133.

¹³² Sweet, F.; Fissekis, J. D. On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (26), 8741–8749.

¹³³ Shen, Z. L.; Xu, X. P.; Ji, S. J. Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5,6-Triaryl-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-One and Mechanistic Study. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1162–1167.

¹³⁴ S. Atwal, K.; C. O'Reilly, B.; Z. Gougoutas, J.; F. Malley, M. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-Methyl-2-Thioxo-5-Pyrimidinecarboxylic Acid Esters. *Heterocycles* **1987**, *26* (5), 1189.

¹³⁵ Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Reilly, B. C. O.; Schwartz, J. Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3.' Synthesis of Selectively Functionalized 2-Hetero-1,4-Dihydropyrimidines. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.

¹³⁶ De Souza, R. O. M. A.; Da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (38), 9799–9804.

¹³⁷ Folkers, K.; Johnson, T. B. Researches on Pyrimidines. CXXXI. The Reduction of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55* (3), 1140–1147.

¹³⁸ Capanec, I.; Litvić, M.; Filipan-Litvić, M.; Grüngold, I. Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: A versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron* **2007**, *63* (48), 11822–11827.

¹³⁹ Litvić, M.; Večenaj, I.; Ladišić, Z. M.; Lovrić, M.; Vinković, V.; Filipan-Litvić, M. First Application of Hexaquaaluminium(III) Tetrafluoroborate as a Mild, Recyclable, Non-Hygroscopic Acid Catalyst in Organic Synthesis: A Simple and Efficient Protocol for the Multigram Scale Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones by Biginelli Reaction. *Tetrahedron* **2010**, *66* (19), 3463–3471.

puesto que muchos de estos estudios fueron realizados antes de la posibilidad de realizar mediciones *in situ* para la identificación de cada una de estas especies.

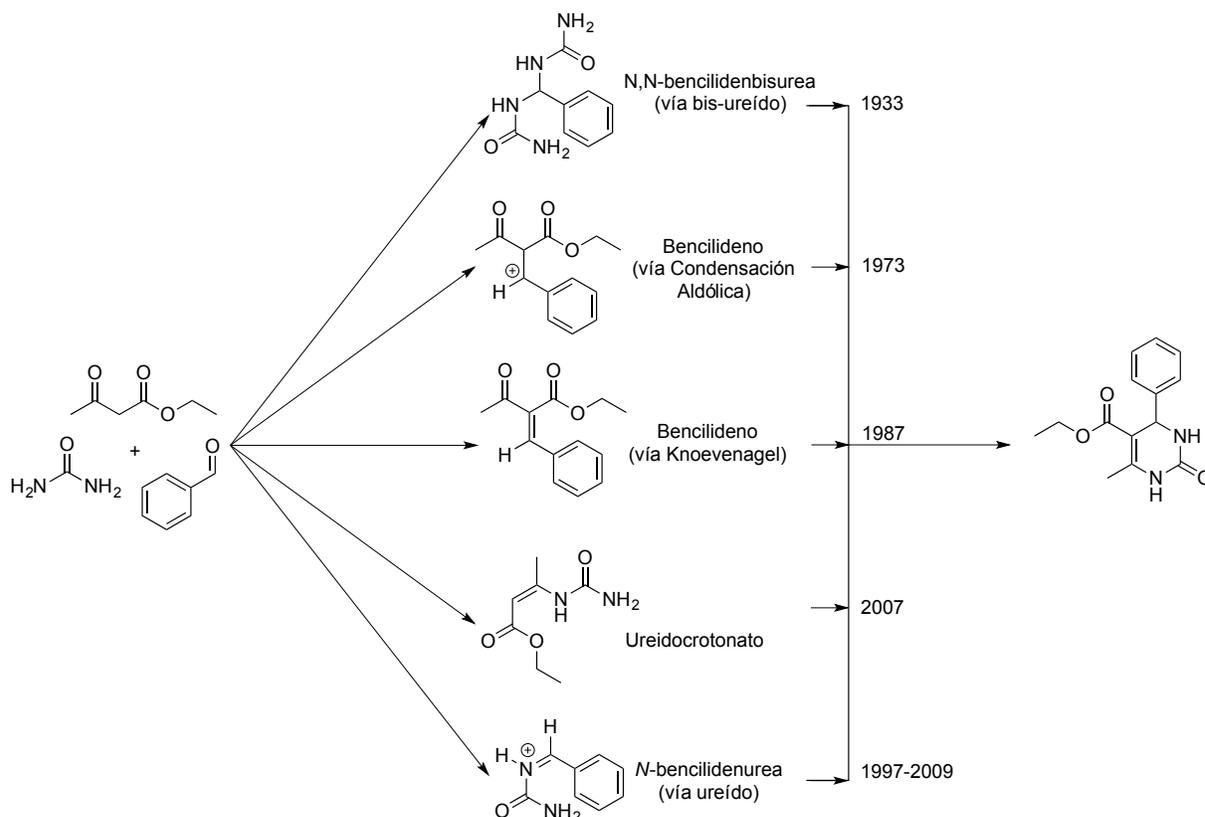


Figura 29. Revisión histórica de los intermediarios de la reacción de Biginelli.

Hace aproximadamente dos décadas, Kappe et al.¹⁴⁰ estudiaron mediante ^1H y ^{13}C RMN diferentes secuencias de reacción para los reactivos, Vdovina et al. realizó una revisión importante de este trabajo¹⁴¹ reduciendo los posibles mecanismos en las siguientes secuencias:

1. 1,3-dicarbonilo + aldehído + urea
2. 1,3-dicarbonilo + urea + aldehído
3. aldehído + urea + 1,3-dicarbonilo

¹⁴⁰ Kappe, C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate 1. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (21), 7201–7204.

¹⁴¹ Vdovina, S. V; Mamedov, V. A. New Potential of the Classical Biginelli Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77 (12), 1017–1053.

La primera vía (1), corresponde al mecanismo carbocatiónico basado en una condensación aldólica en medio ácido (Figura 30). Aunque la condensación aldólica se inicia comúnmente por bases, no se debe descartar la posibilidad de un mecanismo de este tipo entre el aldehído y 1,3-dicarbonilo.

En el caso de la reacción entre benzaldehído y acetoacetato de etilo, Kappe no encontró evidencia mediante RMN de condensación aldólica o cualquier otra reacción a temperatura ambiente. Encontró que el tipo de urea que se use en la reacción también influye en la formación del intermediario carbocatiónico; si la tiourea se reemplaza por urea la posibilidad de que se forme el carbocatión es aún menor. Tanto la tiourea como la *N*-metiltiourea reaccionan con benzaldehído y acetoacetato de etilo generando productos de Biginelli en las condiciones estándar. Pero el intermediario catiónico aldólico en medio ácido con tioureas genera 2-amino-1,3-tiazinas isoméricas con altos rendimientos (Figura 30). Por esta razón, el mecanismo de los aldoles se descarta como la principal vía de reacción, debido a que, la reacción tricomponente de Biginelli produce DHPMs no tiazinas.

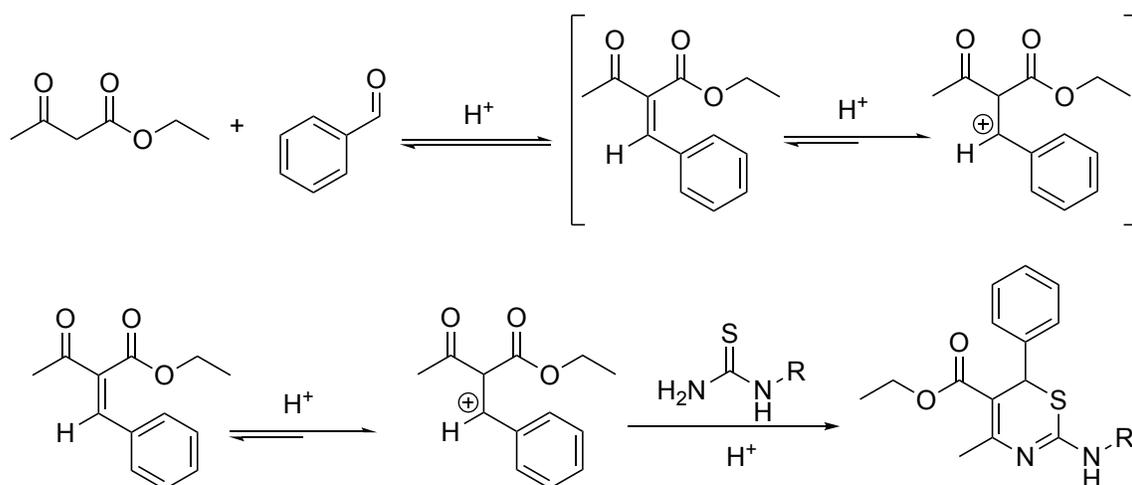


Figura 30. Reacción del intermediario aldólico con tioureas.

En el caso de la segunda vía (2), debería de formarse el intermediario ureidocrotonato. Esta reacción ocurre al mantener una mezcla de acetoacetato de etilo y urea en un desecador cargado con ácido sulfúrico durante varios días, lo que está fuera de las condiciones estándar de la reacción de Biginelli. Existe además una razón que involucra la regioselectividad de la reacción. Cuando la *N*-metilurea reacciona con acetoacetato de etilo se obtiene un solo regioisómero con el sustituyente metilo en el grupo amino terminal. La ciclocondensación de

este intermediario con benzaldehído debería producir una dihidropirimidinona con el sustituyente metilo en posición 3, no obstante, el único producto que se obtiene corresponde a la dihidropirimidinona sustituida en posición 1 (Figura 31). De esta manera se descarta la vía del ureidocrotonato.

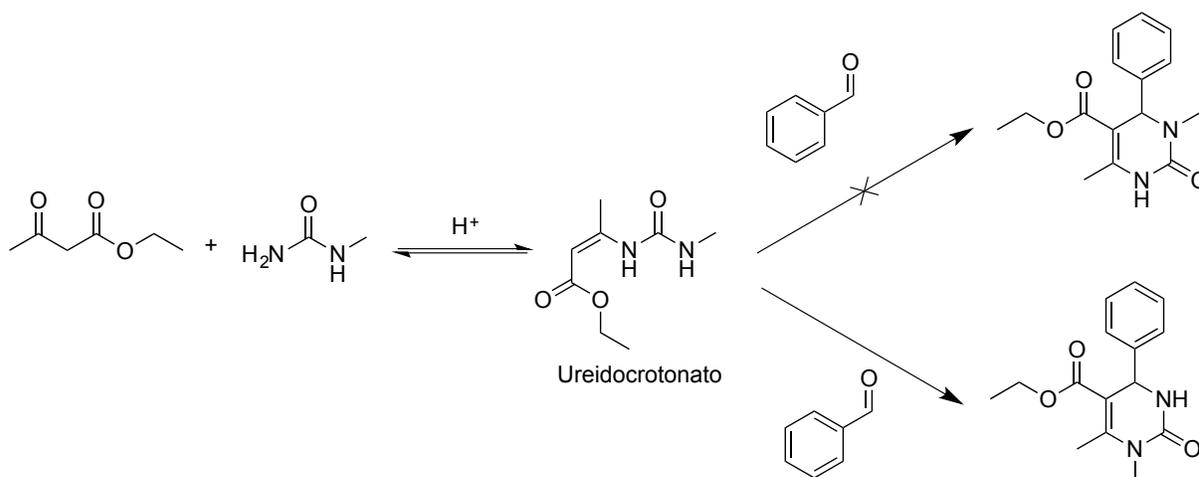


Figura 31. Regioselectividad de la reacción de Biginelli usando N-metilurea.

La tercera vía (3) consiste en la adición de urea a benzaldehído para formar *N*-(1-hidroxibencil)urea (ureído). En presencia de ácido, este hemiaminal se deshidrata y el equilibrio se desplaza hacia el ión reactivo *N*-carboiliminio. En ausencia del compuesto 1,3-dicarbonílico este ión reacciona con otra molécula de urea para formar bisureas que pueden ser aisladas con facilidad, dada su baja solubilidad. Posteriormente, con acetoacetato de etilo el carbocatión reacciona para formar un intermediario que se cicla y forma la dihidropirimidinona (Figura 32).

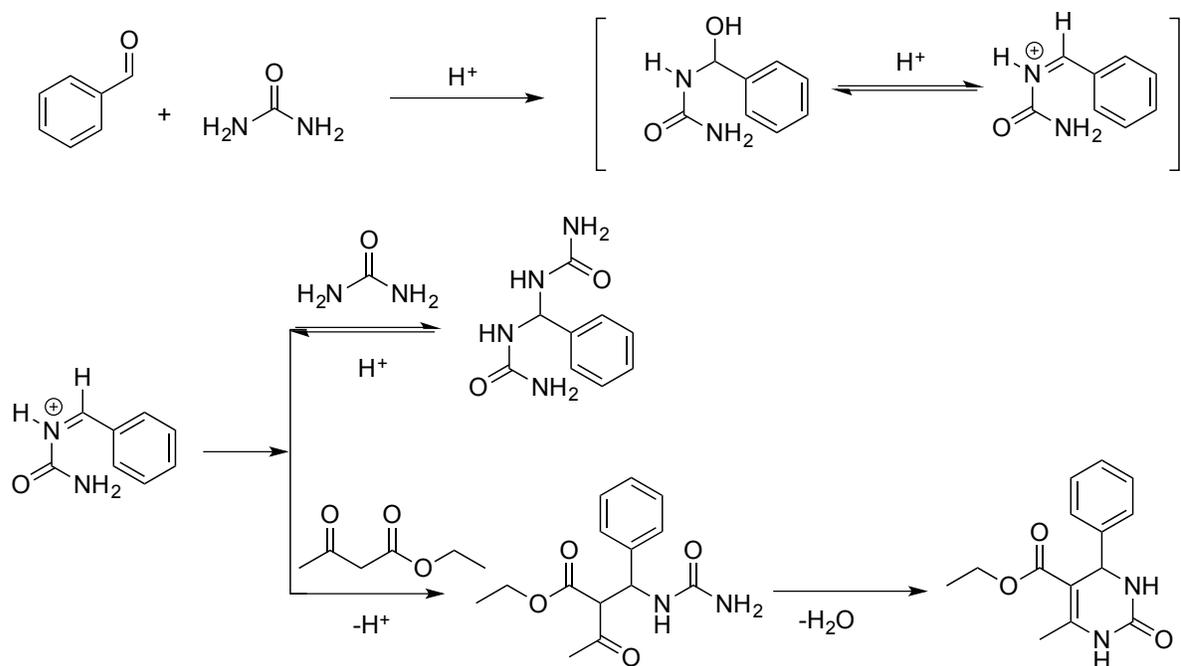


Figura 32. Reacción de Biginelli vía *N*-(1-hidroxibencil)urea (ureído).

La etapa determinante del proceso de reacción, según los resultados, corresponde a la adición del aldehído a la urea, sin embargo, la adición del compuesto 1,3-dicarbonílico (o de la urea de no existir en el medio este otro) es tan rápida que evitan que el intermediario catiónico pueda detectarse por métodos espectroscópicos. Esto permitió a Kappe establecer que con compuestos dicarbonílicos no simétricos la reacción se produce de forma regioselectiva. Si se usan cetoésteres o cetoamidas como sustratos, el grupo ceto, en el cual el átomo de carbono es más electrofílico, siempre participa en la ciclación, su sustituyente ocupa la posición 6 en el anillo, mientras que el grupo éster o amida ocupa la posición 5. En el caso de las dicetonas no simétricas la dirección está determinada por el equilibrio entre los factores estéricos y electrónicos. El carbonilo que lleve un sustituyente menos voluminoso y que retire más electrones participa en la ciclación. Para las ureas monosustituidas la posición de un sustituyente en el átomo de nitrógeno parece deberse enteramente a factores estéricos. El sustituyente en el producto de Biginelli ocupa siempre la posición 1.

1.7.3 Catalizadores usados en la reacción de Biginelli

La reacción original de Biginelli implicaba el uso de ácidos minerales, como el HCl, como catalizadores¹²², sin embargo, mediante esta metodología se obtienen rendimientos bajos (20-50%) por las condiciones de fuerte acidez en medio homogéneo que dificultan aislar los

productos¹⁴², además son condiciones inadecuadas para aldehídos sensibles como los derivados de furfural. Con los años se han probado diversos tipos de ácidos y sistemas catalíticos que permiten utilizar variados aldehídos con buenos resultados, siguiendo (algunos más, otros menos) los principios de la química sustentable. En los siguientes puntos se presenta una revisión de los catalizadores que se han usado en la reacción de Biginelli.

1.7.3.1 Ácidos de Brönsted

Este tipo de catalizadores explican su comportamiento basados en la teoría de ácidos y bases de Brönsted-Lowry.

Según esta teoría, cuando los ácidos y bases reaccionan entre sí, el ácido forma su base conjugada y la base forma su ácido conjugado mediante el intercambio de un protón (el ión hidronio en medio acuoso o catión hidrógeno en otros medios). En estos casos, los catalizadores se caracterizan precisamente por activar las moléculas de sustrato mediante la transferencia de catión hidrógeno (H^+) a uno o varios de los grupos activos del sustrato durante el mecanismo de reacción. Este catión puede encontrarse disuelto en el medio de reacción (por ejemplo, el ión hidronio en medio acuoso, catálisis homogénea) o ser transferido de un sólido al sustrato (catálisis heterogénea). En el caso de la reacción de Biginelli, la activación del aldehído se produce por la transferencia de un H^+ del catalizador al átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

En el 2005, Bose et al.¹⁴³ desarrollaron una metodología en medio acuoso usando ácido 4-toluensulfónico (4-TSA) como catalizador en escala de 1 kilogramo para la preparación de DHPMs (Figura 33). Los autores califican la reacción como bifásica, debido a que los componentes de la reacción no son solubles en el medio al igual que los productos, por lo que pueden ser fácilmente aislados y purificados. La condición para que la reacción transcurra es que se trate de un proceso exotérmico siendo la fuerza impulsora de la reacción la energía liberada en el proceso. Sin embargo, se presentan inconvenientes: no es posible la reutilización del catalizador y no todas las reacciones son exotérmicas, por lo que es un protocolo que no puede ser aplicado de manera genérica al proceso.

¹⁴² Jankovic, N.; Bugarcic, Z.; Markovic, S. Double Catalytic Effect of $(PhNH_3)_2CuCl_4$ in a Novel, Highly Efficient Synthesis of 2-Oxo and Thioxo-1,2,3,4-Tetra-Hydropyrimidines. *J. Serbian Chem. Soc.* **2015**, *80* (5), 595–604.

¹⁴³ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Dang, H.; He, W.; Mandadi, A. Large Scale Biginelli Reaction via Water-Based Biphasic Media: A Green Chemistry Strategy. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (11), 1901–1903.

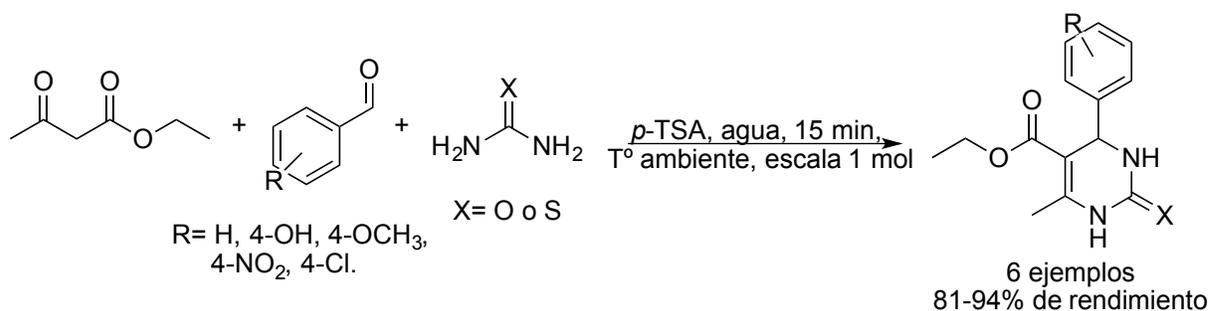


Figura 33. Reacción de Biginelli catalizada por 4-TSA en medio acuoso.

Shastri et al.¹⁴⁴ usó también, 4-TSA en etanol con el objetivo de usar aldehídos heterocíclicos en el diseño de DHPMs. Como en el caso anterior, la reacción es rápida, altamente selectiva y con la posibilidad de escalarse a cantidades importantes de los reactivos (Figura 34).

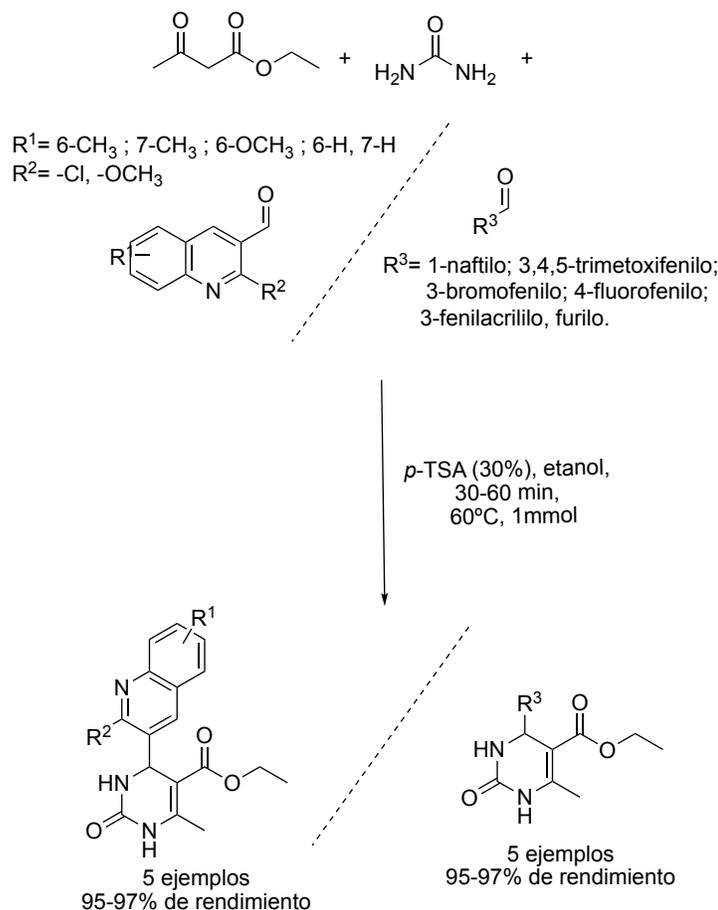


Figura 34. Síntesis de DHPMs catalizada por 4-TSA usando aldehídos heterocíclicos.

¹⁴⁴ Shastri, R. A.; Joshi, P. P. A Green Approach for the Synthesis of 2,4-Dihydro-Pyrimidinones Using PTSA. *Chem. Sci. Trans.* **2018**, 7 (1), 89–94.

En contraste, a los resultados con un ácido orgánico (un organocatalizador), los procesos catalíticos con heteropoliácidos (HPAs) como catalizadores ácidos sólidos tienen muchas ventajas (algunas ya han sido mencionadas)¹⁴⁵. Los ácidos dodecamolibdofosfórico ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, HMP) y dodecatungstofosfórico ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, HTP) ambos de estructura tipo Keggin se usaron en la síntesis de Biginelli en un medio de acetonitrilo¹⁴⁶ probándolos puros y soportados en TiO_2 , Carbosil- SiO_2 , KSF-Montmorillonita, ZrO_2 y Al_2O_3 (Figura 35).

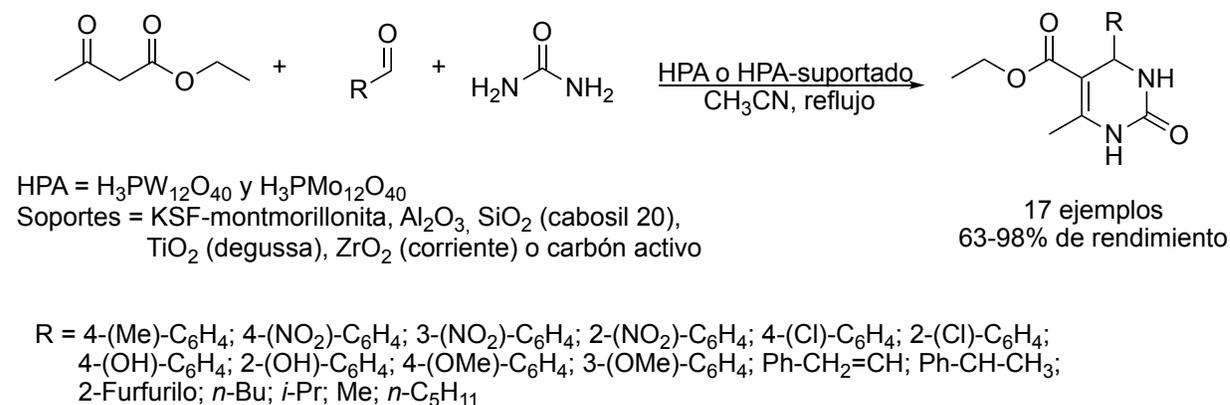


Figura 35. Reacción de Biginelli catalizada por HPA y HPA soportado.

En nuestro grupo de investigación ya se experimentó el uso de HPAs en la síntesis de derivados fluorados de Biginelli. Sathicq et al.¹⁴⁷ y Palermo et al.¹⁴⁸, usaron como fase activa la estructura tipo Preyssler ($\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$) y las estructuras Keggin de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ y $\text{H}_3\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$. En estas metodologías se usó 4,4,4-trifluoroacetato de etilo como compuesto 1,3-dicarbonílico, y por tanto el enlace 5-6 no se deshidrata, por lo que se obtienen pirimidinas funcionalizadas con un grupo -OH en posición 6. Los catalizadores fueron utilizados tanto en

¹⁴⁵ Romanelli, G.; Autino, J. Recent Applications of Heteropolyacids and Related Compounds in Heterocycles Synthesis. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2009**, 6 (4), 359–366.

¹⁴⁶ Fazaali, R.; Tangestaninejad, S.; Aliyan, H.; Moghadam, M. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Using Facile and Reusable Polyoxometalate Catalysts for the Biginelli Reaction. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**, 309 (1), 44–51.

¹⁴⁷ Sathicq, Á. G.; Ruiz, D. M.; Constantieux, T.; Rodríguez, J.; Romanelli, G. P. Preyssler Heteropoly Acids Encapsulated in a Silica Framework for an efficient Preparation of Fluorinated Hexahydropyrimidine Derivatives under Solvent-Free Conditions. *Synlett* **2014**, 25 (6), 881–883.

¹⁴⁸ Palermo, V.; Sathicq, Á.; Constantieux, T.; Rodríguez, J.; Vázquez, P.; Romanelli, G. New Vanadium Keggin Heteropolyacids Encapsulated in a Silica Framework: Recyclable Catalysts for the Synthesis of Highly Substituted Hexahydropyrimidines Under Suitable Conditions. *Catal. Letters* **2015**, 145 (4), 1022–1032.

su forma pura como incluidos en una matriz de sílice (Figura 36). En ambos casos los catalizadores pueden ser recuperados con facilidad y reutilizados con eficiencia.

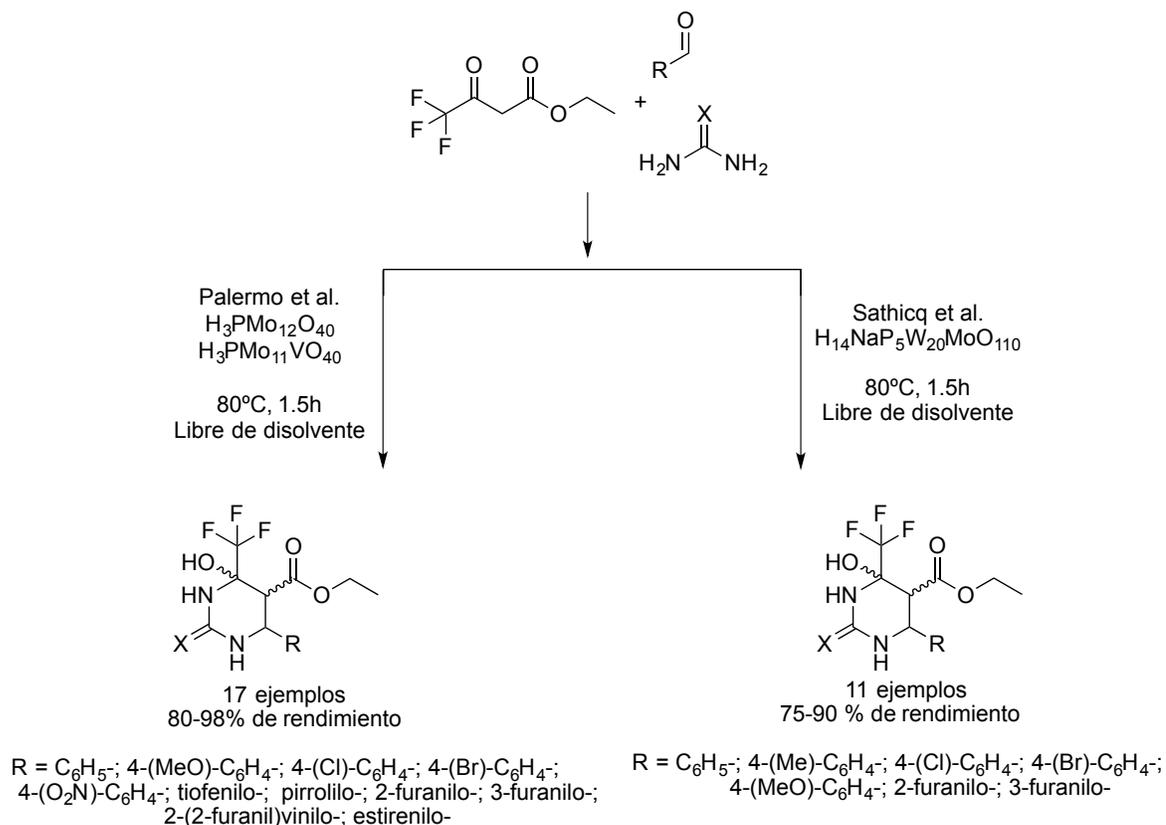


Figura 36. Reacción de Biginelli en la síntesis de pirimidinas usando heteropoliácidos.

Otros catalizadores ácidos sólidos usados son los que cuentan con comportamiento magnético. Esta característica facilita la recuperación y separación de los catalizadores de los medios de reacción y por ende de los productos. Moradi et al.¹⁴⁹ probaron un material con base magnetita, el catalizador $Fe_3O_4@$ meglumina-ácido sulfónico ($Fe_3O_4@$ MSA) en condiciones de activación por MW (Figura 37).

¹⁴⁹ Moradi, L.; Tadayan, M. Green Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones Using Nano $Fe_3O_4@$ meglumine Sulfonic Acid as a New Efficient Solid Acid Catalyst under Microwave Irradiation. *J. Saudi Chem. Soc.* **2018**, 22 (1), 66–75.

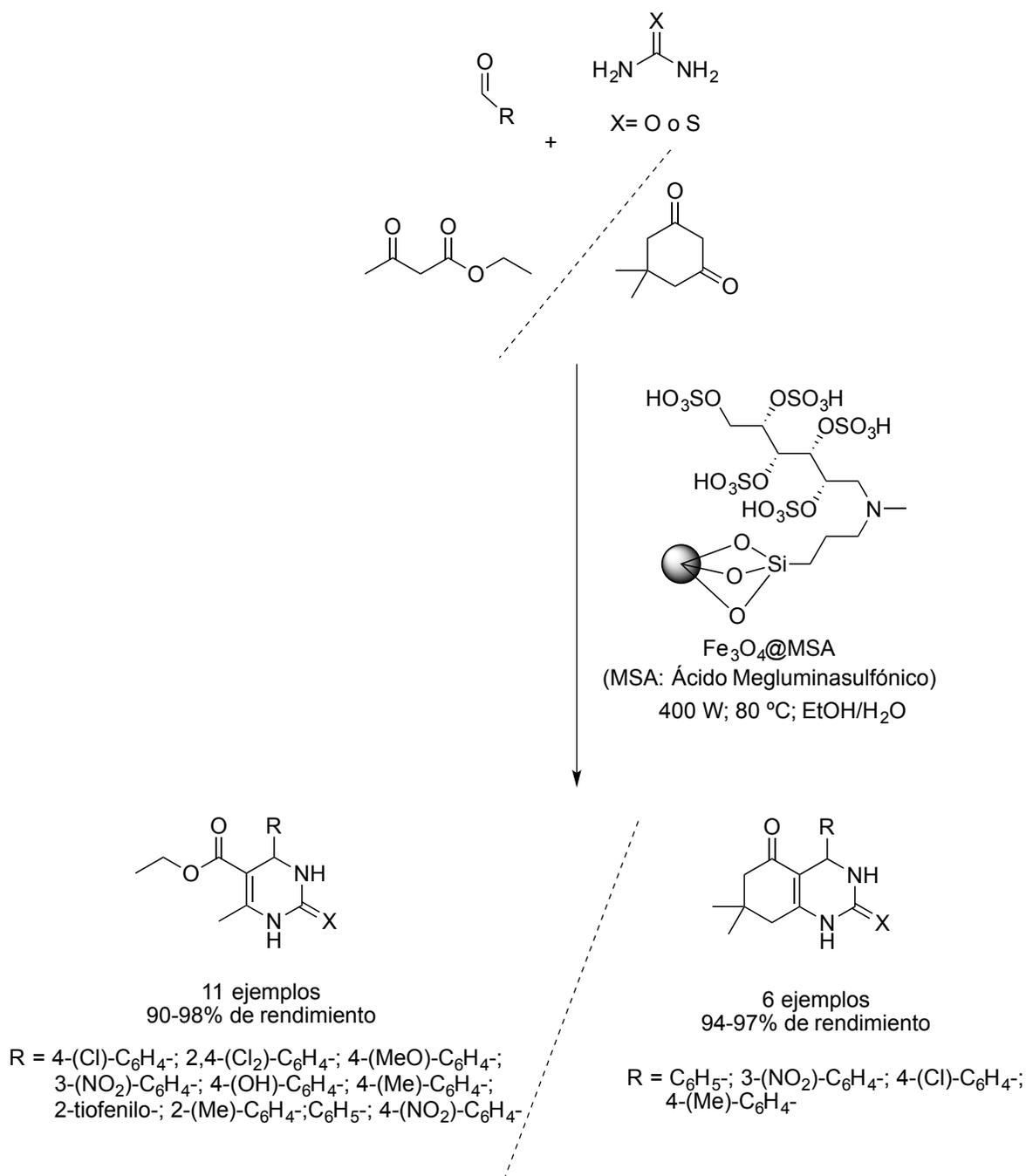


Figura 37. Síntesis de DHPMs usando Fe₃O₄@MSA bajo irradiación microondas.

Evidentemente las ventajas de este procedimiento son los altos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Además, el catalizador se recupera fácilmente mediante el uso de un magneto y tiene una disminución de actividad del 8% cuando se reutiliza hasta cinco veces en la reacción entre 4-nitrobenzaldehído, acetoacetato de etilo y urea (basados en la disminución del rendimiento de 3,4-DHMPs desde 98% hasta 90% en el cuarto reuso).

Douzandegi Fard et al.¹⁵⁰ realizaron un experimento similar usando otro catalizador sólido con grupos sulfónicos soportados sobre nitruro de carbono grafitico altamente ordenado (ompg-C₃N₄/SO₃H) utilizando calentamiento convencional. El nitruro de carbono grafitico, es un material 2D o bidimensional, es decir un material formado por una sola capa atómica, sólo unos pocos átomos o tan sólo un átomo de espesor (como en el caso del grafeno) y que tiene la particularidad de poder plegarse sobre sí mismo, con lo que pueden incluirse varias capas del mismo en el espacio que habitualmente ocupa una sola de un material convencional¹⁵¹. El gC₃N₄ tiene aplicaciones promisorias en varios ámbitos de la catálisis por tratarse de un material libre de metales pesados, excelente estabilidad química, propiedades fisicoquímicas distintivas, alta estabilidad térmica y una banda gap estrecha (3,0 eV) (Figura 38).

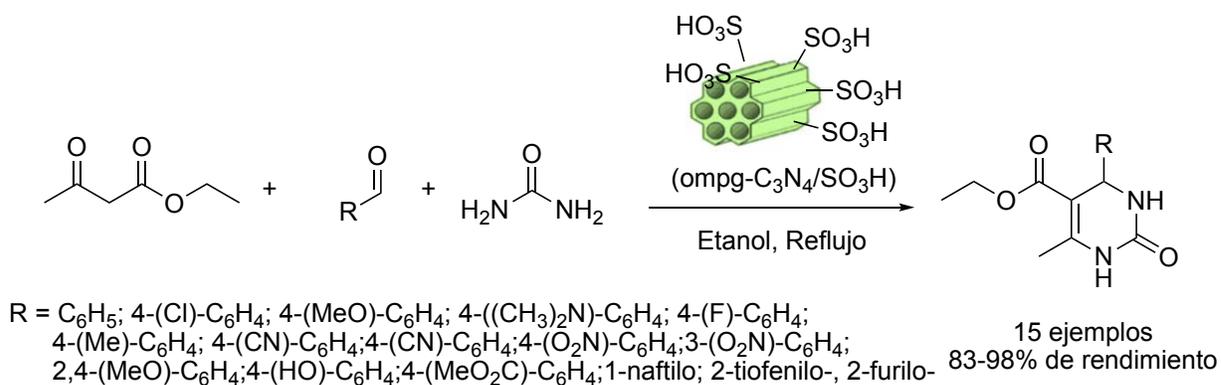


Figura 38. Reacción de Biginelli catalizada por ompg-C₃N₄/SO₃H.

1.7.3.2 Ácidos de Lewis

Un ácido de Lewis es una especie química que puede actuar como un aceptor de electrones, es decir, una especie que contiene un orbital vacío capaz de recibir un par electrónico de una base de Lewis para conformar un aducto ácido-base mediante un enlace covalente coordinado. Los metales tanto del grupo principal (bloque s) como de transición (bloque d) y tierras raras (bloque f) pueden actuar como ácidos de Lewis al igual que sistemas π -LUMO y cationes orgánicos e inorgánicos (H₃C⁺, [H₅C]⁺, [PH₄]⁺, etc).

¹⁵⁰ Douzandegi Fard, M. A.; Ghafuri, H.; Rashidzadeh, A. Sulfonated Highly Ordered Mesoporous Graphitic Carbon Nitride as a Super Active Heterogeneous Solid Acid Catalyst for Biginelli Reaction. *Microporous Mesoporous Mater.* **2019**, *274*, 83–93.

¹⁵¹ Iglesias Fraga Alberto. Qué son los materiales bidimensionales y cómo van a revolucionar el mundo <http://www.ticbeat.com/innovacion/que-son-los-materiales-bidimensionales-y-como-van-a-revolucionar-el-mundo/>. [consultado en web: 2 ene **2019**]

Una amplia variedad de compuestos se usan como ácidos de Lewis en reacciones de síntesis orgánica, entre ellos destacan: el TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3 , FeCl_3 , BF_3 , PCl_3 , etc. Dada la afinidad de los ácidos de Lewis por varios heteroátomos presentes en moléculas orgánicas, como el nitrógeno y el oxígeno, se generan compuestos de coordinación del tipo 1:1 siendo estos heteroátomos donantes de densidad electrónica. La coordinación del ácido de Lewis al heteroátomo induce la polarización de la molécula reaccionante por lo que se activa y la vuelve lábil en las reacciones químicas. Cuando el complejo ácido de Lewis-producto se disocia, el centro ácido se regenera y se inicia otro ciclo catalítico.

Dentro de los catalizadores de este tipo usados en la reacción de Biginelli, se encuentran el LiClO_4 usado por Yadav et al.¹⁵². Esta sal neutra cataliza eficientemente la formación de dihidropirimidinonas a partir de aldehídos aromáticos, alifáticos, α,β -insaturados y heterocíclicos. Al tratarse de un medio neutro, aldehídos sensibles al ácido como el furfural reaccionan sin la formación de productos secundarios, que se observan con el uso de ácidos próticos u otros ácidos de Lewis (Figura 39).

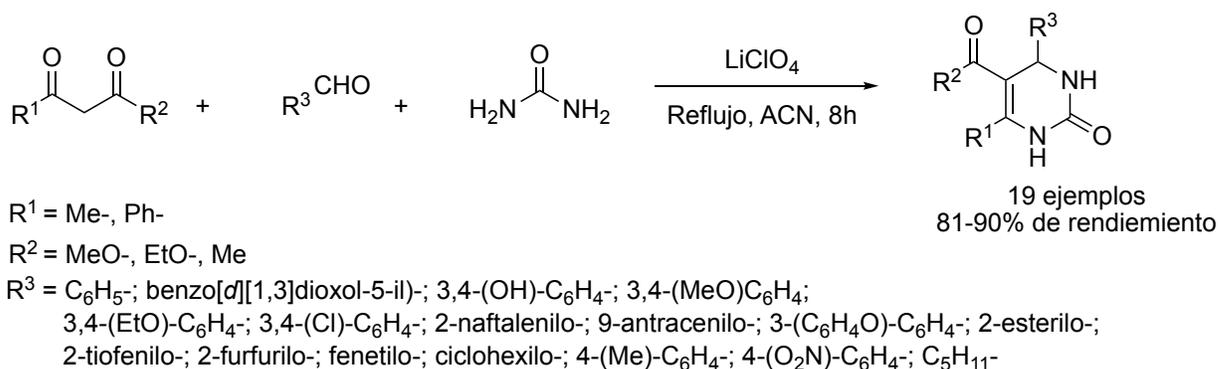


Figura 39. Reacción de Biginelli catalizada por LiClO_4 .

Kalita y Phukan¹⁵³ probaron CuI como catalizador en condiciones libres de disolvente e incluyeron agua y acetonitrilo como medio de reacción, con el objetivo de reutilizar el catalizador. Los disolventes recuperados se usaron como medio de reacción para dos ciclos

¹⁵² Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. LiClO_4 -Catalyzed One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones: An Improved Protocol for Biginelli Reaction. *Synthesis (Stuttg)*. **2001**, (09), 1341–1345.

¹⁵³ Kalita, H. R.; Phukan, P. CuI as Reusable Catalyst for the Biginelli Reaction. *Catal. Commun.* **2007**, 8 (2), 179–182.

más del proceso, mostrando que no hay disminución aparente en la actividad catalítica (Figura 40).

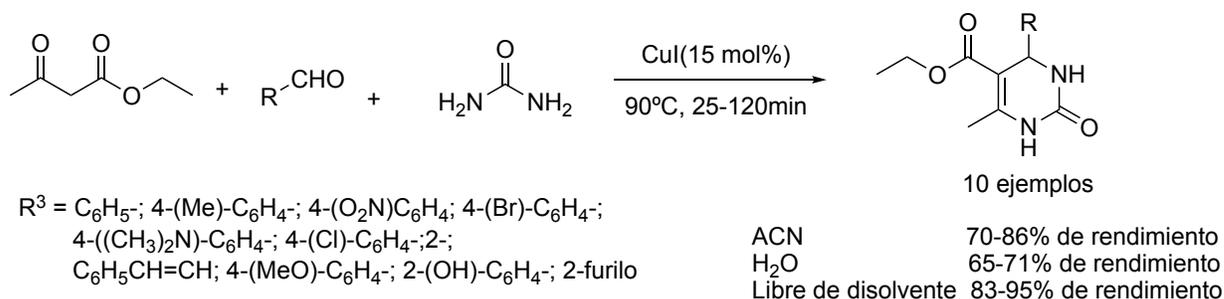


Figura 40. CuI como catalizador en la reacción de Biginelli.

Como se observa en el ejemplo anterior, cuando las reacciones se realizan en condiciones libres de disolvente, se puede llegar a conseguir un incremento importante del rendimiento, sin embargo, se sacrifica en algunos casos la reutilización del catalizador o la pureza de los productos. Todo dependerá de la sensibilidad de los reactivos de partida o de los productos. Bajo condiciones libres de disolvente se ha usado triflato de hafnio ($\text{Hf}(\text{OTf})_4$), con buenos resultados, para la síntesis de DHPMs derivadas de selenio¹⁵⁴ y oxo/tio DHPMs¹⁵⁵, en tiempos que van de 20 minutos a 2 horas para algunos aldehídos aromáticos desactivados (Figura 41).

¹⁵⁴ Chen, P.; Tu, M. Synthesis of 2-Selenoxo DHPMs by Biginelli Reaction with $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ as Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (11), 987–990.

¹⁵⁵ Kong, R.; Han, S.-B.; Wei, J.-Y.; Peng, X.-C.; Xie, Z.-B.; Gong, S.-S.; Sun, Q. Highly Efficient Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-Ones (DHPMs) Catalyzed by $\text{Hf}(\text{OTf})_4$: Mechanistic Insights into Reaction Pathways under Metal Lewis Acid Catalysis and Solvent-Free Conditions. *Molecules* **2019**, 24 (2), 364.

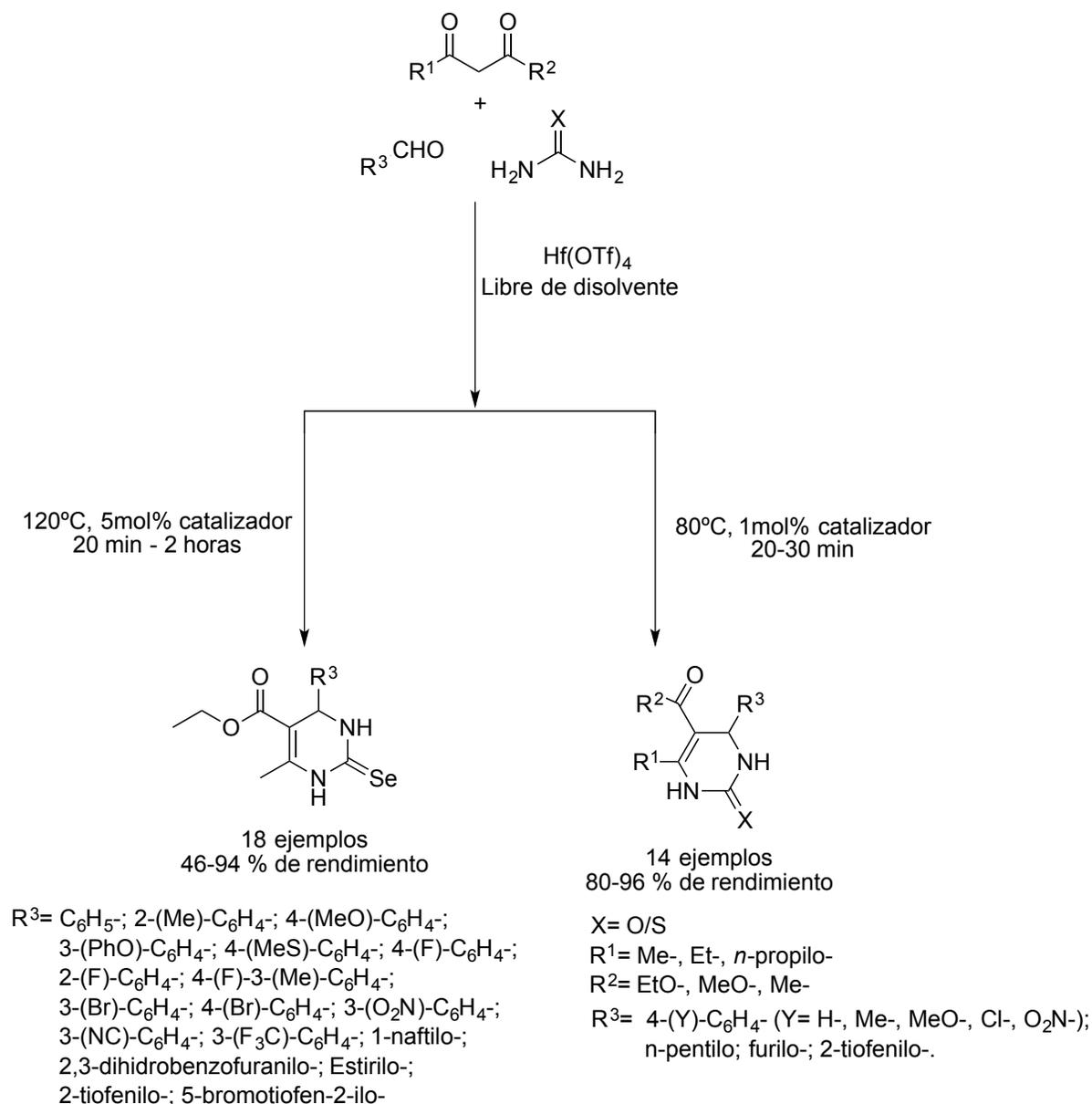


Figura 41. Reacción de Biginelli catalizada por $\text{Hf}(\text{OTf})_4$.

Recientemente se ha reportado la síntesis de Biginelli usando catalizadores heterogéneos como $\text{Zn}^{2+}/\text{MCM-41}$ ¹⁵⁶, $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$ en condiciones de ultrasonido¹⁵⁷, $\text{Fe}(\text{III})$

¹⁵⁶ Ghasemi, Z.; Farshbaf Orafa, F.; Pirouzmand, M.; Zarrini, G.; Nikzad Kojanag, B.; Salehi, R. $\text{Zn}^{2+}/\text{MCM-41}$ Catalyzed Biginelli Reaction of Heteroaryl Aldehydes and Evaluation of the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of the Pyrimidone Products. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (46), 6393–6396.

¹⁵⁷ Liu, C. J.; Wang, J. De. Ultrasound-Assisted Synthesis of Novel 4-(2-Phenyl-1,2,3-Triazol-4-yl)-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-(Thio)Ones Catalyzed by $\text{Sm}(\text{ClO}_4)_3$. *Molecules* **2010**, 15 (4), 2087–2095.

soportado en fibras de poliacrilonitrilo¹⁵⁸ y el líquido iónico FeCl₄⁻/Cafeína⁺ soportado en óxido de grafeno (Caff-IL-GO/Fe)¹⁵⁹. En todos los casos los rendimientos obtenidos se encuentran por encima del 50% y los catalizadores son estables y reutilizados después de cada proceso.

1.7.4 Eterificación de HMF

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado diferentes procesos que involucran al ácido de Preyssler como catalizador para diferentes transformaciones de derivados de biomasa especialmente F y HMF, en reacciones multicomponente¹⁶⁰, esterificaciones¹⁶¹ y eterificaciones¹⁶² debido a su acidez de Brønsted. Enfocados en que el desarrollo de éteres de HMF se presenta actualmente como una importante línea de investigación, debido a sus aplicaciones como combustibles renovables¹⁶³ y productos de partida para moléculas más complejas¹⁶⁴ se propone estudiar, el comportamiento del ácido de Preyssler como catalizador heterogéneo puro y soportado, en la reacción de eterificación de HMF, que se espera resulte con alta conversión y selectividad, y represente un proceso limpio en el que además los catalizadores puedan ser reutilizados. Para ello se decidió probar y optimizar la reacción de eterificación de HMF con *n*-butanol y extrapolar las condiciones a algunos otros alcoholes y de esta forma obtener una familia de éteres que se utilizaran como materia prima en la reacción de Biginelli.

La reacción de eterificación (Figura 42) corresponde a la deshidratación de un alcohol para la formación de un éter. Es una reacción común para alcoholes aromáticos y alifáticos, y

¹⁵⁸ Shi, X. L.; Chen, Y.; Hu, Q.; Wang, F.; Duan, P. An Efficient, Recyclable and Large-Scalable Fiber-Supported Fe(III) Catalytic System on a Simple Fixed-Bed Reactor Verified in the Biginelli Reactions. *J. Ind. Eng. Chem.* **2018**, *60*, 333–340.

¹⁵⁹ Zand, H. R. E.; Ghafuri, H.; Ghanbari, N. Lewis Acidic Ionic Liquid Immobilized on Graphene Oxide: Synthesis, Characterization, and Application in the Ultrasound-Assisted Condensation Reactions. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (28), 8229–8237.

¹⁶⁰ Portilla-Zuñiga, O. M.; Sathicq, Á. G.; Martínez, J. J.; Fernandes, S. A.; Rezende, T. R. M.; Romanelli, G. P. Synthesis of Biginelli Adducts Using a Preyssler Heteropolyacid in Silica Matrix from Biomass Building Block. *Sustain. Chem. Pharm.* **2018**, *10* (257), 50–55.

¹⁶¹ Ruiz, D. M.; Romanelli, G. P.; Vázquez, P. G.; Autino, J. C. Preyssler Catalyst: An Efficient Catalyst for Esterification of Cinnamic Acids with Phenols and Imidoalcohols. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, *374* (1–2), 110–119.

¹⁶² Páez, A.; Rojas, H. A.; Portilla, O.; Sathicq, G.; Afonso, C. A. M.; Romanelli, G. P.; Martínez, J. J. Preyssler Heteropolyacids in the Self-Etherification of 5-Hydroxymethylfurfural to 5,5'-oxybis(methylene)bis-2-Furfural Under Mild Reaction Conditions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (17), 3322–3329.

¹⁶³ Williams, C. L.; Westover, T. L.; Emerson, R. M.; Tumuluru, J. S.; Li, C. Sources of Biomass Feedstock Variability and the Potential Impact on Biofuels Production. *BioEnergy Res.* **2016**, *9* (1), 1–14.

¹⁶⁴ Serrano-Ruiz, J. C.; Luque, R.; Sepúlveda-Escribano, A. Transformations of Biomass-Derived Platform Molecules: From High Added-Value Chemicals to Fuels via Aqueous-Phase Processing. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (11), 5266–5281.

en el caso de los alcoholes alifáticos como el HMF basta con la catálisis ácida.

En la síntesis de éteres derivados de HMF han sido usados diferentes catalizadores, ácidos de Lewis y Brønsted, destacándose los heteropoliácidos (HPAs)¹⁶⁵. Dentro de los catalizadores recientemente usados se puede nombrar; especies de Zr, zeolitas nanocrystalinas¹⁶⁶, resinas ácidas funcionalizadas (Amberlyst-15 y Dowex DR2030)¹⁶⁷, Sílica-SO₃H¹⁶⁸, AlCl₃¹⁶⁹, ácido silicotúngstico modificado con Cs¹⁷⁰, ácido fosfotúngstico (HPW)¹⁷¹, ácido silicotúngstico¹⁷², HPW (40%)/MCM-41¹⁷³, HPW/K-10¹⁷⁴, heteropoliácidos con plata intercambiada (AgH₂PW)¹⁷⁵, etc.

¹⁶⁵ Alipour, S.; Omidvarborna, H.; Kim, D. S. A Review on Synthesis of Alkoxyethyl Furfural, a Biofuel Candidate. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *71* (December 2016), 908–926.

¹⁶⁶ Shinde, S.; Rode, C. Cascade Reductive Etherification of Bioderived Aldehydes over Zr-Based Catalysts. *ChemSusChem* **2017**, *10* (20), 4090–4101.

¹⁶⁷ Balakrishnan, M.; Sacia, E. R.; Bell, A. T. Etherification and reductive etherification of 5-(hydroxymethyl) furfural: 5-(alkoxyethyl)furfurals and 2,5-bis(alkoxyethyl)furans as Potential Bio-Diesel Candidates. *Green Chem.* **2012**, *14* (6), 1626–1634.

¹⁶⁸ Liu, B.; Zhang, Z. One-Pot Conversion of Carbohydrates into 5-Ethoxyethylfurfural and Ethyl d-Glucopyranoside in Ethanol Catalyzed by a Silica Supported Sulfonic Acid Catalyst. *RSC Adv.* **2013**, *3* (30), 12313–12319.

¹⁶⁹ Yang, Y.; Hu, C.; Abu-Omar, M. M. Conversion of Glucose into Furans in the Presence of AlCl₃ in an Ethanol-Water Solvent System. *Bioresour. Technol.* **2012**, *116*, 190–194.

¹⁷⁰ Raveendra, G.; Rajasekhar, A.; Srinivas, M.; Sai Prasad, P. S.; Lingaiah, N. Selective Etherification of Hydroxymethylfurfural to Biofuel Additives over Cs Containing Silicotungstic Acid Catalysts. *Appl. Catal. A Gen.* **2016**, *520*, 105–113.

¹⁷¹ Yang, Y.; Abu-Omar, M. M.; Hu, C. Heteropolyacid Catalyzed Conversion of Fructose, Sucrose, and Inulin to 5-Ethoxyethylfurfural, a Liquid Biofuel Candidate. *Appl. Energy* **2012**, *99*, 80–84.

¹⁷² Che, P.; Lu, F.; Zhang, J.; Huang, Y.; Nie, X.; Gao, J.; Xu, J. Catalytic Selective Etherification of Hydroxyl Groups in 5-Hydroxymethylfurfural over H₄SiW₁₂O₄₀/MCM-41 Nanospheres for Liquid Fuel Production. *Bioresour. Technol.* **2012**, *119*, 433–436.

¹⁷³ Liu, A.; Zhang, Z.; Fang, Z.; Liu, B.; Huang, K. Synthesis of 5-Ethoxyethylfurfural from 5-Hydroxymethylfurfural and Fructose in Ethanol Catalyzed by MCM-41 Supported Phosphotungstic Acid. *J. Ind. Eng. Chem.* **2014**, *20* (4), 1977–1984.

¹⁷⁴ Liu, A.; Liu, B.; Wang, Y.; Ren, R.; Zhang, Z. Efficient One-Pot Synthesis of 5-Ethoxyethylfurfural from Fructose Catalyzed by Heteropolyacid Supported on K-10 Clay. *Fuel* **2014**, *117* (PART A), 68–73.

¹⁷⁵ Ren, Y.; Liu, B.; Zhang, Z.; Lin, J. Silver-Exchanged Heteropolyacid Catalyst (AgH₂PW): An Efficient Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 5-Ethoxyethylfurfural from 5-Hydroxymethylfurfural and Fructose. *J. Ind. Eng. Chem.* **2015**, *21*, 1127–1131.

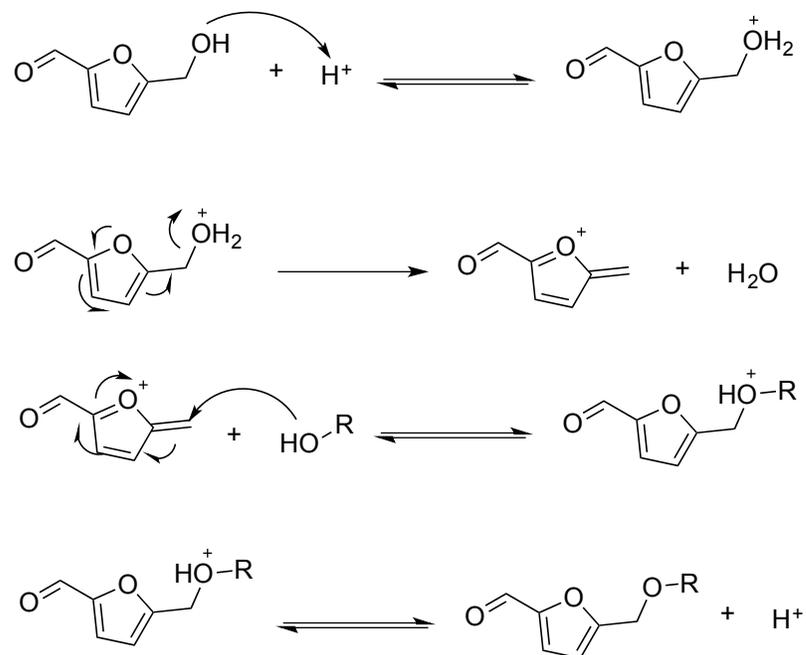


Figura 42. Eterificación de alcoholes ejemplificada con HMF y un alcohol genérico.

Capítulo 2. Metodología y desarrollo experimental

2.1 Generalidades

El desarrollo experimental de este trabajo se divide en tres partes generales:

- I. Síntesis y caracterización de heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$ (PMo).
- II. Inmovilización de $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$ (PMo) en alúmina (γ -alúmina y bohemita) y la inclusión mediante la técnica sol-gel en matriz de sílice.
- III. Pruebas catalíticas de los materiales másicos y soportados en la síntesis de pirroles y dihidropirimidinonas.

La síntesis de los heteropoliácidos tipo Preyssler se llevó a cabo siguiendo el procedimiento clásico que consiste en la condensación del ácido fosfórico con el ion tungstato. A partir del intercambio iónico de la sal de potasio aislada, se obtuvieron los ácidos de Preyssler $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$ (PMo). Los ácidos puros fueron soportados en diferentes alúminas comerciales provistas por SASOL® y la inclusión en matriz de sílice se realizó mediante la técnica sol-gel. Los catalizadores y las fases activas se caracterizaron mediante diversas técnicas espectroscópicas (FT-IR, Py-FTIR, UV-Vis, EDS, DRX) y físicas (TGA, BET, SEM).

Por último, las pruebas catalíticas para los materiales obtenidos se realizaron en reacciones de síntesis de heterociclos correspondientes a las familias de pirroles y dihidropirimidinonas. Se probó además la posibilidad de que algunos de los materiales pudieran ser usados como catalizadores bifuncionales para la síntesis de aminocromenos y su conversión en pirroles. En todos los casos se optimizaron las condiciones de reacción en procesos libres de disolvente, usando tanto el calentamiento clásico en baño de silicona como mediante la activación por microondas con el objetivo de comparar rendimientos.

Las reacciones fueron analizadas en función del tiempo mediante CCD (cromatografía en capa delgada) y CG-FID (Cromatografía de gases con detector de ionización de llama). Los productos fueron purificados y caracterizados mediante propiedades físicas y espectroscópicas. A continuación, se relatan los detalles experimentales.

2.2 Reactivos, disolventes y equipos

2.2.1 Reactivos

Todas las sustancias químicas utilizadas fueron de grado analítico, en los casos en que fue necesaria su purificación esta se desarrolló según los procedimientos descritos por Armarego¹⁷⁶ para cada compuesto o disolvente.

- Tungstato de sodio dihidratado ($\text{NaWO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Anedra)
- Ácido ortofosfórico (H_3PO_4 , 85%) (JT Baker)
- Molibdato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich)
- Ácido nítrico, 69.0-70% (HNO_3) (JT Baker)
- Ácido sulfúrico concentrado, 96% (H_2SO_4) (Merck)
- Hidróxido de sodio, 99% (NaOH) (Química Integral Platense)
- Dowex® 50WX8 forma protónica, 100-200 mesh (Sigma-Aldrich)
- Cloruro de potasio, 98% (KCl) (Sigma-Aldrich)
- CATAPAL® C-1 ALUMINA (Bohemita) (SASOL)
- CATALOX® SBa-90 ALUMINA ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) (SASOL)
- CATALOX® SBa-200 ALUMINA ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) (SASOL)
- Isopropóxido de aluminio $\geq 98\%$ (Aldrich)
- Acetonilacetona, 97% (Aldrich)
- Acetoacetato de metilo, ReagentPlus, 99% (Aldrich)
- Acetoacetato de etilo, 99% (Aldrich)
- Benzaldehído, 99+%(GC), (Aldrich)
- 4-Tolualdehído, 97% (GC), (Aldrich)
- Chalcona, 97% (JT Baker)
- 1-Naftol puro (Anedra)
- 2-Naftol puro (Anedra)
- 1-Naftilamina $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich)
- 2-Amino-6-clorobenzotiazol, 99% (Sigma-Aldrich)
- 2-Aminobenzotiazol, 97% (Aldrich)
- 2-Amino-6-nitrobenzotiazol, $\geq 97\%$ (Aldrich)
- 2-Aminotiazol, 97% (Aldrich)

¹⁷⁶ Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals Eighth Edition*, 8th ed.; Armarego, W. L. F., Ed.; Oxford, **2017**.

- 4-Cloroanilina, 98% (Aldrich)
- 4-Nitroanilina, $\geq 99\%$ (Aldrich)
- 4-Toluidina, 99% (Aldrich)
- Anilina, ReagentPlus, 99% (Aldrich)
- 4-Clorobencilamina, 98% (Aldrich)
- n-Butilamina, 99.5% (Aldrich)
- 1,2-Fenilendiamina, en escamas 99.5% (Aldrich)
- Malononitrilo, $\geq 99\%$ (Aldrich)
- Urea, 99.5% (Sigma)
- Tiourea pura (IMPER)
- Furfural, 99% (Sigma-Aldrich)
- 5-Hidroximetilfurfural, $\geq 99\%$ FG (Sigma-Aldrich)
- 5-Nitrofurfural, 99% (Sigma-Aldrich)
- 5-Metilfurfural, ReagentPlus, 99% (Aldrich)
- Tamiz molecular 3A p.a. (Biopack)
- Tetraetilortosilicato, TEOS (Aldrich)
- Silica gel de alta pureza, poro 60 Å, 200-400 mesh (Sigma- Aldrich)

2.2.2 Disolventes

Todos los disolventes se usaron directamente sin purificación, a excepción del tolueno y el tetrahidrofurano que se secaron previamente destilándolos sobre tamices moleculares (4 Å) activados mediante calcinación a 200°C (10 % m/v) y guardándolos sellados con septa bajo el agente secante.

- Acetonitrilo para análisis ACS (SINTORGAN)
- Alcohol etílico absoluto P.A. (SORIA Analitical)
- Alcohol etílico 96%, uso alimenticio (PUROCOL)
- Alcohol metílico absoluto P.A. (SORIA Analitical)
- Alcohol isopropílico RA (ACS) (Anedra)
- Cloroformo RA(ACS) (Anedra)
- Diclorometano RA(ACS) (Anedra)
- Dimetilsulfóxido, p.a. 99% (Biopack)
- Acetona para análisis (ACS) (DORWIL)

- Tolueno, puro (Biopack)
- Tetrahidrofurano para análisis (SINTORGAN)
- Acetato de etilo RA (ACS) (Anedra)
- Éter de petróleo 30-65°C, puro (DORWIL)
- n-Hexano RA (ACS) (Anedra)
- n-Octano RA (ACS) (Anedra)
- n-Heptano RA (ACS) (Anedra)
- n-Butanol (ACS) (Anedra)

2.2.3 Equipos

Se relacionan a continuación, indicando el espacio de ubicación:

- Balanza analítica, Precisa XT 220a, (220 g/0,0001 g) (CINDECA)
- Centrifuga Hermle Z300 (CINDECA)
- Cromatógrafo de gases HP6890 (Hewlett-Packard) Series G1530A, equipado con un sistema de inyección Split/Splitless y detector de espectrometría de masas HP5973 (MSD), columna HP-Innowax 0,25 mm x 30 m x 0,10 µm (CINDECA)
- Cromatógrafo de gases Shimadzu GC-14A, equipado con un sistema de inyección Split/Splitless, columna HP-Innowax 0,25 mm x 30 m x 0,10 µm y detector FID (CINDECA)
- Cromatógrafo líquido de Ultra alta presión acoplado a detector tándem masas (UHPLC-MS/MS), el análisis se desarrolló usando un sistema ACQUITY UPLC acoplado a un cuadrupolo de masas Quattro Premier XE tándem (Waters) (INTA, Balcarce).
- Cromatógrafo de gases Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra, equipado con inyector de líquidos Shimadzu AOC-20i y acoplado a espectrómetro de masas, columna Agilent DB- 1ht 0,25 mm x 30 m x 0,10 µm (CINDECA)
- Equipo para termogravimetría, TGA-Q500, TA Instrum ents (Laboratorio de Catálisis, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia)
- Espectrofotómetro IR con transformada de Fourier Thermo electron Nicolet iS50 con una celda de reflectancia difusa Harrick, Praying Mantis™ (Laboratorio de Catálisis, Universidad Pedagógica y tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia)
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Bruker de 300 MHz (Grupo de Química Supramolecular y Biomimética (GQSB), Departamento de Química, CCE, Universidad Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil)
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Bruker avance neo de 500

mHz (Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina)

- Espectrofotómetro Ultravioleta Visible Thermo, Genesys 6 (Laboratorio de Catálisis, Universidad Pedagógica y tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia)
- Estufa de vacío con calentamiento regulable (CINDECA)
- Microondas para síntesis Monowave 400, Anton-Paar (CINDECA)
- Fusiómetro, Electrothermal 9100 (CINDECA).

2.3 Síntesis de Catalizadores

2.3.1 Síntesis de heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler

2.3.1.1 Síntesis de $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ y $K_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$

Se disuelven con agitación constante 30 g de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (0,13 mol) en 20 mL de agua destilada caliente, la solución se mantiene a reflujo. Posteriormente, se adiciona gota a gota a la solución 27 mL de H_3PO_4 , 85% (0,4 mol) y la mezcla se mantiene en reflujo durante 24 horas. Transcurrido el tiempo se adiciona a la mezcla 1 mL de ácido nítrico concentrado¹⁷⁷ y con agitación constante 10 g de KCl (0,13 mol). La suspensión obtenida se centrifuga durante 15 min y el sólido se disuelve en 50 mL de agua destilada caliente y se mantiene en enfriamiento (4°C aprox.) durante 24 horas. El precipitado obtenido ($K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$) se filtra y seca a vacío a temperatura ambiente. Para el derivado que contiene molibdeno (Mo) el proceso se realiza utilizando una mezcla de 23 g de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (0.1 mol) y 2 g de $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ (8 mmol).

2.3.1.2 Síntesis de $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) y $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$ (PMo)

2.3.1.2.1 Acondicionamiento de la resina de intercambio^{178,179}

Las resinas de intercambio catiónico o aniónico deben ser acondicionadas antes de su uso¹⁷⁸, con el objetivo de convertir todas sus funcionalidades a la forma útil para el proceso que nos compete (H^+), el acondicionamiento realizado es el siguiente:

- 20 gramos de resina DOWEX® se agitan con 4 veces su volumen de una solución hidróxido de sodio al 4% por un tiempo de 45 minutos a 1 hora.
- Transcurrido este tiempo, la resina se filtra y se lava con agua destilada, con aproximadamente siete veces su volumen, hasta que el líquido de lavado es neutro.
- Posteriormente, la resina se mantiene en agitación con cuatro veces su volumen de una solución de ácido sulfúrico al 10% o una solución al 5% de ácido clorhídrico, garantizándose que se mantenga en contacto con la resina durante aproximadamente 45 minutos. Después de transcurrido este tiempo la resina se filtró y lavó nuevamente con agua hasta mantener un pH constante.

¹⁷⁷ Jeannin, Y.; Martin-Frere, J.; Choi, D. J.; Pope, M. T. The Sodium Pentaphosphato(V)-Triacontatungstate Anion Isolated as the Ammonium Salt. *Inorg. Synth* **2007**; Vol. 27, pp 115–118.

¹⁷⁸ Dow, Liquid Separation offices. *Dowex Ion Exchange Resins, Water Conditioning Manual*; **1951**; Vol. 41.

¹⁷⁹ Walton, H. F. Ion Exchange in Analytical Chemistry. *J. Chem. Educ.* **1965**, 42 (2), 111.

- Cuando la resina se encuentra activada, se empaca en una columna de 1m x 1cm hasta alcanzar una altura de 0,9 m y se deja fluir, para ser usada en el proceso de intercambio.
- Después de cada uso la resina se lava con agua destilada hasta que no se registre variación en el valor de pH. Posterior a esto, la resina se lava nuevamente con ácido, esta vez sulfúrico 0.25 N de la misma forma que se hace para su acondicionamiento.

2.3.1.2.2 Intercambio de ión potasio en las sales $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ y $K_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$

Una solución al 10% m/v previamente filtrada de las sales $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (o $K_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$) se hace pasar por una columna de Dowex® 50WX8 en su forma protónica previamente activada como se indicó en el apartado anterior. El pH de la solución se controló mediante pH metro, constatando que existe una disminución de al menos 1 unidad en el pH de la solución inicial.

La solución intercambiada se extendió en una superficie de vidrio y se evaporó bajo columna de aire. El sólido aislado corresponde a $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (o $H_{14}NaP_5MoW_{29}O_{110}$) que debe ser recogido de la superficie usando espátulas de plástico para evitar su oxidación.

El sólido higroscópico aislado se seca al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas y se guarda aislado de la humedad hasta su uso.

2.3.2 Obtención de materiales P/ Al_2O_3 (PMo/ Al_2O_3) y PSi (PMoSi)

2.3.2.1 Materiales soportados en alúmina mediante humedad en exceso

Una solución de 0,3 g de P (o PMo) en 10 mL de agua destilada se añadió mediante agitación constante a temperatura ambiente a 3 g de alúmina. La mezcla obtenida se mantuvo en agitación a 2500 rpm por 5 horas. Luego de esto, el líquido en exceso se evaporó mediante corriente de aire hasta llevar a sequedad. El sólido seco se disgregó en mortero de cerámica, se lavó con etanol absoluto (3 x 10 mL) y se dejó secar al ambiente por 24 horas. El procedimiento se realizó para CATAPAL® C-1 ALUMINA (A), CATALOX® SBa-90 ALUMINA (C), CATALOX® SBa-200 ALUMINA (D), De esta manera se obtienen seis materiales P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D.

2.3.2.2 Inclusión de P y PMo en una matriz de sílice (PSi y PMoSi)

El material fué sintetizado mediante la técnica sol-gel siguiendo metodologías ya reportadas por nuestro laboratorio^{147,148}. Se mezclaron con agitación una solución de P o PMo (0,665 g), agua (10 g) y ácido clorhídrico 0,1 M (1 mL) con tetraetilortosilicato (13,062 g). La

mezcla se mantuvo por agitación a temperatura ambiente por 5 horas y se dejó envejecer durante 3 días. Posteriormente, el hidrogel se trituró y molió usando un mortero de porcelana. El sólido pulverizado fue lavado con agua destilada (3 x10 mL) y secado al vacío durante 72 h. Los lavados fueron leídos por UV-Vis con el objetivo de corroborar la posible lixiviación de P y PMo.

2.3.3 Caracterización de Catalizadores

2.3.3.1 Espectroscopía FT-IR

Los espectros se obtuvieron mediante dilución de la muestra en KBr, en una concentración de aproximadamente 10%. El KBr se secó durante 12 h a 105°C, después de lo cual se mantuvo en desecador con sílice anhidra con indicador de humedad. Todos los compuestos se mantuvieron en desecador desde la síntesis hasta el momento de la toma de espectros en la región comprendida entre 4000 y 400 cm^{-1} .

2.3.3.2 Espectroscopía UV-Vis

Los espectros de los heteropoliconpuestos se determinaron en solución acuosa en una concentración de 1 mM, en el rango de longitudes de onda de 200 a 400 nm.

2.3.3.3 Análisis termogravimétrico

Se evaluó para una masa de aproximadamente 5 mg de cada compuesto a una velocidad de calentamiento de 5°C/min, en una capsula de platino abierta, bajo atmósfera inerte de nitrógeno a 60 mL/min, los datos fueron interpretados usando la derivada de la curva TGA (DTG).

2.3.3.4 Superficie específica por fisisorción de nitrógeno

Las medidas de las muestras se realizaron previo secado al vacío a 70°C durante 24 horas y después de haber desgasificado por 2 horas. El área superficial y el tamaño de poro de todos los sólidos se determinaron usando las isotermas de adsorción-desorción de N_2 a la temperatura del nitrógeno líquido.

2.3.3.5 Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de rayos X (MEB-EDS)

Todas las muestras, fueron metalizadas con oro y las imágenes tomadas utilizando un

voltaje de 25 eV y un aumento desde 100 hasta 500 X. Mediante detector de dispersión de energía de rayos X se determinó la presencia de los elementos Na, K, W, Mo, Al y P.

2.3.3.6 Mediciones de acidez

La acidez de los catalizadores según su tipo, se determinó en dos niveles: La fuerza ácida en el caso de los catalizadores heterogéneos (soportados o incluidos) y la cantidad de protones que el heteropoliácido (catalizador másico o fase activa) puede ceder. Para tal propósito se usaron las siguientes técnicas:

2.3.3.6.1 Titulación potenciométrica con n-butilamina

La fuerza ácida del catalizador se determinó mediante titulación potenciométrica de suspensiones de 25,0 mg de cada uno de los sólidos en 45,0 mL de acetonitrilo, usando como base una solución 0,025 N de *n*-butilamina en acetonitrilo. El proceso se desarrolló en un equipo Metrohm 794 Basic Titrimo con electrodo de doble unión.

2.3.3.6.2 Determinación de sitios ácidos mediante FTIR con adsorción de piridina como molécula sonda

La naturaleza y fuerza de los sitios ácidos de los materiales se determinó mediante espectroscopía IR utilizando piridina como molécula sonda. Varios autores^{180,181,182} han discutido la asignación de las bandas de piridina en el espectro de infrarrojo y se ha encontrado que puede extraerse valiosa información sobre la naturaleza de sitios ácidos de sólidos, estudiando los cambios en las vibraciones del anillo de la piridina y otras bandas en la región comprendida entre 1700 y 1400 cm⁻¹.

La evaluación de la acidez se realizó por adsorción – desorción de piridina, la cual fue monitoreada por espectroscopía infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), se utilizaron pastillas autosoportadas de 100,0 mg y 13 mm de diámetro, colocadas en una celda de vacío con ventanas de fluoruro de calcio (CaF₂). La celda fue conectada a un sistema de vacío y desgasificada con arrastre de He por 1 hora, registrando el espectro de fondo.

Luego se ingresó vapor de piridina arrastrado por He a temperatura ambiente durante

¹⁸⁰ Parry, E. P. An Infrared Study of Pyridine Adsorbed on Acidic Solids. Characterization of Surface Acidity. *J. Catal.* **1963**, 2, 371–379.

¹⁸¹ Barzetti, T.; Selli, E.; Moscotti, D.; Forni, L. Pyridine and Ammonia as Probes for FTIR Analysis of Solid Acid Catalysts. *J. Chem. Soc. - Faraday Trans.* **1996**, 92 (8), 1401–1407.

¹⁸² Hemmann, F.; Agirrezabal-Telleria, I.; Jaeger, C.; Kemnitz, E. Quantification of Acidic Sites of Nanoscopic Hydroxylated Magnesium Fluorides by FTIR and 15N MAS NMR Spectroscopy. *RSC Adv.* **2015**, 5 (109), 89659–89668.

20 minutos, y se dejó en contacto por 10 minutos más, para ser luego desorbida cada 20°C, desde 20°C hasta 200°C durante 1 hora registrando los respectivos espectros a cada temperatura.

2.3.4 Pruebas catalíticas y síntesis orgánica de bajo impacto ambiental

Con el objetivo de establecer la eficiencia como catalizadores de los materiales obtenidos, estos se probaron en la síntesis de dos familias de heterociclos: pirroles y dihidropirimidinonas. Particularmente, en algunos procesos sintéticos, se desarrolló además la comparación entre el calentamiento convencional y la activación mediante microondas. Los procesos desarrollados se describen a continuación.

Pirroles

2.3.4.1 Preparación de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando P ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$)

(Reacción de Paal-Knorr)

2.3.4.1.1 Optimización de condiciones de reacción

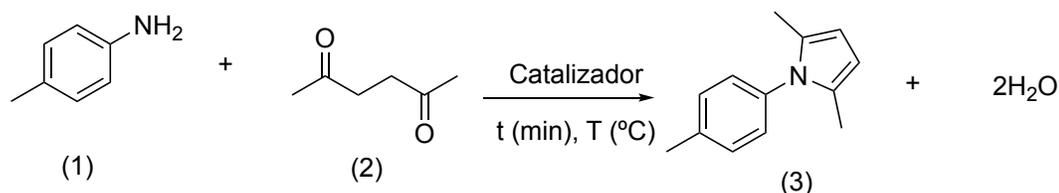


Figura 43. Reacción de prueba a partir de 4-toluidina.

Como prueba se realizó la reacción libre de disolvente entre 1 mmol de 4-toluidina (1) y 1 mmol de 2,5-hexanodiona (2) para obtener el pirrol correspondiente (3). El proceso se desarrolló con calentamiento en placa calefactora termostata con agitación magnética, siguiendo un diseño factorial simple 2^2 tomando como variables, la cantidad de catalizador másico ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$, P) y la temperatura aplicada a la mezcla de reactivos. Como respuesta se tomó el tiempo en el cual se observó la desaparición de la amina o la no observación de cambios en CCD luego de dos análisis consecutivos.

Para obtener una mayor área de exploración se incluyó un punto estrella (con valores de temperatura y cantidad de catalizador por encima del máximo valor para cada variable) y un punto medio (valores intermedios a los niveles de cada variable) todos a partir de datos bibliográficos¹⁸³, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones generales para las variables optimizadas en la reacción modelo de Paal - Knorr.

Variable	Máximo	Mínimo	Medio	Estrella
Temperatura (°C)	60	20	40	100
Catalizador (mg)	40	10	20	100

Bajo estas condiciones, se obtuvieron 12 combinaciones experimentales (Tabla 3) a partir de los niveles de las variables. Cada experimento fue replicado con el objetivo de obtener

¹⁸³Zúñiga, O. M. P.; Sathicq, Á. G.; Romanelli, G. P.; Zambrano, J. J. M. Green Synthesis of Pyrrole Derivatives. *Curr. Org. Synth.* **2017**, 14 (6), 865–882.

datos de estadística descriptiva para el proceso (promedio, desviación estándar y coeficiente de variación).

Tabla 3. Combinaciones experimentales para la optimización de la reacción modelo de Paal-Knorr.

Entrada	T(°C)	Cat. (mg)
1	20	10
2	60	10
3	20	40
4	60	40
5	40	20
6	100	20
7	40	100
8	100	100
9	20	---
10	40	---
11	60	---
12	100	---

Para el análisis del diseño de experimentos se utilizó el paquete estadístico MINITAB versión 15.1.20.0 desarrollado por Minitab.inc, el cual permite crear el esquema experimental con su respectivo análisis, dando la información a través de los gráficos de efectos principales y de interacción.

Todas las experiencias se llevaron a cabo siguiendo una metodología libre de disolvente, usando como reacción de prueba la reacción entre 4-toluidina y acetnilacetona (2,5-hexanodiona) con una relación 1:1. El objetivo de estos experimentos fue la optimización de las condiciones de reacción (temperatura y cantidad de catalizador) explicadas con el diseño experimental y empleando $H_2NaP_5W_{30}O_{110}$ (P) como catalizador.

2.3.4.1.2 Optimización de la reacción de Paal-Knorr usando un diseño experimental (2²)

Experiencia 1:

Se agregaron 1 mmol de 4-toluidina, 1 mmol de acetnilacetona y 10 mg de P. Con agitación constante, la mezcla se mantuvo a 20°C hasta la desaparición de la amina que se produjo en 500 min (el seguimiento se realizó mediante CCD). Luego se disolvió la mezcla de reacción en 3 mL de diclorometano y el catalizador se separó mediante centrifugación. La mezcla de reacción se llevó a sequedad y el sólido obtenido se secó hasta peso constante y se purificó por cristalización en una mezcla éter-acetato de etilo.

Experiencia 2:

(Réplica de la experiencia 1) Usando 9,5 mg de catalizador, la desaparición de la amina se produjo en 510 min.

Experiencia 3:

(Réplica de la experiencia 1) Usando 11 mg de catalizador, la desaparición de la amina se produjo en 500 min.

Experiencia 4:

Igual que en la experiencia 1, usando 9,0 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 75 min.

Experiencia 5:

(Réplica de la experiencia 4) Usando 10 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 60 min.

Experiencia 6:

(Réplica de la experiencia 4) Usando 11 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 60 min.

Experiencia 7:

Igual que en la experiencia 1, usando 40 mg de catalizador y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 456 min.

Experiencia 8:

(Réplica de la experiencia 7) Usando 39 mg de catalizador, y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 470 min.

Experiencia 9:

(Réplica de la experiencia 7) Usando 38 mg de catalizador, y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 480 min.

Experiencia 10:

Igual que en la experiencia 1, usando 40 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 45 min.

Experiencia 11:

(Réplica de la experiencia 10) Usando 39 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 45 min.

Experiencia 12:

(Réplica de la experiencia 10) Usando 40 mg de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 45 min.

Experiencia 13:

Igual que en la experiencia 1, usando 20 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 240 min.

Experiencia 14:

(Réplica de la experiencia 13) Usando 19 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 240 min.

Experiencia 15:

(Réplica de la experiencia 13) Usando 18 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 240 min.

Experiencia 16:

Igual que en la experiencia 1, usando 20 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 15 min. El producto fue aislado con un 50% de rendimiento.

Experiencia 17:

(Réplica de la experiencia 16) Usando 20 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 15 min. El producto fue aislado con un 58% de rendimiento.

Experiencia 18:

(Réplica de la experiencia 16) Usando 18 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 30 min. El producto fue aislado con un 10% de rendimiento.

Experiencia 19:

Igual que en la experiencia 1, usando 100 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 180 min. El producto fue aislado con un 30% de rendimiento.

Experiencia 20:

(Réplica de la experiencia 19) Usando 100 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 180 min. El producto fue aislado con un 33% de rendimiento.

Experiencia 21:

(Réplica de la experiencia 19) Usando 98 mg de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 200 min. El producto fue aislado con un 32% de rendimiento.

Experiencia 22:

Igual que en la experiencia 1, usando 100 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 15 min. El producto no pudo ser aislado.

Experiencia 23:

(Réplica de la experiencia 22) Usando 100 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 15 min. El producto no pudo ser aislado.

Experiencia 24:

(Réplica de la experiencia 22) Usando 98 mg de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 15 min. El producto fue aislado con un 5% de rendimiento.

Experiencia 25:

Igual que en la experiencia 1, pero en ausencia de catalizador y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 720 min.

Experiencia 26:

(Réplica de la experiencia 25) En ausencia de catalizador y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 720 min.

Experiencia 27:

(Réplica de la experiencia 25) En ausencia de catalizador y una temperatura de 20°C, la desaparición de la amina se produjo en 720 min.

Experiencia 28:

Igual que en la experiencia 1, pero en ausencia de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 420 min.

Experiencia 29:

(Réplica de la experiencia 28) En ausencia de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 420 min.

Experiencia 30:

(Réplica de la experiencia 28) En ausencia de catalizador y una temperatura de 40°C, la desaparición de la amina se produjo en 420 min.

Experiencia 31:

Igual que en la experiencia 1, pero en ausencia de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 180 min.

Experiencia 32:

(Réplica de la experiencia 31) En ausencia de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 150 min.

Experiencia 33:

(Réplica de la experiencia 31) En ausencia de catalizador y una temperatura de 60°C, la desaparición de la amina se produjo en 180 min.

Experiencia 34:

Igual que en la experiencia 1, pero en ausencia de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 30 min.

Experiencia 35:

(Réplica de la experiencia 34) En ausencia de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 45 min.

Experiencia 36:

(Réplica de la experiencia 34) En ausencia de catalizador y una temperatura de 100°C, la desaparición de la amina se produjo en 45 min.

A partir de estos resultados se determinó que las mejores condiciones de reacción fueron 40 mg de catalizador, 45 minutos de reacción y una temperatura de 60°C. Se realizaron entonces estudios del efecto de la variación de temperatura, cantidad de catalizador, tipo de catalizador y reutilización del catalizador en el rendimiento de los pirroles bajo estas condiciones.

2.3.4.2 Efecto de las variables en el rendimiento de la reacción

2.3.4.2.1 Efecto de la cantidad de catalizador

La reacción test fue probada con 4, 10, 20, 40 y 80 mg.

Experiencia 37:

Se agregaron 1 mmol de 4-toluidina, 1 mmol de acetnilacetona y 40 mg de P. Con agitación constante, la mezcla se mantuvo a 60°C por 45 min. Luego se disolvió la mezcla de reacción en 3 mL de diclorometano y el catalizador se separó mediante centrifugación. La mezcla de reacción se llevó a sequedad y el sólido obtenido se purificó por cristalización en una mezcla éter-acetato de etilo. Se obtuvo un rendimiento de producto del 98%.

Experiencia 38:

Como en la experiencia 37, pero en ausencia de catalizador, se obtuvo un rendimiento promedio del producto de 47%.

Experiencia 39:

Igual que en la experiencia 37, pero con 4 mg de catalizador, se obtuvo un rendimiento promedio del producto de 55%.

Experiencia 40:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, pero con 10 mg de catalizador, se obtuvo un rendimiento promedio del producto de 58%.

Experiencia 41:

Como en la experiencia 37, pero con 20 mg de catalizador, se obtuvo un rendimiento promedio del producto de 76%.

Experiencia 42:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, pero con 80 mg de catalizador, se obtuvo un rendimiento promedio del producto de 83%.

2.3.4.2.2 Efecto de la temperatura

La reacción test fue probada a 20, 40, 80 y 100°C.

Experiencia 43:

Como en la experiencia 37, con una temperatura de 20°C, el rendimiento promedio del producto es de 10%.

Experiencia 44:

Igual que en la experiencia 37, con una temperatura de 40°C, el rendimiento promedio del producto es de 29%.

Experiencia 45:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, con una temperatura de 80°C, el rendimiento promedio del producto es de 85% y se observa una serie de productos secundarios (los cuales no fueron identificados) que dificultan la purificación.

Experiencia 46:

Como en la experiencia 37, con una temperatura de 100°C, el rendimiento promedio del producto es de 77% y se observa una serie de productos secundarios que dificultan la purificación.

2.3.4.2.3 Efecto del tiempo

La reacción test se probó a 30, 60 y 120 min.

Experiencia 47:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, pero el tiempo de reacción se extendió a 60 min. El rendimiento promedio del producto es de 96%.

Experiencia 48:

Como en la experiencia 37, pero el tiempo de reacción se extendió a 120 min. El rendimiento promedio del producto es de 85% y se observa una serie de productos secundarios que dificultan la purificación.

Experiencia 49:

Como en la experiencia 37, pero el tiempo de reacción se probó a 30 min. El rendimiento promedio del producto es de 72% y se observa una serie de productos secundarios que dificultan la purificación.

2.3.4.3 Estudio de la reutilización del catalizador

Las siguientes experiencias corresponden al estudio de la reutilización y estabilidad del catalizador. Antes de cada reutilización el catalizador se lavó con diclorometano (1 mL x 3), hexano (1 mL x 3) y tolueno (1 mL x 3), y se secó a 70°C por 3 horas:

Experiencia 50:

Igual que en la experiencia 37. El rendimiento del producto aislado fue de 98%.

Experiencia 51:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, usando el catalizador recuperado en la experiencia 50. El rendimiento fue de 95%.

Experiencia 52:

Como en la experiencia 37, usando el catalizador recuperado en la experiencia 51. El rendimiento fue de 85%.

Experiencia 53:

Igual que en la experiencia 37, usando el catalizador recuperado en la experiencia 52. El rendimiento fue de 80%.

Experiencia 54:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, usando el catalizador recuperado en la experiencia 53. El rendimiento fue de 77%.

2.3.4.4 Preparación de 2,5-dimetilpirroles usando P, PMo y los derivados soportados sobre alúmina

Las mejores condiciones de reacción para un sistema libre de disolvente (60°C, 40 mg de Catalizador y un tiempo de 45 minutos) fueron extrapolados al uso de los materiales obtenidos (A, C, D, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C, PMo/D). En todos los casos las experiencias se realizaron por triplicado, por lo que el rendimiento que se reporta corresponde al promedio de tres reacciones.

Experiencia 55:

Como en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg de la alúmina Catapal C1 (A), el rendimiento obtenido fue de 58%.

Experiencia 56:

Como en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg de la alúmina Catalox SBA-90 (C), el rendimiento obtenido fue de 64%.

Experiencia 57:

Igual que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg de la alúmina Catalox SBA-200 (D), el rendimiento obtenido fue de 46%.

Experiencia 58:

Igual que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador P/A, el rendimiento obtenido fue de 82%.

Experiencia 59:

Como en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador P/C, el rendimiento obtenido fue de 88% (Reutilizaciones 87, 85, 86%).

Experiencia 60:

Igual que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador P/D, el rendimiento obtenido fue de 76%.

Experiencia 61:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador PMo/A, el rendimiento obtenido fue de 68%.

Experiencia 62:

Igual que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador PMo/C, el rendimiento obtenido fue de 78%.

Experiencia 63:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador PMo/D, el rendimiento obtenido fue de 68%.

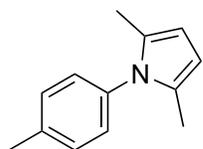
Experiencia 64

Se procedió de igual forma que en la experiencia 37, usando como catalizador 40 mg del catalizador PMo, el rendimiento obtenido fue de 94%.

A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol obtenido en el proceso de optimización de la reacción de prueba:

2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol:

Sólido marrón, p.f. = 45–47 °C (Ref.¹⁰⁵, 48-50°C).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7,30-7,29 (d, 2H); 7,14-7,13 (d, 2H); 5,93 (s, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,07 (s, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 137,44; 136,35; 129,67; 128,85; 127,97; 105,42; 21,15; 13,01.

2.3.4.5 Síntesis de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminas simples y benzotiazoles

Las condiciones óptimas de reacción en un medio libre de disolvente (40 mg de P o 100 mg P/C y el tiempo determinado por la desaparición de la amina), fueron aplicadas a la síntesis de otros pirroles empleando las siguientes aminas de partida: *n*-butilamina, 4-clorobencilamina, anilina, 4-cloroanilina, 4-nitroanilina, 1,2-fenilendiamina, 2-amino-4-metiltiazol, 2-amino-6-nitrobenzotiazol, 2-amino-6-clorobenzotiazol, 2-benzotiazol y los correspondientes aminocromenos 3-amino-1-fenil-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo, 3-amino-1-(4-tolil)-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo y 2-amino-4-fenil-4H-benzo[*h*]cromeno-3-carbonitrilo sintetizados de acuerdo a la literatura¹⁸⁴. Los productos obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna (eluyente éter:Acetato) y/o cristalización (etanol, metanol o acetato de etilo), para después poder ser caracterizados mediante propiedades físicas (punto de fusión)

¹⁸⁴ Zhang, A.; Zhang, M.; Chen, H.; Chen, J.; Chen, H. Convenient Method for Synthesis of Substituted 2-Amino-2-chromenes. *Synth. Commun.* **2007**, 37 (2), 231–235.

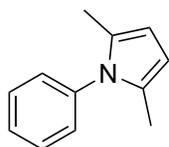
y espectroscópicas (^1H -RMN y ^{13}C -RMN).

Experiencia 65:

Materiales de partida: anilina y acetnilacetona. El consumo total de la anilina se da en 2 h, el producto fue purificado mediante cromatografía en columna y el rendimiento fue de 85%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto:

2,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirrol:

Sólido marrón claro, p.f. = 49-51 °C (Ref.¹⁰⁵, 51-52°C).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7,51-7,48 (t, 2H); 7,44-7,41 (t, 1H); 7,26-7,24 (t, 2H); 5,94 (s, 2H); 2,07 (s, 6H).

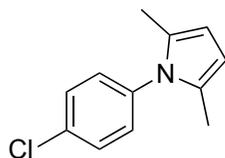
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 139,0; 129,04; 128,81; 128,25; 127,63; 105,62; 13,02.

Experiencia 66:

Materiales de partida: 4-cloroanilina y acetnilacetona. El consumo total de la amina se produce en 4 h, el producto se purificó mediante cristalización (etanol) y el rendimiento fue de 86%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2,5-Dimetil-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol:

Sólido marrón rojizo, p.f. = 56-57 °C (Ref.¹⁰⁵, 48-50°C).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7,48-7,47 (d, 2H); 7,19-7,17 (d, 2H); 5,95 (s, 2H); 2,07 (s, 6H).

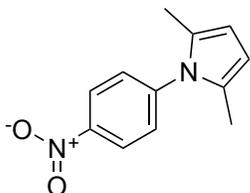
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 137,49; 133,52; 129,52; 129,33; 128,72; 106,06; 13,01.

Experiencia 67:

Materiales de partida: 4-nitroanilina y acetnilacetona. El consumo total de la amina se da en 18 h a una temperatura de 100°C, el producto se purificó mediante cristalización (etanol) y el rendimiento fue de 73%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2,5-Dimetil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirrol:

Sólido rojizo, p.f. = 148-149°C (Ref.¹⁰⁵, 147-149°C).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,38-8,36 (d, 2H); 7,42-7,40 (d, 2H); 5,98 (s, 2H), 2,10 (s, 6H).

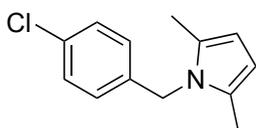
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 146,68; 144,75; 128,79, 128,56; 124,55; 107,37; 13,13.

Experiencia 68:

Materiales de partida: 4-clorobencilamina y acetnilacetona. El consumo total de la amina se da en 90 min, el producto se purificó mediante cromatografía en columna y guardado en atmósfera de N₂, el rendimiento fue de 98%. A continuación, se indican los espectros de ¹H y ¹³C RMN para el compuesto aislado:

2,5-Dimetil-1-(4-clorobencil)-1H-pirrol:

Aceite amarillo (Ref.¹⁸⁵).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,30-7,25 (m, 2H); 6,85-6,81 (m, 2H); 5,90 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 137,17; 132,89; 128,97; 127,93; 127,11; 105,76; 46,20; 12,50.

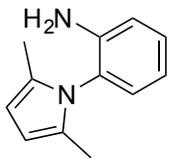
Experiencia 69:

Materiales de partida: 1,2-fenilendiamina y acetnilacetona. El consumo total de la amina se da en 120 min, el producto fue purificado mediante cromatografía en columna y el rendimiento fue de 90%. A continuación, se indican los espectros de ¹H y ¹³C RMN para el compuesto aislado:

¹⁸⁵ Cheraghi, S.; Saberi, D.; Heydari, A. Nanomagnetically Modified Sulfuric Acid (γ-Fe₂O₃@SiO₂-OSO₃H): An Efficient, Fast, and Reusable Catalyst for Greener Paal-Knorr Pyrrole Synthesis. *Catal. Letters* **2014**, *144* (7), 1339–1343.

2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il) anilina:

Agujas negras, p.f. = 70–71 °C (Ref.¹⁸⁶, 76-77°C).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,24-7,18 (m, 1H); 7,06-7,04 (dd, 1H); 6,81-6,77 (m, 2H); 5,92 (s, 2H); 3,43 (s, 2H); 1,97 (s, 6H).

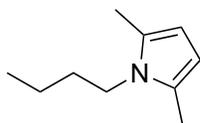
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 144,14; 129,31; 129,27; 128,42; 124,42; 118,22; 115,51; 105,00; 12,33.

Experiencia 70:

Materiales de partida: *n*-butilamina y acetoniacetona. El consumo total de la amina se da en 210 min, el producto fue purificado mediante cromatografía en columna y se guardó en atmósfera de N₂, el rendimiento fue de 92%. A continuación, se indican los espectros de ¹H y ¹³C RMN para el compuesto:

2,5-Dimetil-1-butil-1H-pirrol:

Aceite amarillo pálido (Ref.¹⁸⁷)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 5,78 (s, 2H); 4,17-4,13 (q, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,65-1,69 (m, 2H); 1,43-1,36 (m, 2H); 0,98-0,97 (t, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 127,28; 104,90; 43,39; 33,14; 20,17; 14,17; 12,45.

¹⁸⁶ Dubey, P. K.; Kumar, R. V. Condensation of 2,3-Pyridinediamines with Acetylacetone. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **1999**, 38 (9), 1036–1040.

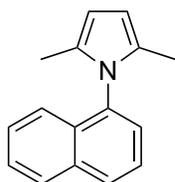
¹⁸⁷ Akbaşlar, D.; Demirkol, O.; Giray, S. Paal-Knorr Pyrrole Synthesis in Water. *Synth. Commun.* **2014**, 44 (9), 1323–1332.

Experiencia 71:

Materiales de partida: 1-naftilamina y acetnilacetona. El consumo total de la amina se da en 180 min. El producto se purifica mediante cristalización (metanol) y el rendimiento fue de 85%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2,5-Dimetil-1-(naftalen-1-il)-1H-pirrol:

Agujas blancas, p.f.=117-118 °C (Ref. ¹⁰⁵, 120-122°C)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7,96-7,95 (d, 2H); 7,60-7,53 (m, 2H); 7,49-7,43 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,20-7,16 (m, 1H); 6,03(s, 2H); 1,92 (s, 6H).

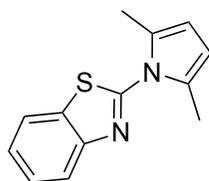
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 135,79; 134,21; 131,92; 129,88; 128,55; 128,05; 127,21; 126,52; 126,26; 125,39; 123,33; 105,41; 12,55

Experiencia 72:

Materiales de partida: 2-aminobenzotiazol y acetnilacetona. El consumo total de la amina se dió 180 min a una temperatura de 100°C, el producto debe ser purificado mediante cromatografía en columna y el rendimiento fue de 98%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2,5-Dimetil-1-(benzotiazol-2-il)-1H-pirrol:

Aceite marrón oscuro.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 8,08-8,06 (d, 1H); 7,91-7,89 (d, 1H); 7,55-7,59 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 1H); 5,97 (s, 2H); 2,35 (s, 6H).

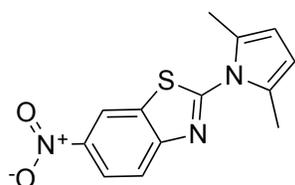
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 158,61; 150,38; 135,10; 130,04; 126,51; 125,51; 123,43; 121,42; 108,63; 13,58.

Experiencia 73:

Materiales de partida: 2-amino-6-nitrobenzotiazol y acetnilacetona. El consumo total de la amina se dió en 180 min a una temperatura de 100°C, la purificación del compuesto debió realizarse mediante cromatografía en columna y el rendimiento del producto fue de 50%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-nitrobenzo[d]tiazol:

Sólido marrón, p.f.= 125-128 °C



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 8,83-8,82 (d, 1H); 8,41-8,39 (m, 1H); 8,11-8,09 (m, 1H); 6,01 (s, 2H); 2,45 (s, 6H).

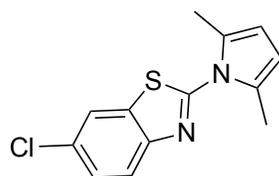
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 162,62; 153,82; 144,31; 133,96; 129,85; 122,63; 121,47; 117,34; 109,75; 13,83.

Experiencia 74:

Materiales de partida: 2-amino-6-clorobenzotiazol y acetnilacetona. El consumo total de la amina se dió en 180 min a una temperatura de 100°C, la purificación del compuesto debió realizarse mediante cromatografía en columna y el rendimiento del producto fue de 78 %. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

6-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1- il) benzo[d]tiazol:

Aceite marrón oscuro.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7,98-7,96 (d, 1H); 7,88-7,86 (d, 1H); 7,52-7,50 (m, 1H); 5,58 (s, 2H); 2,36 (s, 6H).

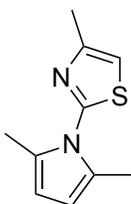
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 158,84; 148,86; 136,04; 131,35; 130,05; 127,32; 124,14; 120,99; 109,00; 13,69.

Experiencia 75:

Materiales de partida: 2-amino-4-metiltiazol y acetnilacetona. El consumo total de la amina se dió en 180 h a una temperatura de 100°C, la purificación del compuesto debió realizarse mediante cromatografía en columna y el rendimiento del producto fue de 84%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto aislado:

2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metiltiazol:

Aceite marrón oscuro (Ref.¹⁸⁸)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 6,92 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,25 (s, 6H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 155,22; 150,10; 130,96; 108,78; 107,31; 16,50; 13,10.

2.3.4.6 Síntesis de diversos pirroles usando (P/C)

La síntesis de estos compuestos se repitió usando el catalizador soportado con mejor performance (P/C). Partiendo de las mejores condiciones obtenidas previamente, es decir, 60°C, 40 mg de catalizador y condiciones libres de disolvente.

Experiencia 76:

Materiales de partida: anilina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 120 min, el rendimiento fue de 79%.

Experiencia 77:

Materiales de partida: 4-cloroanilina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 240 min y el rendimiento fue de 83%.

¹⁸⁸ Bruekelman, S. P.; Leach, S. E.; Meakins, G. D.; Tirel, M. D. Protection of Primary Amines as N-Substituted 2,5-Dimethylpyrroles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2801–2807.

Experiencia 78:

Materiales de partida: 4-nitroanilina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 1080 min a 100°C y el rendimiento fue de 70%.

Experiencia 79:

Materiales de partida: 4-clorobencilamina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 90 min, y el rendimiento fue de 87%.

Experiencia 80:

Materiales de partida: 1,2-fenilendiamina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 120 min, y el rendimiento fue de 82%.

Experiencia 81:

Materiales de partida: *n*-butilamina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 210 min, y el rendimiento fue de 81%.

Experiencia 82:

Materiales de partida: 1-naftilamina y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 180 min y el rendimiento fue de 75%.

Experiencia 83:

Materiales de partida: 2-aminobenzotiazol y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 180 min a 100°C, y el rendimiento fue de 90%.

Experiencia 84:

Materiales de partida: 2-amino-6-nitrobenzotiazol y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 180 min a 100°C, y el rendimiento fue de 53%.

Experiencia 85:

Materiales de partida: 2-amino-4-metiltiazol y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 180 min a 100°C, y el rendimiento fue de 76%.

Experiencia 86:

Materiales de partida: 2-amino-6-clorobenzotiazol y acetnilacetona, catalizador P/C. El consumo total de la amina se dió en 180 min a 100°C, y el rendimiento fue de 69%.

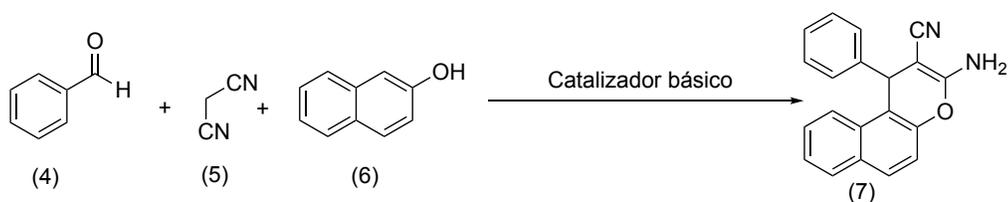
2.3.4.7 Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos

Los materiales obtenidos por impregnación de alúmina con los ácidos de Preyssler P y PMo, se espera que presenten propiedades bifuncionales (ácido-base) debido a su composición. Estos materiales, se evaluarán en una reacción en tandém que requiera de dicha capacidad. De esta manera se pretende establecer si en los materiales soportados se conserva el comportamiento básico del soporte (alúmina) y a su vez la capacidad ácida del heteropoliácido para usarlo en dos reacciones secuenciales (Figura 44):

Reacción A. La reacción multicomponente (MCR) para la obtención de aminocromenos (catálisis básica).

Reacción B. La condensación de los 2-amino-3-ciano-4H-cromenos obtenidos con 2,5-hexanodiona, mediante la reacción de Paal-Knorr para conseguir el pirrol derivado (catálisis ácida).

A)



B)

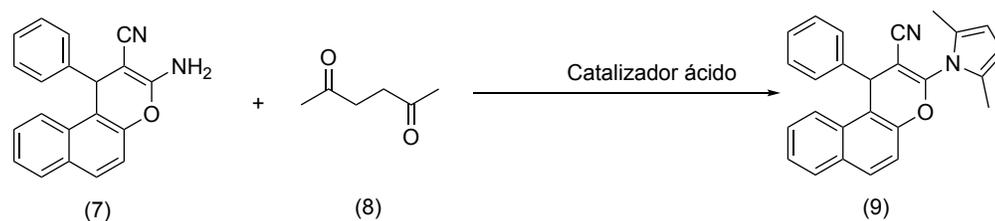


Figura 44. Esquema de síntesis de pirrol-cromenos en tandem y “one-pot”, a) Síntesis de 3-amino-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (7), b) Síntesis de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (9).

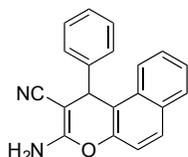
2.3.4.7.1 Síntesis de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos usando metodologías reportadas

Experiencia 87:

Para la obtención del aminocromeno A se agregaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de 2-naftol y 1mmol de malononitrilo usando como catalizador 20 mg de hidróxido de sodio (NaOH). Con agitación constante, la mezcla se mantuvo a 100°C por 30 min. Luego la mezcla de reacción se lavó con agua destilada (10 mL x 2). El sólido obtenido se secó al vacío hasta peso constante y se purificó por cristalización en etanol, el rendimiento del producto fue de 98%. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN y los fragmentos de EM para el compuesto:

3-Amino-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (Aminocromeno A):

Agujas blancas, p.f. 273-274°C (Ref.¹⁸⁹ 273-274)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3429; 3334; 3199; 2918; 2358; 2181; 1735; 1638; 1588; 1408; 1260; 1231; 1183; 1025; 750; 715; 693; 609; 558; 490.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm) 7,94-7,81 (m, 3H); 7,45-7,33 (m, 3H); 1,27-7,11 (m, 5H); 7,01 (s, 2H); 5,29 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm) 159,80; 146,91; 145,79; 130,91; 130,24; 129,60; 128,81; 128,56; 127,18; 127,07; 126,71; 125,03; 123,70; 120,65; 116,89; 115,74; 57,98; 38,21.

EM (m/z, %) 298 ($[\text{M}]^+$, 13); 221 (100); 193 (4); 166 (10); 139 (7); 77 (2).

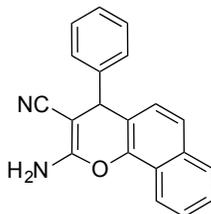
Experiencia 88:

Como en la experiencia 87, pero usando 1-naftol. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN y los fragmentos de EM para el compuesto:

¹⁸⁹ Karami, B.; Farahi, M.; Bazrafshan, M.; Khodabakhshi, S. Silica-Supported Yttrium Nitrate Hexahydrate as a Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 2-Amino-4H-Chromenes in Water. *South African J. Chem.* **2014**, 67 (3), 109–112.

2-Amino-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo (Aminoromeno B):

Agujas blancas, p.f. 215-218°C. (Ref.¹⁹⁰ 216-218°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3446; 3305; 3222; 3189; 2952; 2919; 2197; 1632; 1605; 1573; 1399; 1374; 1287; 1262; 1187; 1021; 805; 771; 741; 700; 566; 421.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) 8,27-8,24 (m, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,65-7,53 (m, 3H); 7,33-7,17 (m, 7H); 7,11-7,08 (m, 1H); 4,89 (s, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) 160,61; 146,12; 143,14; 133,11; 129,15; 128,08; 127,37; 127,22; 127,13; 126,65; 124,35; 123,17; 121,14; 120,98; 118,36; 56,67; 41,36.

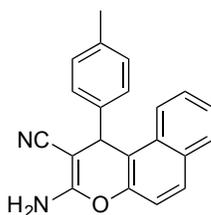
EM (m/z, %) 298 ($[\text{M}]^+$, 18), 231 (13), 221 (100), 166 (10), 77 (15).

Experiencia 89:

Igual que en la experiencia 87, pero usando 4-tolualdehído. A continuación, se indican los espectros de ^1H y ^{13}C RMN y los fragmentos de EM para el compuesto :

3-Amino-1-(4-tolil)-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo (Aminocromeno C):

Agujas blancas, p.f. 268-270°C (Ref.¹⁸⁹ 260-263°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3423; 3331; 3193; 2960; 2919; 2848; 2186; 1640; 1609; 1589; 1509; 1403; 1231; 1213; 1158; 1140; 814; 797; 762; 747; 749.

¹⁹⁰ Niknam, K.; Borazjani, N.; Rashidian, R.; Jamali, A. Silica-Bonded N-Propylpiperazine Sodium n-Propionate as Recyclable Catalyst for Synthesis of 4H-Pyran Derivatives. *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.* **2013**, *34* (12), 2245–2254.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶), δ (ppm) 7,89-7,84 (m, 2H); 7,81-7,79 (d, 1H); 7,41-7,34 (m, 2H); 7,27-7,25 (d, 1H); 7,02 (s, 4H); 6,92 (s, 2H); 5,20 (s, 1H); 2,15 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶), δ (ppm) 157,7; 146,8; 142,9; 135,7; 130,9; 130,3; 129,5; 128,5; 127,1; 127,0; 124,9; 123,7; 120,6; 116,8; 115,9; 58,1; 37,8; 20,6.

EM (m/z, %) 312 ([M]⁺, 20), 268 (5), 221 (100), 166 (5), 139 (5), 91 (3).

Los aminocromenos A, B y C fueron usados en la síntesis de los respectivos pirrol-cromenos. La reacción de Paal – Knorr libre de disolvente se realizó por triplicado para cada uno de los tres aminocromenos: 3-amino-1-fenil-1H-nafto[2,1-b]piran-2-carbonitrilo (aminocromeno A), 2-amino-4-fenil-4H-nafto[1,2-b]piran-3-carbonitrilo (aminocromeno B) y 3-amino-1-(4-metilfenil)-1H-nafto[2,1-b]piran-2-carbonitrilo (aminocromeno C) y 2,5-hexanodiona usando cada catalizador a una temperatura de 100°C hasta la completa desaparición del aminocromeno realizando el seguimiento mediante CG-FID y CG-EM.

2.3.4.7.2 Síntesis de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos usando la serie de catalizadores obtenidos (Reacción A)

Teniendo en cuenta como se comprobó anteriormente (secciones 2.7.6 y 2.7.6.2) que todos los catalizadores (P, PMo, A, C, D, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D) son activos en la reacción de Paal-Knorr, entonces se probó su actividad sobre la formación del aminocromeno A, con el objetivo de obtener pirrol-cromenos en una reacción en tándem, usando el mismo catalizador tanto para la reacción de formación del aminocromeno como la de su pirrol derivado. En las pruebas con los catalizadores derivados de alúmina, la reacción no se promueve con cantidades menores a 100 mg y cantidades superiores imposibilitan la recuperación de los productos por lo que la cantidad de catalizador fue de 100 mg para todos los experimentos cuando se usaron estos materiales.

Condiciones generales: Libre de disolvente, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de 2-naftol y 1mmol de malononitrilo, seguimiento mediante CCD y CG-FID.

Experiencia 90:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 40 mg de P como catalizador, el tiempo de reacción fue de 2 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 10%.

Experiencia 91:

Como en la experiencia 87, usando 40 mg de PMo como catalizador, el tiempo de reacción fue de 2 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 8%.

Experiencia 92:

Igual que en la experiencia 87, usando 40 mg de P como catalizador y una temperatura de 130°C, el tiempo de reacción fue de 1.5 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 20%.

Experiencia 93:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 40 mg de PMo como catalizador y una temperatura de 130°C, el tiempo de reacción fue de 1.5 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 21%.

Experiencia 94:

Como en la experiencia 87, usando 100 mg de P como catalizador, el tiempo de reacción fue de 1 h y se detectaron trazas del aminocromeno A.

Experiencia 95:

Igual que en la experiencia 87, usando 100 mg de PMo como catalizador, el tiempo de reacción fue de 1 h y se detectaron trazas del aminocromeno A.

Experiencia 96:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 100 mg de P como catalizador y 130°C de temperatura, el tiempo de reacción fue de 30 min. No se observó formación de producto.

Experiencia 97:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 100 mg de PMo como catalizador y 130°C de temperatura, el tiempo de reacción fue de 30 min. No se observó formación de producto.

Experiencia 98:

Igual que en la experiencia 87, usando 100 mg de A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 95%.

Experiencia 99:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, sin catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el aminocromeno A no fue detectado.

Experiencia 100:

Como en la experiencia 87, usando 100 mg de C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 64%.

Experiencia 101:

Igual que en la experiencia 87, usando 100 mg de D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 98%.

Experiencia 102:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 100 mg de P/A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 40%.

Experiencia 103:

Como en la experiencia 87, usando 100 mg de PMo/A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 30%.

Experiencia 104:

Como en la experiencia 87, usando 100 mg de P/C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 63%.

Experiencia 105:

Igual que en la experiencia 87, usando 100 mg de PMo/C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 14%.

Experiencia 106:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 87, usando 100 mg de P/D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento del aminocromeno A fue de 51%.

Experiencias 107:

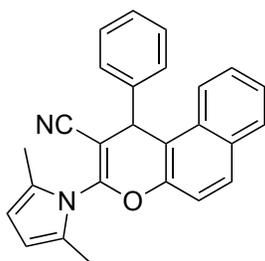
Se procedió igual que en la experiencias 87, usando 100 mg de PMo/D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el rendimiento de aminocromeno A fue de 16%.

2.3.4.7.3 Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos (Reacción B)

2.3.4.7.3.1 Síntesis de pirrol-cromenos usando las fases activas P y PMo

Experiencia 108:

Se agregaron 2 mmol del aminocromeno A y 2 mmol de 2,5-hexanodiona usando 80 mg de P como catalizador a una temperatura de 100°C por 48 h. La mezcla se lavó con diclorometano (3 X 3mL) y el catalizador se recuperó mediante centrifugación. El producto se trató de purificar mediante cromatografía en columna, pero no pudo ser aislado. Sin embargo, fue detectado y cuantificado mediante el uso de CG-EM. Rendimiento 20%. A continuación, se muestra la fragmentación en masas para el compuesto:

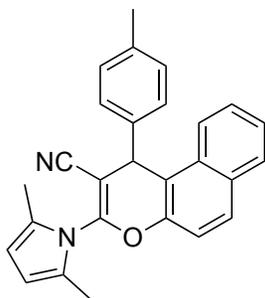


3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo:

EM (m/z, %) 377,0 ([M-H]⁺, 25), 376,0 (100), 348,0 (98), 331,0 (20), 298,8 (70), 291,1 (30), 278,9 (30), 126,7 (20), 105,0 (50)

Experiencia 109:

Como en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno B, catalizador P. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 24%. A continuación; se muestra la fragmentación en masas para el compuesto:

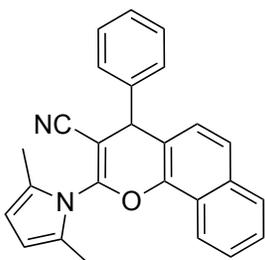


3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(4-tolil)-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo:

EM (m/z, %) 391 ([M-H]⁺, 20), 390,9 (100), 359,1 (40), 331,0 (40), 312,9 (80), 170,6 (20), 126,9 (30).

Experiencia 110:

Igual que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno C, catalizador P. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 23%. A continuación; se muestra la fragmentación en masas para el compuesto:



2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo:

EM (m/z, %) 377,0 ([M-H]⁺, 25), 376,0 (100), 348,0 (97), 331,0 (20), 298,8 (70), 291,1 (30), 278,9 (30), 126,7 (20), 105,0 (50)

Experiencia 111:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador PMo. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 19%.

Experiencia 112:

Como en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno B, catalizador PMo. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 20%.

Experiencia 113:

Igual que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno C, catalizador PMo. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 21%.

2.3.4.7.3.2 Síntesis de pirrol-cromenos usando los catalizadores soportados sobre alúmina y los diferentes soportes de alúmina

Las pruebas para la obtención de pirrol-cromenos usando los catalizadores derivados de alúmina se realizaron a partir sólo del aminocromeno A. La reacción se da por finalizada cuando no se observan cambios en la conversión del aminocromeno A por CG-FID.

Condiciones generales: Libre de disolvente, 1 mmol de aminocromeno A y 1mmol de 2,5-hexanodiona, 100 mg de catalizador, 100°C.

Experiencia 114:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador A. El tiempo de reacción fue de 125 h. El rendimiento cromatográfico del pirrol-cromeno fue menor a 5%.

Experiencia 115:

Igual que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador C. El tiempo de reacción fue de 120 h. El rendimiento cromatográfico del pirrol-cromeno fue menor a 5%.

Experiencia 116:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador D. El tiempo de reacción fue de 120 h. El rendimiento cromatográfico del pirrol-cromeno fue menor a 5%.

Experiencia 117:

Como en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador P/A. El tiempo de reacción fue de 120 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 10%.

Experiencia 118:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador PMo/A. El tiempo de reacción fue de 120 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 10%.

Experiencia 119:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador P/C. El tiempo de reacción fue de 48 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 16% (Se siguió durante 10 días, sin observarse cambio en el rendimiento).

Experiencia 120:

Igual que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador PMo/C. El tiempo de reacción fue de 50 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 15%. (Se siguió durante 10 días, sin observarse cambio en el rendimiento)

Experiencia 121:

Como en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador P/D. El tiempo de reacción fue de 60 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 11%. (Se siguió durante 10 días, sin observarse cambio en el rendimiento)

Experiencia 122:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 108. Material de partida: Aminocromeno A, catalizador PMo/D. El tiempo de reacción fue de 68 h. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 10%.

2.3.4.7.4 Preparación de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminocromenos siguiendo una metodología en tándem (Reacciones A+B)

Se realizó una MCR entre 1 mmol de 2-naftol, 1 mmol de benzaldehído y 1 mmol de malononitrilo. Usando 100 mg de P/C, el catalizador más adecuado para el desarrollo de la reacción según las pruebas anteriormente realizadas (sección 2.7.6.3). A la mezcla resultante después de la obtención del aminocromeno A (7) (Figura 44, Reacción A) y sin ningún pretratamiento se le añadieron 2 mmol de 2,5-hexanodiona. La mezcla de reacción se sometió nuevamente a calentamiento (100°C) en períodos de tiempo de 24 a 120 h que se monitorearon mediante el uso de CG-FID. Después de cada período de reacción la mezcla fue diluída en dimetilsulfóxido (DMSO, 3 mL), centrifugada para eliminar el catalizador y aforada a 5 mL con diclorometano (CH₂Cl₂). A partir de esta solución madre se tomó una alícuota de 20 µL que se aforó a 5 mL con diclorometano y fue inyectada al cromatógrafo. Cada experimento, fue realizado cinco veces para garantizar la reproducibilidad del experimento.

Experiencia 123:

Etapa 1: Benzaldehído, malononitrilo, 2-naftol. El consumo total del benzaldehído se dió en 24 h, y el rendimiento fue de 63%.

Etapa 2: A la mezcla de la etapa 1 se le adicionaron 2 mmol de acetoniacetona. La reacción transcurre por 48 h hasta una conversión del 20% para el aminocromeno A. El rendimiento del pirrol-cromeno fue de 16%.

2.3.4.7.5 Síntesis alternativa de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo

Para obtener el pirrol-cromeno (9) (Figura 45) en mayor cantidad, necesario para la realización de espectros FT-IR, ^1H y ^{13}C RMN, se recurrió al empleo de una reacción alternativa usando como catalizador P en medio homogéneo.

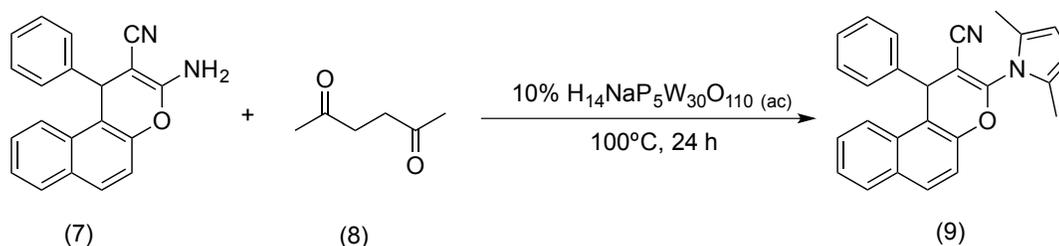


Figura 45. Síntesis alternativa de pirrol-cromenos.

Para ello, se mezclaron 3 mmol del cromeno A (7) con 5 mmol de 2,5-hexanodiona usando como catalizador 100 mg de P en 10 mL de agua (10% p/v). La reacción se siguió mediante CCD y se mantuvo hasta su equilibrio (aprox. 24 horas). La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH (0.5 N), y se extrajo con diclorometano (4 X 10 mL). De la mezcla se separó el exceso de cromeno que no reaccionó mediante precipitación.

Debido a la presencia de compuestos carbonílicos en el crudo, éste se trató con solución etanólica-ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina¹⁹¹ precipitando el exceso de éstos y obteniéndose un intermediario. El crudo líquido obtenido se purificó por columna de sílice (éter: acetato de etilo en diversas proporciones) rescatándose una fracción que se colorea al reactivo de

¹⁹¹ Ruekberg, B.; Rossoni, E. An Improved Preparation of 2,4-Dinitrophenylhydrazine Reagent. *J. Chem. Educ.* **2005**, 82 (9), 1310.

Ehrlich¹⁹². La fracción de interés se concentró y el sólido obtenido se recristalizó 2 veces de etanol caliente y se caracterizó mediante espectroscopía.

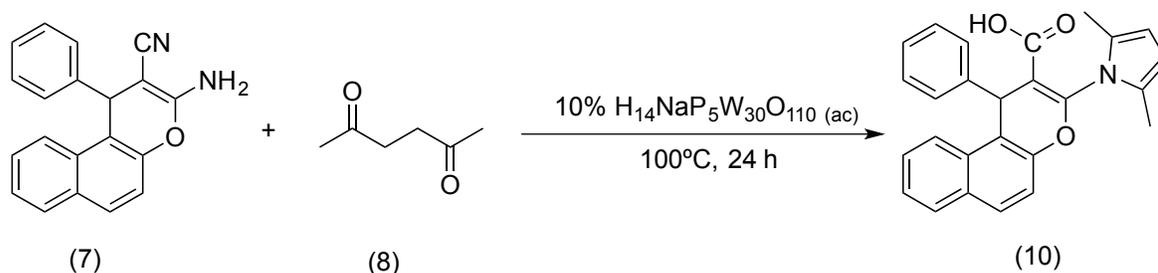
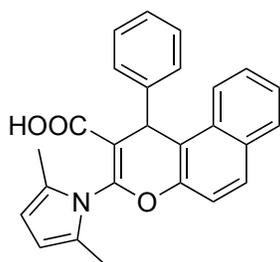


Figura 46. Producto de la síntesis alternativa de pirrol-cromenos.

El compuesto obtenido (10) resultó ser el producto de la hidrólisis de (9) (Figura 46). El producto fue caracterizado espectroscópicamente y a continuación se muestran el espectro FT-IR (KBr) y las señales de ¹H y ¹³C RMN:

Ácido 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-phenil-1H-benzo[f]chromeno-2-carboxílico:

Sólido naranja.



FT-IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3319; 3107; 3067; 2926; 1758; 1615; 1590; 1520; 1433; 1403; 1277; 1044; 1015.

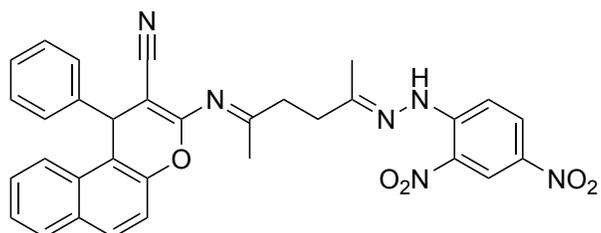
¹HRMN (400 MHz, DMSO-d⁶), δ (ppm) 11,04 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,37-8,35 (m, 1H); 8,03-7,89 (m, 1H); 7,55-7,47 (m, 1H); 7,44-7,42 (m, 1H); 7,30-7,22 (m, 5H); 7,15-7,13 (d, 1H); 5,99-5,98 (d, 1H); 5,89 (s, 2H); 2,01 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d⁶), δ (ppm) 167,78; 149,88; 148,68; 141,95; 138,13; 131,47; 130,80; 130,18; 129,49; 129,09; 127,89; 127,68; 127,24; 125,68; 123,75; 123,55; 118,60; 117,81; 114,77; 105,04; 40,56; 11,28.

¹⁹² Ehmann, A. The van URK-Salkowski Reagent — a Sensitive and Specific Chromogenic Reagent for Silica Gel Thin-Layer Chromatographic Detection and Identification of Indole Derivatives. *J. Chromatogr. A* **1977**, 132 (2), 267–276.

(E)-((E)-5-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)hexan-2-ilideno)amino)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo:

Sólido naranja.



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3314; 3107; 2915; 2187; 1728; 1617; 1592; 1536; 1513; 1423; 1363; 1332; 1303; 1263; 1220; 1129; 1079; 923; 832; 743; 723; 575; 511.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d^6), δ (ppm) 8,92-8,91 (d, 1H); 8,38-8,35 (d, 1H); 8,12-7,98 (m, 1H); 7,94-7,90 (m, 1H); 7,81-7,73 (m, 1H); 7,67-7,62 (dd, 1H); 7,54-7,49 (m, 1H); 7,36 – 7,31(m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H); 7,21-7,10 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 2,81-2,80 (t, 2H); 2,62-2,61 (t, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d^6), δ (ppm) 160,16; 147,29; 146,18; 131,30; 131,05; 130,63; 130,25; 129,97; 129,69; 129,18; 128,94; 128,66; 128,29; 128,27; 127,55; 127,46; 127,25; 127,08; 125,41; 124,10; 120,96; 117,81; 117,27; 116,15; 58,35; 41,03; 39,53; 38,53; 24,06; 11,29.

EM (m/z, %) 574 ($[\text{M}]^+$, 1) 405 (2), 355 (10), 341 (20), 327 (22), 298 (1), 281 (50), 253 (40), 221 (25), 207 (100), 135 (20), 96 (18), 73 (50), 44 (30).

3,4-Dihidropirimidinonas (DHPMs)

2.3.5 Síntesis de 3,4-dihidropirimidinonas mediante la reacción de Biginelli

2.3.5.1 Preparación del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina

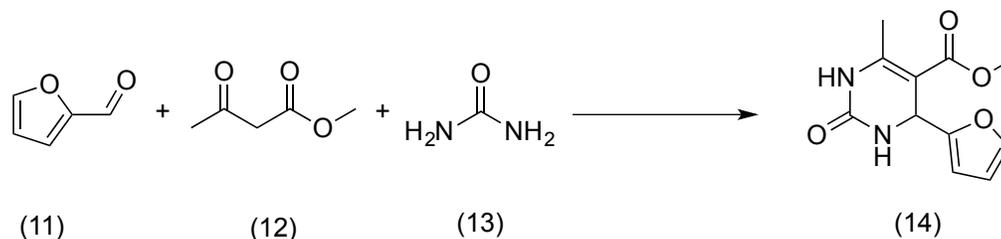


Figura 47. Reacción de Biginelli para la obtención de metil 5-metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (14).

Se plantea el uso de furfurales como materia prima para la síntesis de las DHPMs. Por tal motivo, como prueba se realizó la reacción entre 1 mmol de furfural (11), acetoacetato de metilo (12), urea (13) y 0.2 mol% de cada uno de los catalizadores con el objetivo de obtener el producto de Biginelli correspondiente (14) usando como medio de activación para el proceso el calentamiento térmico (Método A) y por MW (Método B).

2.3.6 Optimización del método A

2.3.6.1 Selección del mejor catalizador

Para poder establecer cuál catalizador es el más adecuado para el desarrollo del proceso de síntesis, la reacción test se desarrolló en condiciones libres de disolvente, usando la serie de catalizadores obtenidos mediante impregnación, los catalizadores máxicos y los catalizadores incluidos en sílice (P, PMo, A, C, D, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C, PMo/D, Si, PSi y PMoSi).

Experiencia 124:

Una mezcla de: acetoacetato de metilo (1mmol), furfural (1mmol), urea (1.2 mmol) y P como catalizador (40 mg), se calentó con agitación constante, a 80°C ,por 10 h (Seguido por CCD).

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se disolvió en acetona (3 x 5mL) y el catalizador se separó por centrifugación. La acetona fue eliminada mediante evaporación a

vacío y el crudo se disolvió en el solvente indicado (mezclas acetato de etilo-éter de petróleo) para la cristalización del compuesto. El sólido obtenido se filtró y secó en vacío. El rendimiento del producto fue de 20%.

Experiencia 125:

Igual que en la experiencia 124, usando 40 mg de P/Mo como catalizador, el tiempo de reacción fue de 10 h y el rendimiento del producto (14) fue de 19%.

Experiencia 126:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 124, usando 100 mg de A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h y el producto (14) no pudo ser aislado.

Experiencia 127:

Igual que en la experiencia 124, usando 100 mg de C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 128:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 124, usando 100 mg de D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 129:

Como en la experiencia 124, usando 100 mg de P/A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 130:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 124, usando 100 mg de P/C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 131:

Como en la experiencia 124, usando 100 mg de P/D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 132:

Igual que en la experiencia 124, usando 100 mg de PMo/A como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 133:

Como en la experiencia 124, usando 100 mg de PMo/C como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 134:

Igual que en la experiencia 124, usando 100 mg de PMo/D como catalizador, el tiempo de reacción fue de 24 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 135:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 124, usando 100 mg de PMoSi como catalizador, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 83%.

Experiencias 136:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 124, usando 100 mg de PSi como catalizador, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 29%.

Experiencia 137:

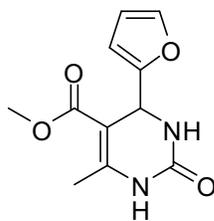
Como en la experiencia 124, sin usar catalizador, el tiempo de reacción fue de 10 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 138:

Igual que en la experiencia 124, usando 100 mg de Si como catalizador, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 23%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado de la reacción de prueba:

5-Metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina: Sólido naranja, p.f. 208-209°C. (Ref. ¹⁹³206-210°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3311; 2964; 2933; 2850; 1708; 1670; 1635; 1430; 1339; 1235; 1086; 1011.

¹H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 9,19 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 6,30-6,27 (m, 1H); 6,01-6,00 (d, 1H); 5,11-5,10 (d, 1H); 3,48 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,19; 156,35; 152,98; 150,11; 142,68; 110,85; 105,77; 97,16; 51,34; 47,69; 18,13.

2.6.3.3 Selección de la temperatura óptima de reacción

La reacción test fue probada a 40, 60, 100 y 120°C. Usando el catalizador con mejor performance PMoSi (100 mg), condiciones libres de disolvente y una mezcla de acetoacetato de metilo (1mmol), furfural (1mmol), urea (1,2 mmol).

Experiencia 139:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, con una temperatura de 40°C, el tiempo de reacción fue de 4 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 140:

Como en la experiencia 134, con una temperatura de 60°C, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 25%.

Experiencia 141:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, con una temperatura de 100°C, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 32%.

¹⁹³ Kathing, C.; Rani, J. W. S.; Singh, N. G.; Tumtin, S.; Nongrum, R.; Nongkhaw, R. One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Catalysed by Cupric Acetate under Solvent-Free Conditions. *J. Chinese Chem. Soc.* **2014**, *61* (11), 1254–1258.

Experiencia 142:

Como en la experiencia 134, con una temperatura de 120°C, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 4%.

2.6.3.4 Estudio del tiempo de reacción

En la reacción test se probaron 30 min, 2, 6, 10 y 12 h. Usando el catalizador con mejor performance PMoSi (100 mg), condiciones libres de disolvente, una mezcla de acetoacetato de metilo (1mmol), furfural (1mmol), urea (1,2 mmol) y una temperatura de 80°C.

Experiencia 143:

Como en la experiencia 134, con una temperatura de 80°C, se realizó un seguimiento por 10 h y 12 h, el rendimiento del producto (14) fue de 78 y 75% respectivamente.

Experiencia 144:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, el tiempo de reacción fue de 30 min y el rendimiento del producto (14) fue de 15%.

Experiencia 145:

Como en la experiencia 134, el tiempo de reacción fue de 2 h y el rendimiento del producto (14) fue de 75%.

Experiencia 146:

Igual que en la experiencia 134, el tiempo de reacción fue de 6 h y el rendimiento del producto (14) fue de 80%.

2.6.3.5 Estudio de la influencia de la cantidad de urea

Se probaron relaciones variables de urea (U) en cantidades equimolares de furfural (F) y acetoacetato de metilo (AM), (U/F/A); (1:1:1), (1.1:1:1), (1,2:1:1), (1,3:1:1) y (1,5:1:1). Usando el catalizador con mejor performance PMoSi (100 mg), condiciones libres de disolvente, una temperatura de 80°C y 4 horas de reacción.

Experiencia 147:

Como en la experiencia 134, usando una relación (1:1:1), el rendimiento del producto (14) fue de 70%.

Experiencia 148:

Como en la experiencia 134, usando una relación (1,1:1:1), el rendimiento del producto (14) fue de 75%.

Experiencia 149:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, usando una relación (1,3:1:1), y el rendimiento del producto (14) fue de 82%.

Experiencia 150:

Como en la experiencia 134, usando una relación (1,5:1:1), y el rendimiento del producto (14) fue de 78%.

2.6.3.6 Efecto de la cantidad de catalizador

Cantidades de catalizador usadas: 15, 50 y 200 mg. Usando el catalizador con mejor performance PMoSi, condiciones libres de disolvente, una mezcla de acetoacetato de metilo (1mmol), furfural (1mmol), urea (1,2 mmol), una temperatura de 80°C y 4 h de reacción.

Experiencia 151:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, usando 15 mg de PMoSi, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 32%.

Experiencia 152:

Como en la experiencia 134, usando 50 mg de PMoSi, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 53%.

Experiencia 153:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 134, usando 200 mg de PMoSi, el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del producto (14) fue de 81%.

2.6.3.7 Efecto del disolvente

Para el estudio de la reacción de prueba se usaron como disolventes 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) y etanol (EtOH).

Experiencia 154:

Después de determinadas las mejores condiciones (100 mg de P₄MoSi como catalizador, (U/F/A); (1,2:1:1), 80°C) y conociendo los resultados en condiciones libres de disolvente la reacción fue realizada usando 3 mL de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF). El tiempo de reacción fue de 10 h. Después del enfriamiento la mezcla de reacción el catalizador se separó por centrifugación. El disolvente fue eliminado mediante evaporación a vacío y el crudo se disolvió en el disolvente indicado (mezclas acetato de etilo-éter de petróleo) para la cristalización del compuesto. El sólido obtenido se filtró y secó en vacío. El rendimiento del producto (14) fue de 10%.

Experiencia 155:

Como en la experiencia 154, usando 100 mg de Si como catalizador y 2-MeTHF como disolvente, el tiempo de reacción fue de 10 h y el rendimiento del producto (14) fue de 30%.

Experiencia 156:

Igual que en la experiencia 154, sin catalizador y 2-MeTHF como disolvente, el tiempo de reacción fue de 10 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 157:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 154, con EtOH como disolvente, el tiempo de reacción fue de 10 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 158:

Como en la experiencia 154, usando 100 mg de Si como catalizador y EtOH como disolvente, el tiempo de reacción fue de 10 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 159:

Igual que en la experiencia 154, sin catalizador y EtOH como disolvente, el tiempo de reacción fue de 10 h. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

2.6.3.8 Reutilización del catalizador

Las siguientes experiencias corresponden al estudio de la reutilización y estabilidad del catalizador. Antes de cada reutilización el catalizador se lavó con acetona (1 mL x 3), acetato de etilo (1 mL x 3) y tolueno (1 mL x 3), y se secó a 70°C por 3 horas:

Experiencia 160:

Una mezcla de acetoacetato de metilo (1 mmol), furfural (1 mmol), urea (1,2 mmol), y PMoSi (100 mg) fue homogenizada mecánicamente mediante el uso de vórtex. La mezcla se calentó a 80°C por 4 horas (hasta que la reacción se da por terminada usando CCD). El producto obtenido fue purificado mediante cristalización en éter de petróleo:acetato de etilo. El rendimiento fue de 82%. El catalizador se aisló por centrifugación, se lavó con acetona, acetato de etilo y tolueno, y se secó a 70°C hasta peso constante (3 h). El catalizador seco se usó en la siguiente experiencia.

Experiencia 161:

Igual que en la experiencia 160 con el catalizador recuperado. El rendimiento fue de 81%.

Experiencia 162:

Igual que en la experiencia 160 con el catalizador recuperado. El rendimiento fue de 71%.

Experiencia 163:

Igual que en la experiencia 160 con el catalizador recuperado. El rendimiento fue de 58%.

Experiencia 164:

Igual que en la experiencia 160 con el catalizador recuperado. El rendimiento fue de 59%.

2.6.4 Optimización del proceso de síntesis usando calentamiento por MW (Método B)

Para el método B, la reacción optimizada usando calentamiento convencional se replicó usando calentamiento mediante microondas, conservando los parámetros correspondientes a la cantidad de catalizador (100 mg de P_{Mo}Si) y relación U/F/A (1,2:1:1).

2.6.4.1 Efecto de la temperatura

Las experiencias se probaron utilizando las siguientes temperaturas: 40, 60, 80, 100, 120°C.

Experiencia 165:

Una mezcla de acetoacetato de metilo (1mmol), furfural (1 mmol), urea (1,2 mmol), y P_{Mo}Si (100 mg) fue homogenizada mecánicamente en un celda de reacción G10 mediante el uso de vórtex. La mezcla se calentó mediante microondas a 40°C por 15 minutos. El producto obtenido (14) fue purificado siguiendo la misma metodología que en el método A. El rendimiento fue de 10%.

Experiencia 166:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 165, usando 60°C. El rendimiento del producto (14) fue de 19%.

Experiencia 167:

Como en la experiencia 165, usando 80°C. El rendimiento del producto (14) fue de 38%.

Experiencia 168:

Igual que en la experiencia 165, usando 100°C. El rendimiento del producto (14) fue de 43%.

Experiencia 169:

Como en la experiencia 165, usando 120°C. El rendimiento del producto (14) fue de 50%.

2.6.4.2 Estudio del efecto de disolvente

Para el estudio de la reacción de prueba se utilizaron como disolventes 3 mL de 2-MeTHF, 3 mL de etanol o libre de disolvente (cada experiencia se realizó por triplicado).

Experiencia 170:

Igual que en la experiencia 169, usando 2-MeTHF como disolvente. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Experiencia 171:

Como en la experiencia 169, usando EtOH como disolvente. El producto (14) no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

2.6.4.3 Estudio del tiempo de reacción

Los tiempos probados en la reacción fueron: 5, 10, 15 y 30 min.

Experiencia 172:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 169, durante 5 min. El rendimiento cromatográfico del producto (14) fue menor a 5%.

Experiencia 173:

Como en la experiencia 169, durante 10 min. El rendimiento del producto (14) fue de 43%.

Experiencia 174:

Igual que en la experiencia 169, durante 15 min. El rendimiento del producto (11) fue de 50%.

Experiencia 175:

Como en la experiencia 169, durante 30 min. El rendimiento del producto (11) fue de 51%.

2.6.5 Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas derivadas de furfurales sustituidos

Utilizando las mejores condiciones de reacción obtenidas en las secciones anteriores, tanto para el calentamiento convencional (método A) como para cuando se activa con microondas (método B), se realizó la síntesis de diversas DHPMs partiendo de furfural, HMF, 5-metilfurfural y 5-nitrofurfural.

2.6.5.1 Productos obtenidos

Experiencia 176:

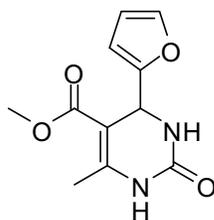
Se procedió de igual forma que en la experiencia 169. Materiales de partida: Furfural, acetoacetato de metilo y urea.

Rendimientos: Método A 83%, Método B 50%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido naranja, p.f. 208-209°C. (Ref.¹⁸⁸ 206-210°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3311; 2964; 2933; 2850; 1708; 1670; 1635; 1430; 1339; 1235; 1086; 1011.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 9,19 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 6,30- 6,27 (m, 1H); 6,01-6,00 (d, 1H); 5,10 (s, 1H); 3,48 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,19; 156,35; 152,98; 150,11; 142,68; 110,85; 105,77; 97,16; 51,34; 47,69; 18,13.

Experiencia 177:

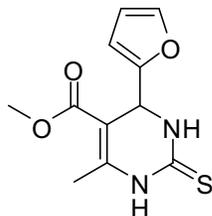
Como en la experiencia 169. Materiales de partida: furfural, acetoacetato de metilo y tiourea.

Rendimientos: Método A 85%, Método B 57%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido negro, p.f. 250-252 °C (Ref.¹⁹⁴ 252-254°C)



IR (KBr) ν (cm⁻¹) 3310, 3181, 3110, 2956, 2918, 2849, 1709, 1657, 1568, 1434, 1380, 1347, 1257, 1182, 1113, 1089, 1012, 941, 883, 601, 758, 597, 568, 503, 443.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 6,37-6,32 (m, 1H); 6,15-6,14 (d, 1H); 5,22-5,21 (d, 1H); 3,58 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 165,48; 154,51; 148,11; 146,42; 142,83; 110,71; 106,42; 98,09; 51,35; 47,76; 17,29.

Experiencia 178:

Igual que en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-hidroximetilfurfural, acetoacetato de metilo y urea.

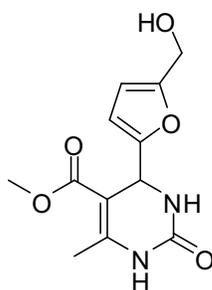
Rendimientos: Método A 93%, Método B 60%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ¹H y ¹³C RMN del producto aislado:

5-Metilcarboxilato-4-(5-(hidroximetil)furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido amarillo. (Ref. ³¹)

¹⁹⁴ Liu, Q.; Pan, N.; Xu, J.; Zhang, W.; Kong, F. Microwave-Assisted and Iodine-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidin-2-Thiones via Biginelli Reaction Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (1), 139–146.



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3312, 3222, 3102, 2956, 2918, 2848, 1694, 1664, 1643, 1457, 1421, 1384, 1341, 1242, 1190, 1095, 1062, 802, 863, 602, 699, 526, 447.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,23-9,21 (d, 1H); 7,79-7,75 (dd, 1H); 6,16-6,14 (d, 1H); 6,00-5,98 (d, 1H); 5,15-5,10 (m, 2H); 4,32-4,28 (d, 2H); 3,53 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 165,5; 155,1; 154,8; 152,3; 149,8; 107,7; 106,1; 96,4; 55,6; 51,1; 47,8; 17,7.

Experiencia 179:

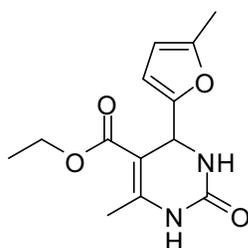
Como en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-metilfurfural, acetoacetato de etilo y urea.

Rendimientos: Método A 50%, Método B 43%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Etilcarboxilato-6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido blanco, p.f. 209-211°C (Ref.¹⁹⁵ 208-210°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3365; 3231; 3127; 2980; 2918; 1701; 1650; 1424; 1387; 1362; 1321; 1284; 1218; 1182; 1156; 1089; 1018; 989; 966; 794; 775; 677; 639; 594; 571; 513.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,20 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 5,95-5,94 (d, 2H); 5,14-5,13 (d, 1H); 4,02-3,95 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 1,22 -1,21 (t, 3H).

¹⁹⁵ Ghasemi, Z.; Farshbaf Orafa, F.; Pirouzmand, M.; Zarrini, G.; Nikzad Kojanag, B.; Salehi, R. Zn²⁺/MCM-41 Catalyzed Biginelli Reaction of Heteroaryl Aldehydes and Evaluation of the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of the Pyrimidone Products. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (46), 6393–6396.

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 165,15; 154,23; 152,43; 150,72; 149,22; 106,26, 106,03; 96,79; 59,19; 47,72; 17,71; 14,12; 13,41.

Experiencia 180:

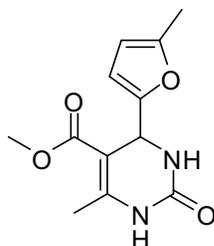
Igual que en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-metilfurfural, acetoacetato de metilo y urea.

Rendimientos: Método A 85%, Método B 45%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ¹H y ¹³C RMN del producto aislado:

5-Metilcarboxilato-6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido blanco, p.f. 197-200°C (Ref. ¹⁹⁶ 198-200°C)



IR (KBr) v (cm⁻¹) 3313; 3222; 3103; 2951; 2922; 2856; 1696; 1660; 1644; 1432; 1339; 1320; 1297; 1227; 1188; 1089; 1021; 961; 941; 784; 685; 635; 573; 515; 459.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 6,34-6,29 (m, 1H); 6,08-6,07 (d, 1H); 5,20-5,19 (d, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 166,57; 154,08; 153,02; 151,84; 148,76; 106,43; 105,99; 98,03; 51,02; 50,97; 17,69; 13,04.

¹⁹⁶ Ali, F.; Khan, K. M.; Salar, U.; Iqbal, S.; Taha, M.; Ismail, N. H.; Perveen, S.; Wadood, A.; Ghufran, M.; Ali, B. Dihydropyrimidones: As Novel Class of β-Glucuronidase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (16), 3624–3635.

Experiencia 181:

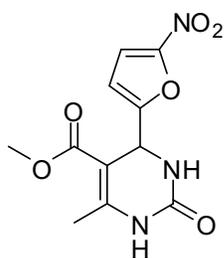
Se procedió de igual forma que en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-nitrofurfural, acetoacetato de metilo y urea.

Rendimientos: Método A 95%, Método B 65%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Metilcarboxilato-6-metil-4-(5-nitrofuran-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (NitractinTM):

Sólido marrón, p.f. 185-188°C.(Ref.¹⁹⁷ 188-190°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3309; 2960; 2921; 2856; 1640; 1552; 1496; 1465; 1353; 1239; 1186; 1087; 1019; 971; 642; 609; 605; 578; 518; 462.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}^6$): δ 9,47 (s, 1H); 8,01-8,00 (d, 1H); 7,58-7,57 (d, 1H); 6,58-6,57 (d, 1H); 5,30-5,29 (d, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}^6$): δ 170,3; 164,9; 156,9; 156,2; 119,3; 115,1; 99,9; 56,2; 53,2; 23,1.

Experiencia 182:

Como en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-nitrofurfural, acetoacetato de etilo y urea.

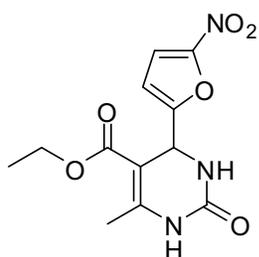
Rendimientos: Método A 90%, Método B 68%.

¹⁹⁷ Azuaje, J.; Tubío, C. R.; Escalante, L.; Gómez, M.; Guitián, F.; Coelho, A.; Caamaño, O.; Gil, A.; Sotelo, E. An Efficient and Recyclable 3D Printed $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ Catalyst for the Multicomponent Assembly of Bioactive Heterocycles. *Appl. Catal. A Gen.* **2017**, 530, 203–210.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Etilcarboxilato-6-metil-4-(5-nitrofuran-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido marrón, p.f. 189-191°C (Ref.¹⁹⁸ 187-189°C)



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3436; 3338; 3293; 3129; 2964; 2927; 1668; 1643; 1487; 1392; 1352; 1240; 1083; 1019; 967; 737; 609; 586; 458.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 7.25-7.23 (d, 2H); 6.81-6.76 (m, 2H); 6.47-6.45 (d, 1H); 5.85 (s, 1H), 4.05- 4.01 (d, 2H); 2.22 (s, 3H), 1.15-1.14 (t, 3H)

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 167,0; 159,7; 152,0; 151,2; 146,8; 113,2; 109,7; 99,3; 59,7; 43,4; 18,9; 14,41.

Experiencia 183:

Igual que en la experiencia 169. Materiales de partida: 5-hidroximetilfurfural, acetoacetato de etilo y urea.

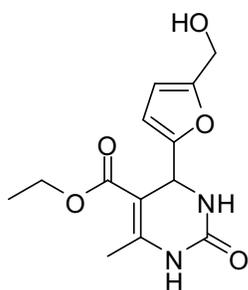
Rendimientos: Método A 85%, Método B 45%.

A continuación, se indican el punto de fusión y los espectros ^1H y ^{13}C RMN del producto aislado:

5-Etilcarboxilato-4-(5-(hidroximetil)furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido naranja. (Ref. ³¹)

¹⁹⁸ Hull R.; Swain G. Tetrahydropyrimidine Derivatives. US3036073 (A), 1962.



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3365; 3231; 3127; 2980; 2918; 1701; 1650; 1556; 1476; 1424; 1387; 1362; 1321; 1284; 1218; 1182; 1156; 1089; 1018; 989; 966; 794; 775; 677; 639; 594; 571; 519; 423.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,20 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 6,18-6,16 (d, 1H); 6,01-6,00 (d, 1H); 5,17-5,09 (m, 2H); 4,33-4,32 (d, 2H); 4,16-4,04 (q, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,25-1,24 (t, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165,1; 155,0; 154,6; 152,3; 149,4; 107,5; 105,8; 96,6; 59,3; 55,7; 47,7; 17,8; 14,2.

Adicionalmente, se llevaron a cabo experiencias tendientes a establecer el mecanismo de reacción, las cuales se detallan en la sección de discusión de resultados (Capítulo 3. Sección 3.2.1.3).

Para obtener nuevas DHPMs, se procedió a sintetizar éteres de 5-hidroximetilfurfural, los cuales a la fecha se emplean como aditivos de diésel, dada su capacidad de aumentar el número de cetano de estos combustibles.

La reacción se realizó usando los materiales obtenidos como catalizadores. Algunos de los éteres se emplearon en la reacción de Biginelli, como se muestra en el Figura 48.

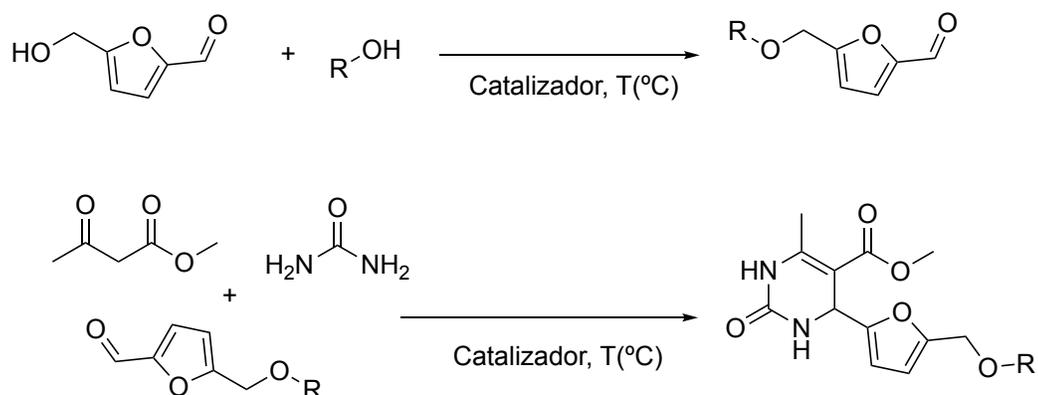


Figura 48. Éteres de HMF en la reacción de Biginelli.

2.6.6 Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas a partir de furfurales obtenidos en el laboratorio

2.6.6.1 Eterificación de 5-hidroximetilfurfural (HMF)

La reacción de prueba seleccionada para el proceso fue la eterificación de 5-hidroximetilfurfural (HMF) (15) con alcohol *n*-butílico (*n*-BuOH) (16) (Figura 49). El objetivo es obtener el éter asimétrico 5-butoximetilfurfural (BMF) (17) con alta conversión y selectividad, en lugar del de 5,5'-(oxibis(metileno))bis(furan-2-carbaldehído) (OBMF) (18) obtenido con nuestros materiales basados en alúmina en trabajos anteriores¹⁶¹.

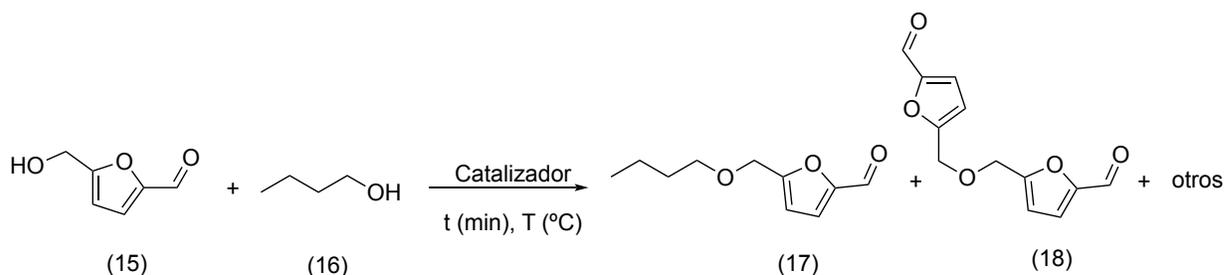


Figura 49. Reacción de eterificación entre HMF (15) y *n*-BuOH (16).

La optimización de la reacción se realizó modificando las siguientes variables de reacción: tipo de catalizador, uso de disolvente, temperatura de reacción, cantidad de catalizador, tiempo de reacción y relación aldehído/alcohol. El seguimiento de la reacción se realizó mediante CG-FID y la detección de los productos mediante CG-EM.

2.6.6.1.1 Tipo de catalizador

Para poder establecer cuál catalizador es el más adecuado para el desarrollo del proceso de síntesis, la reacción test se desarrolló en condiciones libres de disolvente, usando la serie de catalizadores obtenidos mediante impregnación, los catalizadores máxicos y los catalizadores incluidos en sílice (P, PMo, A, C, D, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C, PMo/D, Si, PSi y PMoSi).

Experiencia 184:

La reacción de eterificación se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 1 mmol de HMF y 3 mmol de *n*-BuOH con 40 mg de P como catalizador, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 100°C hasta total conversión del HMF (1h). Al terminar la reacción el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento cromatográfico del éter fue de 23%.

Experiencia 185:

Como en la experiencia 184, usando 40 mg de C como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 186:

Igual que en la experiencia 184, usando 40 mg de D como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 187:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 184, usando 40 mg de P/A como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 188:

Igual que en la experiencia 184, usando 40 mg de P/C como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 189:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 184, usando 40 mg de P/D como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 190:

Como en la experiencia 184, usando 40 mg de PMo/A como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 191:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 184, usando 40 mg de PMo/C como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 192:

Como en la experiencia 184, usando 40 mg de PMo/D como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 193:

Igual que en la experiencia 184, usando 40 mg de A como catalizador. El rendimiento de la reacción es de <5%.

Experiencia 194:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 184, usando 40 mg de PMo como catalizador. El rendimiento de la reacción es de 8%.

Experiencia 195:

Como en la experiencia 184, sin catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 196:

Igual que en la experiencia 184, usando 40 mg de PSi como catalizador. El rendimiento de la reacción es de 82%.

Experiencia 197:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 184, usando 40 mg de PMoSi como catalizador. El rendimiento de la reacción es de 65%.

Experiencia 198:

Como en la experiencia 184, usando 40 mg de Si como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de 19% en 1 hora de reacción y 42% en 10 horas.

2.6.6.1.2 Uso de tolueno como co-disolvente

Para el estudio de la reacción de prueba se usó como disolvente 2 mL de tolueno seco.

Experiencia 199:

La reacción de eterificación se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 1 mmol de HMF, 3 mmol de *n*-BuOH y 2 mL de tolueno con 40 mg de P como catalizador, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 100°C hasta total conversión del HMF (1h). Al terminar la reacción el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento de la reacción fue de 59%.

Experiencia 200:

Como en la experiencia 199, usando 40 mg de C como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 201:

Igual que en la experiencia 199, usando 40 mg de D como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 202:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 199, usando 40 mg de P/A como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 203:

Igual que en la experiencia 199, usando 40 mg de P/C como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 204:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 199, usando 40 mg de P/D como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 205:

Como en la experiencia 199, usando 40 mg de PMo/A como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 206:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 199, usando 40 mg de PMo/C como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 207:

Como en la experiencia 199, usando 40 mg de PMo/D como catalizador. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 208:

Igual que en la experiencia 199, usando 40 mg de A como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 209:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 199, usando 40 mg de PMo como catalizador. El rendimiento de la reacción fue de 32%.

Experiencia 210:

Como en la experiencia 199, sin catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 211:

Igual que en la experiencia 199, usando 40 mg de PSi como catalizador. El rendimiento de la reacción fue de 15%.

Experiencia 212:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 199, usando 40 mg de PMoSi como catalizador. El rendimiento de la reacción fue de 65%.

Experiencia 213:

Como en la experiencia 199, usando 40 mg de Si como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Con el objetivo de corroborar si la baja actividad observada para el Si (40 mg) como catalizador, es dependiente de la cantidad usada, se realizaron dos pruebas más:

Experiencia 214:

Como en la experiencia 199, usando 80 mg de Si como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 215:

Como en la experiencia 199, usando 100 mg de Si como catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

2.6.6.1.3 Temperatura de reacción

Las experiencias se probaron utilizando las siguientes temperaturas 60, 80, 100, 120 y 140°C.

Experiencia 216:

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 1 mmol de HMF, 3 mmol de *n*-BuOH y 2 mL de tolueno con 40 mg de PMoSi como catalizador, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 60°C durante 1 h. Al terminar el tiempo el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento cromatográfico del éter fue de 5,5%.

Experiencia 217:

Como en la experiencia 216, sin catalizador a 60°C. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 218:

Igual que en la experiencia 216, a 80°C. El rendimiento de reacción fue de 33%.

Experiencia 219:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 216, sin catalizador a 80°C. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 220:

Como en la experiencia 216, a 100°C. El rendimiento de la reacción fue de 65%.

Experiencia 221:

Igual que en la experiencia 216, a 100°C sin catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 222:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 216, a 120°C. El rendimiento de la reacción fue de 65%.

Experiencia 223:

Como en la experiencia 216, a 120°C sin catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 224:

Igual que en la experiencia 216, a 140°C. El rendimiento de la reacción fue de 50%.

Experiencia 225:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 216, a 140°C sin catalizador. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

2.6.6.1.4 Tiempo de reacción y cantidad de catalizador

La reacción de prueba se realizó usando P_{Mo}Si en las siguientes cantidades 10, 20 y 40 mg. Para cada cantidad, se realizó un seguimiento en 15 , 30, 45, 60, 120, 180 y 240 min.

Experiencia 226:

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 1 mmol de HMF, 3 mmol de *n*-BuOH y 2 mL de tolueno con 10 mg de P_{Mo}Si como catalizador, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 100°C durante 15 min. Al terminar el tiempo el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 227:

Como en la experiencia 226, con 10 mg de catalizador por 30 min. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 228:

Igual que en la experiencia 226, con 10 mg de catalizador por 45 min. El rendimiento cromatográfico del éter fue de < 5%.

Experiencia 229:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, con 10 mg de catalizador por 1h. El rendimiento de la reacción fue de 9%.

Experiencia 230:

Como en la experiencia 226, con 10 mg de catalizador por 2 h. El rendimiento de la reacción fue de 9%.

Experiencia 231:

Igual que en la experiencia 226, a 10 mg de catalizador por 3 h. El rendimiento de la reacción fue de 9%.

Experiencia 232:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, a 10 mg de catalizador por 4 h. El rendimiento de la reacción fue de 9%.

Experiencia 233:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, con 20 mg de catalizador por 15 min. El rendimiento de la reacción fue de 9%.

Experiencia 234:

Como en la experiencia 226, con 20 mg de catalizador por 30 min. El rendimiento de la reacción fue de 12%.

Experiencia 235:

Igual que en la experiencia 226, con 20 mg de catalizador por 45 min. El rendimiento de la reacción fue de 15%.

Experiencia 236:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, con 20 mg de catalizador por 1 h. El rendimiento de la reacción fue de 15%.

Experiencia 237:

Como en la experiencia 226, con 20 mg de catalizador por 2 h. El rendimiento de la reacción fue de 18%.

Experiencia 238:

Igual que en la experiencia 226, a 20 mg de catalizador por 3 h. El rendimiento de la reacción fue de 18%.

Experiencia 239:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, a 20 mg de catalizador por 4 h. El rendimiento de la reacción fue de 17%.

Experiencia 240:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, con 40 mg de catalizador por 15 min. El rendimiento de la reacción fue de 24%.

Experiencia 241:

Como en la experiencia 226, con 40 mg de catalizador por 30 min. El rendimiento de reacción fue de 39%.

Experiencia 242:

Igual que en la experiencia 226, con 40 mg de catalizador por 45 min. El rendimiento de reacción fue de 46%.

Experiencia 243:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, con 40 mg de catalizador por 1 h. El rendimiento de reacción fue de 65%.

Experiencia 244:

Como en la experiencia 226, con 40 mg de catalizador por 2 h. El rendimiento de reacción fue de 54%.

Experiencia 245:

Igual que en la experiencia 226, a 40 mg de catalizador por 3 h. El rendimiento de la reacción fue de 53%.

Experiencia 246:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 226, a 40 mg de catalizador por 4 h. El rendimiento de reacción fue de 57%.

2.6.6.1.5 Relación aldehído / alcohol

Se probaron relaciones variables HMF/*n*-BuOH (1:2, 1:3, 1:5, 1:10 y 1:20), Usando el catalizador con mejor performace (PMoSi) tanto en condiciones libres de disolvente como usando tolueno.

Experiencia 247:

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 2 mL de tolueno, 40 mg de PMoSi como catalizador y una relación HMF/*n*-BuOH= 1:1, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 100°C durante 1 h. Al terminar el tiempo el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento de la reacción fue de 15%.

Experiencia 248:

Como en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:2. El rendimiento de la reacción fue de 34%.

Experiencia 249:

Igual que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:3. El rendimiento de la reacción fue de 65%.

Experiencia 250:

Como en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:5. El rendimiento de la reacción fue de 54%.

Experiencia 251:

Igual que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:10. El rendimiento de la reacción fue de 52%.

Experiencia 252:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:20. El rendimiento de la reacción fue de 50%.

Experiencia 253:

Como en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:1 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 53%.

Experiencia 254:

Igual que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:2 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 58%.

Experiencia 255:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 214, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:3 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 44%.

Experiencia 256:

Como en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:5 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 45%.

Experiencia 257:

Igual que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:10 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 46%.

Experiencia 258:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 247, con una relación HMF/*n*-BuOH= 1:20 y sin tolueno. El rendimiento de la reacción fue de 46%.

2.6.6.1.6 Pruebas de reutilización

Las siguientes experiencias corresponden al estudio de la reutilización y estabilidad del catalizador. Antes de cada reutilización el catalizador se lavó con alcohol etílico (3 x 5mL), y se secó a 70°C por 3 horas (peso constante):

Experiencia 259:

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 10 mL cerrado con una tapa rosca de teflón. Se agregaron 2 mL de tolueno, 40 mg de P_{Mo}Si como catalizador y una relación HMF/n-BuOH= 1:3, la mezcla se mantuvo en un baño termostático de aceite a 100°C durante 1 h. Al terminar el tiempo el catalizador fue separado por centrifugación. El rendimiento de la reacción fue de 65%.

Para las pruebas de reutilización, después de cada prueba, el catalizador se lavó con alcohol etílico (3 x 5 mL), se secó y se pesó antes de reutilizarlo.

Experiencia 260:

Igual que en la experiencia 259. El rendimiento de la reacción fue de 59%.

Experiencia 261:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 259. El rendimiento de la reacción fue de 56%.

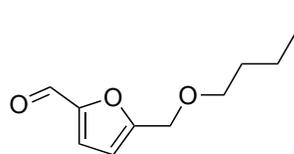
Experiencia 262:

Como en la experiencia 259. El rendimiento de la reacción fue de 45%.

Experiencia 263:

Igual que en la experiencia 259. El rendimiento de la reacción fue de 31%.

A continuación, se muestran las fragmentaciones obtenidas por espectrometría de masas para el compuesto obtenido.



5-(Butoximetil)furfural

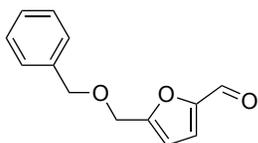
EM (m/z, %): 182 (M⁺, 20), 153 (30), 125 (10), 109 (83), 97 (80), 81 (45), 69 (7), 53 (23), 41 (17).

2.6.6.1.7 Influencia del sustrato de partida

Los resultados obtenidos fueron extrapolados a otros alcoholes, con el objetivo de probar la eficacia del catalizador y la influencia de la estructura del sustrato sobre la selectividad y conversión:

Experiencia 264:

Como en la experiencia 259. Material de partida: Alcohol bencílico. El rendimiento estimado por CG fue de 87%. A continuación, se muestran las fragmentaciones de EM para el compuesto aislado.

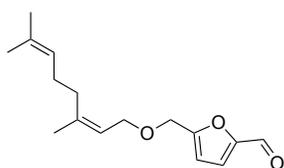


5-((Benziloxi)metil)furfural

EM (m/z, %): 216 (M⁺, 20), 187 (3), 170 (1), 138 (1), 110 (35), 91 (100), 81 (50), 78 (25), 65 (20), 53 (33)

Experiencia 265:

Igual que en la experiencia 259. Material de partida: geraniol. El rendimiento cromatográfico del éter fue de 5%. A continuación, se muestran las fragmentaciones de EM para el compuesto aislado.

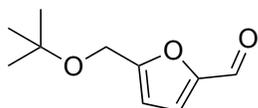


5-(((2,5)-3,7-Dimetilocta-2,5-dien-1-il)oxi)metil)furfural

EM (m/z, %): 262 (M⁺, 2), 246 (1), 185 (1), 175 (1), 110 (45), 91 (100), 77 (15), 65 (10), 58 (15), 51 (15), 43 (20).

Experiencia 266:

Se procedió de igual forma que en la experiencia 259. Material de partida: *ter*-butanol. El rendimiento estimado por CG para la reacción fue de 19%. A continuación, se muestran las fragmentaciones de EM para el compuesto aislado.



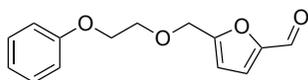
5-(*Ter*-butoximetil)furfural

EM (m/z, %): 182 (M⁺, 1), 167 (5), 153 (1), 126 (18), 109 (100), 97 (25), 81 (15), 57 (40), 53 (20).

Experiencia 267:

Como en la experiencia 259. Material de partida: fenoxietanol. El rendimiento estimado por CG para la reacción fue de 14 %. A continuación, se muestran las fragmentaciones de EM para el compuesto aislado.

5-((2-Fenoxietoxi)metil)furfural

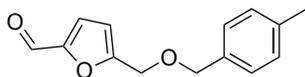


EM (m/z, %): 246 (M⁺, 30), 207 (3), 138 (5), 126 (20), 121 (20), 109 (100), 94 (30), 81 (33), 77 (50), 65(15), 53 (30).

Experiencia 268:

Igual que en la experiencia 259. Material de partida: alcohol 4-metilbencílico. El rendimiento estimado por CG para la reacción fue de 25%. A continuación, se muestran las fragmentaciones de EM para el compuesto aislado.

5-(((4-Metilbenzil)oxi)metil)furfural



EM (m/z, %): 230 (M⁺, 5), 201 (1), 134 (7), 124 (15), 110 (40), 105 (100), 91 (74), 81 (76), 77 (40), 65 (20), 53 (50).

Experiencia 269:

Igual que en la experiencia 259. Material de partida: Mentol. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 270:

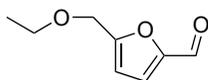
Se procedió de igual forma que en la experiencia 259. Material de partida: alcohol 4-nitrobencílico. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

Experiencia 271:

Como en la experiencia 259. Material de partida: 2-feniltioetanol. El producto no pudo ser detectado en la mezcla de reacción.

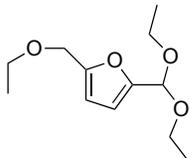
Experiencia 272:

Igual que en la experiencia 259. Material de partida: etanol. En la mezcla de reacción fueron detectados tres productos: 5-etoximetilfurfural (33%), 2-dietoximetil-5-etoximetilfurano (64%) y levulinato de metilo (3%). El rendimiento estimado por CG para la mezcla de los productos mayoritarios fue de 97%. Las fragmentaciones en EM para ambos compuestos se muestran a continuación.



5-Etoximetilfurfural

EM (m/z, %): 154 (M^+ , 20), 126 (5), 125 (80), 109 (90), 97 (100), 81 (79), 69 (40), 53 (82), 41 (68), 40 (3).



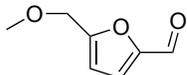
2-Dietoximetil-5-etoximetilfurano

EM (m/z, %): 228 (M^+ , 4), 183 (69), 155 (23), 138 (5), 125 (16), 109 (100), 81 (28), 69 (7), 53 (20).

Experiencia 273:

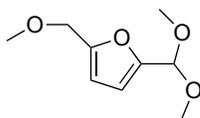
Se procedió de igual forma que en la experiencia 259. Material de partida: metanol. En la mezcla de reacción fueron detectados tres productos: 5-metoximetilfurfural (27%), 2-dimetoximetil-5-metoximetilfurano (59%) y levulinato de metilo (14%). El rendimiento estimado por CG para la mezcla de los productos mayoritarios fue de 86%. Las fragmentaciones en EM para ambos compuestos se muestran a continuación.

5-Metoximetilfurfural



EM (m/z, %): 140 (M^+ , 23), 139 (4), 112 (7), 111 (100), 95 (3), 81 (30), 68 (7), 53 (62), 45 (11).

2-Dimetoximetil-5-metoximetilfurano



EM (m/z, %): 186 (M^+ , 10), 155 (100), 141 (6), 124 (17), 109 (22), 95 (24), 81 (23), 75 (17), 67 (6), 53 (20), 45 (17).

2.6.7 Síntesis de DHPMs derivadas de éteres de HMF

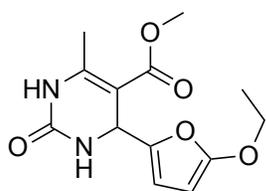
Teniendo en cuenta que, en la reacción de eterificación de HMF con metanol y etanol se obtienen predominantemente especies eterificadas (el éter asimétrico y el éter asimétrico en su forma de acetal), y que en ambos casos la separación de sus componentes por destilación y cromatografía en columna no dió resultado, se optó por usar la mezcla de reacción aislada directamente en una reacción de Biginelli, para la preparación de dos nuevas dihidropirimidinonas.

Experiencia 274:

Una mezcla de acetoacetato de metilo (1 mmol), mezcla de 5-etoximetilfurfural/2-dietoximetil-5-etoximetilfurano, urea (1,2 mmol) y PMSi como catalizador (100 mg) se calentaron con agitación constante a 80°C por 10 h. Después del enfriamiento la mezcla de reacción se disolvió en acetona (3 x 5 mL) y el catalizador se separó por centrifugación. La acetona fue eliminada mediante evaporación a vacío y el producto crudo se disolvió en el disolvente indicado (mezclas acetato de etilo-éter de petróleo) para la cristalización del compuesto. El producto obtenido se filtró y secó en vacío. El rendimiento del producto fue de 86%.

5-Metilcarboxilato-4-(5-etoxifuran-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido amarillo.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (s, 1H); 6,91-6,89 (d, 1H); 5,89-5,88 (d, 2H); 5,43-5,38 (m, 1H); 4,14-4,12 (q, 2H); 3,51 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,23-1,22 (t, 3H).

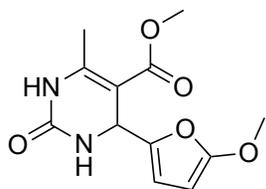
¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 165,4; 159,8; 153,5; 148,4; 147,5; 146,9; 109,3; 100,2; 84,5; 65,9; 51,8; 44,2; 19,7; 13,7.

Experiencia 275:

Como en la experiencia 284 pero usando una mezcla de 5-metoximetilfurfural/2-dimetoximetil-5-etoximetilfurano. El rendimiento del producto fue de 80%. A continuación, se muestran los espectros de ¹H y ¹³C RMN del producto aislado.

5-Metilcarboxilato-4-(5-metoxifuran-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina:

Sólido amarillo.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (s, 1H); 6,46-6,45(d, 1H); 5,84-5,83(d, 1H); 5,28-5,23 (m, 1H); 4,96-4,95 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167,0; 160,6; 154,6; 147,4; 146,8; 107,2; 101,2; 83,0; 57,9; 50,3; 17,7; 14,7.

Capítulo 3. Discusión de resultados

3.1 Síntesis y caracterización de catalizadores

En la presente sección se discuten los resultados obtenidos en la preparación y caracterización de los diferentes catalizadores con estructura Preyssler, que fueron utilizados en la síntesis de pirroles y dihidropirimidinonas. Asimismo, se discuten las caracterizaciones obtenidas para los materiales híbridos a base de alúmina e incluidos en matriz de sílice, empleados en las reacciones de síntesis de éteres de HMF. A continuación, se realiza una descripción de las técnicas empleadas en la caracterización de dichos compuestos^{199,200}.

3.1.1 Síntesis de heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler

La síntesis de los aniones de Preyssler, se realizan de acuerdo con las siguientes reacciones iónicas:

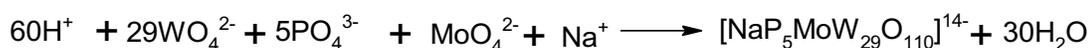
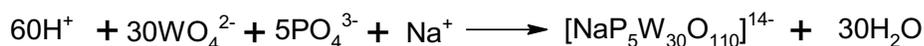


Figura 50. Reacción iónica para la síntesis del anión de Preyssler <<Pentafosfato (V)-triacontatungstato de Sodio>>.

En ambos casos, las reacciones corresponden a la condensación de los oxígenos del oxoanión proveniente del no metal (en este caso P), con los aniones tungstato. El reactivo limitante de la reacción, para la formación del anión de Preyssler, corresponde precisamente a este anión. Según esto, fue posible calcular los rendimientos de la sal de potasio, de los dos aniones obtenidos (uno compuesto exclusivamente por tungsteno y otro mezcla de este metal y molibdeno). En la Tabla 4, se muestran los rendimientos del anión de Preyssler en su forma de sal de potasio para cinco replicas de síntesis. El promedio de rendimientos del proceso es consistente con los reportados en la literatura y alcanza al 47 % para $\text{K}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$. Los datos muestran la reproducibilidad del método.

¹⁹⁹ Palermo, V. Síntesis y Caracterización de Heteropoliácidos Constituyendo Materiales Híbridos Para Su Aplicación Como Catalizadores En La Oxidación Ecológicamente Compatible de Sulfuros, Universidad Nacional de La Plata, **2012**.

²⁰⁰ Villabrille, P. I. Heteropolicompuestos como catalizadores para reacciones sustentables de oxidación de fenoles en fase líquida, Universidad Nacional de La Plata, **2006**.

Tabla 4. Rendimiento para los compuestos $K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ y $K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$.

Compuesto	Rendimientos (g)							
	1	2	3	4	5	X	S	%R
$K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$	17,4	13,6	16,8	16,5	17,5	16,4	1,6	47
$K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$	7,8	6,1	6,5	7,1	6,6	6,8	0,6	25

*X= promedio; S= desviación estándar

Los bajos rendimientos de la sal de potasio son comparables con los obtenidos por Jeannin et al.¹⁷⁷, para el anión de Preyssler conteniendo solo tungsteno, cuando es aislado como sal de amonio. Este comportamiento es consecuencia de la dificultad que representa el ensamblaje de la estructura del heteropolianión²⁰¹.

Respecto a la conversión de la sal de potasio, en su correspondiente forma ácida, se presentan dificultades en el proceso de obtención del sólido, dada la higroscopicidad de la sustancia y su sensibilidad al incremento de la temperatura, que produce su reducción, que se puede observar en el cambio de color del compuesto que va de blanco o levemente verde para el $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ (P) a azul, y del verde al azul para el $H_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$ (PMo). Este comportamiento es el consistente con lo que se denomina como “heteropoly blue”, la reducción en 4 electrones que se produce en las estructuras derivadas de las formas Keggin²⁰².

La recuperación del ácido, después del proceso de intercambio de protón, se encuentra entre el 70 y el 50%. Se ha comprobado la protonación de la sal de potasio mediante la medición del pH de soluciones al 5% del producto final aislado, obteniéndose disminuciones del pH de hasta dos unidades (Tabla 5). Los resultados de espectroscopía IR, valoración potenciométrica y DRX (ver apéndice) son consistentes con los reportados²⁰³.

²⁰¹ M.T. Pope, Polyoxo Anions: Synthesis and Structure, Comprehensive Coordination Chemistry II Volume 4: Transition Metal Groups 3–6, Elsevier Science (2003)

²⁰² Barrows, J. N.; Jameson, G. B.; Pope, M. T. Structure of a Heteropoly Blue, The Four-Electron Reduced β -12-Molybdophosphate Anion. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (6), 1771–1773.

²⁰³ Takahashi, K.; Sano, T.; Sadakane, M. Preparation and Characterization of Preyssler-Type Phosphotungstic Acid, $H^{15-n}[P_5W_{30}O_{110}Mn^n]$, with Different Encapsulated Cations (M = Na, Ca, Bi, Eu, Y, or Ce), and Their Thermal Stability and Acid Catalyst Properties. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2014**, 640 (7), 1314–1321.

Tabla 5. Disminución del pH de soluciones de $K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ y $K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$ (5%) después del proceso de intercambio de protón.

Compuesto	pH	
	$K_{14}[Preyssler]$	$H_{14}[Preyssler]$
$K_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$	$3,17 \pm 0,2$	$1,27 \pm 0,2$
$K_{14}[NaP_5MoW_{29}O_{110}]$	$2,44 \pm 0,2$	$1,26 \pm 0,2$

*Los datos de pH mostrados son el promedio de cinco repeticiones.

3.1.2 Obtención de Materiales P/Al_2O_3 (PMo/Al_2O_3)

Si bien los ácidos de Preyssler son insolubles en la mayoría de disolventes orgánicos, su capacidad de formar compuestos de coordinación, con algunos éteres como el THF y aminas, puede convertir tanto a P como a PMo en aductos Metal-Ligando (M-L) de mayor solubilidad. Así mismo, la gran fuerza ácida, de los ácidos de Preyssler, puede ser contraproducente cuando se trabaja con algunos materiales orgánicos sensibles, tal es el caso de aldehídos como el furfural y sus derivados, o aminas básicas con tendencia a la protonación.

Mediante el uso de alúmina como soporte para estos heteropoliácidos, puede conseguirse no solo la “regulación” de su acidez, sino que también, se facilita su recuperación, evitándose la lixiviación del heteropoliácido, porque la interacción electrostática entre el soporte y P o PMo, es tan fuerte resulta superior a la interacción entre los heteropoliácidos y los disolventes. Otro importante efecto de la interacción electrostática, entre los ácidos de Preyssler y la alúmina, es la variación de su estabilidad térmica. Los materiales soportados tienen procesos de descomposición térmica, a temperaturas más elevadas que los heteropoliácidos puros. Por otro lado, la superficie de los heteropoliácidos es muy baja ($<10 \text{ m}^2/\text{g}$), mientras que sus contrapartes soportadas alcanzan valores entre 100 y $200 \text{ m}^2/\text{g}$.

La heterogeneización de los heteropoliácidos, en alúmina, se realizó mediante la técnica de impregnación mediante humedad en exceso.

3.1.2.1 Impregnación humedad en exceso

El proceso de impregnación se llevó a cabo en dos etapas. La primera, una etapa de impregnación propiamente dicha en la cual se permitió el contacto del soporte seco con la solución de las fases activas P y PMo por un largo período de tiempo. La segunda, consistió en el secado de la mezcla para remover el líquido de la solución, que permanece en el interior de los poros de las alúminas (A, C y D). Se evitó, en todos los casos, una etapa de activación mediante calcinación o incremento de la temperatura, dado que esto podría provocar la degradación de la fase activa (estructura Preyssler).

En el proceso se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- a) Volumen de la solución de impregnación
- b) Tiempo de Impregnación
- c) pH de la solución de P y PMo impregnante

En todos los casos, se usaron 10 mL de solución al 3% p/v de cada uno de los heteropoliácidos (P o PMo). Este volumen de solución impregnante, está lo suficientemente en exceso con respecto al volumen total de la masa de cada uno de los soportes usados (3 g de A, C o D). De esta manera se puede asumir que el volumen de la solución impregnante excede el volumen total de los poros disponibles presentes en cada sólido.

Debido a que se reporta que en casos de impregnación seca como este, un tiempo corto de contacto entre el soporte y la solución de la fase activa podría provocar una baja dispersión de la fase activa y una concentración baja de esta en la superficie del particulado, se prefirió mantener una fuerte y constante agitación con la que se pudiera garantizar una dispersión uniforme. Los resultados fueron los esperados según se comprobó mediante EDS (ver más adelante en esta sección)²⁰⁴.

Por su parte, el pH de las soluciones impregnantes es ácido. Mientras que el de las alúminas es básico. En la Tabla 6 se muestran los valores de pH obtenidos para cada uno de los elementos y los materiales resultantes.

²⁰⁴ Carballo, L. *Introducción Catalisis Heterogénea*, 1st ed.; Departamento de Ingeniería Química, U. N. de C., Ed.; Bogotá, **2002**.

Tabla 6. Mediciones de pH obtenidas para soluciones de los ácidos de Preyssler y “slurry” de los soportes y materiales obtenidos.

Entrada	Material	pH
1	P^a	2,0 (±0,3)
2	PMo^a	2,1 (±0,3)
3	A^b	10 (±0,5)
4	C^b	8,8 (±0,6)
5	D^b	9,8 (±0,3)
6	P/Al₂O₃^b	7,9 (±0,4)
7	PMo/Al₂O₃^b	7,5 (±0,6)

^aSolución acuosa 0,3 g de HPA en 10 mL de agua. ^b“Slurry”, 3 g de Al₂O₃ (ó material soportado) en 10 mL de agua los datos corresponden al promedio 5 mediciones.

Los resultados permiten inferir una reacción ácido-base entre el soporte y las fases activas, que se confirman con los pH obtenidos para los materiales soportados, que se encuentran cercanos a la neutralización (Tabla 6, entradas 6 y 7). Esta interacción, se convierte entonces, en una interacción electrostática entre el soporte y el heteropoliácido, en donde la base conjugada del soporte, forma un par iónico con el ácido conjugado del heteropoliácido, esto es, el heteropolianión de Preyssler. Como se verá en las pruebas catalíticas, es esta interacción la que garantiza que estos materiales puedan comportarse como catalizadores bifuncionales, con propiedades básicas provenientes de los soportes, y ácidas, de los protones que no fueron neutralizados en los ácidos de Preyssler. Según las mediciones de masa, después de los procesos de impregnación; el contenido de ácido de Preyssler en cada uno de los materiales es del 10%.

3.1.3 Inclusión de P y PMo en una matriz de sílice (PSi y PMoSi)

Si bien los materiales soportados en alúmina, fueron adecuados en la síntesis de pirroles y en una reacción tándem, no tuvieron un buen desempeño en la síntesis de Biginelli. Por tal razón, se recurrió al uso de un xerogel de sílice, como matriz de inclusión, para encapsular los ácidos de Preyssler, siguiendo un procedimiento sol-gel. Los materiales obtenidos mediante esta metodología ya habían sido usados y reportados por nuestro grupo de investigación como adecuados para el desarrollo de esta reacción y otras reacciones multicomponente similares^{146,147}.

El proceso implicó, la hidrólisis de un precursor de sílice en medio ácido, al que se añadió el ácido de Preyssler en la proporción adecuada para obtener una carga determinada de la fase activa que en este caso fue del 12,5%.

3.1.3.1 Proceso sol-gel

El proceso sol-gel, por definición, corresponde a la formación de geles a partir de una solución, que da lugar a una suspensión coloidal, que por entrelazamiento de las partículas en crecimiento, origina un entramado tridimensional que conforma un gel. Como se observa en la Figura 51, el sol, puede ser obtenido usando un compuesto orgánico o inorgánico, y puede consistir en partículas de óxidos o monómeros y depende de las condiciones²⁰⁵.

En este trabajo, nos centramos en los óxidos de sílice, partiendo de la hidrólisis de tetraetilortosilicato (TEOS), usando como catalizador ácido, los ácidos de Preyssler y una pequeña cantidad de ácido clorhídrico.

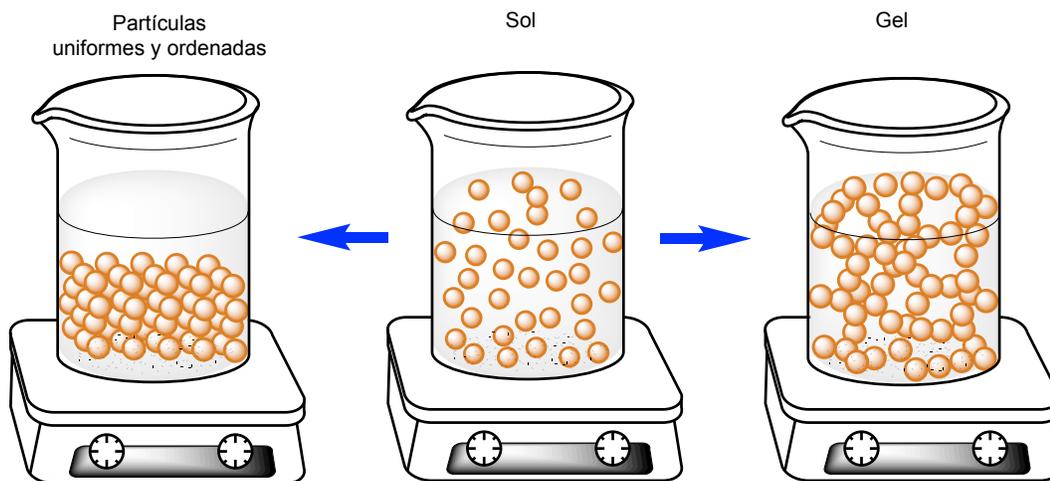


Figura 51. Representación esquemática del proceso sol-gel.

Para el desarrollo de la síntesis del reticulado de sílice mediante sol-gel, se buscó conseguir un material con poros lo suficientemente grandes para albergar las estructuras de los ácidos de Preyssler y mantenerlas lo suficientemente dispersas en un área superficial adecuada (se alcanzaron valores de $400 \text{ m}^2/\text{g}$) que permita incrementar el número de sitios de Brønsted activos. Para tal fin, se controlaron principalmente 2 variables:

La primera, la relación agua/TEOS (en moles) conocida como R, ya que dependiendo de este valor, en el proceso sol-gel pueden obtenerse materiales con diferentes propiedades y estructuras, por ejemplo, valores de R entre 3,8 y 5,1 producen xerogeles amorfos, $R=6,2$ producirá un aerogel, $R=10,9$ materiales de recubrimiento avanzados, $R=0,5$ fibras y $R=0,4$

²⁰⁵ Espinosa, G. A. Síntesis de Xerogeles de Sílice Como Soporte de Partículas de Hidro(Óxidos) de Hierro Para La Adsorción de Arsénico Presente En Solución Acuosa, INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C., 2011.

nanosferas monodispersas²⁰⁶. En pruebas preliminares, y otros trabajos de nuestro grupo, se pudo establecer que una relación de 8,7 es adecuada y permite que clasifiquemos nuestro material como un xerogel.

El otro parámetro de control importante, usado en el proceso, correspondió al valor de pH, dado que este valor influye en la cinética de la reacción de hidrólisis, y por tanto, también en la estructura y porosidad del producto final²⁰⁷. Se reporta en la literatura que a valores de pH <7 se forman largas cadenas de siloxanos que no se encuentran “apretadas” entre ellas, originando una estructura reticulada con poros largos y estrechos. En contraste a las cadenas de siloxano altamente ramificadas que se obtienen en valores de pH>7 con poros más cilíndricos. El proceso llevado a cabo en este trabajo, se encuentra acotado a valores de pH ácidos, dado que las soluciones de los ácidos de Preyssler usados rondan las 2 unidades de pH por lo que el proceso de hidrólisis del TEOS se cataliza exclusivamente en medio ácido y nos permite suponer un retículo amorfo con poros alargados para el encapsulamiento de P y PMo.

Teniendo en cuenta que no existió lixiviación de P y PMo que pudiera ser detectada mediante UV-Vis, durante los lavados posteriores al proceso de inclusión, puede afirmarse que con el método aplicado, éstos se inmovilizaron completamente en la matriz de sílice. Esto se sustenta además, en el hecho de que el TEOS, cargado para la inclusión, se hidroliza totalmente en la relación agua/TEOS usada. Esto se corroboró hidrolizando la misma cantidad de TEOS sin la adición de P o PMo. Se puede afirmar que el composito obtenido rinde cuantitativamente con una carga de P o PMo del 12,5%. Este comportamiento, ya ha sido observado por Izumi para la inclusión de heteropoliácidos del tipo Keggin²⁰⁸.

3.1.4 Caracterización de catalizadores

En adelante se detallan los resultados de metodologías de caracterización clásicas realizadas para determinar la estructura de los compuestos P y PMo. Así como para los materiales obtenidos después de soportarlos en alúmina o incluirlos en sílice.

²⁰⁶ Brinker, J C.; Scherer G. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, 1st ed.; Elsevier: San Diego, **1990**.

²⁰⁷ Issa, A. A.; Luyt, A. S. Kinetics of Alkoxysilanes and Organoalkoxysilanes Polymerization: A Review. *Polymers (Basel)*. **2019**, *11* (3).

²⁰⁸ Izumi, Y. Recent Advances in Immobilization of Heteropolyacids. *Res. Chem. Intermed.* **1998**, *24* (4), 461–471.

3.1.4.1 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

El análisis de los espectros de los heteropoliácidos, suele ser complejo. De todos los modos de vibración teóricamente esperados, en la práctica sólo algunos son generalmente observados. Los de muy baja intensidad, no son observables en las condiciones de medidas usuales.

En principio, para apreciar los efectos de las interacciones observables en el espectro FT-IR, se decidió seguir el método de identificación por similitud de bandas. Esto nos permite verificar la estructura de los compuestos y evaluar la influencia de las modificaciones introducidas en la estructura de los heteropoliácidos. En las Figuras 52 y 53 se muestran los espectros FT-IR de los heteropoliácidos tipo Preyssler máxicos (P y PMo) y de los soportados en Al_2O_3 (El comportamiento del espectro de las alúminas es el mismo independientemente de si es A,C o D).

De acuerdo con la literatura, las bandas atribuidas a la estructura de los ácidos del tipo Preyssler son principalmente asociadas al estiramiento de P-O a 1161 cm^{-1} , 1085 cm^{-1} y 1024 cm^{-1} , una señal atribuida al estiramiento W=O a 956 cm^{-1} y una banda que corresponde al estiramiento W-O-W en 898 cm^{-1} ²⁰⁹. Además, se puede observar una disminución de las frecuencias del estiramiento de enlace P-O y W-O-W para el PMo, esto como consecuencia de la incorporación de átomo de Mo en la estructura del Preyssler^{210,211}.

Cuando se compararon los espectros de los catalizadores soportados en las distintas alúminas (Al_2O_3), las bandas del soporte enmascararon las bandas de P y PMo, por consiguiente, para observar las bandas de los heteropoliácidos, se realizó una sustracción de espectros (sus), la cual consistió en restarle el espectro de la alúmina al espectro del Preyssler soportado.

Los espectros FT-IR para $\text{P/Al}_2\text{O}_{3(\text{sus})}$ y $\text{PMo/Al}_2\text{O}_{3(\text{sus})}$ se muestran en el Figura 53. A y 53. B. Los espectros sustraídos, muestran bandas en números de onda muy similares, desplazados levemente a número de onda menores a las presentadas por los HPAs en forma máxica, lo que indica que efectivamente los HPAs fueron soportados sobre la Al_2O_3 . Este

²⁰⁹ Kim, J. K.; Choi, J. H.; Park, D. R.; Song, I. K. Etherification of *n*-Butanol to Di-*n*-Butyl Ether Over Keggin-, Wells-Dawson-, and Preyssler-Type Heteropolyacid Catalysts. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2013**, *13* (12), 8121–8126.

²¹⁰ Ruiz, D. M.; Romanelli, G. P.; Vázquez, P. G.; Autino, J. C. Preyssler Catalyst: An Efficient Catalyst for Esterification of Cinnamic Acids with Phenols and Imidoalcohols. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, *374* (1–2), 110–119.

²¹¹ Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M. Catalysis by Polyoxometalates. Part 3. - Influence of Vanadium(V) on the Thermal Stability of 12-Metallophosphoric Acids from in Situ Infrared Studies. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87* (24), 3913–3920.

comportamiento está relacionado con la interacción del heteropolianión con los grupos hidroxilo del soporte²¹².

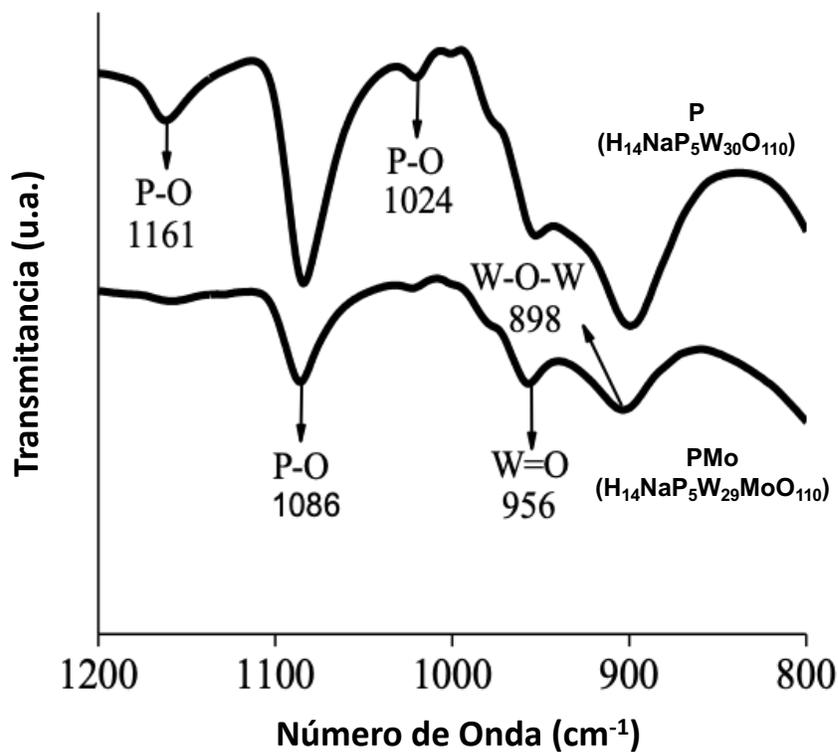


Figura 52. Espectros FT-IR de los heteropoliácidos tipo Preyssler másicos.

²¹² Knözinger, H.; Ratnasamy, P. Catalytic aluminas: Surface Models and Characterization of Surface Sites. *Catal. Rev.* **1978**, 31–70.

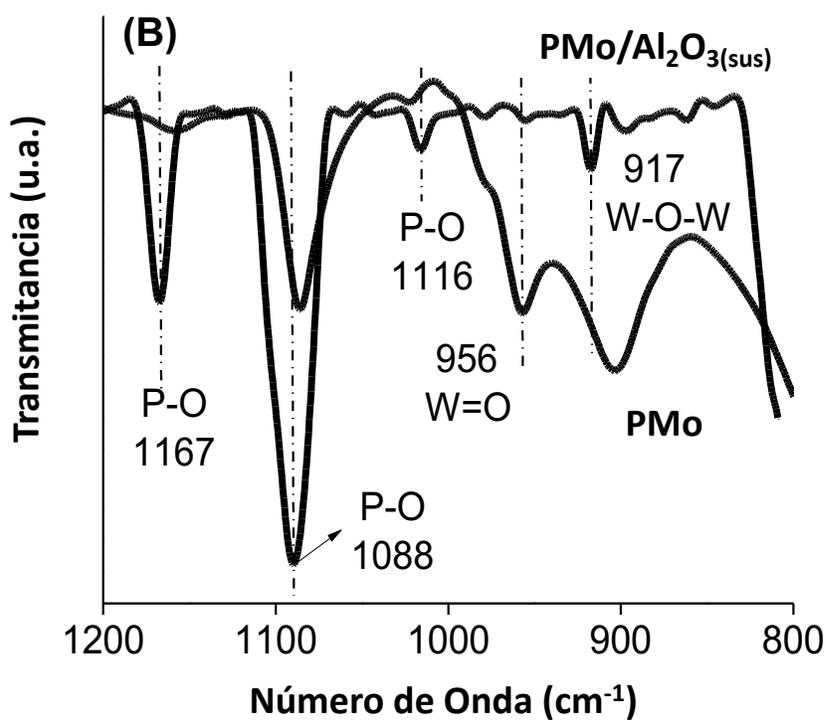
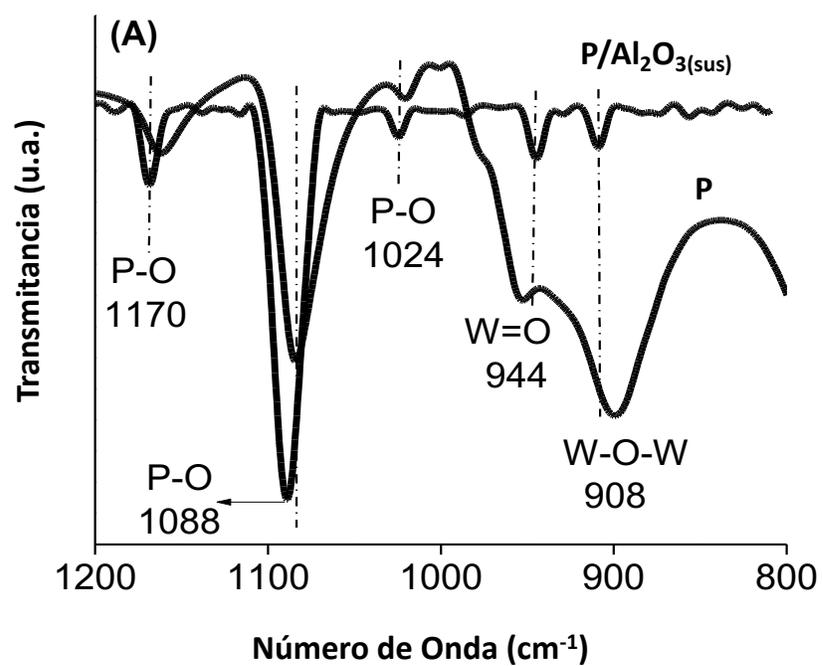


Figura 53. Espectros FT-IR de los heteropolíácidos soportados sobre alúmina. (A) espectro sustraído para P/Al₂O₃(sus); (B) espectro sustraído PMo/Al₂O₃(sus).

Para los ácidos de Preyssler incluidos en sílice, las absorciones de las estructuras de los heteropoliácidos no pueden ser distinguidas de las correspondientes a las de la matriz silícea, este comportamiento ya fue visto por nuestro grupo para otros heteropoliácidos encapsulados en estas matrices¹⁴⁸. La Figura 54 muestra los espectros de Si, PSi y PMoSi. Las bandas que aparecen en cada uno de los espectros, pueden ser interpretadas de la siguiente manera, que es consistente con datos ya reportados en la literatura²¹³: La banda más intensa, a 1080 cm^{-1} , se asocia con el estiramiento del enlace O-Si-O. El hombro a 1196 cm^{-1} se debe a los efectos de los modos de estiramiento y flexión. Otras bandas distintivas que pueden ser observadas en el espectro son la flexión de O-Si-O a 707 cm^{-1} y el balanceo del mismo enlace a 453 cm^{-1} . El pico a 951 cm^{-1} corresponde al estiramiento del enlace Si-OH, mientras que la banda a 1639 cm^{-1} se asocia a la flexión del mismo enlace. Por último, existe una banda ancha a 3500 cm^{-1} que representa el estiramiento del enlace O-H asociado a agua adsorbida.

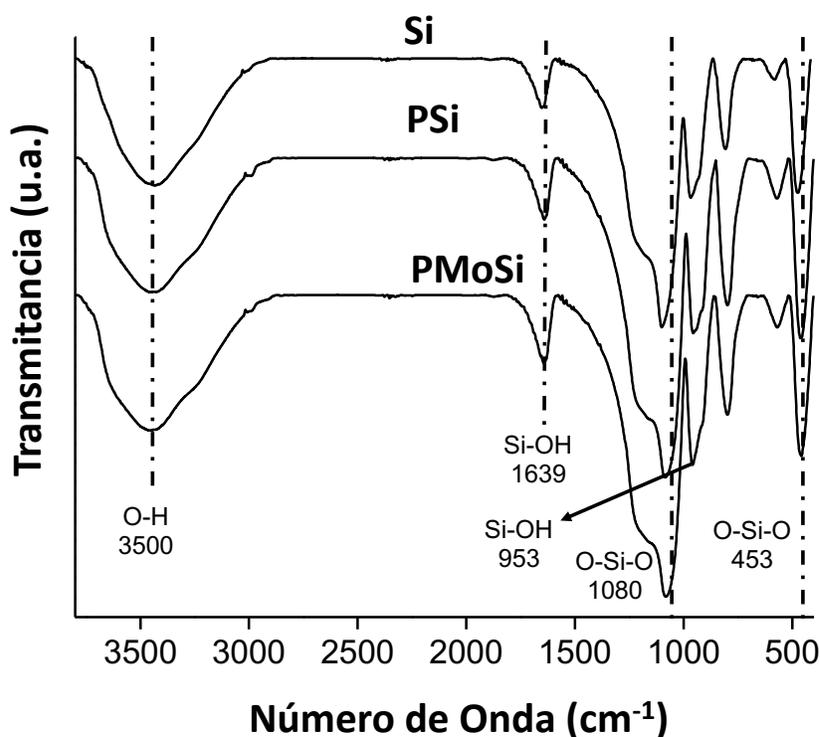


Figura 54. Espectros FT-IR de los heteropoliácidos incluidos en sílice. (A) espectro para Si; (B) espectro de PSi y (C) espectro de PMoSi.

²¹³ Martínez, J. R.; Ruiz, F. Mapeo Estructural de Sílica Xerogel Utilizando Espectroscopía Infrarroja. *Rev. Mex. Fis.* **2002**, 48 (2), 142–149.

3.1.4.2 Espectroscopía UV-VIS

La espectroscopía de absorción en el UV-Visible, representa una técnica valiosa para la caracterización de los ácidos de Preyssler y otros heteropoliácidos ya que estos compuestos presentan como cromóforos bandas de transferencia de carga $O \rightarrow M$ entre 200 y 400 nm, que son característicos para los átomos de W^{6+} y Mo^{6+} en los octaedros que se encuentra distorsionados en la estructura^{214,215}.

Los cromóforos existentes en las estructuras tipo Preyssler se originan en los enlaces entre el átomo metálico y los diferentes tipos de oxígeno presentes en la estructura. Los enlaces del M con los O terminales (O_t), en la estructura tienen un fuerte carácter de doble enlace ($M=O$) y generan transiciones por transferencias de carga en la región de mayor energía del espectro, mientras que, la absorción del cromóforo con oxígenos puente en esquinas (O_e) o bordes (O_p) del tipo $M-O_p-M$ se desplaza a la región de menor energía²¹⁶.

En el espectro UV-Vis (Figura 55) para P ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$), existen dos bandas características, ambas correspondientes a transferencias de carga desde O a W^{6+} ($[Xe] 4f^{14}$):

1. La más energética a 201 nm que se puede asignar a la transferencia desde los oxígenos terminales $O_t \rightarrow W$.
2. Una absorción de menor energía a 278 nm de una transferencia de carga desde los oxígenos puente o de los oxígenos en las esquinas $O_p/O_e \rightarrow W$

En la figura 55 solo se muestra el espectro de P, ya que el espectro de PMo presenta las mismas bandas de absorción.

²¹⁴ Mothé-Esteves, P.; Maciel Pereira, M.; Arichi, J.; Louis, B. How Keggin-Type Polyoxometalates Self-Organize into Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10* (1), 371–378.

²¹⁵ Bonfim, R. D. P. F.; De Moura, L. C.; Pizzala, H.; Caldarelli, S.; Paul, S.; Eon, J. G.; Mentré, O.; Capron, M.; Delevoye, L.; Payen, E. Synthesis and Structural Characterization of a New Nanoporous-like Keggin Heteropolyanion Salt: $K_3(H_2O)_4[H_2SiVW_{11}O_{40}](H_2O)^{8+x}$. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (18), 7371–7377.

²¹⁶ Aubry, C.; Brégeault, J. M.; Chottard, G.; Thouvenot, R.; Platzer, N.; Chauveau, F.; Huet, C.; Ledon, H. Reinvestigation of Epoxidation Using Tungsten-Based Precursors and Hydrogen Peroxide in a Biphasic Medium. *Inorg. Chem.* **1991**, *30* (23), 4409–4415.

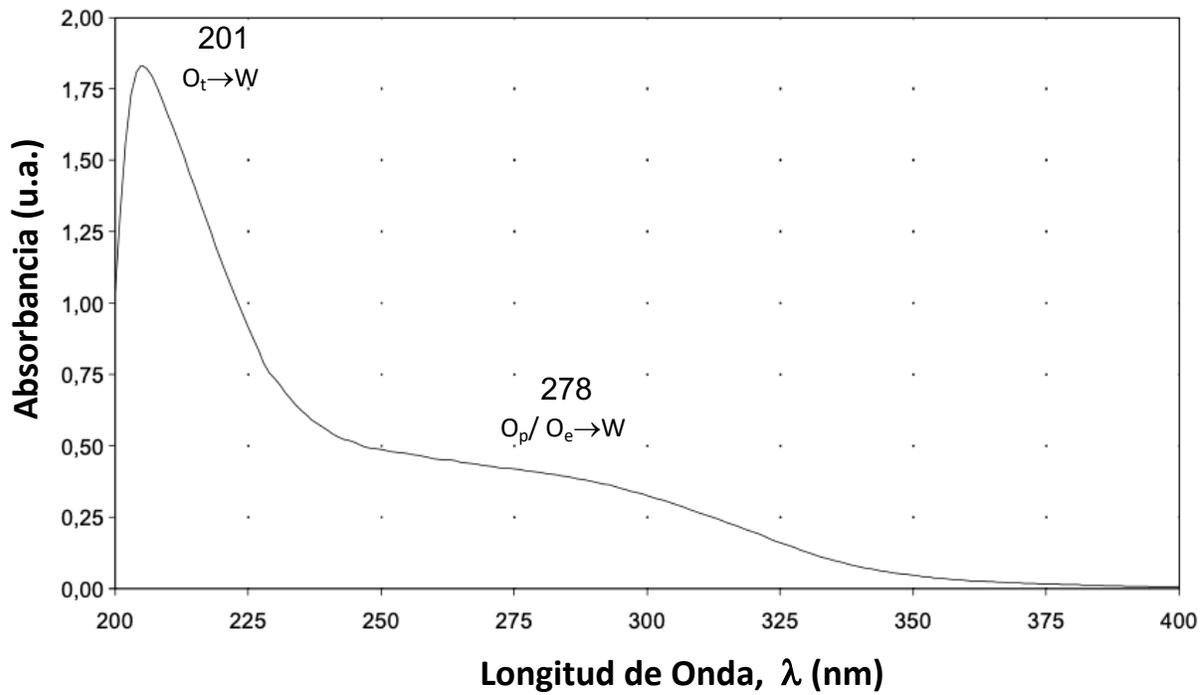


Figura 55. Espectro UV-Vis en solución acuosa de P.

3.1.4.3 Análisis termogravimétrico (TGA)

Con esta técnica, se puede estudiar la estabilidad térmica de los heteropolianiones y los materiales que los contienen. Este factor es sumamente importante para la utilización de dichos materiales en catálisis, especialmente cuando las temperaturas de reacción son elevadas. Por otro lado, mediante TGA es también posible determinar el grado de hidratación del heteropoliácido, en particular de aquellos que se usan puros, como el P y el PMo.

En el Figura 56, se observan las curvas de la derivada del termograma (DTG) de P y PMo másicos y soportados sobre alúmina. Como en casos anteriores, las alúminas A, C y D tuvieron el mismo comportamiento, al igual que los materiales P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D. En este orden de ideas, la Figura 56 representa el comportamiento térmico de los catalizadores soportados sobre las diferentes alúminas.

En la derivada de los termogramas pueden distinguirse principalmente tres señales características para los materiales obtenidos:

1. La primera señal en el rango de 25 a 140°C, que se atribuye al agua físicamente adsorbida y permite afirmar que, P y PMo se encuentran en forma de hidratos.
2. La segunda señal entre 140 y 270°C asociada a la pérdida de agua de cristalización de los diferentes sólidos soportados²¹⁷, y del agua de coordinación en los elementos metálicos presentes en los ácidos de Preyssler (P y PMo).
3. Finalmente, la tercera señal, se atribuye a la pérdida de la estructura del heteropolianión en sus correspondientes óxidos, que tiene lugar después de 230°C tanto para P como para PMo. En el caso de la estructura de P, este proceso empieza a partir de 100°C²¹⁸, puesto que la pérdida de agua ocasiona el debilitamiento de la estructura. Después de 300°C la estructura de los heteropolianiones colapsa casi completamente. Este último fenómeno se observa mas débilmente para P y PMo soportados sobre Al₂O₃, debido a que la interacción de los sitios ácidos de los heteropolicompuestos, con los sitios básicos de la Al₂O₃²¹⁹, hace necesaria una

²¹⁷ Kharat, A. N.; Abedini, M.; Amini, M. M.; Pendleton, P.; Badalyan, A. Investigation of the Preyssler Phosphotungstate Heteropolyanion, [NaP₅W₃₀O₁₁₀]¹⁴⁻, Properties with Different Counter Ions. *Transit. Met. Chem.* **2003**, 28 (3), 339–344.

²¹⁸ Sadakane, M.; Ichi, Y.; Ide, Y.; Sano, T. Thermal Stability and Acidic Strength of Preyssler-Type Phosphotungstic Acid, H₁₄[P₅W₃₀O₁₁₀Na] and It's Catalytic Activity for Hydrolysis of Alkyl Acetates. *Zeitschrift fur Anorg. und Allg. Chemie* **2011**, 637 (14–15), 2120–2124.

²¹⁹ Caliman, E.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L.; Prado, A. G. S. Solvent Effect on the Preparation of H₃PW₁₂O₄₀ Supported on Alumina. *Catal. Today* **2005**, 107–108, 816–825.

mayor inversión de energía para poder vencer estas fuerzas de interacción y producir cambios térmicos en las estructuras.

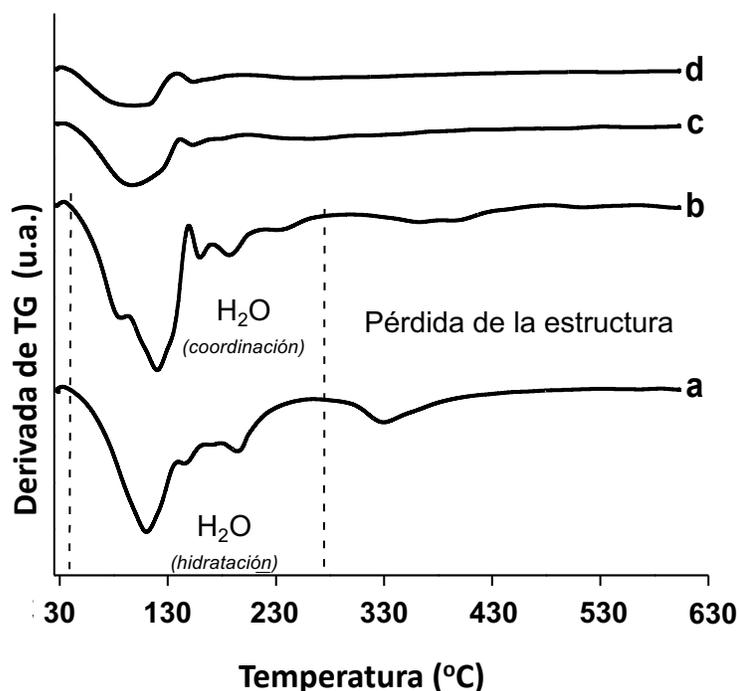


Figura 56. Curvas DTG de los heteropoliácidos másicos y soportados. a) P, b) PMo, c) P/Al₂O₃ y d) PMo/Al₂O₃

El comportamiento de los derivados incluidos en sílice no dice mucho. Por la naturaleza misma del material, su comportamiento térmico no permitió determinar etapas de pérdida de masa que puedan ser relacionados con procesos de eliminación de agua, o la pérdida de las estructuras primarias de los heteopoliácidos que se observan en las regiones que van de 25 a 500°C.

Estos resultados pueden estar relacionados con el bajo contenido en masa, de las fases activas (12.5%) P y PMo, en los materiales P*Si* y P*MoSi*. Por lo que se ocultan en el comportamiento de la matriz sílicea. P*Si* y P*MoSi* al igual que Si, no muestran pérdidas de masa que puedan ser detectadas, y el comportamiento es similar al que se reporta para otros xerogel²²⁰ (ver apéndice).

²²⁰ Ingale, S. V.; Wagh, P. B.; Sastry, P. U.; Patra, A. K.; Tewari, R.; Singh, I. K.; Phapale, S. B.; Wasnik, R. D.; Rao, A. S.; Gupta, S. C. Nanocrystalline Pentaerythritoltetranitrate Using Sol-Gel Process. *Def. Sci. J.* **2011**, 61 (6), 534–539.

3.1.4.4 Superficie específica por fisisorción de nitrógeno

Para medir el área superficial y la distribución de poros de los sólidos preparados se usó la técnica de fisisorción de gases. Esta técnica se basa en la adsorción de nitrógeno a 77 K sobre la superficie de los sólidos preparados. Las Isotermas obtenidas, que son representación del volumen de nitrógeno fisisorbido en el sólido con respecto de la presión relativa de nitrógeno aplicada a la muestra, permitieron obtener el tipo de poros presentes en cada una de los materiales.

Las áreas superficiales de los materiales, se determinaron usando el método BET (Brunauer, Emmet y Teller), que consiste en la medida de la cantidad de gas adsorbido requerida para cubrir la superficie libre del adsorbato, con una capa del espesor de una molécula, esto es el volumen de monocapa (V_m). El área superficial es igual entonces al V_m multiplicado por el área cubierta y por el volumen unitario del gas. Usando N_2 , el área superficial se obtuvo mediante la ecuación:

$$S_{BET}(m^2/g) = 4,35 V_m (cm^3(CNTP)/g).$$

Donde 4,35 corresponde a una constante del área cubierta por una molécula de N_2 .

Las isotermas de adsorción de los catalizadores soportados se muestran en la Figura 57. Las alúminas A, C y D, presentaron una isoterma tipo-IV, que es característica de los sólidos mesoporosos de acuerdo a la clasificación IUPAC²²¹. Este tipo de isoterma se forma cuando el N_2 cubre la superficie del sólido hasta formar una monocapa y el proceso de adsorción continúa en multicapas. En los sólidos A y D la curva de adsorción (Figura 57. A y C), muestra un incremento gradual y bien definido en el rango de presiones parciales entre $0,5 < P/P_0 < 0,9$, en este mismo intervalo se produce la desorción, que muestra claramente la existencia de un ciclo de histéresis. Dicho ciclo de histéresis es del tipo H_2 , según la clasificación de la IUPAC. Este hecho se relaciona con ciertas inhomogeneidades en el tamaño del sistema de poros, con capilares tubulares o en forma de tintero, con cuellos estrechos y cuerpos de anchura variable.

Por su parte, el sólido C (Figura 57. B) presentó un ciclo de histéresis del tipo H_1 , muy estrecho, en las presiones comprendidas entre $0,7 < P/P_0 < 1,0$, esto es característico de adsorbentes con distribuciones de poro muy angostas, con poros cilíndricos abiertos, semiesféricos o de tipo botella con cuello estrecho²²², con aglomerados de partículas esféricas

²²¹ Sing, K. S. W.; Everett, D. H.; Haul, R. A. W.; Moscou, L.; Pierotti, R. A.; Rouquérol, J.; Siemieniowska, T. Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57 (4), 603–619.

²²² Martín Martínez, J. M. Adsorción Física de Gases y Vapores Por Carbones; **1990**.

de tamaños y distribuciones aproximadamente uniformes. Los sólidos soportados con P y PMo presentaron un ciclo de histéresis del tipo H₁ o H₂, dependiendo del tipo de soporte usado (P/A, P/D, PMo/A, PMo/D del tipo H₁, mientras que P/C, PMo/C del tipo H₂).

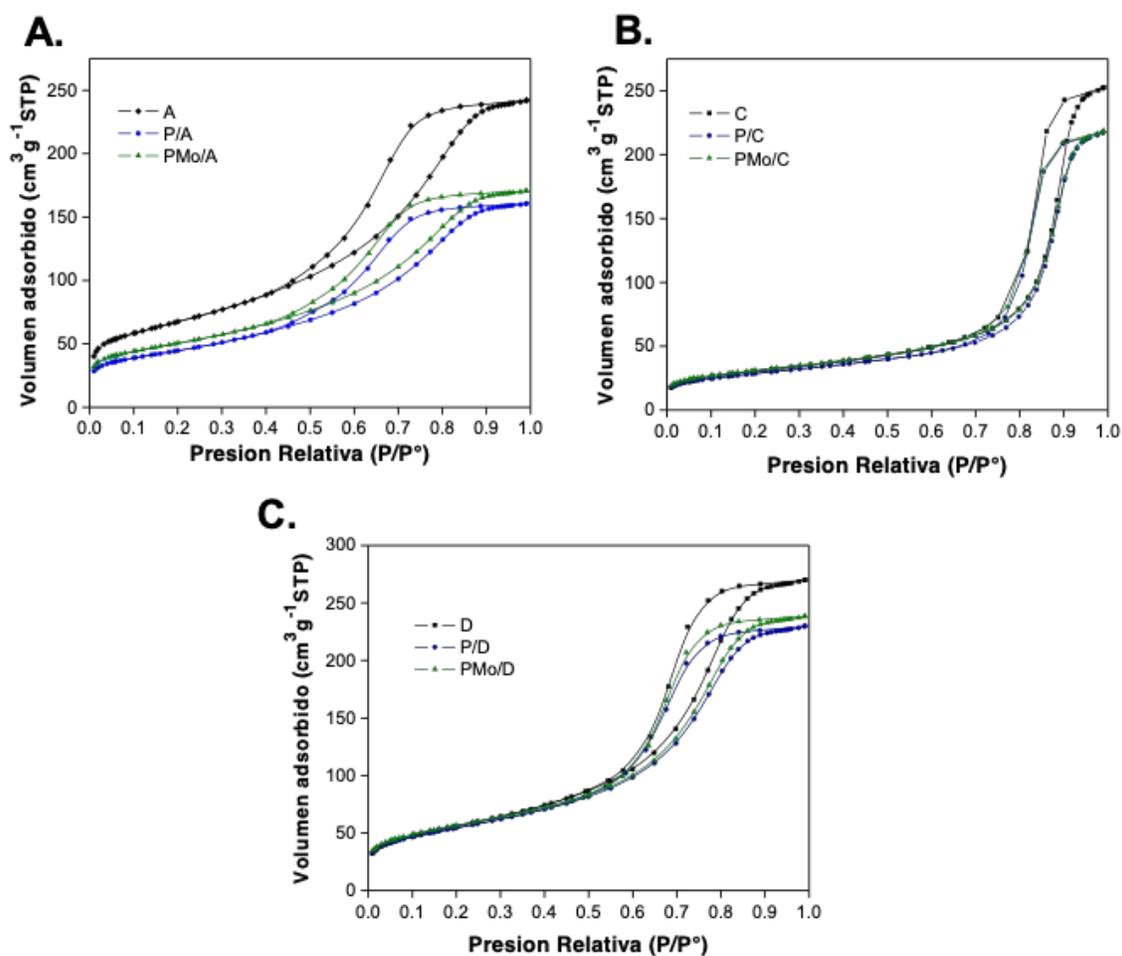


Figura 57. Isothermas de adsorción de las alúminas A, C y D y de los ácidos de Preyssler P y PMo soportados sobre las alúminas.

En el caso de los catalizadores incluidos en sílica y la sílica gel, se presentan isothermas del tipo I (Figura 58) típicas de adsorción en monocapa, este comportamiento es propio de materiales microporosos, de acuerdo a la clasificación IUPAC²²⁰. Los ciclos de histéresis para estos materiales se corresponden al tipo H₄, que suele asociarse a poros estrechos en forma de hendidura. También puede observarse como para P_{Si} y PMo_{Si} los ciclos de histéresis no cierran ni a presiones muy bajas. Este fenómeno se conoce con el nombre de “histéresis a baja

presión” y se asocia con distorsiones en la textura del sólido, que genera cambios en la estructura porosa y por tanto en el comportamiento en la adsorción ²²³.

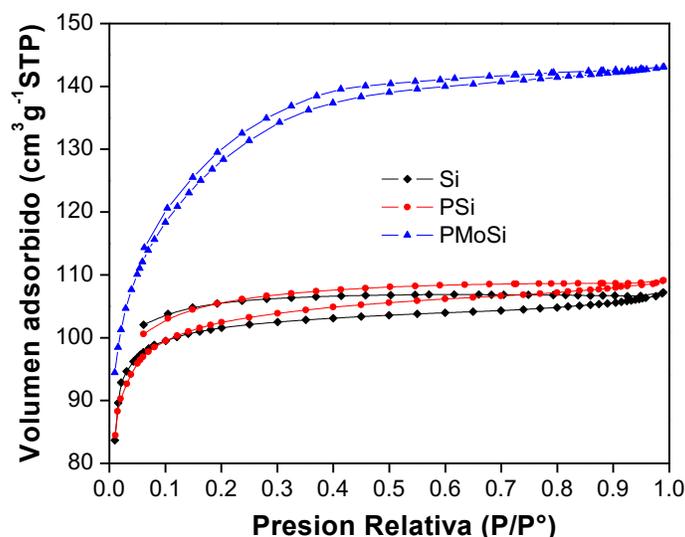


Figura 58. Isotermas de adsorción de Si, PSi y PMoSi.

Las propiedades texturales de los sólidos preparados se resumen en la Tabla 7. Los heteropoliácidos del tipo Preyssler máxicos presentaron una baja área superficial, lo cual es característico de este tipo de sólidos. Los resultados del proceso de impregnación húmeda, por el cual se obtuvieron los catalizadores: P/A, PMo/A, P/C, PMo/C, P/D y PMo/D, mostraron que los heteropoliácidos Preyssler soportados en las diferentes alúminas (A, C y D) disminuyeron el área superficial y modificaron ligeramente el volumen y el tamaño de poro del soporte, esto como consecuencia del bloqueo de los poros por las partículas del heteropoliácido.

Además, se puede observar que la forma de la isoterma y el bucle de histéresis permanecen casi sin cambios (Figura 58), lo que indica que la estructura de la alúmina se conserva en los catalizadores y que los heteropoliácidos P o PMo pudieron haberse introducido en algunos poros o depositado sobre la superficie externa de la alúmina²²⁴.

Los catalizadores incluidos en sílica, muestran un área superficial mayor a la de los catalizadores soportados, y se confirma el efecto favorable de la modificación con P y PMo sobre la microporosidad de la sílica. Los heteropoliácidos incrementan el área superficial y el

²²³ Silvestre-Albero, A. M.; Juárez-Galán, J. M.; Silvestre-Albero, J.; Rodríguez-Reinoso, F. Low-Pressure Hysteresis in Adsorption: An Artifact? *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116* (31), 16652–16655.

²²⁴ Yang, W.; Billy, J.; Ben Taârit, Y.; Védrine, J. C.; Essayem, N. H₃PW₁₂O₄₀ Supported on Cs Modified Mesoporous Silica: Catalytic Activity in n-Butane Isomerisation and in Situ FTIR Study - Comparison with Microporous Cs_xH_{3-x}PW₁₂O₄₀. *Catal. Today* **2002**, *73* (1–2), 153–165.

volumen de poro, como consecuencia del posible crecimiento de agregados, que sobrepasan la capacidad de alojamiento en los microporos del sólido, e iniciando bloqueos en el acceso de las moléculas del adsorbato, este comportamiento ya se ha observado en otros catalizadores derivados de materiales microporosos²²⁵, esto además confirma que el heteropoliácido, en este caso, se aloja al interior de los microporos, encapsulándose en la matriz del xerogel.

Tabla 7. Propiedades texturales de los ácidos de Preyssler máxicos, soportados sobre Al₂O₃ (A,C y D) e incluidos en sílice.

Catalizador	S _{BET} (m ² g ⁻¹)	V _p (cm ³ g ⁻¹)	T _p (nm)
P	10<	-	-
PMo	10<	-	-
A	239	0,37	6,3
C	107	0,39	14,6
D	199	0,42	8,4
P/A	158	0,25	6,3
P/C	101	0,34	13,3
P/D	192	0,35	7,4
PMo/A	178	0,26	5,9
PMo/C	110	0,34	12,2
PMo/D	201	0,37	7,3
Si	359	0,16	1,8
PSi	362	0,17	1,9
PMoSi	452	0,22	1,9

*S_{BET}: área superficial determinada por el método BET, V_p: Volúmen de poro, T_p: Tamaño de poro.

3.1.4.5 Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de rayos X (MEB-EDS)

La microscopía electrónica de barrido (MEB) y el análisis elemental EDS (espectrometría de dispersión de energía de Rayos X) proporcionaron información detallada de la composición, el tamaño y la morfología de las partículas de los materiales soportados e incluidos, derivados de los ácidos de Preyssler P y PMo.

²²⁵ Barrera-vargas, M.; Molina, M. F. Impregnación de Platino y Dimensión Fractal En Dos Tipos de Sólidos Microporosos. *Rev. Ing. Univ. Medellín* **2010**, 9 (16), 61–69.

En la Figura 59, se observan las micrografías de las fases de alúmina A, C, D y la matriz de inclusión Si obtenida mediante sol-gel. Las imágenes muestran como la morfología y microestructuras de las alúminas son distintas a las de la sílice. Las alúminas presentan partículas de tamaño heterogéneo con bordes redondeados mientras que la sílice muestra fragmentos de bordes afilados, que son resultado de la ruptura del xerogel mediante el uso de mortero.

El tamaño de las partículas es también diferente entre alúminas y sílice. Los soportes de alúmina presentan partículas que no son uniformes, identificándose agregados de tamaño variable con lados aparentes de $20\mu\text{m}$, $50\mu\text{m}$ y $100\mu\text{m}$. Para la sílice, los fragmentos presentan formas irregulares con predominio de esquinas prismáticas de apariencia rugosa y una extensión de hasta $100\mu\text{m}$.

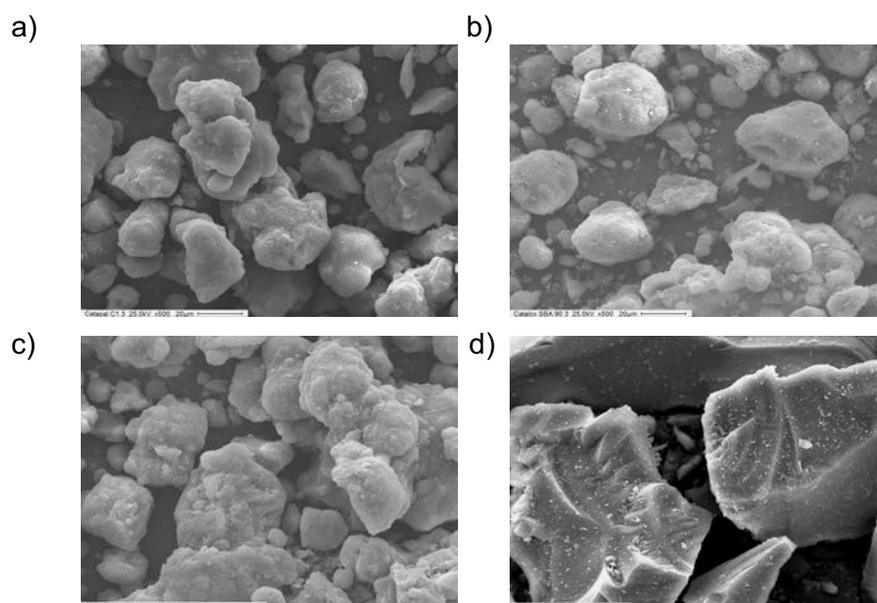


Figura 59. Micrografías MEB (x500) de las alúminas a) A, b) C, c) D y la sílice d) Si.

Las imágenes de los materiales soportados se muestran en las Figuras 60 y 61. En la Figura 60 a. puede observarse la apariencia del ácido de Preyssler (P), frente a los derivados P/A, P/C y P/D. El ácido de Preyssler presenta partículas de tamaño irregular, con tendencia a ser cúbicas, y aglomeraciones cuarteadas, probablemente producto de la pérdida de humedad en el sólido, que es altamente higroscópico, debido al vacío. Al soportar el heteropoliácido sobre las diferentes alúminas Figura 60 b, c y d. se generan más aglomeraciones que las que presentan cuando se encuentran puras.

Este comportamiento es resultado del método de impregnación húmeda usado para la obtención de los materiales, en el que se parte de soluciones acuosas del heteropoliácido para poder dispersarlo en la superficie de los soportes. De esta manera se incrementa, la actividad acuosa de la alúmina, lo que provoca su aglomeración. El comportamiento es el mismo para PMo (Figura 61).

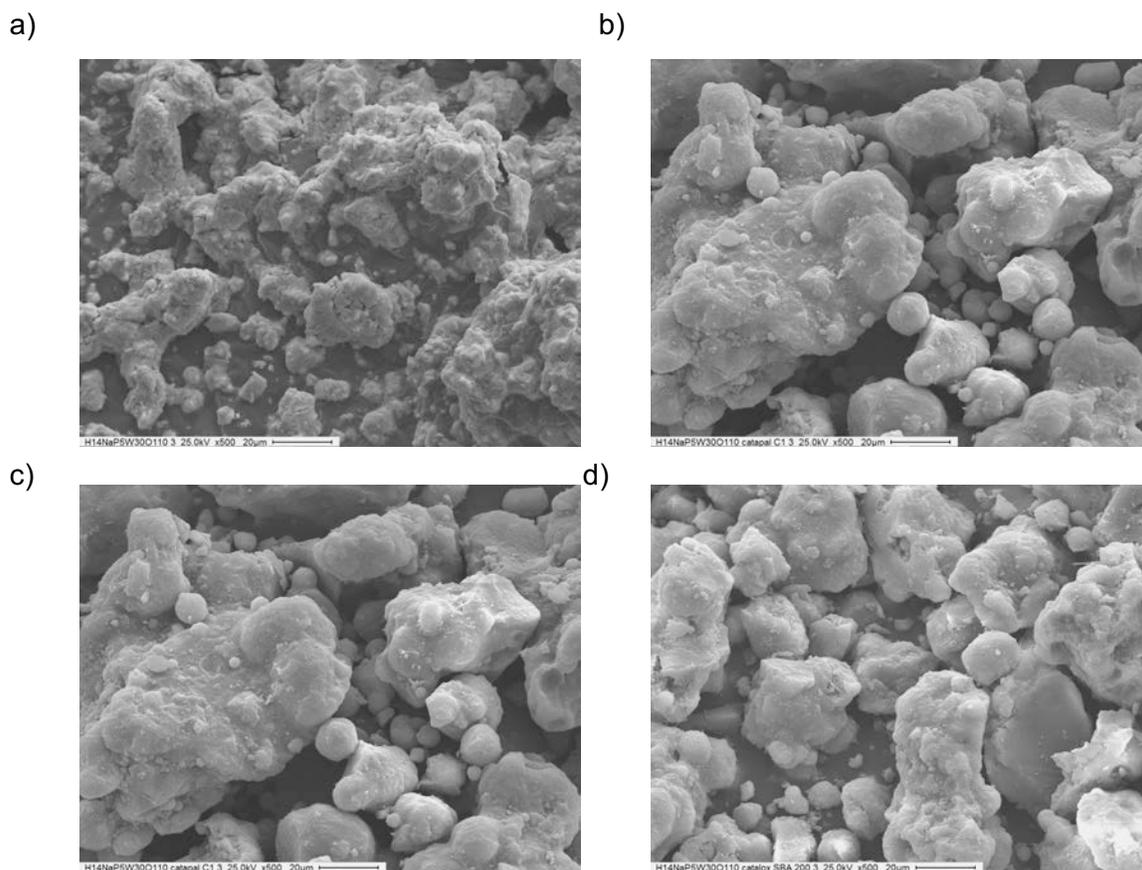


Figura 60. Micrografías MEB (x500) de a) P, b) P/A, c) P/C y d) P/D.

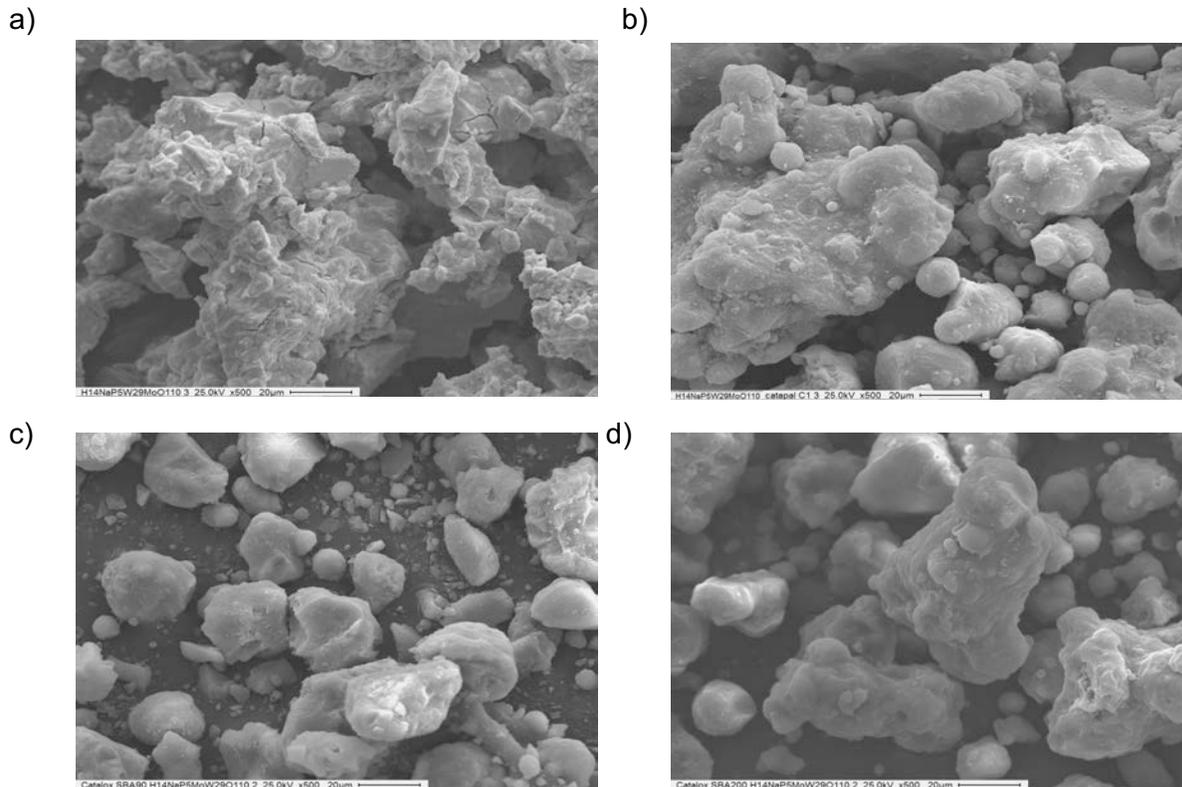


Figura 61. Micrografías MEB (x500) de a) PMo, b) PMo/A, c) PMo/C y d) PMo/D.

Los espectros EDS de los ácidos de Preyssler P y PMo obtenidos se muestran en la Figura 62. En ellos se observan los picos correspondientes a los elementos P, Na, W y Mo. Para el caso de PMo la señal propia de Mo se encuentra solapada con la línea del espectro correspondiente al Au usado para metalizar las muestras. Esta misma línea, solapa además la señal correspondiente al fósforo (P) que parece para ambos ácidos como un pequeño hombro.

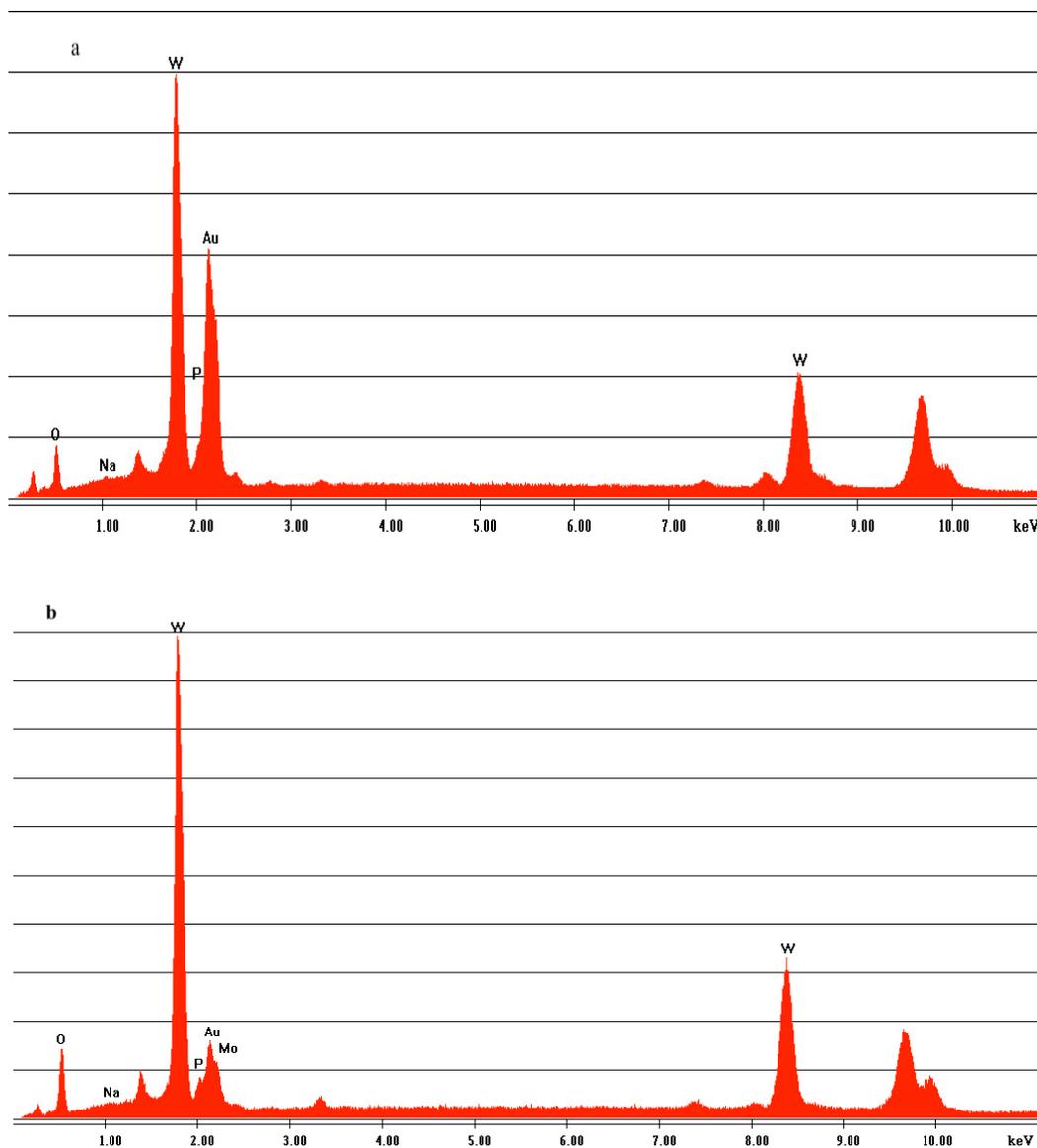


Figura 62. Espectros EDS para (a) P y (b) PMo.

El mismo experimento, se realizó para los ácidos de Preyssler soportados sobre las diferentes alúminas, que dieron lugar a los materiales P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D. En la Figura 63, se muestran a manera de ejemplo, los espectros EDS para la serie de materiales obtenidos con la alúmina C (En el apéndice se muestran los espectros de los demás catalizadores).

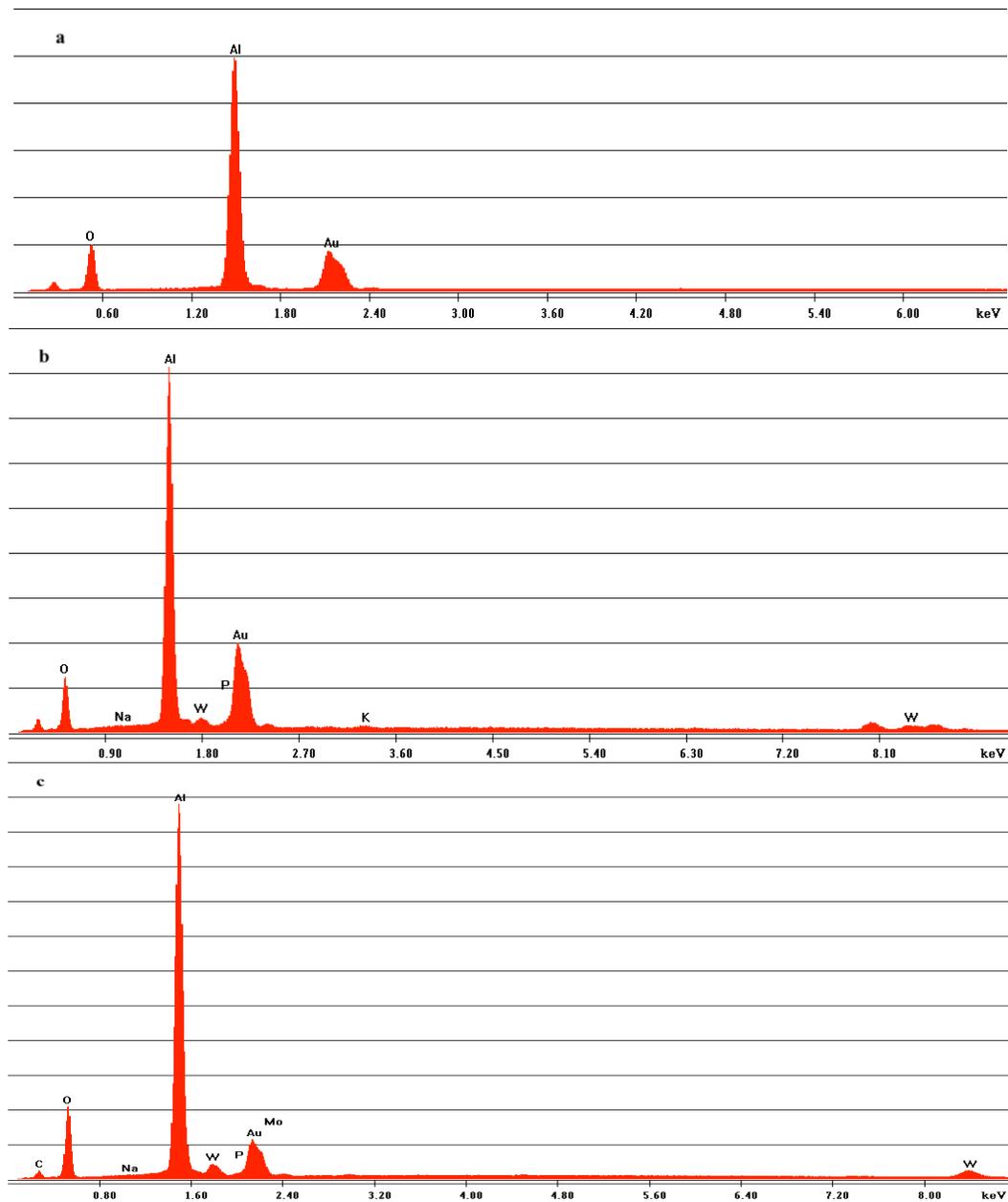


Figura 63. Espectros EDS para (a) C, (b) P/C y (c) PMo/C.

El análisis elemental EDS de la superficies de cada una de las muestras se pudo obtener a partir de los espectros de rayos X producto del barrido de electrones en lugares puntuales de algunas micrografías, así como en toda la superficie del MEB. La información de la composición elemental mediante análisis puntual, es decir, más localizada en sectores de la muestra, se generó al mantener el haz de electrones fijo en varios puntos (X_1 , X_2 , X_3) de las micrografías, en los que se realizó el análisis total de los elementos buscados y se promedió el espectro de rayos X obtenido (por la extensión los espectros no se muestran). A partir de los espectros de

rayos X, el software del equipo MEB, integró los picos y los normalizó respecto al elemento de mayor intensidad. En las Tablas 8, 9 y 10, se muestra el análisis obtenido para los materiales C, P/C y PMo/C.

Tabla 8. Análisis EDS de la muestra C (Catalox SBa-90)

Fig 55. (a)	Lugar X1	Lugar X2	Lugar X3	Global
Elemento	At%	At%	At%	At%
O _K	52,56	53,00	52,28	52,25
Al _K	47,44	47,00	48,72	77,75
Total	100	100	100	100

Tabla 9. Análisis EDS de la muestra P/C.

Fig 55. (b)	Lugar X1	Lugar X2	Lugar X3	Global
Elemento	At%	At%	At%	At%
O _K	47,11	47,22	47,17	47,14
Na _K	0,14	0,16	0,15	0,15
Al _K	48,26	48,66	48,46	48,36
W _M	1,53	1,59	1,56	1,56
P _K	2,68	2,09	2,39	2,51
Total	100	100	100	100

Tabla 10. Análisis EDS de la muestra PMo/C.

Fig 55. (c)	Lugar X1	Lugar X2	Lugar X3	Global
Elemento	At%	At%	At%	At%
O _K	52,53	52,30	52,36	52,40
Na _K	0,05	0,05	0,05	0,05
Al _K	44,30	44,50	44,16	44,32
W _M	1,65	1,70	1,68	1,68
P _K	0,90	0,90	0,88	0,89
Mo _L	0,57	0,56	0,87	0,66
Total	100	100	100	100

En general los resultados muestran una distribución heterogénea de O, Na, Al, P y Mo en la superficie de los materiales. Sin embargo, no se calibró con estándares de cada uno de los elementos, por lo que no se pudo llevar a cabo un análisis cuantitativo riguroso²²⁶. La dispersión de los elementos fue comprobada mediante el mapeo de la superficie de los materiales, que indirectamente indica que las fases activas P y PMo se encuentra sobre toda la superficie de los soportes de alúmina (Figura 64 y 65). Esto se observó en todos los materiales, y se ejemplifica con los derivados de C (en el apéndice 1 se muestran las micrografías de los demás catalizadores).

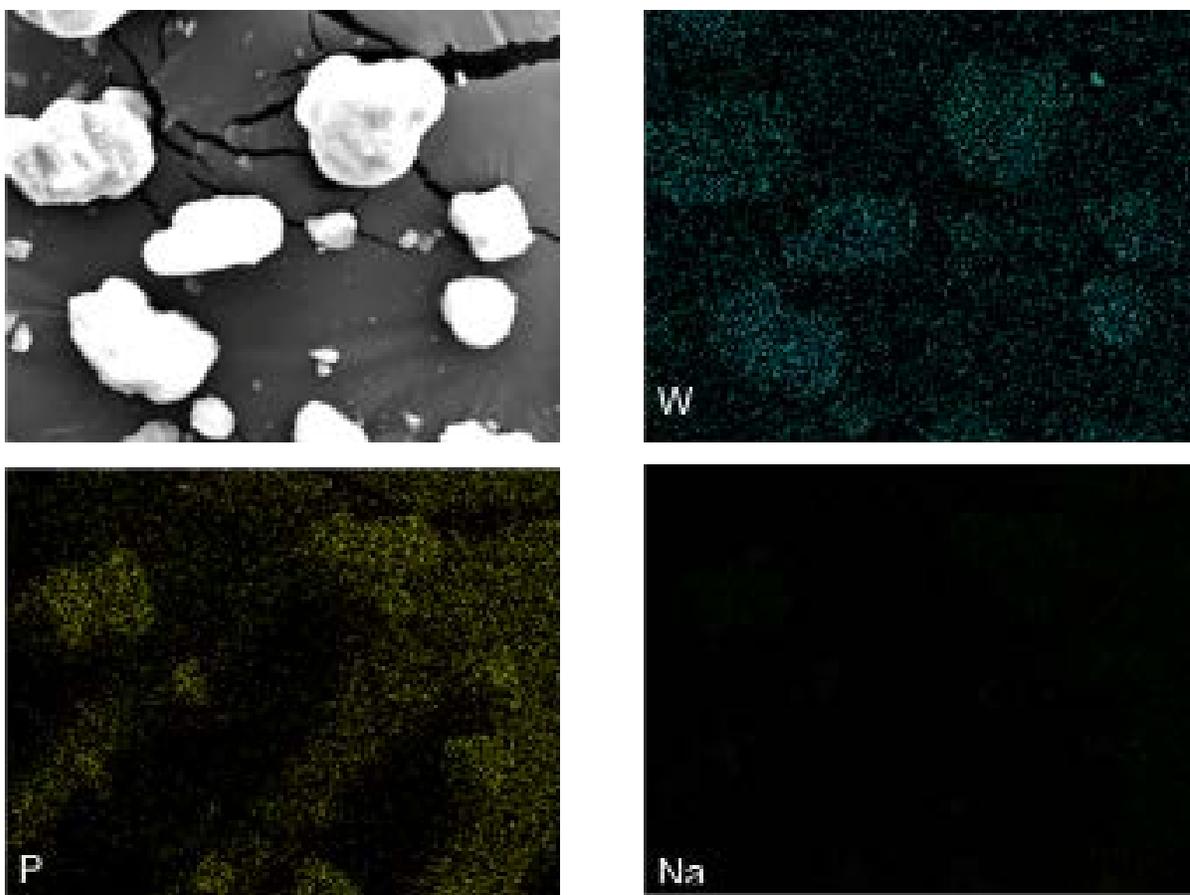


Figura 64. Micrografías MEB de P/C, mapeo de W, P y Na.

²²⁶ Rene Van Grieken, A. M. *Handbook of X-Ray Spectrometry*, 2 ed.; **2001**

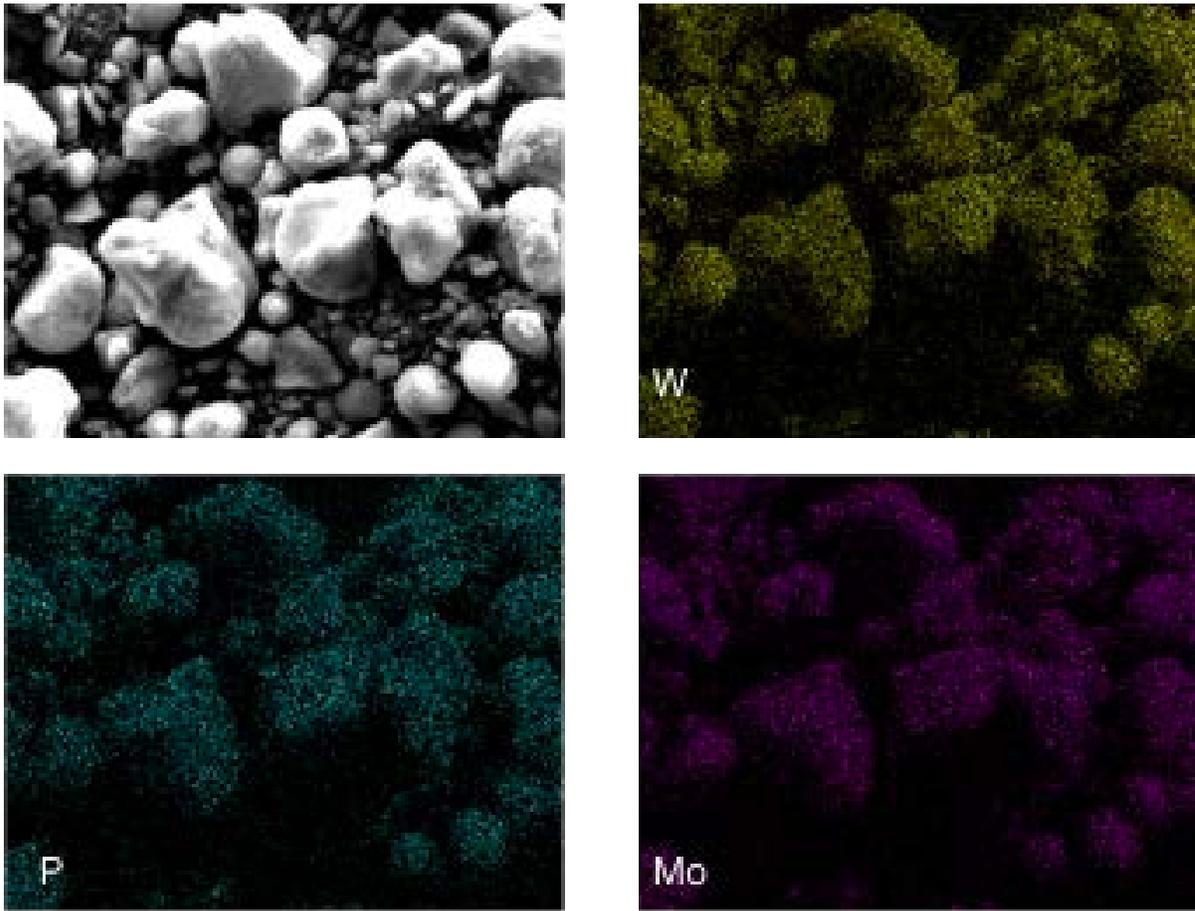


Figura 65. Micrografías MEB de PMo/C, mapeo de W, P y Mo.

Los catalizadores P₂Si y PMoSi, que se obtuvieron a partir de la inclusión de los ácidos de Preyssler en la matriz Si muestran apariencias similares en cuanto a morfología, es decir, grandes fragmentos prismáticos, afilados y rugosos con lados aparentes entre 50 μ m y 100 μ m (Figura 66). Sin embargo, existe una importante diferencia en la homogeneidad de P₂Si y PMoSi. Estos dos últimos, muestran una mayor aparición de fragmentos pequeños, e incluso láminas, dando la apariencia de tratarse de estructuras más frágiles. Esto es coherente con los resultados obtenidos mediante la fisisorción de nitrógeno, en la que se demuestra que los microporos del sistema están ensanchados por la aglomeración de heteropoliácido.

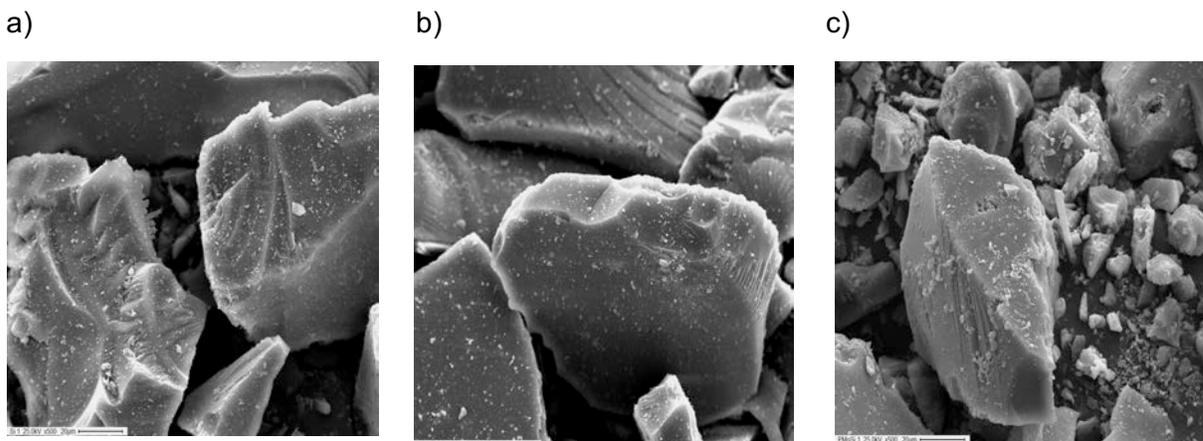


Figura 66. Micrograffías MEB de a) Si, b) PSi y PMoSi.

El microanálisis mediante EDS, para los derivados encapsulados en sílica, muestran la presencia de los elementos P y Mo, que confirman la inclusión de los heteropoliácidos en la estructura del sólido (Figura 67). Es importante observar cómo, las señales de otros elementos como Na y W no aparecen. Este detalle puede ser causado por un menor conteo de los rayos X dispersados por los elementos en cuestión, que no permitió la realización del mapeo elemental. Esto puede ser explicado por la alta dispersión en que los elementos se encuentran en el material, debido a la baja proporción de P y PMo en los correspondientes composites, y al mismo tiempo, las radiaciones tan débiles provenientes de estos elementos pueden ser ocultadas por el conteo de Si proveniente de la radiación de fondo del propio equipo²²⁷.

²²⁷ Goldstein, J. I.; Newbury, D. E.; Michael, J. R.; Ritchie, N. W. M.; Scott, J. H. J.; Joy, D. C. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis; Springer New York: New York, NY, **2018**.

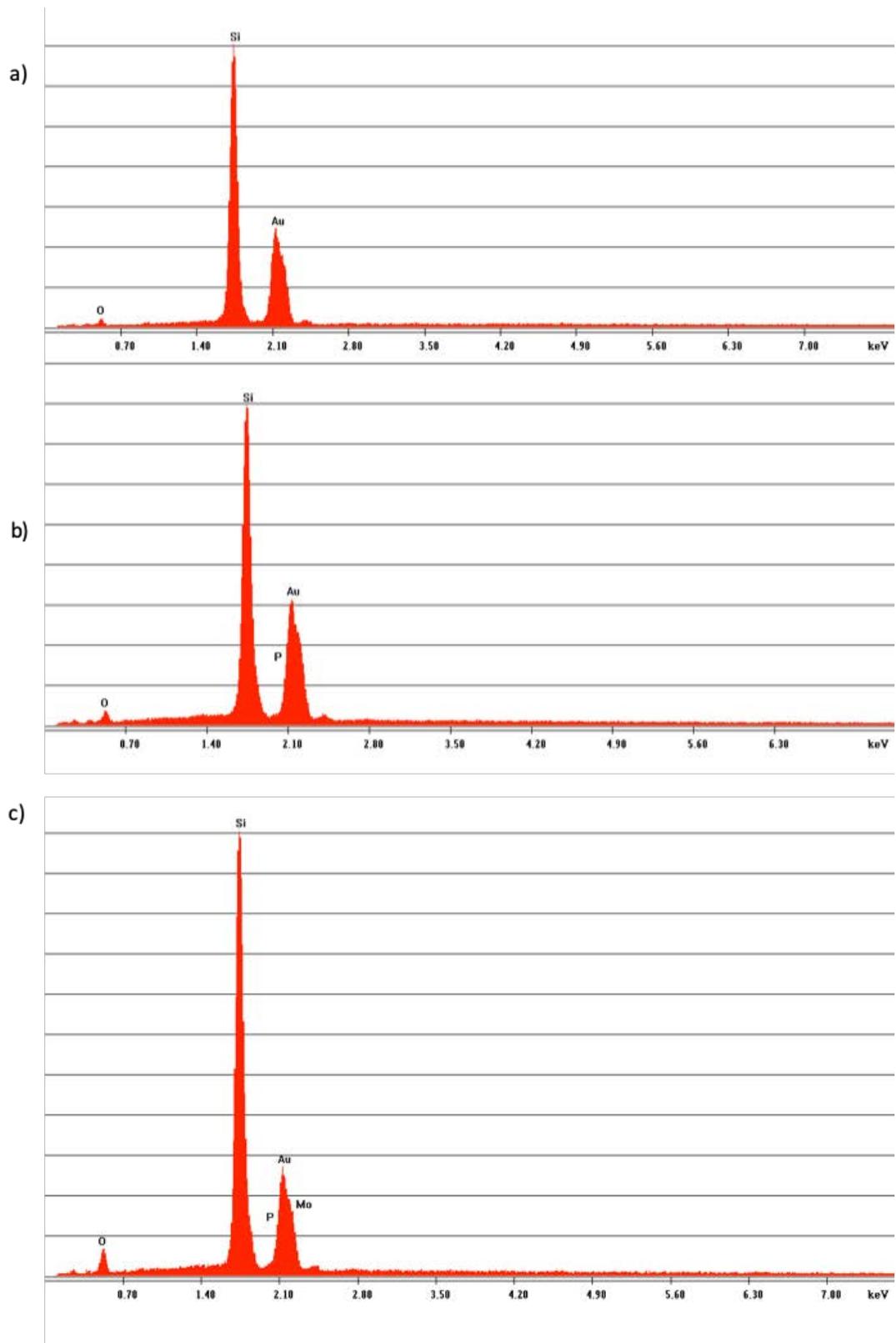


Figura 67. Espectros EDS para (a) Si, (b) PSi y (c) PMoSi.

3.1.4.6 Mediciones de acidez

3.1.4.6.1 Titulación potenciométrica con *n*-butilamina

Para determinar la acidez de catalizadores en disolventes no acuosos se utiliza el método de titulación potenciométrica, especialmente en el caso catalizadores coloreados, o de muy baja acidez, que no pueden evaluarse usando indicadores de Hammett. El sistema consiste en un sólido disperso en un disolvente no acuoso, que es titulado con una solución de una amina en el mismo disolvente no acuoso. El potencial de electrodo varía como una función del entorno en el cual está inmerso el electrodo.

El gráfico de la curva de titulación consiste en el potencial de electrodo medido, en función de los miliequivalentes de base agregados por gramo de sólido. Como criterio para interpretar los resultados obtenidos sobre acidez superficial por titulación potenciométrica con *n*-butilamina, se sugiere que el potencial inicial del electrodo (mV) indica la máxima fuerza ácida de los sitios superficiales, y el rango de miliequivalentes de base/g sólido, hasta que se alcanza una meseta, indica el número total de sitios ácidos que presenta el sólido titulado²²⁸.

Para confirmar la acidez de carácter Brönsted de los sólidos másicos P y PMo, soportados P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D (incluyendo las alúminas A, C y D) e incluidos en sílice PSi y PMoSi estos materiales se caracterizaron por titulación potenciométrica empleando *n*-butilamina como titulante.

La fuerza ácida de los sitios superficiales es asignada de acuerdo a los siguientes rangos de potenciales: sitio muy fuerte $E > 100\text{mV}$; fuerte $0 < E < 100\text{mV}$; débil $-100 < E < 0\text{mV}$, y muy débil $E < -100\text{mV}$ ²²⁹. Las curvas de titulación potenciométrica se muestran en la Figura 68.

El potencial de electrodo inicial (PEI), expresado en milivoltios (mV), relacionado con la máxima resistencia ácida de los sitios, se muestra en la Tabla 9. Puede observarse que PMo es levemente más ácido que P; sin embargo, cuando se soportan P y PMo sobre las alúminas (A,C, D), los derivados PMo/Al₂O₃ presentan mayor acidez que los del tipo P/Al₂O₃, pero todos los materiales soportados presentan mayor acidez que las alúminas (Figura 68).

Es evidente que la carga de protones disponibles, para aportar en una reacción, está relacionado con la presencia de los ácidos de Preyssler. Este comportamiento deriva de la movilidad de protones cuando los heteropoliácidos están soportados, lo cual depende en parte de la distribución de carga negativa de los oxígenos del heteropolianión y la interacción electrostática de los ácidos de Preyssler con los grupos -OH de la superficie del soporte, es

²²⁸ Pasquale, G. A. Síntesis Sustentable de Compuestos de Interés Agroquímico: Chalconas, Benzodiazepinas y 1,2,3,4-Tetrahidroisoquinoleinas, Universidad Nacional de La Plata, **2014**.

²²⁹ Cid, R.; Pecchi, G. Potentiometric Method for Determining the Number and Relative Strength of Acid Sites in Colored Catalysts. *Appl. Catal.* **1985**, 14 (103), 15–21.

decir, una menor interacción del PMo con la superficie de la alúmina causa una mayor resistencia ácida y posiblemente una estabilidad térmica más baja, según los resultados obtenidos por el análisis de TGA.

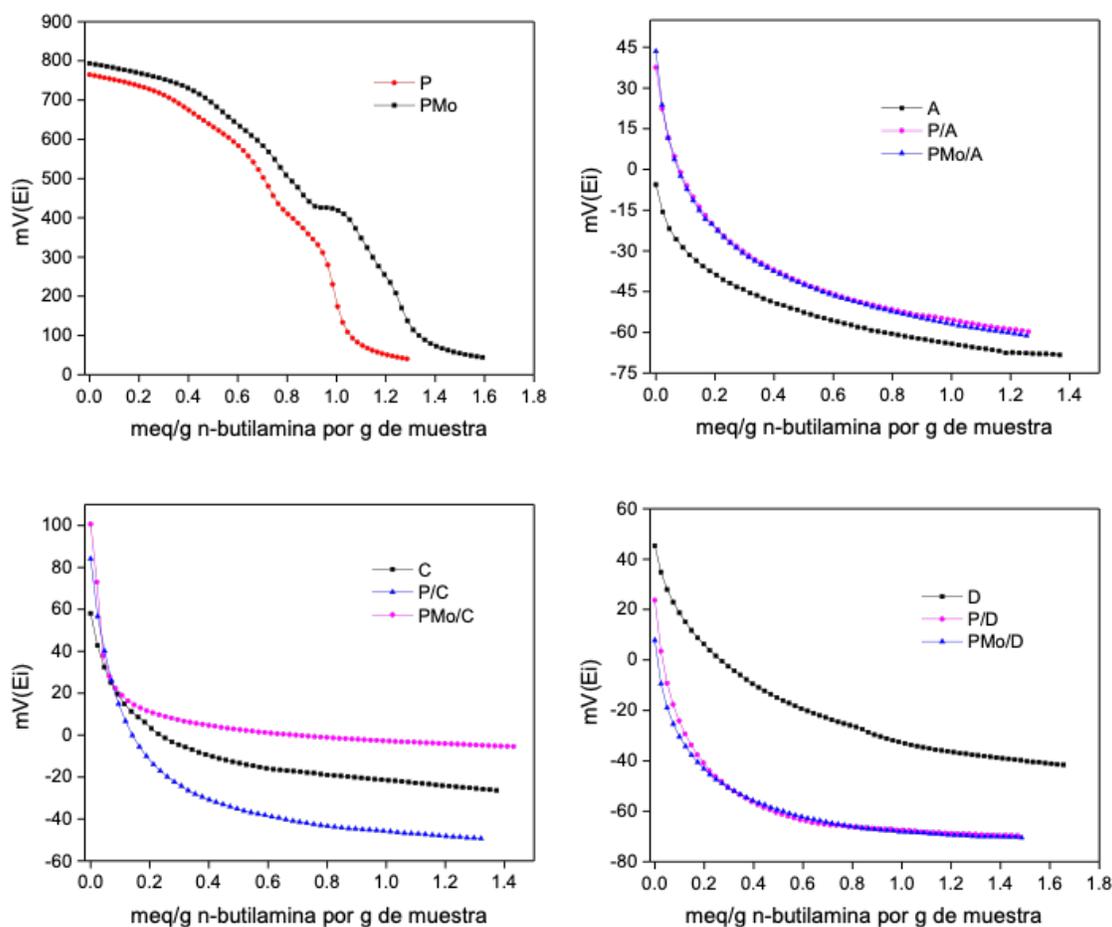


Figura 68. Curvas de titulación potenciométrica de los sólidos preparados por impregnación húmeda sobre alúmina.

En el caso de los catalizadores incluidos en la sílice P₂Si y PMoSi (Figura 69), se observa un comportamiento similar que para los catalizadores soportados. Los derivados que incluyen ácidos de Preyssler tienen una mayor carga ácida que la sílice pura. Siendo el derivado de PMo el de mayor fuerza ácida.

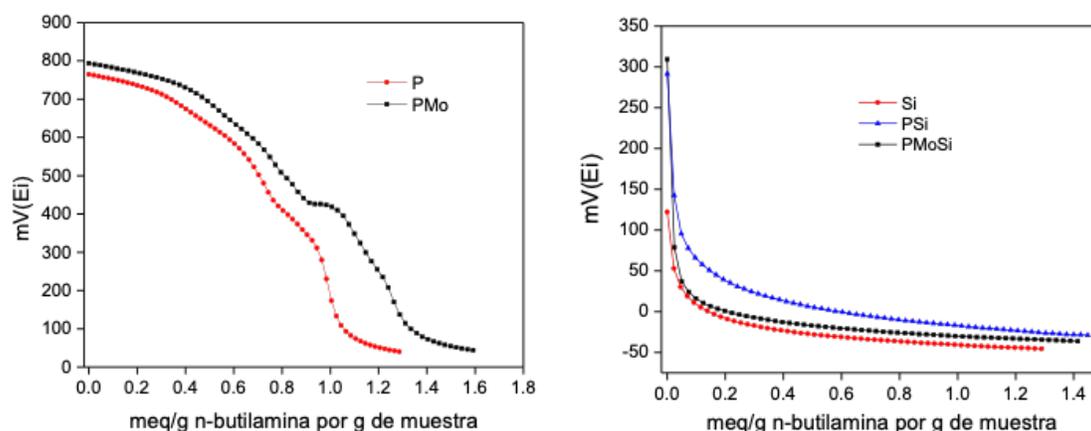


Figura 69. Curvas de titulación potenciométrica de los sólidos preparados por inclusión de P y PMo en sílica.

3.1.4.6.2 Determinación de sitios ácidos mediante FT-IR con absorción de piridina como molécula sonda (FTIR-Py)

La naturaleza de sitios ácidos Brönsted y Lewis, de los diferentes sólidos estudiados, puede identificarse estudiando los cambios en las vibraciones del anillo de la piridina, en la región comprendida entre 1700 cm^{-1} y 1400 cm^{-1} . Es así, que la naturaleza de los sitios ácidos, de los catalizadores Preyssler máxicos y Preyssler soportados en las alúminas (Al_2O_3), se determinó mediante espectroscopía IR utilizando piridina como molécula sonda.

Los espectros IR de la adsorción de piridina se muestran en la Figura 70 (se presenta un espectro usando los resultados obtenidos para P/D, dado que el comportamiento de todos los derivados soportados fue similar). Los ácidos de Preyssler P y PMo (Figura 70) presentaron diferentes bandas de adsorción, asociadas a sitios ácidos de diferente naturaleza. Así, la banda alrededor de 1487 cm^{-1} fue relacionada con la presencia de sitios ácidos de carácter Brönsted-Lewis²¹⁹, las dos señales características de los heteropoliácidos que se observan alrededor de 1539 cm^{-1} y 1635 cm^{-1} fueron atribuidas a sitios ácidos Brönsted (B)¹⁸⁰. Además, los heteropoliácidos también presentaron una señal de baja intensidad en 1609 cm^{-1} atribuida a sitios ácidos Lewis (L).

Para el caso de las alúminas se presentan cuatro bandas alrededor de 1592 cm^{-1} , 1554 cm^{-1} , 1487 cm^{-1} y 1443 cm^{-1} (Figura 70). La primera banda (1592 cm^{-1}) corresponde a piridina débilmente adsorbida (piridina fisisorbida (F-Py)), una segunda señal (1554 cm^{-1}) de baja

intensidad que corresponde a sitios ácidos tipo B^{230} , la tercera (1487 cm^{-1}) atribuida a sitios ácidos tipo Brönsted-Lewis (B-L) y la cuarta señal (1443 cm^{-1}) está asociada a sitios ácidos L. Sin embargo, al comparar los espectros de los heteropoliácidos soportados con el espectro de la Al_2O_3 , no se observan cambios significativos en la acidez del soporte con la presencia de los ácidos de Preyssler.

Este comportamiento, puede estar asociado, posiblemente, a la baja concentración superficial de los ácidos de Preyssler soportados en cada una de las Al_2O_3 , que en todos los casos corresponde al 10%, la cual no es suficiente para modificar la acidez de los soportes.

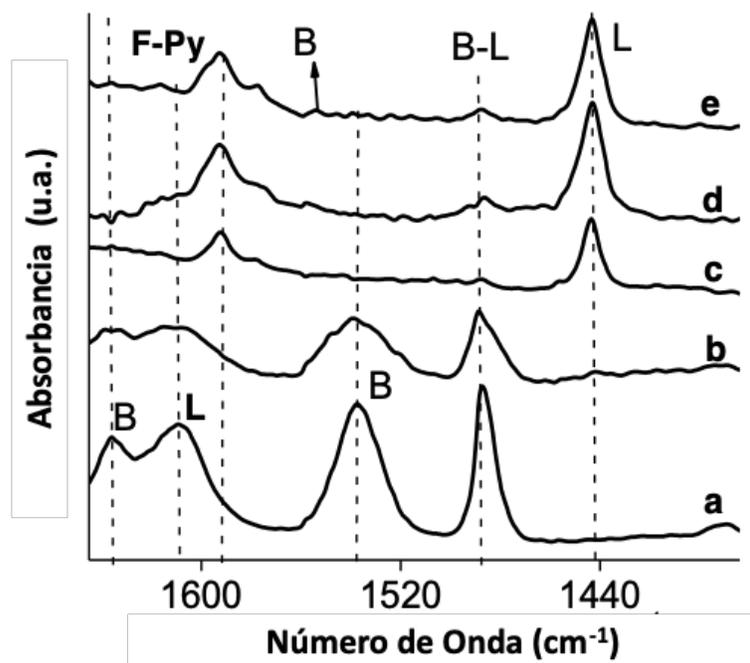


Figura 70. Espectros FTIR de adsorción de piridina seguida por IR para los catalizadores soportados Preyssler a $100^{\circ}C$. a) P, b) PMo, c) P/D, d) PMo/D y e) D.

En el caso de los catalizadores P Si y P $MoSi$, no se observan señales de adsorción correspondientes a presencia de sitios L (Figura 71 c y d). Y se comparten las señales propias de los heteropoliácidos a 1539 y 1635 cm^{-1} que son propias de sitios puramente B. En el caso

²³⁰ Basila, M. R.; Kantner, T. R.; Rhee, K. H. The Nature of the Acidic Sites on a Silica-Alumina. Characterization by Infrared Spectroscopic Studies of Trimethylamine and Pyridine Chemisorption. *J. Phys. Chem.* **2007**, 68 (11), 3197–3207.

del xerogel (Si) solo se observa una pequeña adsorción en 1440 cm^{-1} , que se relaciona con centros del tipo L.

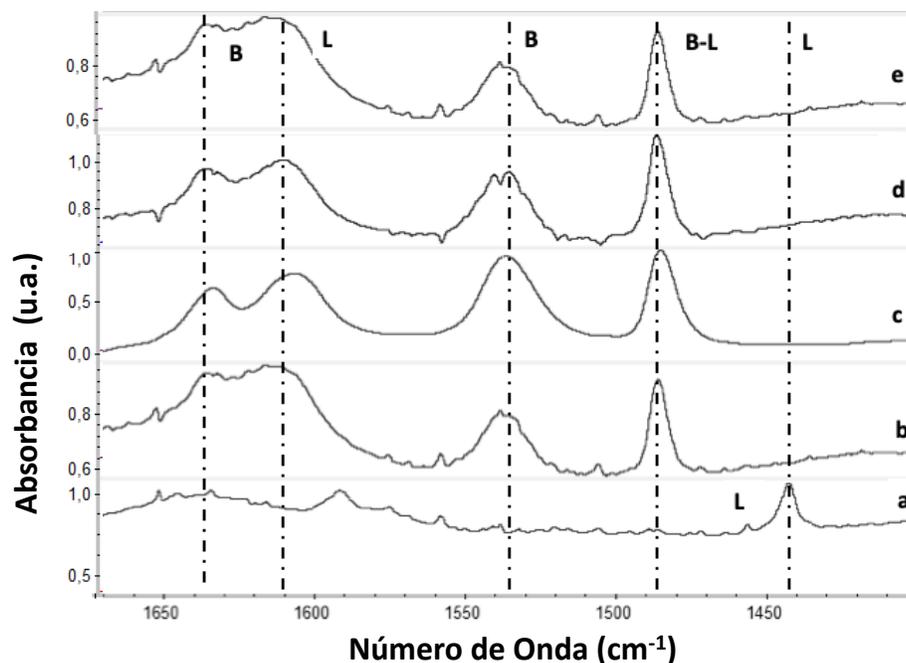


Figura 71. Espectros FTIR de adsorción de piridina seguida por IR para los catalizadores incluidos a 100°C . a) Si, b) PMoSi, c) PSi, d) PMo y e) P.

En la Tabla 11 se muestra la integración de las bandas de los distintos sitios ácidos en cada uno de los catalizadores. En el apéndice, se muestra el procedimiento realizado para determinar los porcentajes para cada uno de los sitios. Los resultados indican que para los heteropoliácidos soportados sobre alúminas, no se observa predominancia de sitios ácidos de carácter Brønsted (B), siendo los porcentajes de sitios del tipo Lewis (L) superiores al 70%. Esto puede ser explicado, como se mencionó anteriormente, por la baja cantidad de los ácidos de Preyssler depositada sobre los soportes mediante impregnación húmeda.

Se debe tomar en cuenta, además, la neutralización de los protones más fuertes del heteropoliácido puro con los sitios básicos que presentan los soportes de alúmina²¹⁹. Estos resultados son coherentes con el potencial inicial del electrodo (PIE), obtenido mediante titulación potenciométrica, que indican sitios ácidos “fuertes” y no “muy fuertes” como los que pueden ser detectados en los heteropoliácidos tipo Preyssler (P y PMo) o los materiales incluidos en sílica. En contraste, para los catalizadores obtenidos mediante sol-gel, puede observarse como predominan los sitios de tipo Brønsted.

Tabla 11. Integración de las bandas mostradas en los FTIR-Py por los materiales obtenidos y el potencial de electrodo inicial determinado por titulación potenciométrica.

Catalizador	B (%)	L(%)	L-B (%)	PIE (mV)
P	52	22	26	764,6
PMo	52	22	26	793,4
A	0	80	20	-5,6
C	0	88	12	58
D	0	92	8	-0.4
P/A	7	84	9,0	37,5
P/C	9	86	5	84,1
P/D	7	82	11	23,7
PMo/A	10	72	8	43,5
PMo/C	9	80	11	100,6
PMo/D	3	85	12	28,8
Si	10	1	89	122,1
PSi	31	0	69	291,3
PMoSi	34	0	66	309,2

B: Sitios ácidos Brönsted, L: Sitios ácidos Lewis, L-B: Sitios ácidos Brönsted-Lewis, PIE: Potencial de electrodo inicial.

3.2 Pruebas catalíticas y síntesis orgánica de bajo impacto ambiental

3.2.1 Pirroles

El objetivo general de este apartado fue la preparación de compuestos correspondientes a la familia de pirroles, utilizando la metodología de Paal-Knorr, a través de un procedimiento de bajo impacto ambiental. En particular se planteó como objetivo la preparación de 2,5-dimetilpirroles, que pueden obtenerse por reacción de aminas sustituidas y 2,5-hexanodiona (Figura 72).

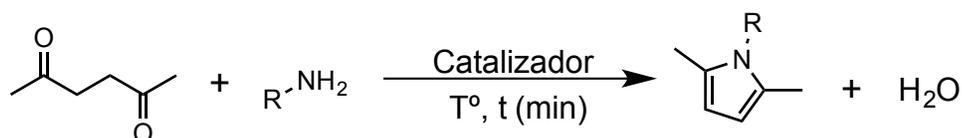


Figura 72. Reacción de preparación de 2,5-dimetilpirroles.

Se plantearon como objetivos específicos, la búsqueda de un procedimiento de bajo impacto ambiental, tanto por el uso de catalizadores sólidos reciclables, como la conducción de la reacción en ausencia de disolvente. Para ello, se emplearon heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler másicos $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$ (P) y $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$ (PMo), en reemplazo de catalizadores tradicionales como por ejemplo: ácido sulfúrico, clorhídrico y acético. La preparación y caracterización de estos materiales ya fue informada y discutida en apartados previos. Como se ha indicado, estos heteropoliácidos ofrecen muchas ventajas propias de los catalizadores heterogéneos: propiedades superácidas, elevada actividad, son fáciles de manejar, no plantean problemas de corrosión y se separan sin esfuerzo de la mezcla de reacción, lo que ayuda considerablemente a su reutilización.

Para comenzar la evaluación de estos catalizadores se realizaron una serie de experiencias (Cap. 2, apartado 2.7, experiencias 1 a 54), empleando $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$ (P) másico y se estudiaron distintas variables de reacción: temperatura, tiempo, relación molar de sustratos, cantidad de catalizador y reutilización del mismo.

Posteriormente, de manera análoga se llevó a cabo una serie de experiencias empleando los soportes y los catalizadores a base de ácidos de Preyssler soportados sobre alúmina (denominados A,C, D, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C, PMo/D), Experiencias 55 a 64.

Las condiciones óptimas de reacción fueron empleadas en la preparación de un total de quince 2,5-dimetilpirroles con diversa sustitución (Capítulo 2. Experiencias 65 a 86) sobre el átomo de N. De los cuales 6 no han sido reportados previamente.

En la mayoría de los casos ensayados, los 2,5-dimetilpirroles fueron obtenidos con buenos rendimientos, siendo los productos identificados por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, espectroscopía IR y espectrometría de masas.

En la Figura 73 se indica la estructura de los compuestos sintetizados a partir de aminas simples.

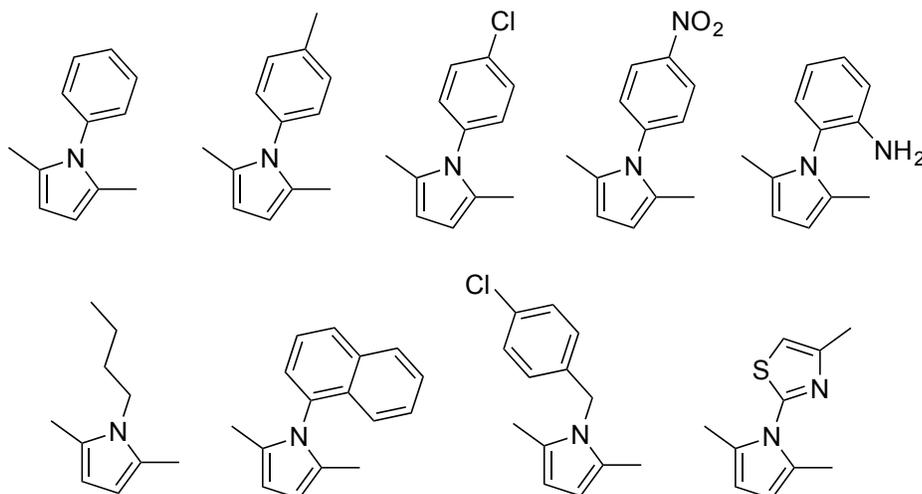


Figura 73. Estructura de los 2,5-dimetilpirroles obtenidos empleando ácidos de estructura Preyssler.

Posteriormente la reacción fue evaluada empleando aminobenzotiazoles como sustratos de partida en reemplazo de las aminas anteriormente mencionada, en presencia de 2,5-hexanodiona, de acuerdo al siguiente esquema de reacción:

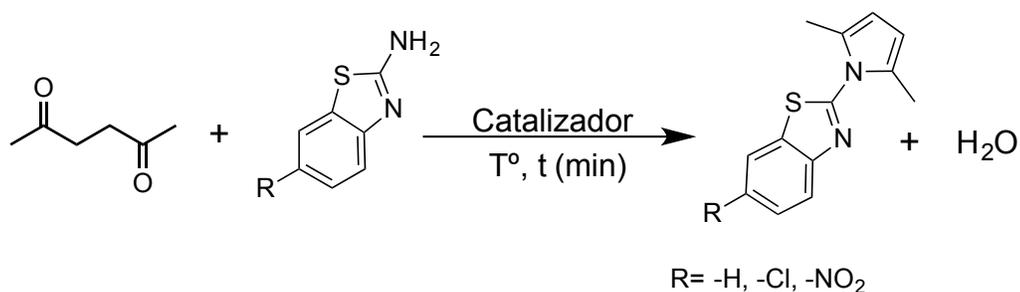


Figura 74. Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos aminobenzotiazoles.

Es de destacar que se lograron obtener tres pirroles sustituidos por el grupo funcional benzotiazol, los cuales no se encontraban descritos en la literatura. Los productos obtenidos se indican a continuación (Figura 75).

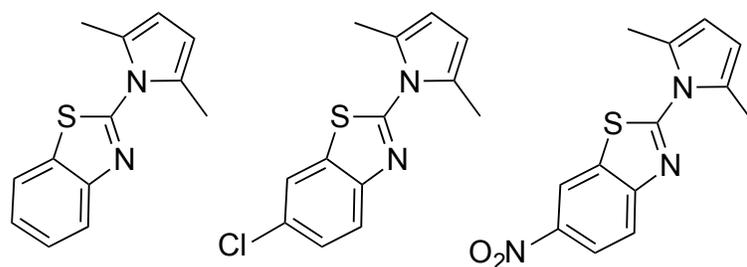


Figura 75. Estructura de los 2,5-dimetilpirroles derivados de aminobenzotiazoles.

Finalmente, se emplearon como sustratos de partida 2-amino-3-ciano-4H-cromenos (Capítulo 2. Experiencias 87 a 124) siguiendo el presente esquema de reacción:

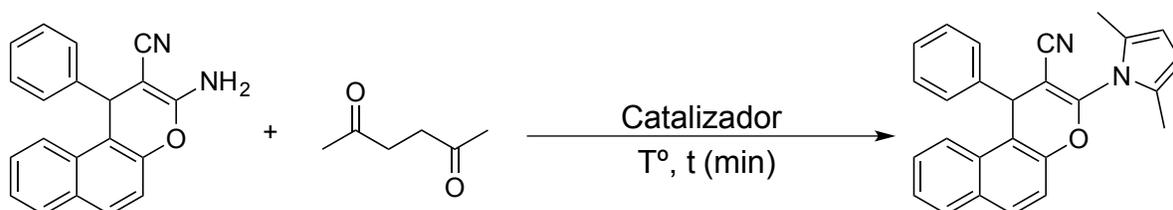


Figura 76. Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.

En dicho caso fue posible la detección de los productos de reacción por EM (Figura 77), sin embargo la relativa inestabilidad de los compuestos no permitió su aislamiento y purificación, lo que impidió realizar los espectros de RMN.

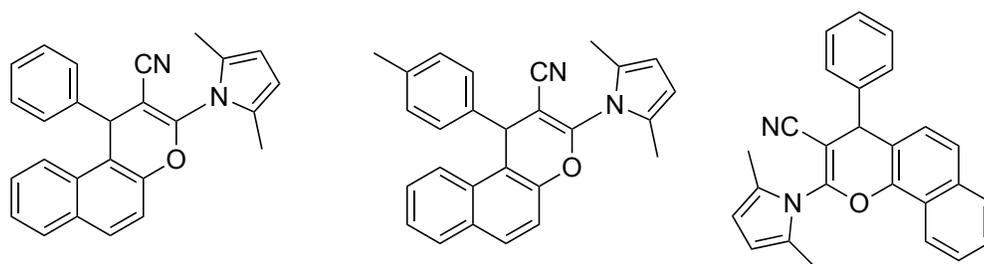


Figura 77. Estructura de los 2,5-dimetilpirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.

3.2.1.1 Preparación de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando P ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$)

3.2.1.1.1 Optimización de las condiciones de reacción

A continuación, se exponen los resultados de la optimización de la síntesis de Paal-Knorr, usando la reacción test entre 4-toluidina (1) y acetilacetona (2) para obtener 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol (3) (Figura 78).

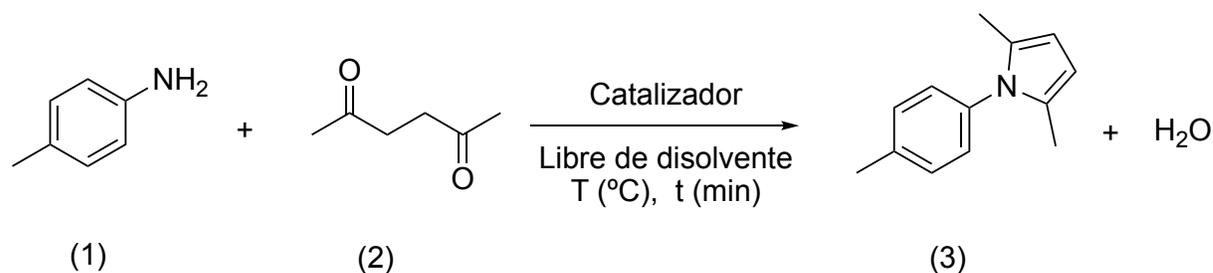


Figura 78. Reacción de Paal-Knorr usada como reacción de prueba para la obtención de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol (3).

3.2.1.1.1 Resultados del diseño experimental

Se siguió un diseño factorial simple 2^2 tomando como variables la cantidad de catalizador másico ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$, P) y la temperatura, tomando como respuesta del proceso el tiempo en el cual se produjo el 100% de conversión para la amina (1).

Tabla 12. Resultados del diseño experimental para la optimización de la reacción modelo de Paal-Knorr.

Entrada	Temperatura (°C)	Catalizador (mg)	X	S	CV
1	20	10	500,0	5,0	1,0
2	60	10	62,7	4,6	7,4
3	20	40	468,3	7,6	1,6
4	60	40	43,3	2,9	6,7
5	40	20	258,3	3,8	1,5
6	100	20	21,3	0,6	2,7
7	40	100	184,7	5,0	2,7
8	100	100	19,7	0,6	2,9
9	20	---	713,3	7,6	1,1
10	40	---	421,7	2,9	0,7
11	60	---	177,0	8,2	4,6
12	100	---	41,7	1,5	3,7

Datos empleados en el cálculo ANOVA de los efectos (los resultados expuestos corresponden a un promedio de tres pruebas): X, promedio de tiempo (min) requerido para conseguir conversión del 100% de la amina; S, desviación estándar; CV, coeficiente de variación.

Según los resultados obtenidos (Tabla 12), se observa que al incrementar la temperatura de reacción se reducen los tiempos para obtener una conversión del 100% (entradas 1 y 2). Además, la influencia de la cantidad de catalizador no es tan pronunciada (Tabla 12, entradas 2 y 4).

Esto puede confirmarse con el análisis de los efectos principales de las variables (Figura 79). La gráfica muestra en el caso de la variación de temperatura, una pronunciada pendiente, con un mínimo en 60°C el nivel máximo para la variable, con el que se consigue una disminución importante del tiempo de reacción (Figura 79. a). Por otra parte, con la variación de la cantidad de catalizador, el tiempo de reacción para que la conversión de la amina sea del 100%, se mantiene dentro de un margen pequeño (línea prácticamente horizontal) (Figura 79. b) lo que indica que con al incremento de la cantidad de catalizador, no hay sustanciales cambios en los tiempos de reacción.

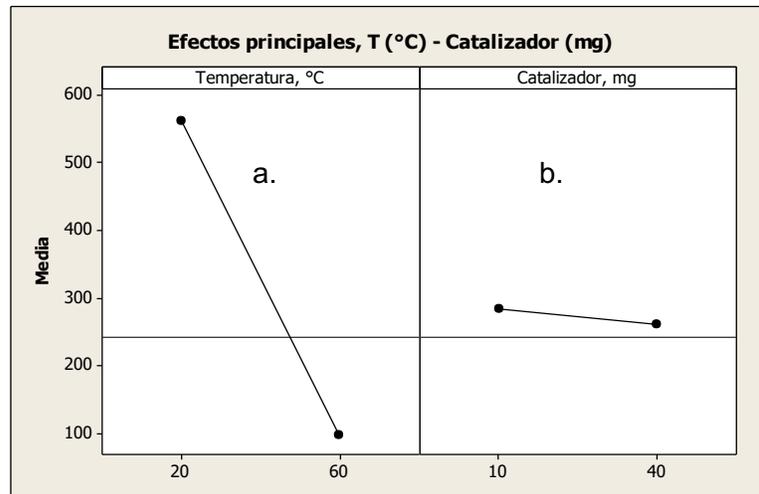


Figura 79. Efectos principales para temperatura y cantidad de catalizador en la reacción de 4-toluidina y 2,5-hexanodiona.

Al evaluar el efecto de interacción de las variables (Figura 80) se destaca que estas son independientes entre sí ya que no existe un corte entre ellas. Por otra parte, en cualquiera de los dos niveles de temperatura (Esquema 80. a), no existe un efecto pronunciado de la cantidad de catalizador en la variación del tiempo.

El comportamiento del sistema cambia cuando se grafica el tiempo en función de la temperatura, observándose un descenso cuando el sistema se encuentra a 60°C sin que la cantidad de catalizador influya (Esquema 80. b).

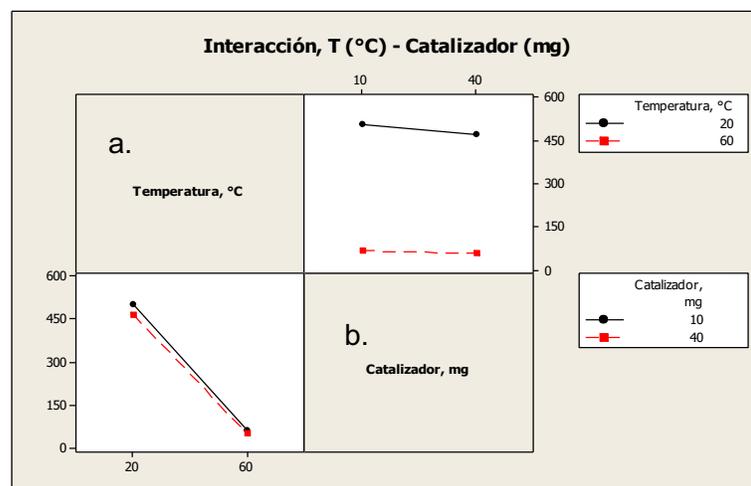


Figura 80. Efectos de Interacción de las variables temperatura y cantidad de catalizador en la reacción de 4-toluidina y 2,5-hexanodiona.

Cuando la experiencia se repitió con el punto medio (40°C y 20 mg) y el punto estrella (100°C y 100 mg) los resultados muestran la misma tendencia encontrada con las temperaturas de 20 y 60°C y con la cantidad de catalizador entre 10 y 40 mg (Tabla 12, entradas 5, 8).

Si bien la reacción ocurre sin la participación del catalizador, inclusive a 20°C, cuando se comparan reacciones a una misma temperatura, con catalizador, se observa como el tiempo para una conversión del 100% disminuye. La reacción a 60°C, sin catalizador se completa en 3 horas, sin embargo, el tiempo se reduce a 45 minutos si se usan 40 mg de catalizador (Tabla 5. Entradas 4 y 11).

3.2.1.1.2 Efecto de las variables de reacción sobre el rendimiento del pirrol

En la Tabla 13 se informan los rendimientos de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol puro obtenido luego del aislamiento de la reacción.

Tabla 13. Efecto de diferentes cantidades de catalizador (P) en los rendimientos del producto (%).

Entrada	Cantidad de Catalizador (mg)	Rendimiento (%) ^a
1	---	47
2	4	55
3	10	58
4	20	76
5	40	98
6	80	83

Condiciones de reacción: 4-toluidina (1 mmol); acetnilacetona (1 mmol); sin disolvente; 60°C; 45 min; agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por CG.

Inicialmente, en un experimento en ausencia de catalizador (blanco), se obtuvo un rendimiento de 47% (Tabla 13, entrada 1). Luego, se verificó el uso del heteropoliácido de estructura tipo Preyssler (P) másico en condiciones similares. Se obtuvieron excelentes rendimientos del producto (98%) (Tabla 13. Entrada 5). Un incremento de la cantidad de catalizador, hasta 80 mg, no mejora el rendimiento de la reacción (83%, Tabla 13, entrada 6) y se produce un mayor oscurecimiento de la mezcla.

Es de destacar, que en todas las reacciones mientras progresan, se observa oscurecimiento. El mismo se debe a la reacción del pirrol con el oxígeno del aire, proceso que

se acelera con el incremento de la temperatura, hasta llegar a la formación de productos de autocondensación²³¹.

La cantidad de catalizador también influye en el oscurecimiento de la mezcla de reacción, siendo notorio cuando se comparan las reacciones sin catalizador con las que lo contenían. La influencia del heteropoliácido, de estructura Preyssler, puede considerarse comparable a la que ocasiona el ácido clorhídrico en soluciones de pirrol, en los que la acidez provoca la trimerización del compuesto²³². El pH influye además en la ocurrencia de reacciones secundarias, principalmente en la formación de furanos que es importante en condiciones de $\text{pH} \leq 6$ ²³³.

La influencia de la temperatura en el rendimiento de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol se indica en la Tabla 14. Los resultados mostraron el mejor rendimiento a 60°C (98%, Tabla 14, entrada 3). Se detectó un rendimiento bajo cuando la prueba se realizó a temperatura ambiente (20°C) (10%, Tabla 14, entrada 1). Asimismo, al incrementar por sobre 60°C (a 80 y 100°C), los rendimientos fueron menores (85% y 77% respectivamente, Tabla 14, entradas 4 y 5). En estos casos, varios productos secundarios no identificados fueron detectados por CCD y CG. Nuevamente, se confirma, que si bien la temperatura hace que la reacción evolucione más rápidamente, las temperaturas elevadas no garantizan la selectividad hacia el pirrol.

Tabla 14. Efecto de la temperatura en los rendimientos del producto.

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^a
1	20	10
2	40	29
3	60	98
4	80	85 ^b
5	100	77 ^b

Condiciones de reacción: 4-toluidina (1 mmol); acetilacetona (1 mmol); 40 mg de P; sin disolvente; 45 min; agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por análisis CG. ^b En estos casos, por CG se detectaron varios productos secundarios no identificados.

En la Tabla 15 se muestran los resultados obtenidos para la reacción a diferentes tiempos. Se obtuvo un rendimiento bueno del pirrol a partir de los 30 minutos de calentamiento

²³¹ Anderson, L. R.; Liu, K.-C. Pyrrole and Pyrrole Derivatives. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; **2004**.

²³² Jones, R. A. *The Synthesis and The Physical and Chemical Aspects of The Pyrrole Ring*; **1990**; Vol. i.

²³³ Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Pyrroles. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (24), 6924–6931.

de la mezcla de reacción (72%, Tabla 15, entrada 1), alcanzando el rendimiento máximo a los 45 min (98%, Tabla 15, entrada 2), rendimiento que se mantiene sin una variación importante hasta los 60 min (96 %, Tabla 15, entrada 3).

No obstante, a los 120 minutos de calentamiento, el rendimiento de la reacción disminuyó hasta un 85% (Tabla 15, entrada 4) y se detectaron varios productos no identificados mediante CG, que deben estar relacionados con la reacción de autocondensación del pirrol

Tabla 15. Efecto del tiempo sobre los rendimientos del producto.

Entrada	tiempo (min)	Rendimiento (%) ^a
1	30	72
2	45	98
3	60	96
4	120	85 ^b

Condiciones de reacción: 4-toluidina (1 mmol); acetnilacetona (1 mmol); 40 mg de P; sin disolvente; 60°C; agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por análisis CG. ^b En estos casos, por CG se detectaron varios productos secundarios no identificados.

Para estudiar la capacidad de reutilización del catalizador P, se realizaron cinco pruebas consecutivas bajo las condiciones óptimas determinadas (60°C, en condiciones libres de disolvente, con 40 mg de P másico y una relación molar de reactivos 1:1 y 45 minutos de reacción). Para este propósito, el catalizador recuperado se lavó con tolueno (2 x 1 mL) y etanol (2 x 1 mL) y se secó al vacío a 20°C.

Los resultados enumerados en la Tabla 16 sugieren que no hay cambios apreciables en los rendimientos de reacción después de dos reutilizaciones (Tabla 16, entradas 1 y 2), observándose un descenso para las siguientes (Tabla 16, entradas 3, 4 y 5). Teniendo en cuenta el cambio de color y la apariencia del catalizador recuperado, se puede considerar que el envenenamiento de los catalizadores está causado por la adsorción de especies orgánicas y procesos redox que podrían afectar su acidez.

Tabla 16. Reutilización del catalizador.

Entrada	Ciclo catalítico	Rendimiento (%) ^a
1	1	98
2	2	95
3	3	85 ^b
4	4	80 ^b
5	5	77 ^b

Condiciones de reacción: 4-toluidina (1 mmol); acetilacetona (1 mmol); 40 mg de P; sin disolvente; 60°C; 45 min agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por análisis CG. ^b El color del catalizador cambia de verde a negro.

3.2.1.1.3 Preparación de 2,5-dimetilpirroles usando ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$, P) y ($H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$, PMo) y los derivados soportados sobre alúmina

Una vez que se optimizaron las condiciones para la reacción con el catalizador másico (P), se realizaron pruebas adicionales con diferentes catalizadores Preyssler (PMo) y soportados en alúminas comerciales con características básicas (A, C, D).

Tabla 17. Efecto de diferentes catalizadores sobre el rendimiento (%) de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol.

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%) ^a
1	Ninguno	47
2	P	98
3	PMo	94
4	A	58
5	C	64
6	D	46
7	P/A ^b	82
8	P/C ^b	88(87, 85, 86) ^c
9	P/D ^b	76
10	PMo/A ^b	68
11	PMo/C ^b	78
12	PMo/D ^b	68

$H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$ (P), $H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$, (P), CATAPAL® C-1 ALUMINA (A), CATALOX® SBa-90 ALUMINA (C), CATALOX® SBa-200 ALUMINA (D). Condiciones de reacción: 4-toluidina (1 mmol); acetilacetona (1 mmol); catalizador (4 mg de fase activa); sin disolvente; temperatura, 60°C; 45 min; agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por CG y UHPLC/MS-MS. ^b Catalizadores con 10% de fase activa. ^c segunda, tercera y cuarta reutilización.

La reacción modelo se probó con los materiales obtenidos (Tabla 17) bajo las condiciones óptimas halladas (60°C, en condiciones sin disolvente y una relación molar de reactivos 1:1 y 45 minutos de reacción). En las experiencias llevadas a cabo con los soportes

(A, C, D), se obtuvieron un rendimientos moderados del pirrol (cercano al 50%, entradas 1,4,5 y 6) en algún caso similar al alcanzado en el blanco (Tabla 17 entradas 1 y 6).

Posteriormente, se evaluó la actividad catalítica de los heteropoliácidos P y PMo soportados en las alúminas (P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C, PMo/D). En todos los casos la incorporación de la fase activa mejora los rendimientos de la reacción, en comparación a los soportes, (Tabla 17, entradas 7 al 12). Los mejores rendimientos se obtuvieron con el catalizador derivado del soporte C usando P como fase activa (Tabla 17, entrada 8).

Si bien los catalizadores soportados (Tabla 17, entradas 7 al 12) son sensiblemente menos activos que los máxicos (Tabla 17, entrada 2 y 3), el uso de los catalizadores soportados en alúmina presentan cuatro ventajas sustanciales:

- (1) Fácil recuperación del medio de reacción.
- (2) Menor cantidad de fase activa (que se relaciona directamente con el costo del catalizador). Los catalizadores soportados, solo incluyen 4 mg de P/PMo (fase activa) en comparación con los 40 mg de HPAs puros utilizados como catalizadores máxicos para obtener excelentes rendimientos.
- (3) Reutilización del catalizador. El catalizador recuperado se reutilizó cuatro veces sin una pérdida significativa en la actividad catalítica (Tabla 17, entrada 5) en comparación con la reutilización del catalizador máxico (Tabla 16).
- (4) Los catalizadores derivados de alúmina, presentan una menor acidez que las fases activas. Esto evita el oscurecimiento de las mezclas de reacción.

3.2.1.2 Síntesis de 2,5-dimetilpirroles a partir de aminas simples y benzotiazoles

A partir de los resultados del diseño experimental, fue posible realizar la síntesis de una serie de 2,5-dimetilpirroles con rendimientos desde aceptables hasta excelentes, utilizando una amplia variedad de aminas con P y P/C como catalizadores (Tabla 18). En la misma, se informan los rendimientos y diferentes parámetros de sustentabilidad (EA, IMP, E, TON, TOF).

Para los compuestos se establecieron propiedades físicas como el punto de fusión y la solubilidad. Las características estructurales se determinaron utilizando RMN de ^1H y ^{13}C . El tiempo de reacción y la temperatura óptima tuvieron variaciones que se relacionan con la nucleofilicidad de la amina y por ende con el grupo sustituyente. Siendo así, que, para las aminas aromáticas sustituidas en posición *para*-, el tiempo de reacción disminuye en el orden 4-toluidina < anilina < 4-cloroanilina < 4-nitroanilina.

Con el objeto de obtener pirroles de mayor complejidad estructural, se utilizaron amino tiazoles como sustrato de partida en reemplazo de las aminas anteriormente descritas. Se debe destacar la reacción realizada con tres tiazoles: 2-aminobenzotiazol, 2-amino-6-clorobenzotiazol y 2-amino-6-nitrobenzotiazol; que originaron tres 2,5-dimetilpirroles que no se encuentran descritos en la literatura (Tabla 18, entradas 19-24). Asumiendo que en el proceso la única reacción es la formación del pirrol, los rendimientos de la síntesis de los derivados de tiazoles (Tabla 18), con sustituyentes electrón donores alifáticos, fueron los que mostraron mayores rendimientos, mientras que para los tiazoles con grupos sustractores-atractores como el cloro y el nitro se presentaron rendimientos más bajos, esto se relaciona directamente con la variación del carácter nucleofílico del nitrógeno presente en los sustratos²³⁴.

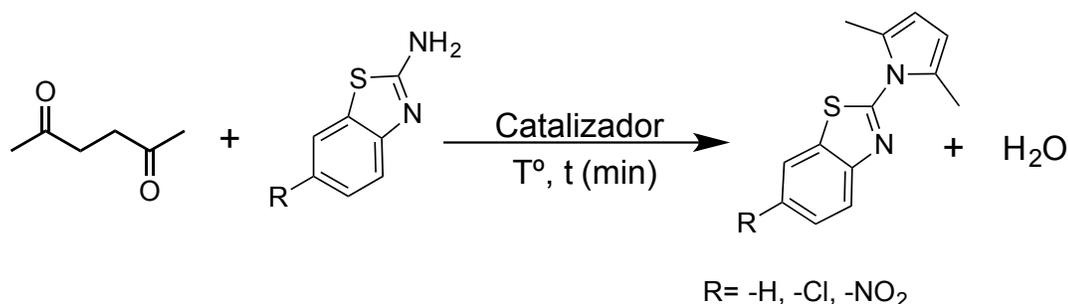
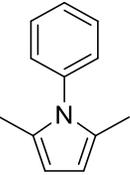
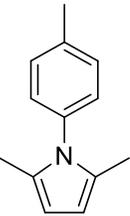
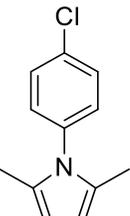
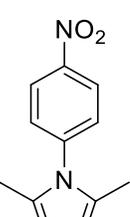
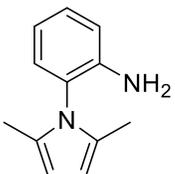
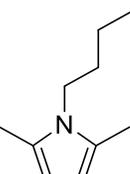


Figura 81. Reacción de Paal-Knorr usando como sustratos aminobenzotiazoles.

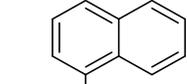
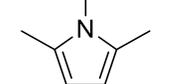
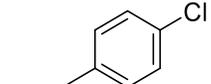
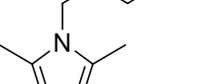
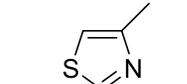
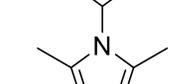
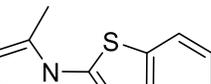
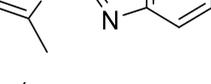
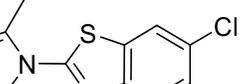
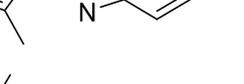
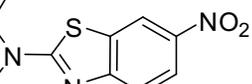
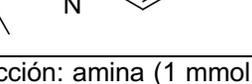
De acuerdo con el análisis de efectos, también se observa que es mayor la influencia de la temperatura en el tiempo para completar la reacción, por esto, para las aminas menos nucleofílicas como los aminobenzotiazoles y aminocromenos, la temperatura tuvo que incrementarse desde 60 hasta 100°C, lo que produjo buenos resultados en los rendimientos de los pirroles derivados de aminobenzotiazoles.

²³⁴ Asghar, B. H. Kinetic Study of Nucleophilic Reactivity of Heterocyclic Amines with 4,6-Dinitrobenzofuroxan in Acetonitrile. *Arab. J. Chem.* **2015**, 0–7.

Tabla 18. Síntesis de 2,5-dimetilpirroles usando P másico y catalizador soportado P/C a partir de aminas simples y benzotiazoles.

Entrada	Producto	t(h)	R (%) P P/C	EA (%)	E	IMP	TON	TOF
1		2	85	83	0,699	1,699	3,63	1,800
2		79	0,828		1,828	33,8	16,86	
3		0,7	98	84	0,440	1,440	4,53	9,060
4		88	0,660		1,660	39,3	78,60	
5		4	86	85	0,593	1,593	4,42	1,080
6		83	0,650		1,650	42,6	10,68	
7		18	73	86	0,852	1,852	3,94	0,240
8		70	0,931		1,931	37,8	2,100	
9		2	90	84	0,565	1,565	4,18	2,100
10		82	0,718		1,718	38,1	19,08	
11		3,5	92	81	0,634	1,634	3,47	1,020
12		81	0,856		1,856	30,6	8,760	

Continuación Tabla 18. Síntesis de 2,5-dimetilpirroles usando P másico y catalizador soportado P/C a partir de aminas simples y benzotiazoles.

Entrada	Producto	t(h)	R (%)	EA (%)	E	IMP	TON	TOF
			P	P/C				
13		3	85	86	0,581	1,581	4,70	1,560
14			75		0,792	1,792	41,4	13,80
15		1,5	98	86	0,374	1,374	5,38	3,600
16			87		0,547	1,547	47,7	31,80
17		3	84	84	0,662	1,662	4,03	1,320
18			76		0,837	1,837	36,5	12,18
19		3	98	86	0,361	1,361	5,59	1,860
20			90		0,481	1,481	51,3	17,10
21		3	78	88	0,653	1,653	5,12	1,680
22			69		0,869	1,869	45,3	15,12
23		3	50	88	1,557	2,552	3,41	1,140
24			53		1,412	2,412	36,2	12,06

Condiciones de reacción: amina (1 mmol); acetilacetona (1 mmol); catalizador P (40 mg) o P/C (100 mg 10% p/p); sin disolvente; 60°C; agitación constante. ^a El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de pureza se realizó por CG. ^b Rendimiento de reacción (R); Economía atómica (EA); Factor E (E), Intensidad de masa de producto (IMP); Número de conversión (TON); Frecuencia de conversión (TOF).

3.2.1.3 Síntesis de pirroles derivados de 2-Amino-3-ciano-4H-cromenos

Los catalizadores obtenidos, incluyendo los soportes, fueron estudiados en la síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos (Figura 82). En la Tabla 19 se muestran los mejores resultados. La reacción test del proceso se realizó usando el aminocromeno A (3-amino-1-fenil-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo) y 2,5-hexanodiona.

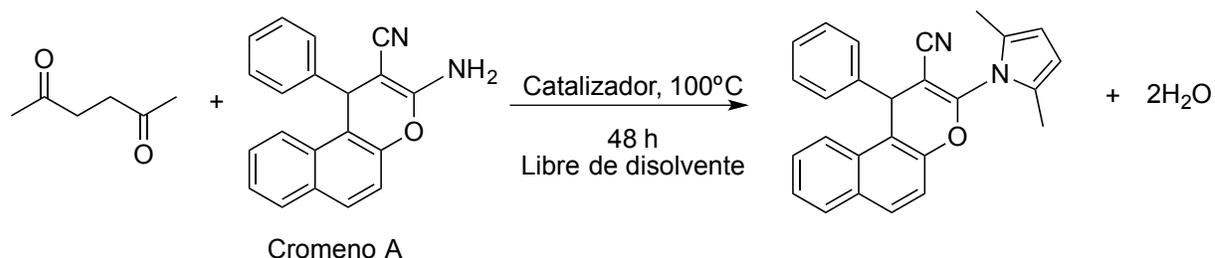
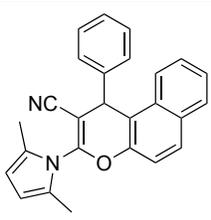
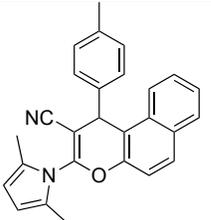
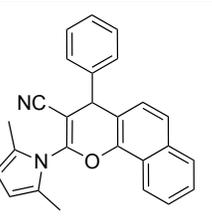


Figura 82. Síntesis de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.

Los mejores rendimientos se consiguieron usando los catalizadores P/C, PMo/C así como las formas puras P y PMo. De esta manera, se probaron otros dos cromenos como sustratos: 3-amino-1-(4-tolil)-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo (Aminocromeno B) y 2-amino-4-fenil-4H-benzo[*h*]cromeno-3-carbonitrilo (Aminocromeno C).

La inestabilidad de los compuestos generados, impidió que fueran aislados para su caracterización por RMN. No obstante, pudieron ser detectados y cuantificados usando UHPLC/MS-MS (Tabla 19).

Tabla 19. Rendimiento de pirroles derivados de 2-amino-3-ciano-4H-cromenos.

Catalizador	Rendimiento (%)		
			
P^a	20	24	23
PMo^a	19	20	21
P/C^b	16	---	---
PMo/C^b	15	---	---

Condiciones de reacción: aminocromeno (1 mmol); 2,5-hexanodiona (1 mmol); Cantidad de catalizador ^a 80 mg ^b 100 mg (10% p/p); sin disolvente; 100°C; agitación constante por 48 h. El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de rendimiento se realizó por UHPLC-MS/MS.

La principal diferencia de estos compuestos, con respecto a los derivados de aminas más sencillas, corresponde al tiempo necesario para poder completar la reacción. Las aminas sencillas requieren un tiempo de condensación que va desde 45 minutos para aminas aromáticas (Tabla 18, entradas 3 y 4) hasta 3,5 horas para la *n*-butilamina (amina alifática) y heterocíclicas (benzotiazoles) (Tabla 18, entradas 19-24).

En contraste, los aminocromenos requieren tiempos más prolongados (48 horas) y temperaturas de reacción más elevadas (100 °C). Es de destacar que en dichas condiciones no se evidencia descomposición de reactivos (selectividad 100%).

Los bajos rendimientos de la reacción se asocian con la baja nucleofilicidad del N presente en el grupo amino como consecuencia de una deslocalización electrónica por efecto de resonancia (Figura 83)

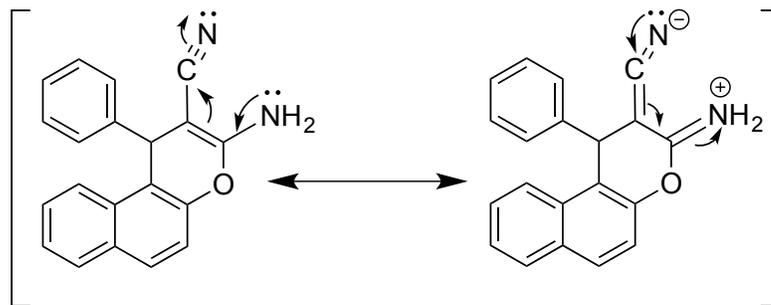


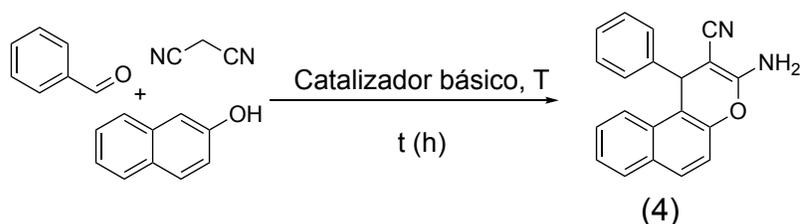
Figura 83. Estructuras de resonancia para el grupo amino en los aminocromenos.

3.2.1.3.1 Preparación de 2,5-Dimetilpirroles a partir de aminocromenos siguiendo una metodología en tándem

El diseño de materiales con propiedades multifuncionales es de gran utilidad en Química Orgánica ya que permite realizar procesos “one-pot” que requieran catalizadores con propiedades ácido/base/ o rédox. Los materiales descritos en la presente tesis podrían tener la capacidad de catalizar reacciones que requieran tanto sitios básicos como ácidos, dado que la alúmina (el soporte) presenta propiedades básicas y los HPAs ácidas.

La actuación como catalizadores bifuncionales de los nuevos materiales se probó llevando a cabo la síntesis del pirrol derivado del 3-amino-1-fenil-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo (4) (Figura 84, Etapa 1). La primera etapa del proceso es una reacción multicomponente que requiere de catálisis básica, la segunda etapa corresponde a la reacción de Paal-Knorr, estudiada previamente, que requiere condiciones ácidas (Figura 84, Etapa 2).

Etapa 1



Etapa 2

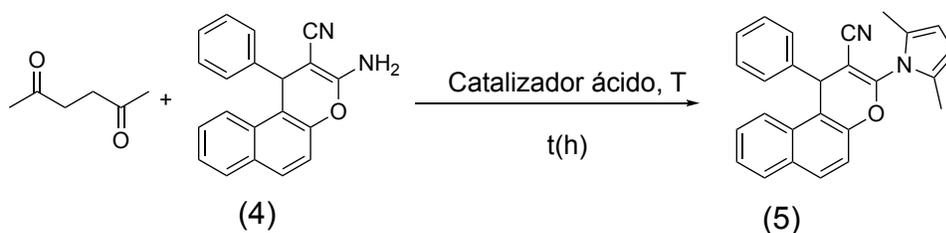


Figura 84. Síntesis multicomponente de cromeno-pirroles.

El proceso se desarrolla “one-pot” en dos etapas; en la primera etapa la reacción entre benzaldehído, malononitrilo y 2-naftol se lleva a cabo hasta desaparición del aldehído (seguida por CCD y GG-FID). Este proceso se lleva a cabo en 24 horas y se desarrolla en condiciones libres de disolvente a 100°C. Transcurrido este tiempo, luego de homogenizar la mezcla, se realiza la adición 2,5-hexanodiona en exceso, y el calentamiento se continúa hasta no observarse disminución del cromeno formado en la primera etapa (24 horas).

En la reacción tándem, no todos los materiales sintetizados actuaron apropiadamente en la primera etapa, correspondiente a la formación del aminocromeno A (4). En la Tabla 20, se muestran los resultados obtenidos para P y sus derivados soportados. El catalizador P fue muy poco activo (Tabla 20, entrada 2), dando lugar a un fuerte oscurecimiento de la mezcla de reacción, presumiblemente por la formación de productos secundarios. Este comportamiento se potencia con el incremento de la temperatura (de 100°C a 130°C) y de la cantidad de catalizador. En contraste, los soportes de alúmina son muy activos como catalizadores para la obtención del Cromeno A (4) (Tabla 20, Entradas 3 a 5). Los altos rendimientos eran de esperar para estos soportes, teniendo en cuenta la basicidad propia de estos óxidos de aluminio²³⁵.

En cuanto a los catalizadores soportados (Tabla 20, entradas 6 a 8), se observa el efecto de P, una disminución de los rendimientos del cromeno con respecto a lo que se puede obtener con los soportes (A: 95%; P/A: 40%) (Tabla 20, entradas 3 y 6). Una explicación para este

²³⁵ Maggi, R.; Ballini, R.; Sartori, G.; Sartorio, R. Basic Alumina Catalysed Synthesis of Substituted 2-Amino-2-Chromenes via Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (11), 2297–2299.

comportamiento puede ser la naturaleza de la interacción entre los soportes y los ácidos de Preyssler. Independientemente de que se trate de P o P_{Mo}, existe una reacción ácido-base sobre la superficie de las alúminas, que tiene como efecto la disminución de la basicidad en la superficie de los óxidos.

Tabla 20. Efecto de diferentes catalizadores sobre los rendimientos de los productos (%).

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)	
		Cromeno A (4)	Pirrolcromeno A (5) ^c
1	Ninguno	--	--
2	P ^a	10	20
3	A ^b	95	<5
4	C ^b	64	<5
5	D ^b	98	<5
6	P/A ^b	40	10
7	P/C ^b	63	16
8	P/D ^b	51	11

Condiciones de reacción:

Etapa 1 (Cromeno A): Benzaldehído (1 mmol); malononitrilo (1 mmol); 2-naftol (1 mmol). Cantidad de catalizador: ^a 80 mg ^b 100 mg (10% p/p); sin disolvente; 100°C; agitación constante por 24 h

Etapa 2 (Pirrolcromeno A): Cromeno A (1 mmol); 2,5-hexanodiona (1.5 mmol); Cantidad de catalizador: ^a 80 mg ^b 100 mg (10% p/p); sin disolvente; 100°C; agitación constante por 48 h ^c Lo rendimientos fueron calculados en base a la cantidad de aminocromeno A.

El producto se purificó por cromatografía líquida y el control de rendimiento se realizó por CG-FID en las dos etapas.

La segunda etapa de la reacción, se ensayó directamente con la mezcla de reacción tras la adición de acetnilacetona (Figura 84, etapa 2), corresponde a la formación del pirrolcromeno derivado del cromeno A (5). Los rendimientos del pirrolcromeno A (5) usando P (Tabla 20, entrada 1) son del 20%.

Cuando se utilizan los soportes como catalizadores para esta etapa, los rendimientos del pirrolcromeno A (5) no superan el 2% (Tabla 20, entradas 3 a 5), esto demuestra que el HPA es el que facilita el mecanismo de la reacción de Paal-Knorr, que conlleva a la formación del Pirrol. En cuanto a los catalizadores soportados, el que permitió obtener un mayor rendimiento fue P/C (16%) (Tabla 20, entrada 7).

3.2.1.4 Síntesis alternativa de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo

De los resultados obtenidos, se observó que este tipo de aminas son muy poco reactivas para la reacción de Paal-Knorr. La literatura muestra algunos ejemplos, en los que utilizando como disolvente agua, en la reacción de Paal-Knorr con aminas poco activas, los rendimientos mejoran notablemente, por tal razón se llevó a cabo una última experiencia empleando P másico disuelto en agua (10%). Sin embargo, en tales condiciones se obtuvo un ácido carboxílico como producto de la hidrólisis del nitrilo formado. El ácido carboxílico derivado del pirrolcromeno A (que en adelante denominaremos ácido carboxílico) fue identificado por ^1H y ^{13}C RMN (Figura 85).

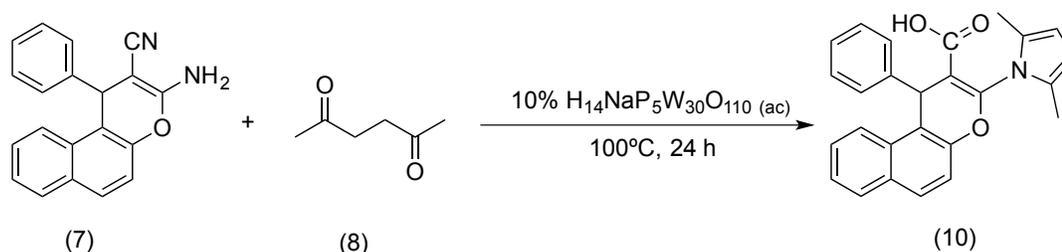


Figura 85. Producto de la síntesis alternativa de pirrol-cromenos.

El análisis espectroscópico del producto obtenido confirmó que el cambio de metodología, provocó la obtención de un pirrol en el que el grupo nitrilo fue hidrolizado hasta ácido carboxílico. Este hallazgo fue develado inicialmente por el análisis del FT-IR del pirrolcromeno aislado (10).

El aminocromeno A (7) muestra una banda de absorción en el IR muy intensa, correspondiente al estiramiento del grupo nitrilo a 2183 cm^{-1} , además de las vibraciones de estiramiento para el grupo amino a 3434 (y 3340 cm^{-1}) y su flexión a 1639 cm^{-1} . Así mismo aparecen las vibraciones de la estructura carbonada; siendo importantes los estiramientos del enlace $\text{C}=\text{C}$ a 1411 y 1590 cm^{-1} y los estiramientos $\text{C}-\text{O}$ a 1261 y 1027 cm^{-1} .

En cambio, en el espectro del ácido carboxílico (10), aunque conservan las señales de absorción de la estructura hidrocarbonada, es notoria la ausencia de la banda de absorción para nitrilo (2183 cm^{-1}) y la aparición de las bandas correspondientes al grupo carboxilo y a las flexiones del pirrol (Figura 86).

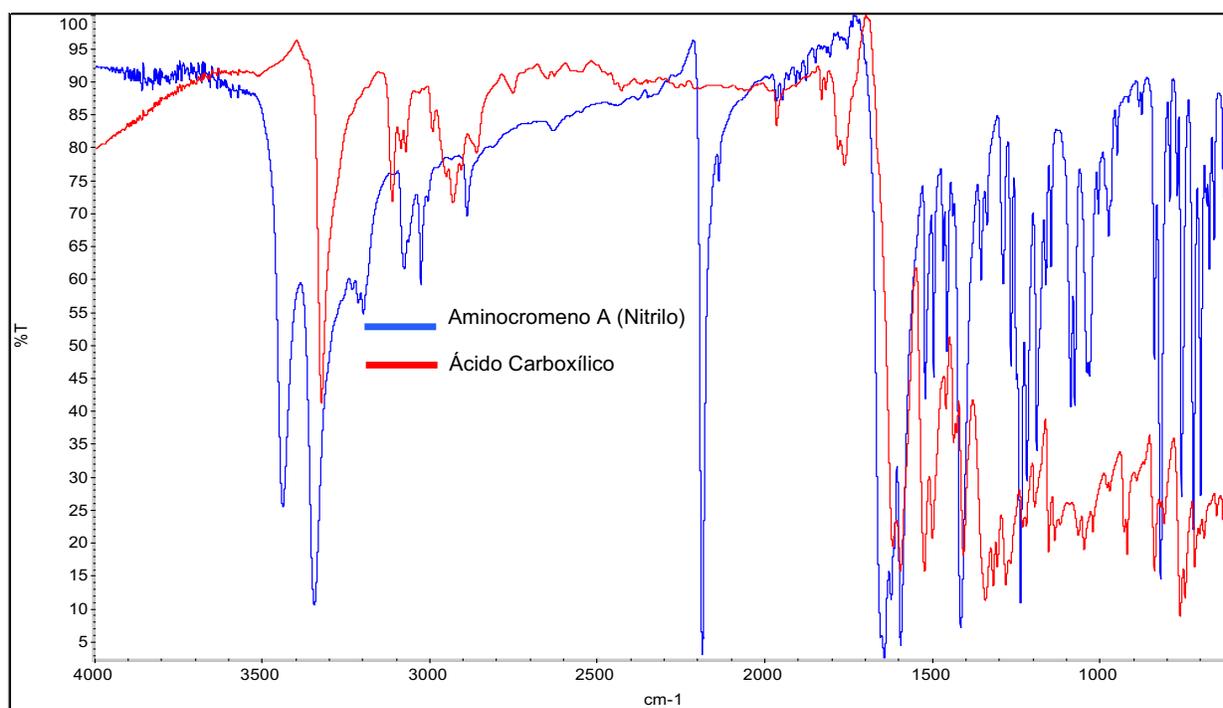


Figura 86. Comparación de espectros FT-IR en KBr entre el aminocromeno A (7) y el ácido carboxílico (10).

Las vibraciones que se mantienen para la estructura del ácido carboxílico (10) son las correspondientes a los enlaces C=C 1590 cm^{-1} y 1403 cm^{-1} indicando que no hay cambio en los anillos aromáticos, así como también, las absorciones para el enlace C-O del anillo pirano que se encuentran a 1277 y 1044 cm^{-1} , esto confirma que tampoco existe hidrólisis en el núcleo pirano. Se destaca la aparición de una señal a 1615 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento del enlace C=O en el grupo carboxilo, lo que se confirma con la absorción de 3319 cm^{-1} que es consistente con el estiramiento –O-H en un ácido carboxílico monomérico. Aparecen también señales que son consistentes con el anillo del núcleo de pirrol siendo las más importantes el estiramiento del anillo a 1520 , 1433 y 1403 cm^{-1} , y las deformaciones en el plano para los enlaces C-N a 1044 cm^{-1} y C-H en 1015 cm^{-1} . Además del estiramiento C-H en el anillo pirrol a 3107 y 3067 cm^{-1} y las flexiones asimétricas y simétricas de los grupos metilo en 2987 y 2926 cm^{-1} .

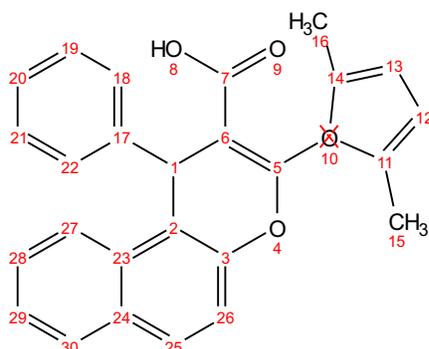
3.2.1.4.1 ^1H RMN y ^{13}C RMN en la elucidación estructural del ácido carboxílico (10)

Los resultados obtenidos por espectroscopía infrarroja, para el ácido carboxílico del pirrolcromeno, muestran detalles estructurales relevantes, y confirman el cambio con respecto al material de partida. Es posible observar una serie bien definida de señales en el espectro ^1H RMN que son coherentes con la estructura propuesta y que pueden confirmar la pureza del compuesto.

Las señales del espectro de protón pueden interpretarse de la siguiente manera: la señal a campo más bajo corresponde al protón del grupo carboxilo $-\text{OH}$ 11,04 ppm, las señales entre 7,00 y 8,91 ppm correspondientes a los anillos aromáticos apareciendo como multipletes. La señal a 5,98 ppm corresponde al desdoblamiento del hidrógeno del anillo pirano; el singulete a 5,89 ppm corresponde a los protones del anillo de pirrol. Por último, la señal más representativa corresponde a un singulete a campo alto en 2,01 ppm que corresponde a los hidrógenos de los grupos metilo.

En la Tabla 21, se expande la interpretación de los espectros, asignando la integración y desplazamiento de las señales para los átomos de hidrógeno, así como determinando los desplazamientos para cada uno de los átomos de carbono en la estructura.

Tabla 21. Señales de ^{13}C y ^1H RMN (DMSO- d_6) para el ácido carboxílico (10)



H	^1H RMN		C	^{13}C RMN	
	σ (ppm)	Integración		σ (ppm)	Integración
(OH)	11,04	1, s	C⁷	167,78	1
=C ²⁷ H	8,91	1, s	C⁵	149,68	1
=C ³⁰ H	8,37-8,35	1, m	C³	148,68	1
=C ²⁵ H	8,03-7,89	1, m	C¹⁷	141,95	1
=C ²⁹ H	7,55-7,47	1, m	C¹⁴-C¹¹	138,13	2
=C ²⁸ H	7,44-7,42	1, m	C²³	131,47	1
HC^{22,21,20,19,18}	7,30-7,22	5, m	C³⁰	130,80	1
=C ²⁶ H	7,15-7,13	1, d	C²⁴	130,18	1
-C ¹ H	5,99-5,98	1, d	C²² - C¹⁸	129,49	2
=C ^{12,13} H	5,89	2, s	C²⁵	129,09	1
-C ^{15,16} H	2,01	6, s	C²¹-C¹⁹	127,89	2
			C²⁸	127,68	1
			C²⁰	127,24	1
			C²⁹	125,68	1
			C²⁷	123,75	1
			C²	123,51	1
			C¹²	118,60	1
			C¹³	117,81	1
			C²⁶	114,77	1
			C⁶	105,04	1
			C¹	40,56	1
			C¹⁵-C¹⁶	11,28	2

* s, singulete; d, doblete; m, multiplete.

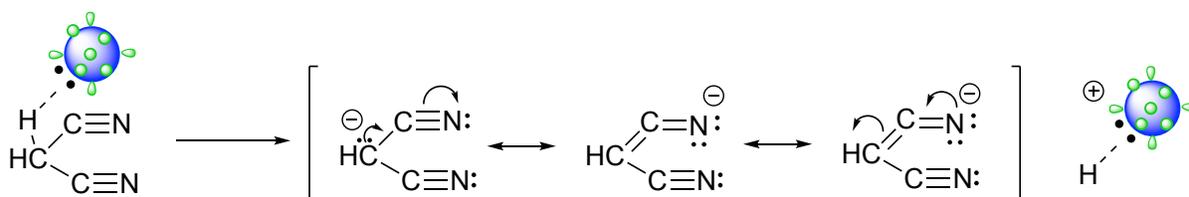
3.2.1.5 Racionalización de un probable mecanismo de reacción

En este apartado se describe brevemente la racionalización de un posible mecanismo. Se planteará para el proceso tandem, comenzando por la primer etapa de la reacción consistente en la síntesis del cromeno A utilizando el material bifuncional compuesto por P (o PMo) soportado sobre alúmina (Figura 87):

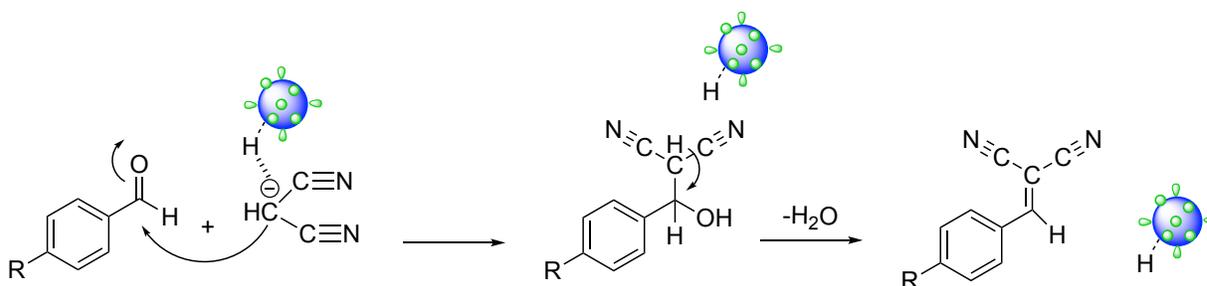


Figura 87. Esquema del catalizador, donde se resaltan la superficie, con presencia de heteropoliácido (verde) y el soporte (azul).

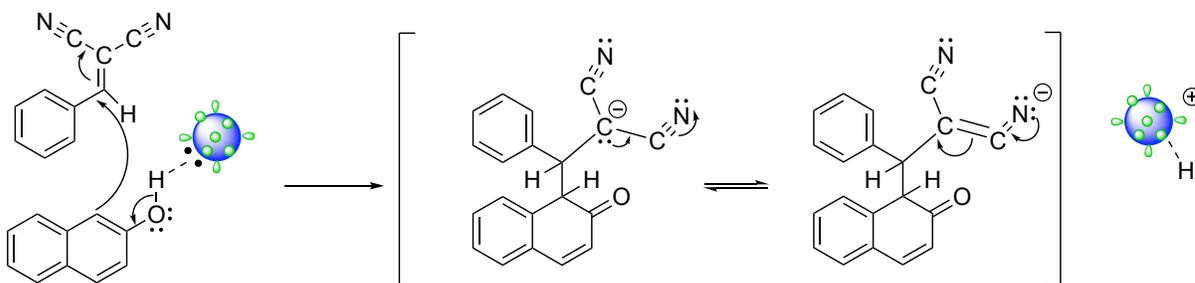
1. Activación del carbono α - del malonitrilo, mediante la sustracción de un protón por parte del catalizador bifuncional, en este punto, participa la parte básica del catalizador que corresponde a la alúmina.



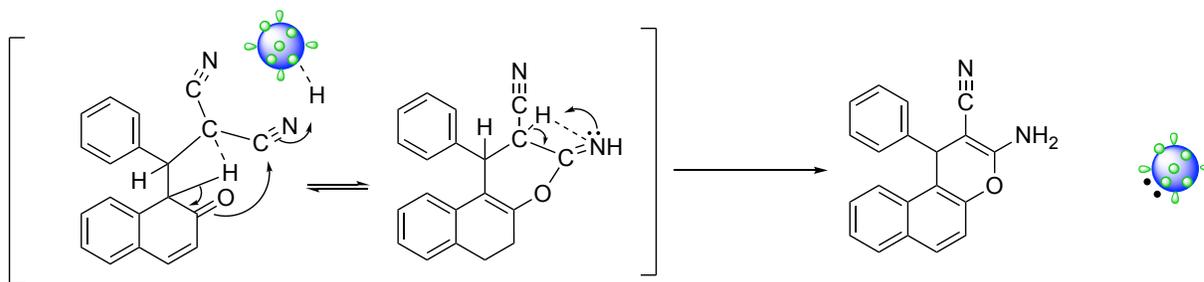
2. El malonitrilo activado, ataca nucleofílicamente el carbonilo del aldehído. El aldol resultante sufre la eliminación de una molécula de agua lo que generara una especie intermedia estable.



3. Ataque nucleofílico del α -naftol al producto de eliminación mediado por el catalizador.

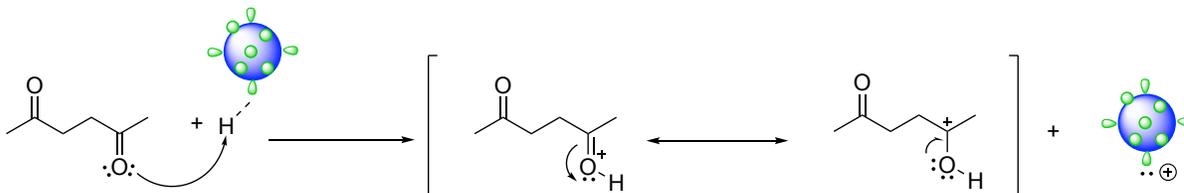


4. La regeneración del catalizador, promueve un ataque nucleofílico intramolecular del átomo de oxígeno del grupo carbonílico, que genera el anillo pirano de la estructura y da lugar a la reducción del grupo nitrilo a amino.

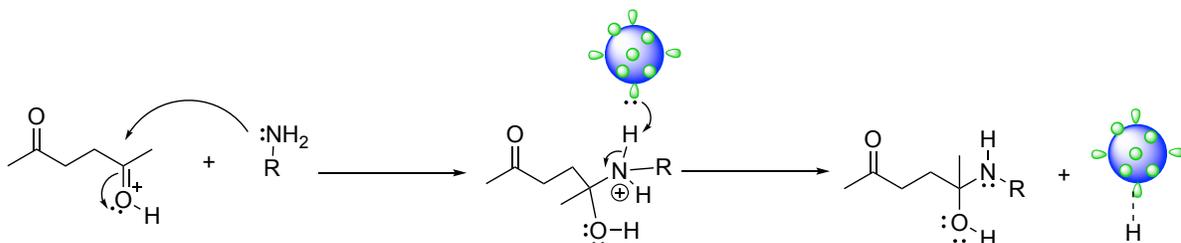


El siguiente paso de reacción es la obtención del pirrol-cromeno, a través de la reacción de Paal Knorr entre 2,5-hexanodiona y el cromeno obtenido, en este paso, se pueden establecer las siguientes etapas:

1. Activación del grupo carbonilo por el catalizador, mediante la protonación de uno de los átomos de oxígeno de la 2,5-hexanodiona. Este paso debe ser promovido por el heteropoliácido que se encuentra en la superficie del material.



2. El ataque nucleofílico del grupo amino del pirrol (o de cualquier amina) al átomo de carbono del carbonilo activado formando un aminoalcohol y regenerando el catalizador.



R= alquilo, arilo, cromeno.

En esta etapa del mecanismo se produce un α -aminoalcohol el cual puede ser detectado por reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNHP) confirmando la formación de dicho intermediario en el mecanismo (el mismo fue identificado por RMN ^1H y ^{13}C) (Figura 88).

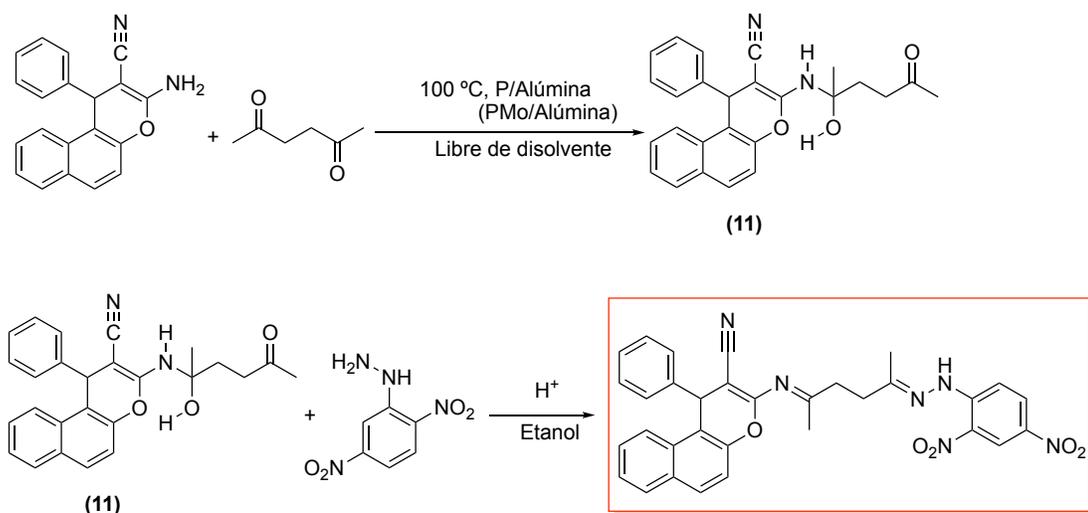
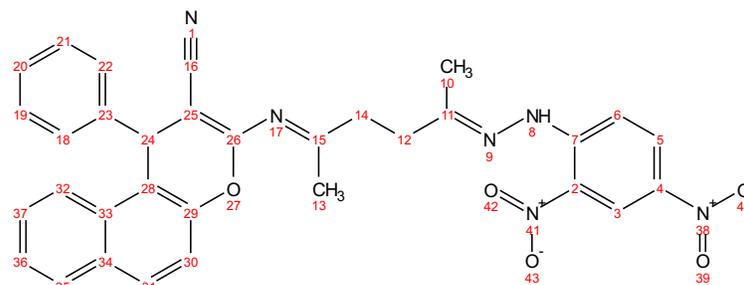


Figura 88. Derivatización del aminoalcohol (11) como hidrazona.

En la Tabla 22, se explica como se realizó la asignación de las señales de ^1H y ^{13}C RMN para elucidar la estructura de este intermediario. Este compuesto confirma que en el mecanismo de formación del núcleo pirrol implica el ataque nucleofílico del grupo amino del cromeno o cualquier amina al grupo carbonilo activado en la 2,5-hexanodiona.

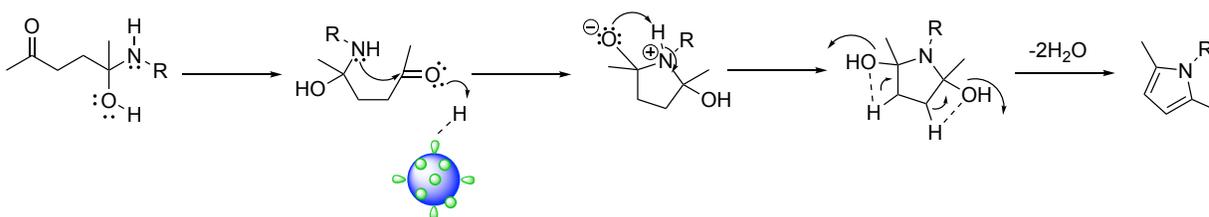
Tabla 22. Señales de ^{13}C y ^1H RMN (DMSO-d^6) para el Intermediario aislado mediante la reacción con 2,4-DNHP con el crudo de reacción para la obtención de (5).



H	^1H RMN		C	^{13}C RMN	
	σ (ppm)	Integración		σ (ppm)	Integración
$-\text{C}^3\text{H}$	8,92-8,91	1, d	C^{15}	160,16	1
$-\text{C}^5\text{H}$	8,38-8,35	1, dd	C^{26}	147,29	1
$=\text{C}^{32}\text{H}$	8,12-7,98	1, m	C^{11}	146,18	1
$=\text{C}^6\text{H}$	7,94-7,90	1, m	C^{29}	131,30	1
$=\text{C}^{35}\text{H}$	7,81-7,73	1, m	C^7	131,05	1
$=\text{C}^{31}\text{H}$	7,67-7,62	1, dd	C^{23}	130,63	1
$=\text{C}^{36}\text{H}$	7,54-7,49	1, m	C^4	130,25	1
$=\text{C}^{37}\text{H}$	7,36-7,31	1, m	C^{33}	129,97	1
$-\text{HC}^{18, 19, 20, 21, 22}$	7,30-7,25	5, m	C^2	129,69	1
$=\text{C}^{30}\text{H}$	7,21-7,10	1, m	C^5	129,18	1
$=\text{C}^{24}\text{H}$	7,00	1, s	$\text{C}^{18}-\text{C}^{22}$	128,94	2
$-\text{C}^{14}\text{H}_2$	2,81-2,80	2, t	C^{35}	128,66	1
$-\text{C}^{12}\text{H}_2$	2,62-2,61	2, t	C^{34}	128,29	1
$=\text{C}^{13}\text{H}_3$	2,10	3, s	C^{31}	128,27	1
$-\text{C}^{10}\text{H}_3$	2,01	3, s	$\text{C}^{21}-\text{C}^{19}$	127,55	2
			C^{37}	127,46	1
			C^{20}	127,25	1
			C^{36}	127,08	1
			C^{32}	125,41	1
			C^3	124,10	1
			C^{28}	120,96	1
			C^{30}	117,81	1
			C^{16}	117,27	1
			C^6	116,15	1
			C^{25}	58,35	1
			C^{24}	41,03	1
			C^{14}	39,53	1
			C^{12}	38,53	1
			C^{13}	24,06	1
			C^{10}	11,29	1

* s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; m, multiplete.

3. Ataque nucleofílico intramolecular del átomo de nitrógeno al grupo carbonilo con la correspondiente deshidratación de diol formado. Que termina con la formación del núcleo pirrol, la posibilidad de aislar el intermediario (11) usando 2,4-DNHP, permite inferir este último camino como el paso final en el mecanismo de formación del pirrol.



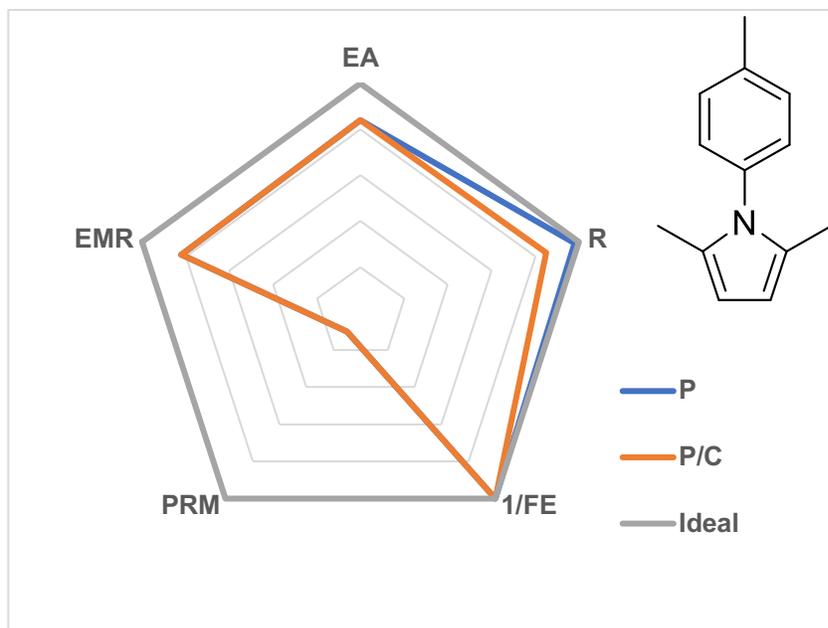
3.2.1.6 Análisis de la reacción usando Green Metrics

En esta sección, se muestra un ejemplo de un pentágono radial confeccionado para la síntesis de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando la metodología descrita por Andraos²³⁶. En este caso particular se usaron las variables: Rendimiento de reacción (R), Economía atómica (EA), Factor Estequiométrico (FE), Parámetro de recuperación de material (PRM) y Eficiencia másica de la reacción (EMR) (Figura 89).

Todas estas variables (Capítulo 1, apartado 1.2), están relacionadas con la eficiencia de la reacción en términos de la producción de residuos y la masa de producto puro obtenida. De esta manera, se puede establecer que tan sostenible o verde es el resultado del proceso de síntesis. En este caso, todas las variables, a excepción de PRM, se acercan a la idealidad. El PRM relaciona el uso de catalizador, solventes en la cristalización y purificación (Capítulo 1) por lo que es la variable que más difícilmente puede ser modificada.

Los restantes pentágonos, para la síntesis de los demás pirroles preparados, se muestran en el apéndice.

²³⁶ Andraos, J. Inclusion of Environmental Impact Parameters in Radial Pentagon Material Efficiency Metrics Analysis: Using Benign Indices as a Step towards a Complete Assessment of "Greenness" for Chemical Reactions and Synthesis Plans. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16 (9), 1482–1506.



* Rendimiento de reacción (R); Economía atómica (EA); Factor Estequiométrico (FE), Parámetro de recuperación de material (PRM); Eficiencia másica de la reacción (EMR).

Figura 89. Pentágono radial para la síntesis de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol usando P y P/C.

3.2.2 3,4-Dihidropirimidinonas (DHPMs)

3.2.2.1 Síntesis de 3,4-dihidropirimidinonas mediante la reacción de Biginelli

El objetivo general, de la presente sección, fue la preparación de compuestos correspondientes a la familia de dihidropirimidinonas y sus análogos estructurales, que contienen azufre, las dihidropirimidinonas mediante una alternativa sintética de bajo impacto ambiental. En particular, se planteó como objetivo la preparación de 3,4-dihidropirimidinonas, que como hemos mostrado en la introducción de la presente tesis, pueden obtenerse por un procedimiento descrito por Biginelli y que involucra la reacción multicomponente entre un aldehído (en nuestro caso particular furfurales sustituidos), compuestos 1,3-dicarbonílicos (β -cetoésteres) y urea (o tiourea) en presencia de un catalizador ácido (Figura 90).

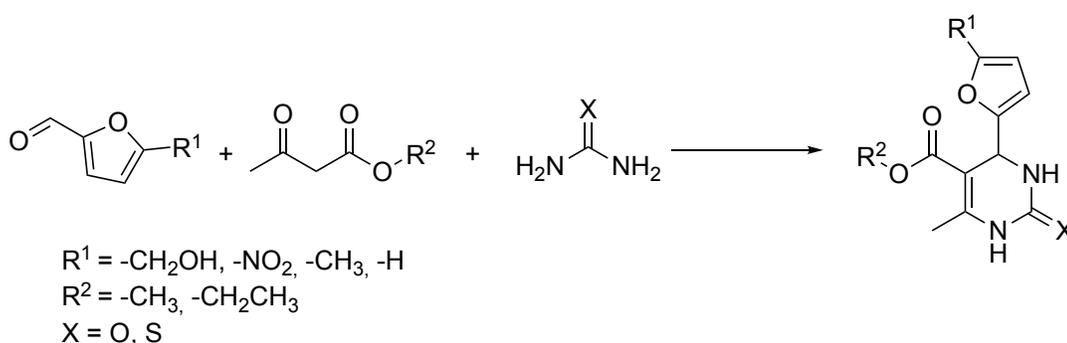


Figura 90. Reacción de preparación de 3,4-dihidropirimidinonas (tionas) empleando furfurales sustituidos.

Se planteó como objetivo específico, la búsqueda de un procedimiento ecocompatible, que incluya el uso de catalizadores sólidos reciclables, disolventes amigables con el medio ambiente o reacciones en ausencia de disolvente. Para ello se empleó un catalizador de estructura tipo Preyssler másico ($\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$, P y $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$, PMo), impregnados en alúmina, e incluido en una matriz de sílice obtenida por la técnica sol-gel ($\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$ (12.5%)@ SiO_2 , P_{Si} y $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$ (12.5%)@ SiO_2 , PMoSi) en reemplazo de ácidos minerales tradicionales. La preparación y caracterización de los mismos ya fue informada en una sección precedente (Capítulo 3. Sección 3.1)

Para la evaluación de los materiales se realizaron una serie de experiencias con el objetivo de determinar el mejor catalizador (Capítulo 2, experiencias 124 a 138). Luego, con el mejor de ellos (PMoSi) se estudiaron diferentes variables de reacción: efecto de disolvente, temperatura, tiempo, cantidad de catalizador, relación molar de reactivos, reusabilidad y calentamiento alternativo (radiación por microondas frente a calentamiento térmico).

Posteriormente, y de forma similar, se llevaron a cabo una serie de reacciones empleando el catalizador incluido en la matriz de sílice con 12.5% de fase activa.

Las condiciones óptimas de reacción fueron empleadas en la preparación de diez 3,4-dihidropirimidinonas (tionas), las cuales fueron obtenidas con buenos rendimientos, siendo posible la reutilización del catalizador en varios ciclos catalíticos. Los productos fueron caracterizados por espectroscopías de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. En la Figura 91, se indica la estructura de los compuestos sintetizados.

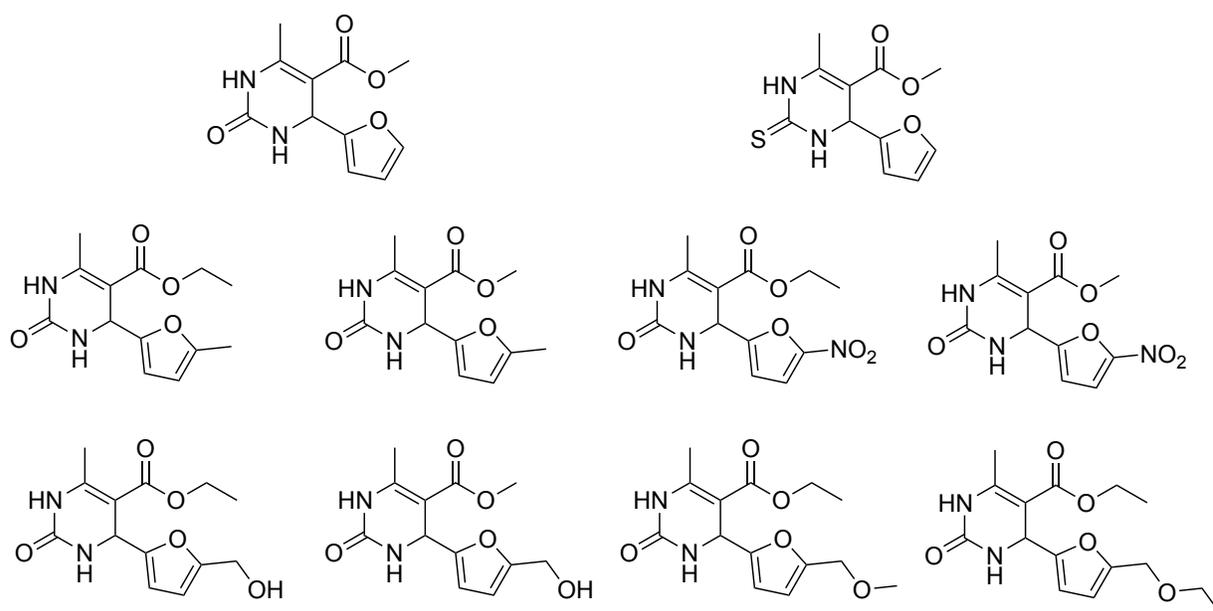
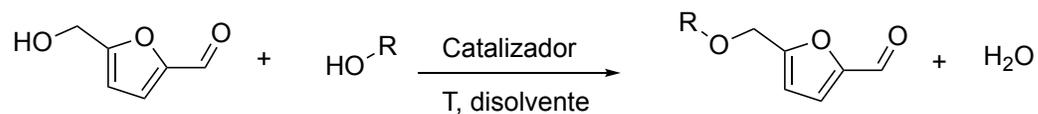


Figura 91. Estructuras de las 3,4-dihidropirimidinonas (tionas) empleando como sustratos furfurales.

Posteriormente, se sintetizaron una serie de furfurales sustituidos los cuales fueron obtenidos por reacciones de eterificación de 5-hidroximetilfurfural (HMF) con alcoholes de diferentes naturaleza estructural (Figura 92) (Capítulo 2, experiencias 184 a 273), de los cuales dos de ellos fueron aislados y empleados en la preparación de dos nuevas 3,4-dihidropirimidinonas (Capítulo 2, experiencias 274 a 275).

a)



R = CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃-(CH₂)₃-, Ph-CH₂-, *ter*-but-, 4-CH₃-(C₆H₄)-CH₂-, 4-O₂N-(C₆H₄)-CH₂-, Ph-S-(CH₂)₂-, 2-isopropil-5-metilciclohexilo-

b)

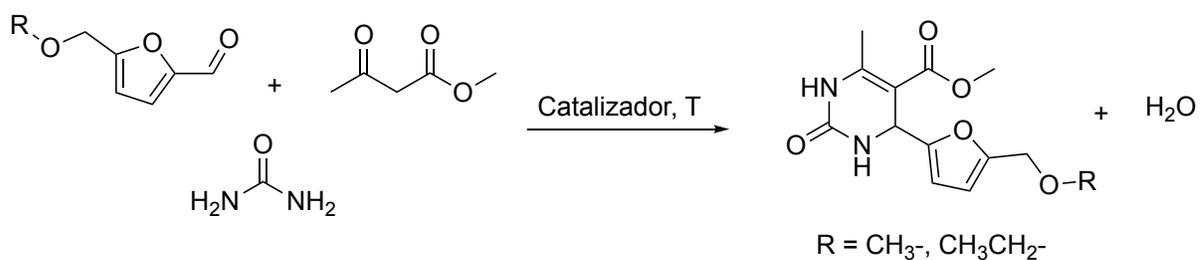


Figura 92. Obtención de DHPMs a partir de éteres derivados de HMF. a) Eterificación de HMF, b) Formación de DHMPs a partir de éteres de HMF.

Los catalizadores empleados en la reacción de Biginelli fueron P, PMo, PSi y PMoSi, y el proceso de optimización de la reacción de eterificación se realizó estudiando el efecto de disolventes, tipo de catalizador, temperatura y tiempo de reacción, relación molar de reactivos y cantidad de catalizador. La optimización de la reacción no solo se justifica por el hecho de que los mismos puedan ser sustratos de partida de nuevas DHPMs, sino que además, estos compuestos, se están estudiando ampliamente en la literatura como posibles aditivos de combustibles²³⁷.

En la Figura 93 se muestran los distintos éteres de HMF obtenidos, detectados por CG-EM.

²³⁷ Ratcliff, M. A.; McCormick, R. L.; Taylor, J. D. *Compendium of Experimental Cetane Numbers*; Denver, 2017.

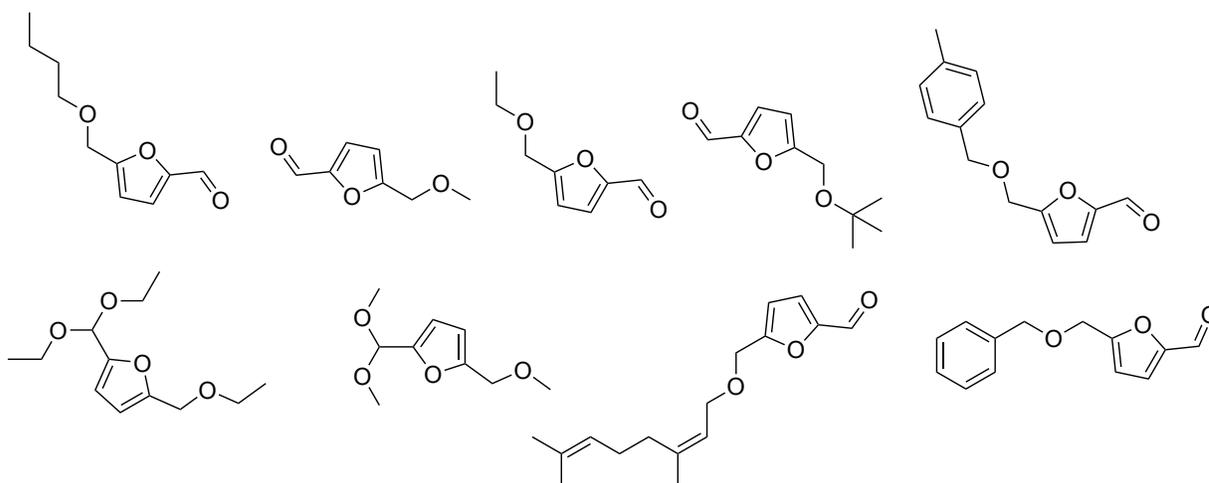


Figura 93. Éteres de HMF obtenidos, detectados por CG-MS.

3.2.1.1 Preparación del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina

Se optimizaron las condiciones de reacción empleando furfural, acetoacetato de metilo y urea (Figura 96):

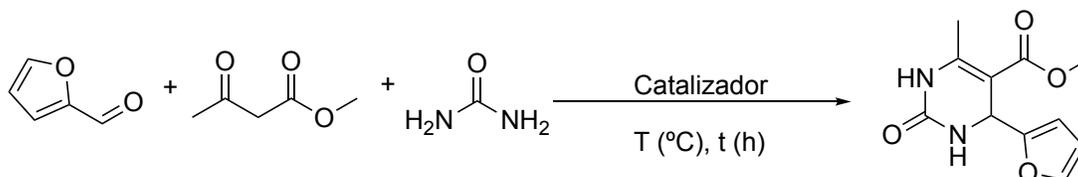


Figura 94. Síntesis del carboxilato de metil-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.

Inicialmente, y antes de estudiar la actividad catalítica de los diferentes materiales, se llevó a cabo una reacción en ausencia de ellos entre furfural, acetoacetato de metilo y urea, empleando una relación molar de sustratos de 1:1:1.2, en condiciones libres de disolvente y a 80 °C. En dichas condiciones no se detectó producto de reacción por CCD (Tabla 23, entrada 1). Sin embargo, en un tiempo prolongado de calentamiento (10 horas) se oscureció la mezcla de reacción, lo cual se relaciona con la descomposición de furfural y la ocurrencia de reacciones que involucran oxígeno atmosférico.

Otra prueba preliminar, se llevó a cabo utilizando la fase activa (PMo) como catalizador (Tabla 23, entrada 2), en condiciones similares de reacción. El rendimiento fue muy bajo (19%) y se observó la formación de numerosos productos secundarios por CCD los cuales no fueron identificados. El comportamiento fue el mismo cuando se usó P como catalizador.

Generalmente, las reacciones en ausencia de disolvente generan numerosos productos secundarios. Esto se asocia con la proximidad de los reactivos que conduce a una interacción efectiva muy fuerte.

Debido a esta situación, para lograr una mayor dispersión y evitar la formación de productos secundarios, se repitieron los ensayos, utilizando dos disolventes inocuos provenientes de biomasa: etanol y 2-MeTHF. El volumen de disolvente fue de 3 mL, en idénticas condiciones de reacción que las experiencias sin disolvente, los resultados tanto para catalizadores máscicos como incluidos fueron muy bajos (Capítulo 2, experiencias 154 a 159).

El efecto de la variación en la fuerza ácida del catalizador sobre la reacción es claro, dado que la titulación potenciométrica con *n*-butilamina muestra que la fuerza ácida de PMo es mayor ($E_i = 796$ mV) que la de PMoSi (100 mg) mmol de fase activa ($E_i = 309$ mV). La disminución de la acidez del material hace que la descomposición/polimerización del furfural sea menor y por tanto ocurran menos reacciones secundarias en el proceso de síntesis de DHMPs.

El efecto de los disolventes no está claro, existen muchos estudios en los que se ha tratado de resolver en que forma los disolventes interfieren en el mecanismo de formación de las DHPMs pero, debido a que el mecanismo puede dirigirse por diferentes rutas, en las que no existe un intermediario común la explicación no se resume con la estabilización de un solo intermediario mediante efectos del disolvente como la solvólisis²³⁸.

Clark y colaboradores²³⁹ investigaron los efectos de los disolventes en la reacción de Biginelli usando catalizadores, encontrando que siempre existe una sinergia entre el catalizador y los disolventes. Su principal contribución es que demuestra que el disolvente afecta la reactividad del compuesto 1,3-dicarbonílico incidiendo en el rendimiento del proceso. A partir de los resultados obtenidos, demostraron que la cantidad del tautómero ceto-enol en la mezcla de reacción es fundamental para que la reacción ocurra. Como es de esperarse, la cantidad del

²³⁸ Alvim, H. G. O.; Lima, T. B.; De Oliveira, A. L.; De Oliveira, H. C. B.; Silva, F. M.; Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; Da Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What Is Catalysis For? *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (8), 3383–3397.

²³⁹ Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19 (16), 5174–5182.

tautómero ceto-enol disponible está directamente asociada con la elección del disolvente²⁴⁰. En nuestro caso de estudio, es posible que ni el 2-MeTHF, ni el etanol, incidan favorablemente en la formación del enol por lo que de una forma u otra cuando se usan como medio de reacción, los rendimientos fueron bajos (Tabla 23. Entradas 7 al 12).

Tabla 23. Efecto de disolventes y catalizadores sobre el rendimiento de la reacción de Biginelli.

Entrada ^a	Catalizador ^b	Disolvente	t (h) ^c	Rendimiento (%)
1	---	---	10 ^d	n.a.
2	P	---	4	20
3	PMo	---	4	19
4	Si	---	4	23 ^e
5	PMoSi	---	4	83
6	PSi	---	4	29
7	PMoSi	2-MeTHF	10	10
8	Si	2-MeTHF	10	30
9	---	2-MeTHF	10	n.a.
10	PMoSi	Etanol	10	n.a.
11	Si	Etanol	10	n.a.
12	---	Etanol	10	n.a.

^a Reactivos y condiciones: Furfural (1,0 mmol); metilacetoacetato (1,0 mmol); urea (1,2 mmol); catalizador: 40 mg PMo o P, 100 mg, PMoSi, PSi y Si; ^b Se probaron las alúminas y los derivados soportados pero el producto no pudo ser aislado ^cSeguido por CCD hasta desaparición del furfural (acetato de etilo: éter de petróleo); ; ^dEl mismo resultado se obtuvo usando etanol y 2-MeTHF (3 mL);^e Durante 10 horas de reacción 50%; n.a.: el producto no pudo ser aislado.

En un trabajo previo de nuestro grupo, se demostró que, un catalizador de estructura Preyssler incluido en una matriz de sílice mejoraba la performance de los catalizadores másicos en la síntesis de hexahidropirimidinas fluoradas, aumentando los rendimientos y disminuyendo la formación de productos secundarios. El proceso es similar al planteado aquí (la reacción multicomponente de Biginelli) ¹⁴⁷. Además, la matriz ocluye la salida del heteropoliácido posibilitando el uso de disolventes polares, como acetona, para separar los productos de la reacción del catalizador.

²⁴⁰ Alvim, H. G. O.; Da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. What Do We Know about Multicomponent Reactions? Mechanisms and Trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Adv.* **2014**, 4 (97), 54282–54299.

En contraste, cuando el catalizador PMo se incluyó en la matriz de sílice (Tabla 23, entrada 5), la reacción se dirige selectivamente hacia la formación de la DHPMs dando un rendimiento de 82 % en condiciones libres de disolvente. Por consiguiente, el catalizador incluido en sílice PMoSi fue utilizado en los próximos ensayos las mismas condiciones.

A continuación, se discuten, los resultados obtenidos al variar diferentes condiciones de reacción: temperatura, tiempo, relación molar de reactivos, cantidad de catalizador y reutilización.

3.2.1.1.1 Efecto de la temperatura y el tiempo de reacción

La temperatura juega un papel importante en la síntesis catalítica de las DHPMs. La reacción test se optimizó utilizando PMoSi (100 mg) como catalizador (Tabla 24), probando cinco temperaturas (40, 60, 80, 100 y 120°C) durante 4 h. El incremento de la temperatura produce un aumento en los rendimientos de las DHPMs (Tabla 24. Entradas 1 a 3). A temperaturas más altas (100 y 120°C) predominan las reacciones secundarias, como la resinificación del furfural, por lo que estas temperaturas no se consideran útiles para el proceso (Tabla 24, entradas 4 y 5).

Tabla 24. Efecto de la temperatura y tiempos de reacción en el rendimiento (%)^a.

Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo(h)	Rendimiento (%)
1	40	4	-
2	60	4	25
3	80	4	83
4	100	4	32
5	120	4	<5
6	80	0.5	15
7	80	2	75
8	80	6	80
9	80	10	78
10	80	12	75

^a Reactivos y condiciones: Furfural (1.0 mmol); acetoacetato de metilo (1,0 mmol); urea (1.2 mmol); 100 mg de PMoSi; condiciones libres de disolvente.

Para evaluar el efecto del tiempo de reacción, se utilizó la temperatura cuyo rendimiento fue más elevado (80°C) (Tabla 24, entrada 3) y sin formación de productos secundarios. Entonces se evaluaron los rendimientos de reacción realizando experiencias a

tiempos de: 0,5, 2, 4 y 6 horas respectivamente (Tabla 24. Entradas 6 a 8). Los resultados muestran que bajo las mismas condiciones, los rendimientos de DHPMs aumentan cuando la reacción se prolonga hasta 4 h (Tabla 24, entradas 6, 7 y 3), después de lo cual permanece prácticamente constante (Tabla 24, entradas 3 y 8). Cuando el tiempo se prolonga por más de 6 horas (Tabla 24, entradas 9 y 10) los rendimientos decaen poco (hasta 75 – 78%), mediante CCD se observa la aparición de diversos productos, probablemente algunos provenientes de reacciones de descomposición.

3.2.1.1.2 Efecto de la cantidad de urea

De los resultados obtenidos anteriormente, se observa que posiblemente la reacción llega a un equilibrio ya que los rendimientos de la DHPMs permanecen casi constantes luego de cuatro horas de reacción (Tabla 24, entradas 8 a 10). Se estudió entonces la influencia de diferentes relaciones molares entre los sustratos. Para ello se llevaron a cabo cinco experimentos con diferentes relaciones molares de furfural, acetoacetato de metilo y urea de (1:1:1), (1:1:1,1), (1:1:1,2), (1:1:1,3) y (1:1:1,5) respectivamente (Tabla 25).

El mecanismo de la reacción de Biginelli ha sido ampliamente estudiado, particularmente la reacción entre benzaldehído, acetoacetato de metilo y urea, y se ha establecido que el paso determinante para el proceso es la reacción de condensación entre benzaldehído y urea para producir N-(1-hidroxibencil)-urea que reacciona con acetoacetato de metilo para generar el producto. Se sabe que la reacción llega a un equilibrio y que cantidades crecientes de urea desplazan ese equilibrio¹⁴⁰. Suponiendo que el comportamiento de la reacción con furfural es similar, es necesario examinar cuál es la proporción óptima de urea para obtener el rendimiento máximo (Tabla 25).

Tabla 25. Efecto de la relación molar de reactivos en los rendimientos (%).

Entrada	F/AM/U (mmol)	Rendimiento(%)
1	(1:1:1)	70
2	(1:1:1,1)	75
3	(1:1:1,2)	83
4	(1:1:1,3)	82
5	(1:1:1,5)	78

^a Reactivos y condiciones F, Furfural; AM, acetoacetato de metilo; U, urea; 100 mg de PMSi; 80 °C; condiciones libres de disolvente; tiempo 4h.

En este caso se observa que un aumento en la relación molar de los sustratos se traduce en un incremento en los rendimientos de reacción hasta un valor máximo que se produce cuando la relación molar fué de 1:1:1,2 (F/AM/U) (Tabla 25, entrada 3). En adelante, las reacciones se realizaron usando esta relación molar.

3.2.1.1.3 Efecto de la cantidad de catalizador

El mecanismo para la formación del enlace C-N entre el aldehído y la urea es característico de una catálisis ácida, utilizando un ácido de tipo Brönsted²⁴¹, que se espera que PMoSi lo proporcione. Sin embargo, el furfural es sensible a los medios ácidos, ya que las reacciones secundarias como la resinificación y la autocondensación, se producen en ciertas concentraciones de ácido (siendo procesos predominantes cuanto más elevada es dicha concentración). Por tal motivo, es indispensable estudiar la cantidad de ácido adecuada que debe ser utilizada.

Se llevaron a cabo cuatro experiencias con diferentes cantidades de catalizador PMoSi: 20 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg respectivamente. Los resultados se observan en la Tabla 26.

Tabla 26. Efecto de la cantidad de catalizador (mg) en el rendimiento de la DHPMs (11) (%).

Entrada	PMoSi (mg)	Rendimiento(%)
1	15	32
2	50	53
3	100	83
4	200	81

Reactivos y condiciones F, Furfural (1 mmol); AM, acetoacetato de metilo (1 mmol); U, urea (1.2 mmol); 80 °C; condiciones libres de disolvente.

Los resultados muestran que una cantidad de 100 mg (Tabla 26, entrada 3) es suficiente para la obtención de la DHPMs con muy buen rendimiento. Existe una diferencia pequeña en los rendimientos con proporciones de 100 y 200 mg de catalizador. (Tabla 26, entrada 3 y 4) es de esperarse que, las cantidades mayores del catalizador incrementen la acidez de la mezcla de reacción, lo que implicaría una mayor aparición de reacciones

²⁴¹ Nasr-Esfahani, M.; Montazerzohori, M.; Aghel-Mirrezaee, M.; Kashi, H. Efficient and Green Catalytic Synthesis of Dihydropyrimidinone (Thione) Derivatives Using Cobalt Nitrate in Solvent-Free Conditions. *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**, 59 (1), 2311–2314.

secundarias probablemente que impliquen la descomposición del furfural. No obstante, la mezcla de reacción no se oscurece, y tampoco se dificulta la separación del producto.

Para poder entender este comportamiento, debe tomarse en cuenta que la reacción se realiza en condiciones libres de disolvente, por lo que, la transferencia de protones se produce por una interacción superficial entre el catalizador y los sustratos. Esto implica que, la transferencia de protones al medio no es tan alta como en una solución acuosa²⁴², de forma que, el incremento del catalizador incluido PMoSi en apariencia no incrementa de manera desmedida la acidez del medio, más tomando en cuenta que el catalizador se incluye en el sólido que se forma, conforme la reacción progresa.

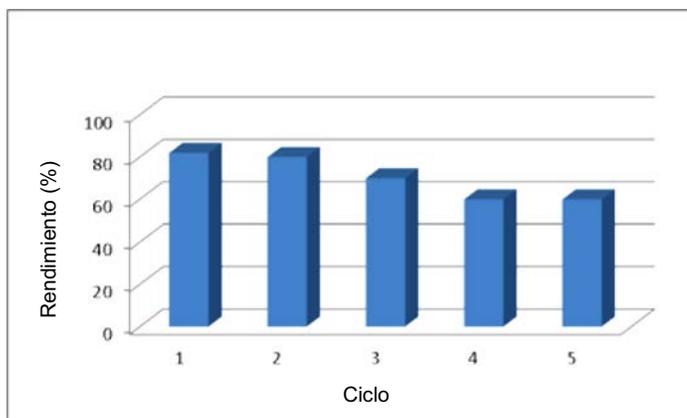
3.2.1.1.4 Reutilización del catalizador

Con el objeto de investigar la reutilizabilidad del catalizador, se llevaron a cabo una serie de experimentos con las condiciones óptimas de reacción previamente establecidas: relación de sustratos (1:1:1,2), 4 horas de reacción, 100 mg de PMoSi y 80°C.

Se llevaron a cabo cinco experimentos consecutivos en las condiciones descritas. En cada una de las experiencias, el catalizador recuperado, se lavó inicialmente con acetona y varios disolventes de distinta polaridad (acetato de etilo y tolueno) y se usó nuevamente. Luego de los cinco usos, el catalizador aumentó en 5% su masa. Este incremento se debe a la deposición superficial en el material de productos orgánicos generados durante la reacción, que podrían ser bisureídos que son altamente insolubles y difíciles de eliminar²⁴³. Estas deposiciones podrían estar relacionadas con la pérdida sensible de actividad observada durante los diferentes ciclos (Figura 95).

²⁴² Boysen, D. A. *Superprotonic Solid Acids: Structure, Properties, and Applications*, California Institute of Technology, **2004**.

²⁴³ Kong, R.; Han, S.-B.; Wei, J.-Y.; Peng, X.-C.; Xie, Z.-B.; Gong, S.-S.; Sun, Q. Highly Efficient Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-Ones (DHPMs) Catalyzed by Hf(OTf)₄: Mechanistic Insights into Reaction Pathways under Metal Lewis Acid Catalysis and Solvent-Free Conditions. *Molecules* **2019**, *24* (2), 364



Condiciones de reacción: furfural (1 mmol); acetoacetato de metilo (1 mmol); urea (1.2 mmol); catalizador, 100 mg; libre de disolvente; temperatura, 80 ° C; tiempo, 4 h; agitación.

Figura 95. Reutilización de catalizadores. Rendimientos del producto (%).

3.2.1.2 Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas derivadas de furfurales sustituidos

Con el objetivo de explorar la validez general del procedimiento optimizado, se prepararon varias DHPMs derivadas de furfurales con diferentes sustituyentes, fijando las condiciones de reacción que produjeron mayor rendimiento, es decir, relación de sustratos (1:1:1,2), 4 horas de reacción, 100 mg de PMoSi como catalizador y 80°C de temperatura en condiciones de ausencia de disolvente (Tabla 27).

Con fines comparativos, los mismos experimentos se llevaron a cabo utilizando la activación por microondas (MW). En este caso, se probaron diferentes temperaturas y tiempos de reacción (Capítulo 2, experiencias 165 a 183), y encontramos que las mejores condiciones fueron 120°C y 15 minutos de tiempo de reacción. Los rendimientos del proceso por MW fueron menores. Sin embargo, cabe señalar que los tiempos de conversión también fueron más cortos.

Ambos resultados son consistentes con el reportado para algunas DHPMs²⁴⁴, la diferencia observada en la frecuencia de conversiones (TOF) entre ambos métodos indica que el proceso por MW es más rápido, sin embargo, la medición de Intensidad de la masa del proceso (IMP) mostró que la reacción activada por MW fue menos eficiente que aquella en la que se utilizó el calentamiento convencional (Tabla 27). Además, no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (CCD).

²⁴⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. Ultrasound-Accelerated Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones with Ceric Ammonium Nitrate. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2001**, 2 (16), 1939–1941.

Tabla 27. Síntesis de dihidropirimidinonas (tionas) a partir de furfurales comparación de rendimientos y “Green metrics” para los dos métodos de síntesis.

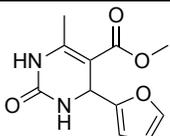
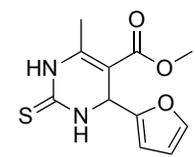
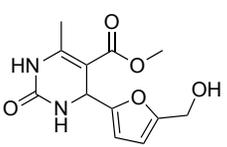
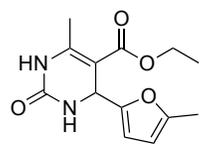
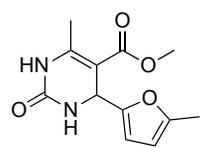
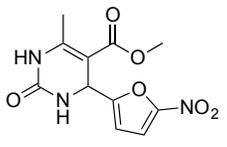
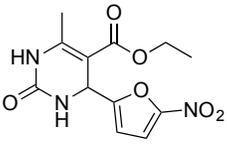
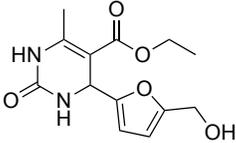
Entrada	Compuesto	EA%	Rendimiento%		IMP		TOF	
			A	B	A	B	A	B
1		87	83	50	2,0	3,3	0,5	4,3
2		88	85	57	1,9	2,9	0,5	5,5
3		88	93	60	1,8	2,6	0,6	6,4
4		88	50	43	3,1	3,7	0,3	4,4
5		87	85	45	1,9	3,5	0,5	4,5
6		89	95	65	1,7	2,4	0,6	7,0
7		89	90	68	1,8	2,3	0,6	7,5

Tabla 27. Síntesis de dihidropirimidinonas (tionas) a partir de furfurales comparación de rendimientos y “Green metrics” para los dos métodos de síntesis (continuación)

Entrada	Compuesto	EA%	Rendimiento%		IMP		TOF	
			A	B	A	B	A	B
8		89	85	45	1,9	3,4	0,6	5,0

Economía atómica (AE); Intensidad de la masa del proceso (IMP); Frecuencia de conversión (TOF); el material complementario indica cómo se calculó cada parámetro) para el método A (Térmico) y el método B (MW).

3.2.1.3 Racionalización de un probable mecanismo de reacción

Como se indicó en el Capítulo 1 (Apartado 1.7.2), existen varias propuestas de mecanismo para la reacción de Biginelli catalizada por ácidos. Estas propuestas pueden ordenarse cronológicamente como sigue:

1. La condensación del aldehído con dos moléculas de urea (vía N,N-bencilidenbisurea o bis-ureído) y la adición nucleofílica del compuesto 1,3-dicarbonílico.
2. La condensación del aldehído con el compuesto 1,3-dicarbonílico, vía condensación aldólica, seguida por el ataque nucleófilo de la molécula de urea.
3. La condensación del aldehído con el compuesto 1,3-dicarbonílico, vía Knoevenagel, seguida por la adición de urea.
4. La condensación nucleofílica de urea sobre el compuesto 1,3-dicarbonílico (vía ureidocrotonatos) y posterior nucleofílico del aducto con el aldehído.
5. La condensación del aldehído con una molécula de urea (vía N-bencilidenurea o ureído) y entonces la adición nucleofílica del compuesto 1,3-dicarbonílico.

Si bien la reacción de Biginelli es una reacción multicomponente, el paso inicial de la reacción involucra en todos los casos la combinación de dos de los reactivos, y dependiendo del tipo de combinación, se llevará a cabo un mecanismo específico.

En este trabajo, se realizaron pruebas para corroborar el mecanismo propuesto por Kappe y que corresponde a la formación del intermediario N-bencilidenurea¹⁴⁰. Para ello se realizaron reacciones entre pares de reactivos, respetando las condiciones óptimas de reacción usando PMSi como catalizador (Figura 96).

Posteriormente, de acuerdo a los resultados obtenidos en las reacciones entre dichos pares: o bien, se aislaron intermediarios de reacción, o se realizó la reacción sobre dicho par y el tercer componente.

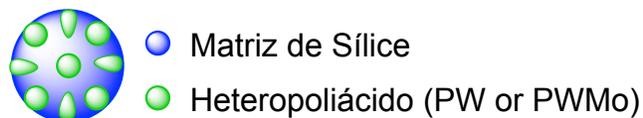
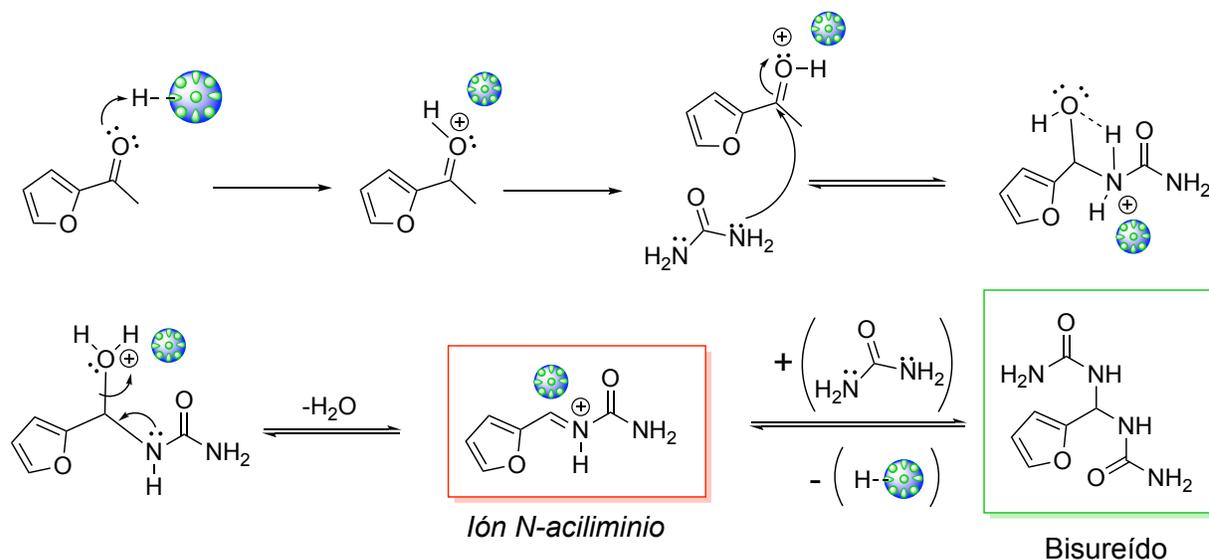


Figura 96. Esquema del catalizador PMoSi, donde se resaltan la inclusión del heteropoliácido (verde) en la sílice (azul).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

1. Reacción de furfural (F) con urea (U)

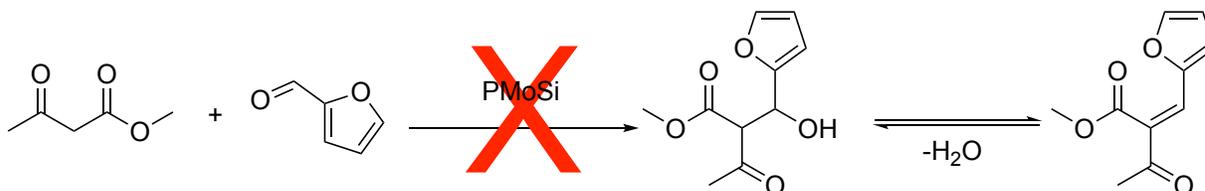
Esta reacción en condiciones libres de disolvente, empleando una relación de sustratos 1:1,2 y por espacio de 8 horas, condujo a la formación de un sólido amarillo después de ser purificado y lavado con acetato de etilo. Este compuesto posee un punto de fusión entre 188 y 191°C²⁴⁵, que concuerda con el reportado en la literatura para el bisureído del furfural.



2. Reacción de Furfural con acetoacetato de metilo

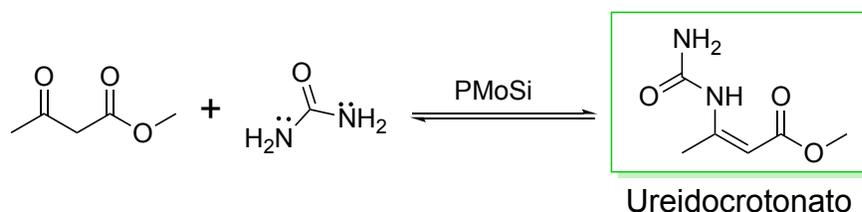
²⁴⁵ Azizi, N.; Alipour, M. Eco-Efficiency and Scalable Synthesis of Bisamides in Deep Eutectic Solvent. *J. Mol. Liq.* **2015**, *206*, 268–271.

Esta reacción llevada a cabo en condiciones libres de disolvente, empleando una relación de sustratos 1:1 y por espacio de 12 horas, conduciría en teoría a la formación de un producto de tipo Knoevenagel. No obstante, no hemos podido aislar ningún producto.



3. Reacción de urea con acetoacetato de metilo

Esta reacción llevada a cabo en condiciones libres de disolvente, empleando una relación de sustratos 1.2:1 y por espacio de 8 horas, condujo a la formación de ureidocrotonato que fue detectado por EM.

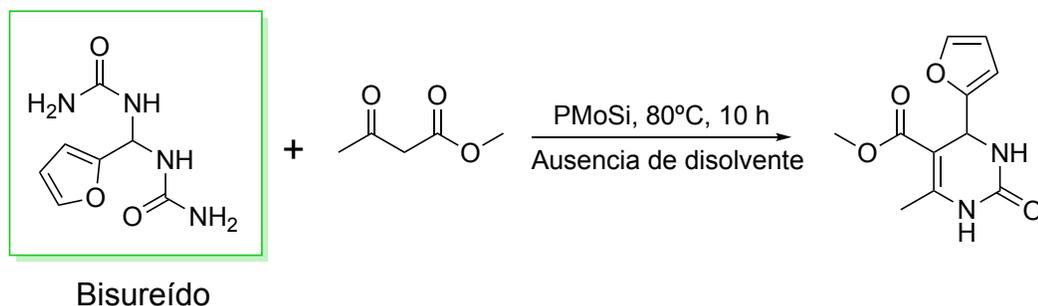


La posibilidad de este primer paso en la reacción fue sugerida desde 1933 por Folkers y Jhonson¹³⁷, los autores lo descartaron debido a que en las condiciones de reacción de Bigginelli, usando ácido clorhídrico y disolventes, los ureidocrotonatos sufren una rápida hidrólisis.

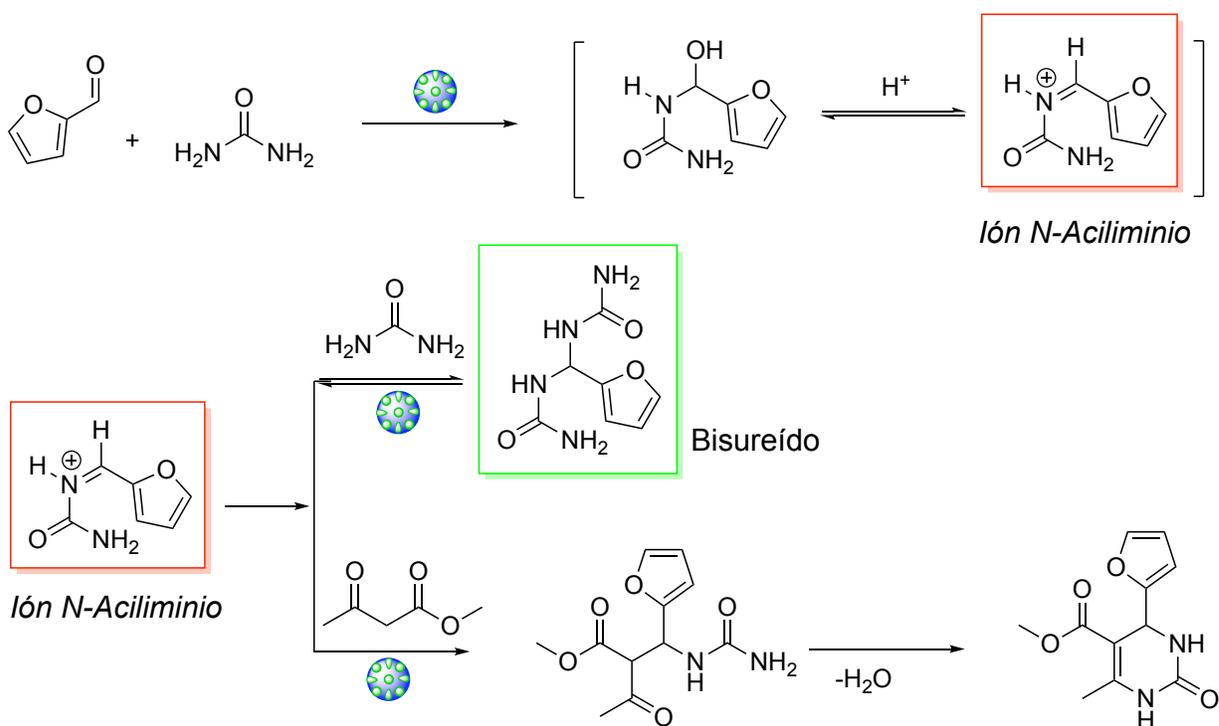
Esta propuesta fue refutada en 1997 por Kappe¹⁴⁰, debido a que la reacción entre un β -cetoéster y N-metilurea, da siempre un ureidocrotonato que contiene el grupo metilo en el nitrógeno terminal, y la reacción de este intermedio con el aldehído, da como resultado la DHPMs sustituida en posición 3 (exactamente en N-3), lo que no se observa nunca en las reacciones llevadas a cabo en las condiciones de la reacción de Biginelli.

En vista de los resultados obtenidos en las tres experiencias, podríamos decir que es la reacción entre furfural y la urea el primer paso en la reacción de Biginelli. El bisureido que se obtuvo mediante esta reacción, se hizo reaccionar con acetoacetato de metilo en las mismas condiciones optimizadas. Es de esperar obtener la DHPMs con buen rendimiento y en un tiempo menor al requerido para obtenerla a partir de los sustratos más simples (U, F y AM).

Sin embargo, aunque se produjo un rendimiento cercano al obtenido en dichas condiciones (70%) el tiempo requerido fue de más de 10 horas.



Este comportamiento sugiere, lo que ya había determinado Kappe¹⁴⁰: antes de la obtención del bisureído, existe un intermediario más reactivo, el ión N-aciliminio (que se forma por la condensación de una molécula del furfural y una de la urea), que posteriormente reacciona con el acetoacetato de metilo. El intermediario formado por ciclación intramolecular y subsecuente deshidratación termina dando la DHPMs.



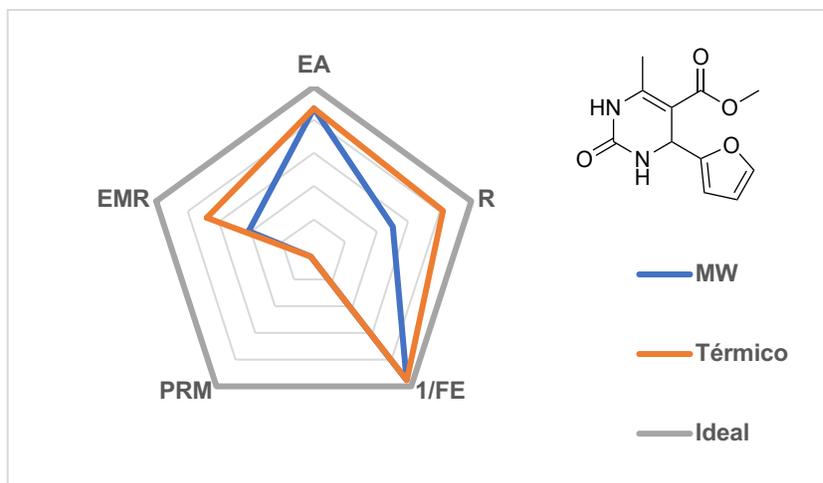
3.2.1.4 Análisis de la reacción usando Green Metrics

En esta sección, se analizan los resultados de la reacción de Biginelli mediante las dos metodologías usadas. El método A que corresponde al calentamiento convencional o térmico, y el método B que corresponde a la activación mediante microondas (MW). Ambas metodologías, fueron usadas en la síntesis de cada uno de los compuestos preparados. Se trazaron pentágonos radiales (Figura 97) que representan la eficiencia de las reacciones realizadas. En este sentido, se puede considerar que los pentágonos son una buena aproximación para identificar cual de los procedimientos puede considerarse más cercano a un ideal de sostenibilidad.

Al tratarse de la comparación de dos metodologías para la preparación de un mismo compuesto, parámetros como EA, FE y PRM son equivalentes. La diferencia más notoria entre los dos procesos corresponde a los rendimientos de producto. En general, el rendimiento siempre fue mayor cuando se aplicó calentamiento térmico. Esto lleva a pensar que, sería el camino a escoger para obtener el compuesto.

Los pentágonos representan a la eficiencia total del material del proceso. Esto es, la explotación óptima de los “ingredientes” de la reacción en términos de la masa²⁴⁶. Sin embargo, si se analizan otras variables como el tiempo, la metodología por MW requiere 15 minutos frente a 4 horas en la metodología que sigue calentamiento térmico. Los parámetros en el pentágono radial se acercan a la idealidad para la síntesis de 5-Metilcarboxilato-4-(furan-2-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (a excepción de PRM) con calentamiento térmico. Los restantes pentágonos, para la síntesis de las demás DHPMs preparadas se muestran en el apéndice.

²⁴⁶ Soto, R.; Fité, C.; Ramírez, E.; Bringué, R.; Iborra, M. Green Metrics Analysis Applied to the Simultaneous Liquid-Phase Etherification of Isobutene and Isoamylenes with Ethanol over Amberlyst™ 35. *Green Process. Synth.* **2014**, 3 (5), 321–333.



*Rendimiento de reacción (R); Economía atómica (EA); Factor Estequiométrico (FE), Parámetro de recuperación de material (PRM); Eficiencia másica de la reacción (EMR).

Figura 97. Pentagonos radiales para la síntesis de DHPMs derivadas de furfurales, comparación entre calentamiento térmico (rojo) y usando MW (azul).

3.2.1.5 Preparación de 3,4-dihidropirimidinonas a partir de furfurales obtenidos en el laboratorio

Para obtener nuevas DHPMs se procedió a sintetizar éteres de 5-hidroximetilfurfural (HMF) usando los materiales obtenidos previamente como catalizadores. Algunos de los éteres pudieron utilizarse en la reacción de Biginelli, como se observa en la Figura 98.

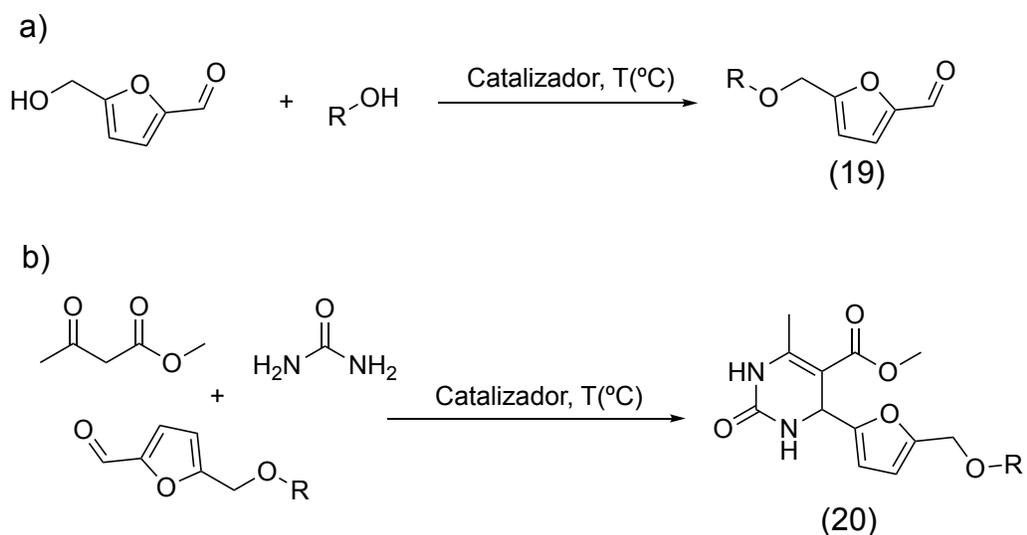


Figura 98. Reacción de Biginelli a partir de furfurales preparados en el laboratorio.

La reacción seleccionada para la optimización del proceso fue la eterificación de HMF con n-butanol (*n*-ButOH). El objetivo consiste en obtener el éter asimétrico 5-butoximetilfurfural (BMF) con alta selectividad (Figura 98. Reacción a).

El desarrollo de procesos limpios para la preparación de este y otros éteres de furfural (5-alcoxifurfurales), no se presenta solo como un recurso sintético importante para conseguir nuevos materiales de partida para ser usados en la reacción de Biginelli, sino que la eterificación de HMF es actualmente una importante línea de investigación, debido a su utilidad en el área de los biocombustibles²⁴⁷. Ésta última característica, es especialmente importante dada la solubilidad de los éteres de furfural y otros furanos en el diésel y la capacidad que poseen de modificar su número de cetano²⁴⁸.

Dado que en la reacción de eterificación propuesta, se pueden llegar a formar varios productos secundarios como éter butílico, el 5,5'-(oxibis(metileno))bis(furan-2-carbaldehído) (OBMF) y/o huminas (Figura 99) se abordó un estudio sistemático de la síntesis de dicho compuesto y se realizó el análisis respectivo mediante CG-FID, evaluando la conversión y selectividad. La optimización de la reacción se realizó modificando variables como el tipo de catalizador, temperatura, uso de disolvente, tiempo de reacción y relación aldehído/alcohol.

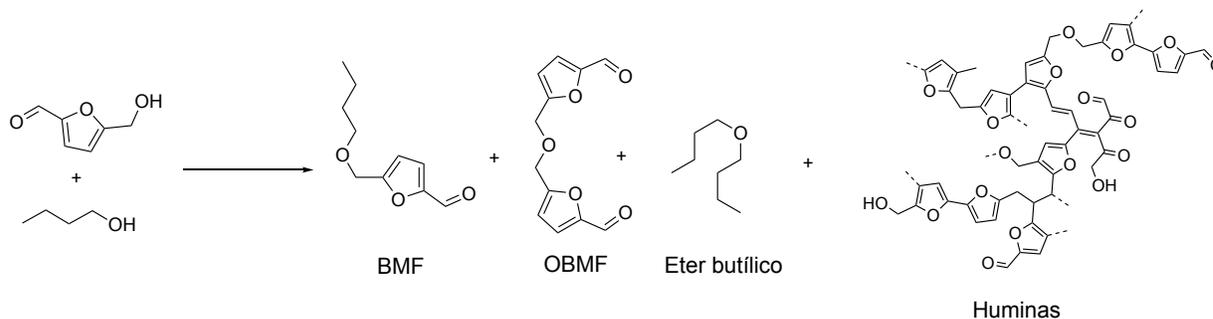


Figura 99. Productos de la eterificación de HMF con n-BuOH.

Para comenzar con la evaluación de la reacción se llevó a cabo una serie de experiencias empleando los catalizadores máxicos P y PMo en condiciones libres de disolvente, resultando en altas conversiones, pero baja selectividad a BMF (Capítulo 2, Experiencias 193-194). Se obtienen mejores resultados al emplear los catalizadores en matrices en sílice P Si y PMoSi (Capítulo 2, experiencias 196-197).

²⁴⁷ Leitner, W.; Klankermayer, J.; Pischinger, S.; Pitsch, H.; Kohse-Höinghaus, K. Advanced Biofuels and Beyond: Chemistry Solutions for Propulsion and Production. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, 56 (20), 5412–5452.

²⁴⁸ Cataluña, R.; Da Silva, R. Effect of Cetane Number on Specific Fuel Consumption and Particulate Matter and Unburned Hydrocarbon Emissions from Diesel Engines. *J. Combust.* **2012**, 2012 (9), 172–193.

Si bien, los catalizadores másicos ayudaron a conseguir altas selectividades, se presentaron dificultades para su separación de la mezcla de reacción, y además, dichos sólidos no se pudieron recuperar como para poder ser usados en un segundo ciclo catalítico.

Posteriormente, la reacción se probó usando tolueno como disolvente, la elección de este se realizó basándonos en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación¹⁶¹ que mostraron que se trata de un disolvente que puede ser secado con facilidad y que forma un azeótropo con el agua formada durante la reacción. Bajo estas condiciones, como se verá más adelante, se consiguieron mejores resultados en la selectividad. Las condiciones óptimas de reacción fueron empleadas en la reacción de HMF con otros alcoholes, con el objetivo de estudiar el efecto de la estructura del alcohol sobre la reacción.

Por último, se seleccionaron dos éteres del HMF y sobre ellos se realizó la reacción de Biginelli usando acetoacetato de metilo y urea como reactivos (Figura 100). Los compuestos fueron aislados y caracterizados mediante ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

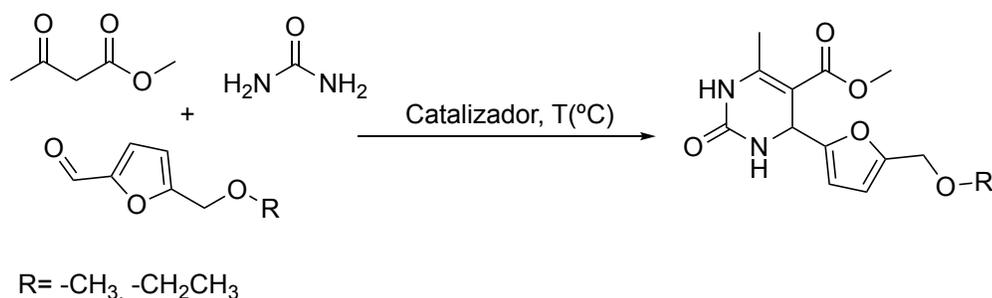


Figura 100. Obtención de DHPMs a partir de éteres de furfural.

3.2.1.5.1 Eterificación de HMF sobre diferentes catalizadores

A continuación se discuten, los resultados obtenidos al usar diferentes materiales como catalizadores en la reacción de eterificación entre HMF y n-BuOH, en condiciones libres de disolvente y con tolueno como disolvente. Los catalizadores fueron P, PMo, sus formas incluídas en sílice P_{Si} y PMo_{Si} y soportadas en alúmina (Capítulo 2, experiencias 184-198).

El comportamiento de los catalizadores en condiciones libres de disolvente se muestra en la Tabla 28. La conversión completa de HMF se consiguió usando los ácidos de Preyssler puros e incluídos. Sin embargo, la selectividad a BMF fue baja para los catalizadores másicos P y PMo (Tabla 28, entradas 2 y 3). En el caso de las especies P_{Si} y PMo_{Si} las selectividades a BMF son altas y en el caso de PMo_{Si} también se produce OBMF (Tabla 28, entradas 4 y 5). En el caso de la matriz de inclusión Si (SiO₂) existe una alta selectividad al éter asimétrico, pero

la conversión apenas supera el 50% después de 10 horas. En los casos en los que la alúmina se usa como matriz de inclusión las conversiones son muy bajas, por ello los datos no fueron incluidos en este análisis (Capítulo 2, experiencias en condiciones libres de disolvente 185-193 y experiencias con tolueno seco 199-207).

Tabla 28. Comportamiento de diferentes catalizadores sobre la reacción de HMF y *n*-BuOH en condiciones libres de disolvente.

Entrada	Catalizador	Conversión	S _{BMF}	S _{OBF}	R _{BMF}	U(mV)	S _{BET} (m ² /g)
1	Blanco	---	---	---	---	---	---
2	P	100	23	2	23	764,6	<10
3	PMo	100	8	2	8	793,4	<10
4	PSi	100	82	6	82	291,3	362
5	PMoSi	100	65	29	65	309,2	452
6	Si	52	81	9	42 ^a	122,1	359
7	C	<5	---	---	<5	69,00	199
8	P/C	21	8	6	2	67,00	192

* Condiciones de reacción: 1 h; 40 mg de catalizador; relación HMF/*n*-BUOH 1:3; 100°C. S_{BMF}: selectividad a BMF; S_{OBF}: selectividad a OBF. Fuerza ácida (U), área específica (S_{BET}). ^a10 h de reacción.

Aunque con esta metodología se alcanzan muy buenas conversiones y selectividades (Tabla 28, entradas 4 y 5), el proceso cuenta con un inconveniente importante y corresponde a la dificultad de recuperación de los catalizadores. Los ácidos de Preyssler másicos P y PMo no se pueden recuperar; incluyéndose entre los productos sólidos secundarios de la reacción. Estos productos, que no pudieron ser caracterizados, son insolubles en disolventes orgánicos comunes como etanol y hexano; forman dispersiones finas en acetato de etilo, difíciles de sedimentar, y solo pueden filtrarse usando membranas con poros de 0,2 a 0,45 μm. Según lo consignado en la literatura, este particulado corresponde a polímeros conocidos como huminas que se obtienen a partir de la polimerización al azar de moléculas de HMF²⁴⁹ (Figura 101).

²⁴⁹ Tsilomelekis, G.; Orella, M. J.; Lin, Z.; Cheng, Z.; Zheng, W.; Nikolakis, V.; Vlachos, D. G. Molecular Structure, Morphology and Growth Mechanisms and Rates of 5-Hydroxymethyl Furfural (HMF) Derived Humins. *Green Chem.* **2016**, *18* (7), 1983–1993.

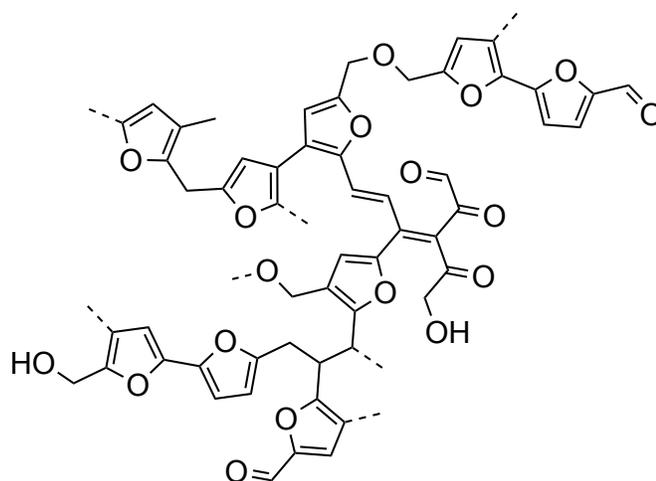


Figura 101. Esquema estructural de una humina.

Los catalizadores P_{Si} y P_{MoSi}, aunque pueden ser recuperados, pierden su actividad puesto que los polímeros nuclean en su superficie y al ser insolubles no pueden ser separados por métodos físicos.

Todos los materiales basados en alúmina producen conversiones y selectividades muy bajas, formándose numerosos productos de reacción, por lo que no se consideran útiles para dicho procedimiento (Tabla 28, entradas 7 y 8).

El comportamiento observado en los catalizadores puede ser explicado usando los valores de área específica obtenidos por fisorción (S_{BET}) y en la movilidad iónica de los protones de los ácidos de Preyssler representada por su fuerza ácida (U)²⁵⁰. Ambos datos se muestran en la Tabla 28. La dificultad de recuperación de las fases activas es proporcional a la fuerza ácida del catalizador usado en la reacción (Tabla 28, entradas 2 y 3).

Aunque los catalizadores incluidos P_{Si} y P_{MoSi} cuentan con una fuerza ácida cercana, el derivado de molibdeno tiene un área superficial mayor (448.8 m²/g frente a 356.6 m²/g), esto debe influir en la diferencia de conversión que va del 52% para P_{Si} frente el 89% que alcanza el P_{MoSi} (Tabla 28. Entradas 4 y 5). Cabe resaltar que, además de la diferencia en la conversión, existen diferencias en la selectividad de ambos los catalizadores.

Teniendo en cuenta los resultados de la reacción en condiciones libres de disolvente, se planeó otra alternativa que incluye el uso de tolueno como disolvente. En la Tabla 29 se muestran los resultados de la reacción empleando los diferentes catalizadores. En la reacción con P_{Si} se generan una gran cantidad de productos secundarios, en mayor proporción al BMF

²⁵⁰ Tsigdinos, G. A.; Hallada, C. J. Solution Properties of 12-Heteropoly Acids of Molybdenum. *Inorg. Chem.* **1970**, 9 (11), 2488–2492.

(Tabla 29, entrada 4), por su parte, PMoSi genera solo dos productos, el BMF y el OBMF (Tabla 29, entrada 5) por lo cual se utilizó en las siguientes experiencias.

Tabla 29. Actividad y descripción de diferentes catalizadores sobre la reacción de HMF y *n*-BuOH en tolueno seco.

Entrada	Catalizador	Conversión	S _{BMF}	S _{OBMF}	R _{BMF}
1	Ninguno	---	---	---	---
2	P	79	75	16	59
3	PMo	57	57	39	32
4	PSi	52	29	19	15
5	PMoSi	89	73	27	65
6	Si	---	---	---	---
7	C	---	---	---	---
8	P/C	---	---	---	---

*Condiciones de reacción: 1 h; 40 mg de catalizador; 2mL tolueno ; relación HMF/*n*-BUOH 1:3; 100°C. **S_{5BMF}**: selectividad a BMF; **S_{OBMF}**: selectividad a OBMF; **R_{BMF}**: Rendimiento de BMF.

3.2.1.5.2 Efecto de la relación HMF/*n*-BuOH

Se estudiaron varias relaciones HMF/*n*-BuOH usando PMoSi en un medio de tolueno (Tabla 30, entradas 1 a 6). Se observa un aumento de la conversión, a medida que la cantidad de *n*-BuOH se incrementa, hasta un máximo del 89% (Tabla 30. Entradas 1 a 3). El comportamiento de la selectividad también depende de la relación aldehído/alcohol. Una mezcla equimolar de HMF y *n*-BuOH condujo a la obtención de cantidades equimolares de los éteres BMF y OBMF (Tabla 30. Entrada 1). La formación de BMF requiere un aumento de la concentración de alcohol que alcanza una proporción óptima en la relación HMF/*n*-BuOH igual a 1:3 (Tabla 30. Entrada 3). En todos los casos, la formación de OBMF es evidencia indirecta de una mayor adsorción de HMF en los sitios ácidos del catalizador, cuando en la reacción interviene el tolueno. Un comportamiento similar fue reportado en el proceso de síntesis de otro éter asimétrico el 5-etoximetilfurfural^{251,252}. Cuando la relación HMF/*n*-BuOH aumenta de 1:5 a 1:20 se observa una disminución de la selectividad a BMF y un aumento en la formación de productos secundarios, probablemente huminas (Tabla 30, entradas 4 a 6).

²⁵¹ Wang, H.; Deng, T.; Wang, Y.; Qi, Y.; Hou, X.; Zhu, Y. Efficient Catalytic System for the Conversion of Fructose into 5-Ethoxymethylfurfural. *Bioresour. Technol.* **2013**, *136*, 394–400.

²⁵² Yang, Y.; Abu-Omar, M. M.; Hu, C. Heteropolyacid Catalyzed Conversion of Fructose, Sucrose, and Inulin to 5-Ethoxymethylfurfural, a Liquid Biofuel Candidate. *Appl. Energy* **2012**, *99*, 80–84.

Las experiencias realizadas en condiciones libres de disolvente (Tabla 30. Entradas 7 a 12), presentan una conversión del 100 %, pero son menos selectivas que las que se realizan en tolueno en la misma relación HMF/*n*-BuOH, sin que se produzca OBMF. Sin embargo, los productos secundarios poliméricos (huminas) se forman en mayor proporción y dificultan la recuperación del catalizador. Esto puede explicarse, debido a la mayor disponibilidad de protones por el contacto directo del HMF y la superficie del catalizador.

Tabla 30. Efecto de la relación HMF/*n*-BuOH usando PMoSi como catalizador.

Entrada	Relación	Conversión	S _{BMF}	S _{OBMF}	S _{Otros}	R _{BMF}
1	1:1	28	52	48	---	15
2	1:2	53	64	32	4	34
3	1:3	89	73	27	---	65
4	1:5	88	61	31,5	6	54
5	1:10	87	60	32,1	7	52
6	1:20	83	60	32,6	6	50
7	1:1 ^a	100	53	---	47	53
8	1:2 ^a	100	58	---	42	58
9	1:3 ^a	100	44	---	56	44
10	1:5 ^a	100	45	---	55	45
11	1:10 ^a	100	46	---	54	46
12	1:20 ^a	100	46	---	54	46

*Condiciones de reacción: 1 h; 40 mg de catalizador; 2 mL de tolueno seco; 100°C. S_{BMF}: Selectividad a BMF; S_{OBMF}: Selectividad a OBMF; S_{Otros}: Selectividad a otros compuestos; R_{BMF}: Rendimiento de BMF.
^a Experiencias libres de disolvente. Para todas las experiencias en el blanco sin catalizador no se observó conversión.

3.2.1.5.3 Efecto de la temperatura de reacción

La reacción en tolueno y catalizada por PMoSi se probó en el rango de temperaturas de 60 a 140°C incluyendo blancos de reacción sin catalizador. La reacción ocurre por encima de 60°C, siempre y cuando exista la presencia de catalizador (Tabla 31. Entradas 1 y 2).

Con el incremento de la temperatura, la reacción catalizada aumenta su conversión de 11% a 60°C hasta 89% a 100°C (Tabla 31, entradas 1 y 5). Por encima de 100°C la conversión de HMF es del 100%. En ausencia del catalizador a partir de los 80°C hay conversión de HMF pero aparecen productos no identificados que no corresponden ni a BMF ni a OBMF.

Tabla 31. Efecto de la temperatura en la eterificación de HMF y *n*-BuOH catalizada por PMoSi.

Entrada	T (°C)	Conversión	S _{BMF}	S _{OBF}	S _{Otros}	R _{BMF}
1	60	11	50	20	30	5,5
2	60 ^a	---	---	---	---	---
3	80	65	50	27	23	33
4	80 ^a	2	---	---	100	---
5	100	89	73	27	---	65
6	100 ^a	1	---	---	100	---
7	120	100	65	35	---	65
8	120 ^a	2	---	---	100	---
9	140	100	50	35	15	50
10	140	2	---	---	100	---

*Condiciones de reacción: 1 h; 40mg de catalizador; 2mL de tolueno seco; 1: HMF/*n*-BuOH. **S_{BMF}**: Selectividad a BMF; **S_{OBF}**: Selectividad a OBF; **S_{Otros}**: Selectividad a otros compuestos; **R_{BMF}**: Rendimiento de BMF. ^a Experiencias en ausencia de catalizador.

Como muestran los resultados, la temperatura tiene un efecto importante en la distribución de los productos. Tanto por debajo de 100°C como por encima de esta temperatura, se produce OBF además de BMF. Se observa que a una temperatura de 100°C se obtiene la mejor relación entre temperatura/conversión/selectividad a BMF (Tabla 31, entrada 5).

El catalizador favorece la formación de BMF en todas las temperaturas ensayadas. Pero el excesivo calentamiento, favorece reacciones secundarias como la formación de OBF y de productos de descomposición. Comportamientos similares fueron encontrados por otros autores en la eterificación de HMF con etanol usando catalizadores derivados de ácido silicotúngstico (Cs_xH_{4-x}SiW₁₂O₄₀)²⁵³.

El OBF también aumenta su rendimiento con el incremento de temperatura (Tabla 31, entradas 7 y 9). Sin embargo, las temperaturas demasiado elevadas intensifican las reacciones secundarias y aceleran la desactivación del catalizador. Esto se confirma con el oscurecimiento y cambio de apariencia de la mezcla de reacción después de ser sometida a altas temperaturas. Teniendo en cuenta estos hallazgos, 100°C es considerada la temperatura óptima para la reacción de eterificación usando PMoSi.

²⁵³ Raveendra, G.; Rajasekhar, A.; Srinivas, M.; Sai Prasad, P. S.; Lingaiah, N. Selective Etherification of Hydroxymethylfurfural to Biofuel Additives over Cs Containing Silicotungstic Acid Catalysts. *Appl. Catal. A Gen.* **2016**, 520, 105–113.

3.2.1.5.4 Efecto de la cantidad de catalizador

La cantidad de PMoSi se varió en 10, 20 y 40 mg. El efecto de la cantidad del material en la conversión de HMF puede observarse en la Tabla 32. En las pruebas hechas para cada nivel de concentración se alcanzó la conversión máxima en la primera hora de reacción.

Tabla 32. Efecto de la cantidad de catalizador en la eterificación de HMF con n-BuOH.

Catalizador (mg)	Conversión	S _{BMF}	S _{OBF}	S _{Otros}	R _{BMF}
10	19	47	---	53	9
20	34	44	3	53	15
40	89	73	27	---	65

*Condiciones de reacción: relación HMF/n-BuOH 1:3; 40mg de catalizador; 2mL de tolueno seco; 1 h de reacción. **S_{BMF}**: Selectividad a BMF; **S_{OBF}**: Selectividad a OBF; **S_{Otros}**: Selectividad a otros compuestos; **R_{BMF}**: Rendimiento de BMF.

Para estudiar el comportamiento de la selectividad a tiempos mayores, se realizó el seguimiento de reacción por varias horas (Tabla 33). Después de la primera hora de reacción la conversión se mantiene (Tabla 33, entrada 6). Por su parte, la selectividad disminuye inicialmente (Tabla 33, entrada 6), pero se mantiene con pequeñas variaciones durante las horas siguientes (Tabla 33, entradas 7 y 8). Este comportamiento, podría estar relacionado con el envenenamiento del catalizador, producto de la adsorción de los diferentes compuestos orgánicos presentes en el medio, que además de envenenarlo, promueve procesos de descomposición de los productos que ya han sido formados. La prueba se repitió con las demás cantidades de catalizador. Los resultados fueron similares en cuanto al comportamiento de la selectividad, pero teniendo en cuenta la baja conversión no se hace énfasis en ellos.

Tabla 33. Evolución de la conversión de HMF y la selectividad a BMF en el tiempo.

Entrada	t (min)	Conversión	S _{BMF}	S _{OBF}	S _{Otros}	R _{BMF}
1	15	32	75	5	20	24
2	30	50	79	5	16	39
4	45	68	68	7	24	46
5	60	89	73	27	---	65
6	120	88	61	8	31	54
7	180	89	60	10	30	53
8	240	89	64	8	28	57

*Condiciones de reacción: relación HMF/n-BuOH 1:3; 40mg de catalizador; 2mL de tolueno seco. **S_{BMF}**: Selectividad a BMF; **S_{OBF}**: Selectividad a OBF; **S_{Otros}**: Selectividad a otros compuestos; **R_{BMF}**: Rendimiento de BMF.

3.2.1.5.5 Reutilización del catalizador

Las pruebas de reutilización para PMoSi se realizaron con cinco experimentos consecutivos para una misma muestra de catalizador bajo las mismas condiciones de reacción. Los resultados (Figura 102) muestran cambios importantes en la conversión del proceso. Sin embargo, no existen variaciones importantes en la selectividad a BMF.

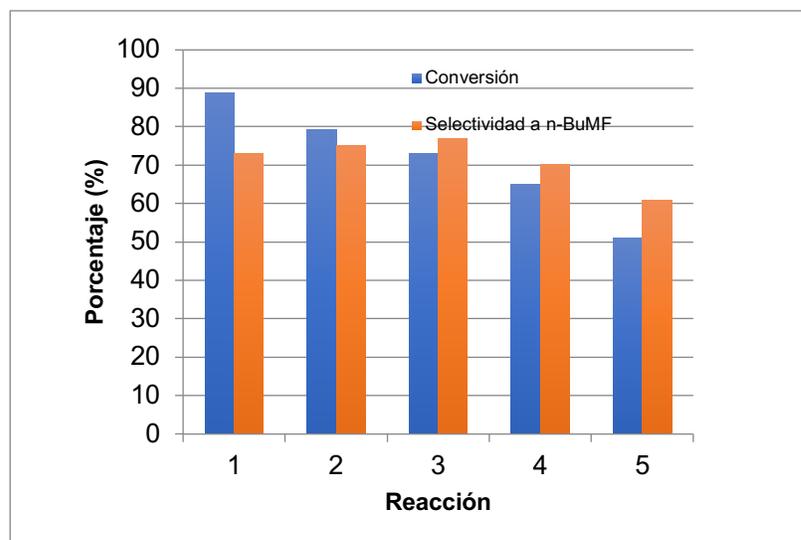


Figura 102. Reutilización de PMoSi (Condiciones de reacción: 1 h; 40mg de PMoSi; 100°C; 1:3 HMF/n-BuOH; 2mL de tolueno seco).

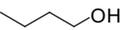
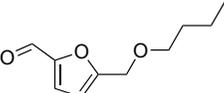
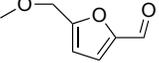
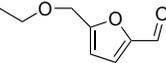
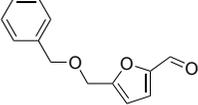
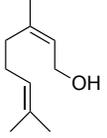
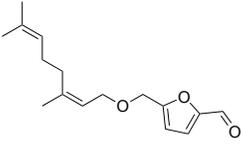
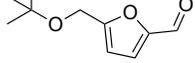
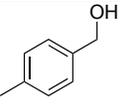
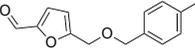
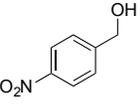
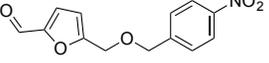
La disminución en la conversión se explica por el envenenamiento sufrido por el catalizador durante el proceso. Después del primer ciclo de reacción la coloración del material

cambia notoriamente de ser ligeramente verdoso a completamente negro. Esto puede ser resultado de la precipitación de las huminas (o a la formación de carbón) en la superficie del material. Sin embargo, los resultados muestran que el catalizador es estable durante la reacción y puede ser reusado con facilidad sin una pérdida importante de su actividad catalítica.

3.2.1.5.6 Influencia del sustrato de partida

Una variedad de alcoholes fueron usados en las condiciones óptimas encontradas para la reacción con el objetivo de verificar la influencia de la estructura del sustrato sobre la conversión y selectividad del proceso. Los productos obtenidos fueron identificados usando CG-EM.

Tabla 34. Conversión y selectividad para la eterificación de HMF con una variedad de alcoholes usando PMoSi.

Entrada	Alcohol	Éter	Conversión	S _{éter} (%)	R _{éter}
1			88	73	65
2			100	27 (59) ^a	86 ^b
3			100	33 (64) ^a	97 ^b
4			100	87	87
5			100	5	5
6			77	25	19
7			100	25	25
8			100	---	---

Continuación Tabla 34. Conversión y selectividad para la eterificación de HMF con una variedad de alcoholes usando PMoSi.

Entrada	Alcohol	Éter	Conversión	S _{éter} (%)	R _{éter}
9			100	14	14

* Condiciones de reacción: 1 h; 40 mg de catalizador; 2 mL de tolueno seco; S_{éter}: Selectividad al éter; R_{éter}: Rendimiento del éter. ^aSelectividad al éter protegido (acetal). ^b Rendimiento de la mezcla éter-acetal.

En la Tabla 13, se observa que todos los alcoholes estudiados cuentan con una muy buena conversión, a excepción del alcohol más impedido (entrada 6). Sin embargo, en cuanto a la selectividad se presentan diferencias significativas. Los alcoholes primarios alifáticos tienen una alta selectividad (entradas 1-3) al igual que el alcohol bencílico (entrada 4), para el alcohol menos nucleofílico, no se observa producción del éter (entrada 8). Finalmente, cuando se usó metanol o etanol (entradas 2 y 3), ocurre la reacción de formación de acetales del correspondiente éter y la formación de levulinatos (Figura 103).

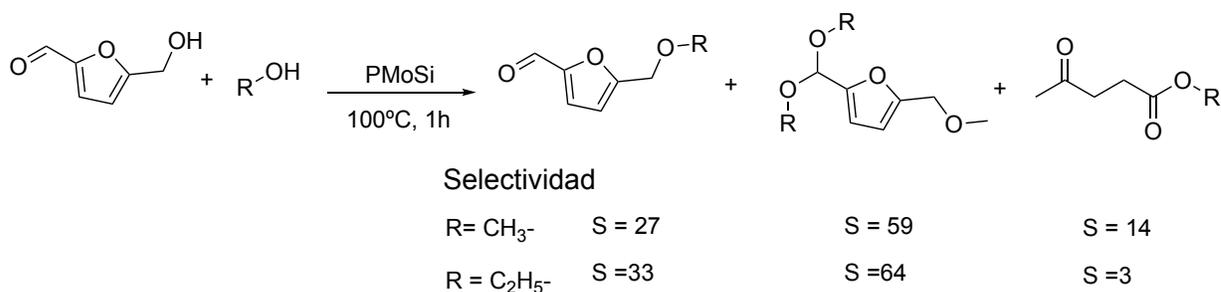


Figura 103. Eterificación y formación de acetales de derivados de HMF usando metanol y etanol.

3.2.1.5.7 Análisis de la reacción de eterificación usando Green-metrics

Con el objetivo de cuantificar que tan verde es la reacción test optimizada, se calcularon los parámetros EA, R, 1/FE, PRM y EMR y se compararon con algunos ejemplos encontrados en la literatura. Además se analizó el comportamiento de la reacción en base al TON y el TOF para el catalizador usado.

La Tabla 35 muestra los valores de TON y TOF para la eterificación de *n*-BuOH con HMF. Aunque los valores de TON encontrados para la reacción ya optimizada no son los mejores, los valores de TOF se incrementan con respecto a los publicados previamente, debido al corto tiempo de reacción en el que se consigue la conversión del 100% de HMF.

Tabla 35. Valores de TON y TOF para la eterificación de HMF con *n*-BuOH.

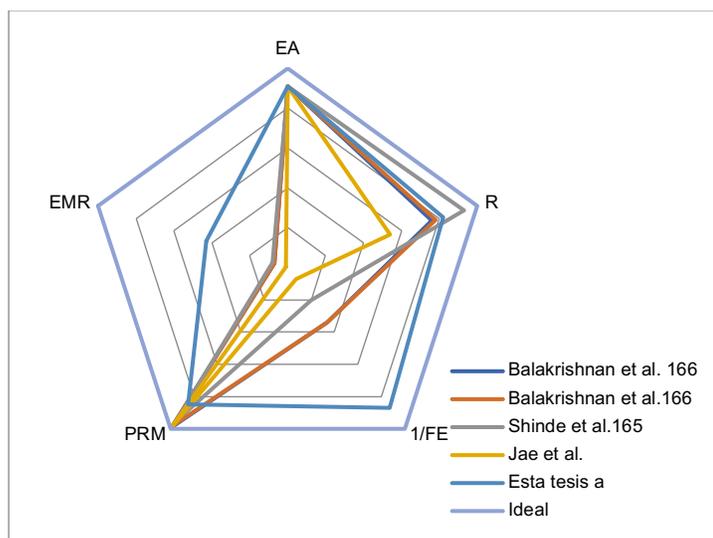
Entrada	Referencia	TON	TOF
1	Balakrishnan et al. ¹⁶⁷	28,23	1,18
2	Balakrishnan et al. ¹⁶⁷	16,51	0,69
3	Shinde et al. ¹⁶⁶	3,39	0,28
4	Jae et al. ²⁵⁴	1,56	1,56
5	Esta tesis ^a	3,73	3,73
6	Esta tesis ^b	2,96	2,96

^aCondiciones libres de disolvente; ^bTolueno como disolvente

La comparación de los pentágonos radiales para la reacción (Figura 104), con los que se pueden obtener para otros autores (Figura 104. a), muestra que el proceso optimizado, se encuentra mucho más cerca de las condiciones ideales, y a pesar de que el catalizador presenta problemas de recuperación en condiciones libres de disolvente, son estas condiciones de síntesis las que muestran mayor eficiencia másica (Figura 104. b).

²⁵⁴ Jae, J.; Mahmoud, E.; Lobo, R. F.; Vlachos, D. G. Cascade of Liquid-Phase Catalytic Transfer Hydrogenation and Etherification of 5-Hydroxymethylfurfural to Potential Biodiesel Components over Lewis Acid Zeolites. *ChemCatChem* **2014**, 6 (2), 508–513.

a)



b)

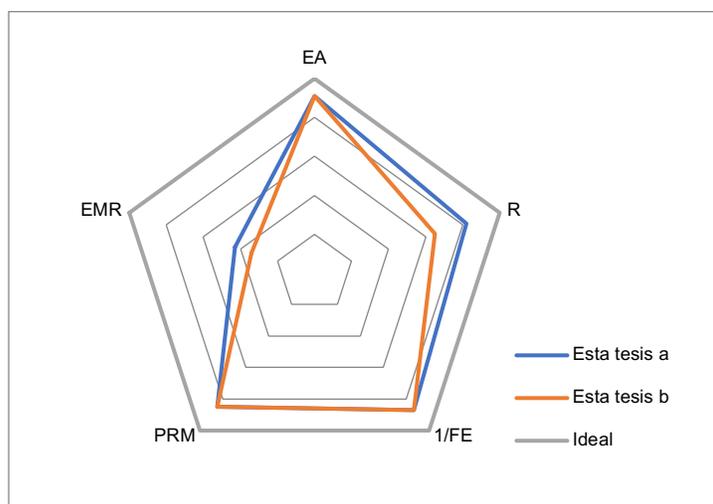


Figura 104. Pentágonos radiales para la eterificación de HMF con n-BuOH.

3.2.1.6 Síntesis de DHPMs a partir de éteres de HMF

Para realizar la síntesis de Biginelli se usaron los derivados que mejor rendimiento en éteres generaron. Es el caso de los derivados de etanol y metanol. Que se usaron en la reacción de Biginelli directamente sin purificación alguna, como la mezcla de eter/acetal que se genera después del proceso de eterificación (Figura 105).

La reacción se llevó a cabo siguiendo dos metodologías: la primera con fines comparativos, es la que se encuentra reportada en la literatura para la reacción de Biginelli a

partir de acetales, usando como catalizador cloruro férrico (FeCl_3)²⁵⁵, y la segunda, con el catalizador PMoSi usado tanto en el proceso de eterificación como en la reacción de Biginelli con otros furfurales como se mostró en la sección anterior (Capítulo 2, sección 2.6.7). Los productos obtenidos fueron identificados mediante ^1H RMN y ^{13}C RMN. Observándose un mayor rendimiento cuando se usa PMoSi.

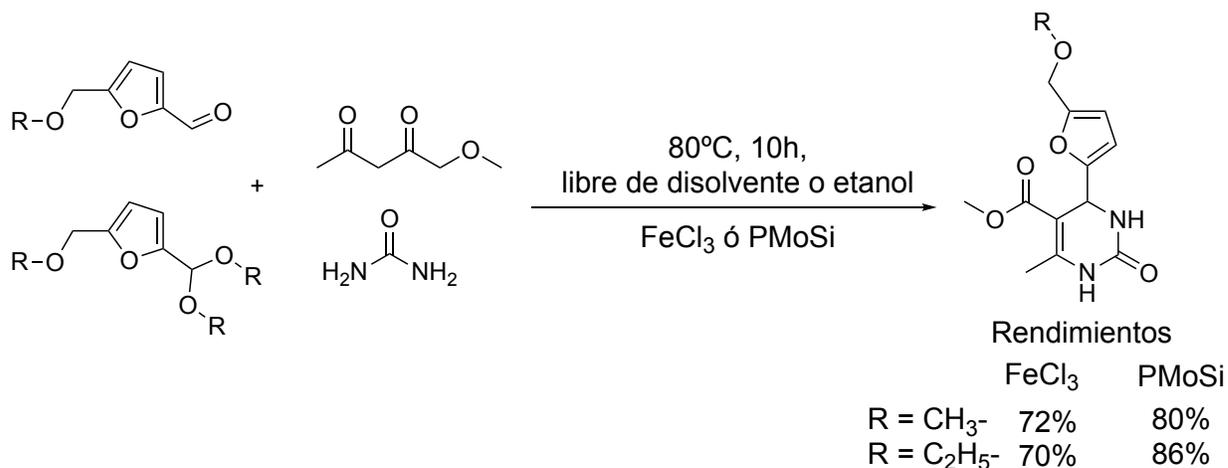


Figura 105. Síntesis de DHPMs usando eteros derivados de HMF.

²⁵⁵ Majd, M. M.; Saidi, K.; Khabazzadeh, H. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Catalyzed Conversion of Acylals to Dihydropyrimidinones under Microwave Conditions: A New Procedure for the Biginelli Reaction. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185 (2), 325–329.

Capítulo 4. Conclusiones

En la presente Tesis Doctoral se propuso la síntesis y caracterización de materiales basados en heteropoliácidos de estructura tipo Preyssler, específicamente el ácido sodio pentafluorato(V)-triacontatungstico ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$) y el ácido sodio pentafluorato(V)-molibdeno(VI)triacontatungstico ($H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$) nombrados como P y PMo respectivamente. Estas fases activas fueron soportadas en tres alúminas comerciales: CATAPAL® C-1 ALUMINA (A), CATALOX® SBa-90 ALUMINA (C), CATALOX® SBa-200 ALUMINA (D) dando lugar a seis materiales P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D. Al mismo tiempo, P y PMo fueron incluidos mediante la metodología sol-gel en una matriz de sílice originando P_{Si} ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}@Al_2O_3$) y PMo_{Si} ($H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}@Al_2O_3$).

Todos los materiales obtenidos fueron evaluados catalíticamente en la reacción de Paal-Knorr y de Biginelli, así como también, en la síntesis de éteres de HMF. A partir de las reacciones optimizadas se pudieron obtener productos químicos finos puros de alto valor agregado, aplicando metodologías sintéticas acordes a los principios de la Química Verde.

Los catalizadores obtenidos fueron caracterizados ampliamente, los datos más sobresalientes de la caracterización demostraron las propiedades de acidez y superficie de los materiales; mediante titulación potenciométrica se comprobó que cuando P y PMo se soportan en alúmina o se incluyen en una matriz silíceas, disminuyen su fuerza ácida. En el caso de las alúminas la interacción de los heteropoliácidos de Preyssler con los grupos hidroxilo en la superficie de Al_2O_3 neutralizan fuertemente su acidez. Por lo que, si bien la acidez de los materiales a base de alúmina es mayor que la de su soporte, estos a su vez son mucho menos ácidos que los materiales de sílice con P y PMo incluidos. Al mismo tiempo, los materiales con base alúmina, cuentan con propiedades bifuncionales, tanto ácidas como básicas.

Los resultados de los espectros FT-IR para P y PMo, fueron consistentes con los reportados por diferentes autores y permitieron confirmar la estructura Preyssler de los heteropoliácidos obtenidos. Las bandas características de absorción para P y PMo, se mantienen en los materiales P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D. Esto permitió inferir que la estructura de los ácidos de Preyssler se mantuvo después del proceso de impregnación.

Los catalizadores preparados mostraron comportamientos distintos cuando fueron caracterizados mediante EDS en las tomas realizadas por MEB. Para P, PMo y los materiales soportados en alúmina pudieron detectarse los elementos P, Mo, W y Na con una alta

dispersión superficial comprobada en el mapeo. Estos elementos son los componentes principales de los ácidos de Preyssler, por lo que se concluye que los ácidos de Preyssler fueron diseminados de manera homogénea en la superficie de la alúmina (la integridad de la estructura ya había podido confirmarse mediante FT-IR). En contraste, en los materiales P_{Si} y P_{MoSi} solo pudieron detectarse mediante EDS, P y Mo, y el mapeo no pudo realizarse. Esto implica que estos elementos no se encuentran dispersos en la superficie de los materiales, por lo que los conteos de rayos X son tan bajos que no permitieron detectar los elementos W y Na o mostrar las emisiones de los elementos en imagen. Este comportamiento, tiene relación con los espectros FT-IR, donde tampoco fue posible observar las vibraciones características de la estructura tipo Preyssler. Teniendo en cuenta que, la metodología para la obtención de estos materiales híbridos no involucra condiciones que puedan generar descomposición o daño estructural en los heteropoliácidos, se considera que estas estructuras se encuentran encapsuladas en el xerogel de sílice. Esto pudo ser confirmado en el análisis de fisisorción para dichos materiales, en el que puede observarse un incremento en el tamaño de poro cuando se incluyen P y P_{Mo}, además del comportamiento característico de ciclos de histéresis que no cierran a presiones muy bajas, fenómeno que se asocia con distorsiones en la textura del sólido que produce cambios en la estructura porosa.

Mediante FT-IR con Py como molécula sonda, se determinó que el principal tipo de acidez en los materiales es la acidez de tipo Brønsted y en el caso de los soportados también existe una contribución de lugares Brønsted y Lewis. La caracterización superficial, permitió determinar que con la inclusión y el soporte de las fases activas se incrementa de manera importante el área superficial: $S_{BET}(m^2/g)$ para las fases activas P y P_{Mo} que es <10 mientras que para los HPAS soportados en alúmina ronda los 200 m²/g y los incluidos en sílice los 400 m²/g.

La reacción de Paal-Knorr se optimizó mediante un diseño experimental en condiciones libres de disolvente usando como reacción de prueba la síntesis de 2,5-dimetil-1-(4-tolil)-1H-pirrol, esto permitió identificar que la temperatura tiene un efecto mayor que la cantidad de ácido de Preyssler (P) como catalizador sobre el tiempo de reacción. No obstante, a una misma temperatura el cambio en la cantidad del catalizador es decisivo para la reducción de tiempo. Se determinó que las condiciones óptimas para el desarrollo de la reacción de prueba son de 40 mg de P, 45 min y 60°C en condiciones libres de disolvente. El catalizador puede ser usado hasta cuatro veces sin disminución importante de su actividad catalítica. De esta manera fue

posible obtener 8 pirroles derivados de aminas aromáticas y alifáticas (anilina, 4-toluidina, 4-cloroanilina, 4-nitroanilina, 1,2-fenilendiamina, 1-naftilamina, n-butilamina y 4-clorobencilamina) y 4 derivados de aminas heterocíclicas (2-aminotiazol, 2-aminobenzotiazol, 2-amino-6-clorobenzotiazol y 2-amino-6-nitrobenzotiazol) para las aminas aromáticas, el tiempo de la reacción fue regulado por la nucleofilicidad del átomo de nitrógeno en la estructura de la amina, puesto que un incremento en la temperatura y/o cantidad de catalizador genera grandes cantidades de productos secundarios y de descomposición, por tal razón, para las aminas con grupos electrón sustractores como el $-\text{NO}_2$ la reacción demoró hasta 18 horas para obtener un 73% de rendimiento del pirrol en contraste a los 45 min para 98% de rendimiento para aminas con grupos electrón donadores como la 4-toluidina. En el caso de las aminas heterocíclicas más estables, fue el efecto de la temperatura lo determinante en el rendimiento por lo que incrementar la temperatura a 100°C para disminuir el tiempo de reacción fue lo adecuado y respaldado por los resultados del análisis de efectos en el diseño experimental. La reacción de prueba fue replicada usando los materiales soportados en alúmina, de los cuales el que consiguió mejor performance fue P/C. Lo atractivo de este procedimiento son los altos rendimientos, tiempos de reacción moderados en la mayoría de los casos y el uso de un catalizador eco-compatible en una reacción libre de disolvente. Todas estas ventajas hacen que sea una estrategia útil para la preparación de derivados de pirrol mediante la reacción de Paal-Knorr.

Fue posible además sintetizar tres pirroles derivados de aminocromenos (Aminocromenos A, B y C) usando P y PMo:

- a) 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo
- b) 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(4-tolil)-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo
- c) 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-yl)-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo

Los materiales con base en alúmina, probaron ser útiles en la síntesis de estos pirrol-cromenos rindiendo aproximadamente un 10% en la reacción para la obtención de a). Sin embargo, el material de mejor desempeño en cuanto a rendimiento fue P/C. Este mismo material fue capaz de actuar como catalizador bifuncional para la reacción en tándem que involucra dos etapas; la síntesis del aminocromeno A y su posterior reacción de Paal-Knorr para la producción del correspondiente pirrol-cromeno. Para poder llevar a cabo el proceso en tándem descrito, los catalizadores P, PMo, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D y las

alúminas A, C y D fueron estudiados en la síntesis del aminocromeno A (3-amino-1-fenil-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo). Se pudo determinar que los HPAs: P y PMo no son útiles para este proceso de síntesis, mientras que los materiales derivados de alúmina o las alúminas generan buenos rendimientos. En contraste, la reacción de Paal-Knorr entre al aminocromeno A y 2,4-hexanodiona para la obtención del pirrol 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-fenil-1H-benzo[*f*]cromeno-2-carbonitrilo funciona con P, PMo, P/A, P/C, P/D, PMo/A, PMo/C y PMo/D pero no con las alúminas.

Se desarrolló un método catalítico sencillo para la preparación de dihidropirimidinonas usando una reacción multicomponente (reacción de Biginelli) en condiciones libres de disolvente aprovechando el furfural y derivados. Como reacción de prueba para la optimización se escogió la reacción entre acetoacetato de etilo, furfural y urea. El mejor catalizador para la reacción fue PMoSi (100 mg) y se pudo establecer que el mejor rendimiento para la reacción se consigue con una relación furfural/acetoacetato de metilo/urea (1:1:1,2) y una temperatura de 80°C. La metodología cuenta con un bajo impacto ambiental, alto rendimiento, tiempos cortos de reacción y un catalizador que puede ser reutilizado directamente después de su separación. Mediante este procedimiento pudieron obtenerse 8 compuestos con rendimientos entre 82 y 95% incluyendo un derivado de tiourea. Se pudo determinar que si bien la reacción puede transcurrir tanto por calentamiento térmico como por calentamiento mediante microondas (MW) la primera metodología alcanza rendimientos más altos (de hasta 95%), sin embargo, MW produce rendimientos medios (entre 40 y 65%) en un tiempo menor (15 minutos frente a 4 horas).

Los heteropoliácidos (P y PMo) y sus contrapartes incluidas en sílice son también activas como catalizadores en la eterificación entre HMF y *n*-BuOH. Siendo posible relacionar a partir de los resultados su fuerza ácida con la selectividad al producto BMF, siendo los catalizadores PSi y PMoSi los que presentan mayor selectividad y la subsecuente menor producción de subproductos que inutilizan el catalizador. Las catalizadores PW y PWMo si bien son altamente activos en las condiciones de reacción generan subproductos que según las fuentes de la literatura corresponden a huminas (productos de resinificación, condensación y polimerización de HMF) que hacen imposible la recuperación del heteropoliácido evitando su reutilización. La reacción muestra además un marcado efecto del disolvente en el proceso, mejorando las selectividades de los catalizadores PW y PWMo cuando se usa tolueno seco; probablemente por la disminución de la movilidad iónica de los protones del heteropoliácido en

el medio aprótico. Así mismo, facilita la recuperación de los catalizadores incluidos del medio de reacción. El hecho de que existiera una menor deposición de productos secundarios sólidos en la reacción usando tolueno, implica que este influye de alguna manera en la formación de especies intermedias en el mecanismo de reacción para la formación del éter, que en condiciones libres de disolvente terminan convirtiéndose en productos de polimerización. Los catalizadores pueden además ser usados en la condensación de otros alcoholes con HMF produciendo una variedad de éteres con una importante diversidad estructural. Los catalizadores pueden ser reutilizados hasta cinco veces con una disminución de la conversión sin variación importante de la selectividad al BMF. Dos éteres obtenidos derivados de etanol y metanol, se usaron como materiales de partida en la síntesis de nuevas dihidropirimidinonas.

4.1 Trabajos Publicados

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral se publicaron los siguientes trabajos:

1. 2019. Omar M. Portilla-Zuñiga, José J. Martínez, Mónica Casella, Daniela I. Lick, Ángel G. Sathicq, Rafael Luque, Gustavo P. Romanelli, "Etherification of 5-hydroxymethylfurfural using a heteropolyacid supported in a silica matrix", Sometido para publicación *Catalysis Today*. Diciembre 02.
2. 2019. Omar Miguel Portilla Zúñiga, Gustavo Pablo Romanelli, Ángel Gabriel Sathicq, "Síntesis multicomponente de dihidropirimidinonas (DHPMs) a partir de derivados de furfural catalizada por $H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}@SiO_2$ ", An. Asoc. Quim. Argent. ISSN 2545-8655 Vol. 106 (1) 29-39.
3. 2018. Omar Miguel Portilla Zúñiga, Ángel Gabriel Sathicq, José Jobanny Martínez Zambrano, Hugo A. Rojas, Eduardo De Geronimo, Rafael Luque, Gustavo Pablo Romanelli, "Novel Bifunctional Mesoporous Catalysts Based on Preyssler Heteropolyacids for Green Pyrrole Derivative Synthesis", *Catalysts*. ISSN 20734344 Vol. 8 (10), 419. doi:10.3390/catal8100419
4. 2018. Omar Miguel Portilla Zúñiga, Ángel Gabriel Sathicq, José Jobanny Martínez Zambrano, Sergio Antonio Fernandes, Terezinha M. Rezende, Gustavo Pablo Romanelli, "Synthesis of Biginelli adducts using a Preyssler heteropolyacid in silica matrix from biomass building block", *Sustain. Chem. Pharm.* ISSN: 2352-5541 Vol. 10 (257), 50–55. doi:10.1016/j.scp.2018.09.002.
5. 2017. Alexander Páez, Hugo A. Rojas, Omar Miguel Portilla Zúñiga, Angel Gabriel Sathicq, Carlos A. M. Afonso, Gustavo Pablo Romanelli, José Jobanny Martínez Zambrano, "Preyssler Heteropolyacids in the Self-Etherification of 5-Hydroxymethylfurfural to 5,5'-[Oxybis(methylene)]bis-2-furfural Under Mild Reaction Conditions", *ChemCatChem*. ISSN: 1867-38999 Vol. 9 (17), 3322–3329. doi:10.1002/cctc.201700457.

6. 2017. Omar Miguel Portilla Zúniga, Angel Gabriel Sathicq, José Jobanny Martinez Zambrano, Gustavo Pablo Romanelli, "Green synthesis of pyrrole derivatives". *Curr. Org. Synth.* ISSN: 1570-1794 v.14 (0) 25, p.1 2017 – 18
7. 2017. Natália Aparecida Liberto, Juliana Baptista Simões, Sarah de Paiva Silva, Cristiane Jovelina da Silva, Luzia Valentina Modolo, Ângelo de Fátima, Luciana Maria Silva, Marcos Derita, Susana Zacchino, Omar Miguel Portilla Zuñiga, Gustavo Pablo Romanelli, Sergio Antonio Fernandes, "Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties". *Bioorg. Med. Chem.* ISSN: 0968-0896 Vol. 25 (3), 1 p. 1153–1162
8. 2016. Sergio Antonio Fernandes, Joao Vitor De Assis, Ingedy Bastos Braga, Omar Miguel Portilla Zúñiga, Paula Abranches, Angel Gabriel Sathicq, Gustavo Pablo Romanelli, "p-Sulfonic acid calix[4]arene-functionalized alkyl-bridged organosilica in esterification reactions". *Rsc Advances.* ISSN: 2046-2069. vol.6, pág. 24285 – 24289.

4.2 Participación en eventos científicos

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral se participó de las siguientes reuniones científicas:

1. Jornadas de tesis de la Facultad de Ciencias Exactas – UNLP, Ponente. La Plata, Argentina. 28 – 30 de octubre de 2015.
2. III Jornadas en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA), Ponente. La Plata, Argentina. 20-21 de octubre de 2015.
3. XXXI Congreso Argentino de Química 2016. Póster. Buenos Aires, Argentina. 25-28 de octubre de 2016.
4. Jornadas de Ingeniería Química Sustentable-2016 (JIQS2016). Ponente. Villa Domingo, Buenos Aires. 28 – 30 de septiembre de 2016.
5. II Jornadas de Jóvenes Investigadores-Centro de Investigación de Sanidad Vegetal (CISaV) (IICISaV2017). Ponente. La Plata, Buenos Aires. 13 de junio de 2017.
6. XX Congreso Argentino de Catálisis (XXCAC2017). Póster. Córdoba, Argentina. 1-3 noviembre de 2017.
7. 46 Congreso Mundial de química, 40 Reunión anual de la Sociedad Brasileña de Química y la 49 asamblea general de la IUPAC (IUPAC2017). Póster. São Paulo, Brasil. Julio 7 – 14 de 2017.
8. IV Jornadas en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA). Ponente. La Plata, Argentina, Septiembre 25 – 26 de 2017.
9. XXXII Congreso Argentino de Química. Ponente. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Marzo 12 – 15 de 2019.
10. XXI Congreso Argentino de Catálisis. X Congreso de catálisis del Mercosur. Santa Fé, Argentina, Septiembre 18-20 de 2019.
11. V Jornadas en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA), Ponente. La Plata, Argentina. 17-18 de octubre de 2019.

Capítulo 5. Apéndices

Apéndice 1. DRX obtenidos para P y PMo

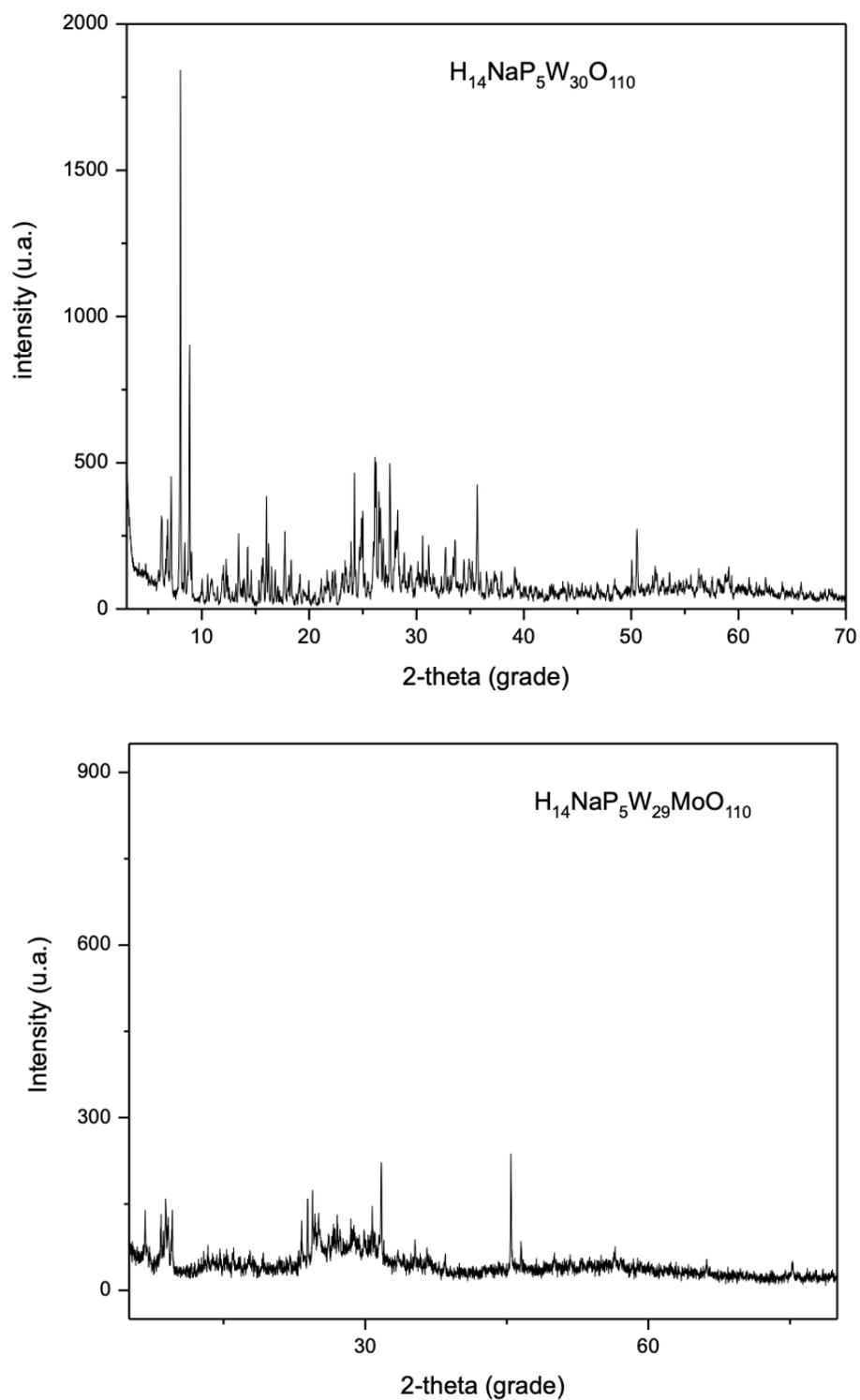


Figura A1. Patrones de difracción para P ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$) y PMo ($H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$).

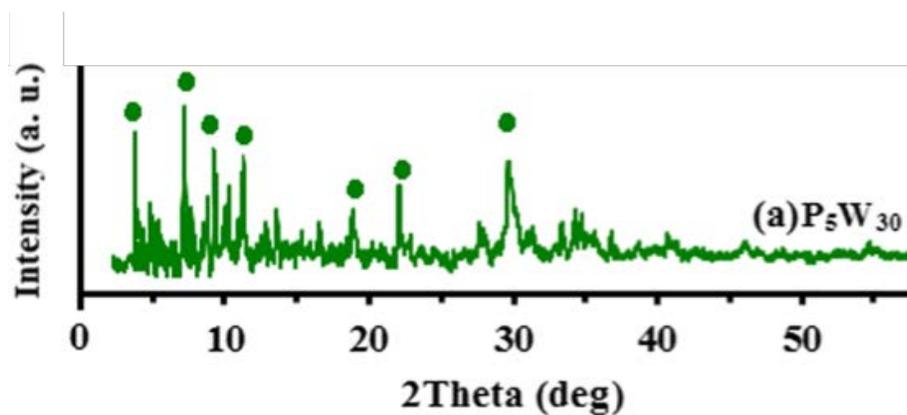


Figura A2. Patrón de difracción para P ($\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$) (Tomado de Hoseini et al)²⁵⁶

²⁵⁶ Hoseini, A. A.; Farhadi, S.; Zabardasti, A. Yolk–Shell Microspheres Assembled from Preyssler-Type $\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}$ Polyoxometalate and MIL-101(Cr) Metal–Organic Framework: A New Inorganic–Organic Nanohybrid for Fast and Selective Removal of Cationic Organic Dyes from Aqueous Media. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, 33 (2), 1–18.

Apéndice 2. Espectros EDS y mapeo de elementos para los materiales soportados

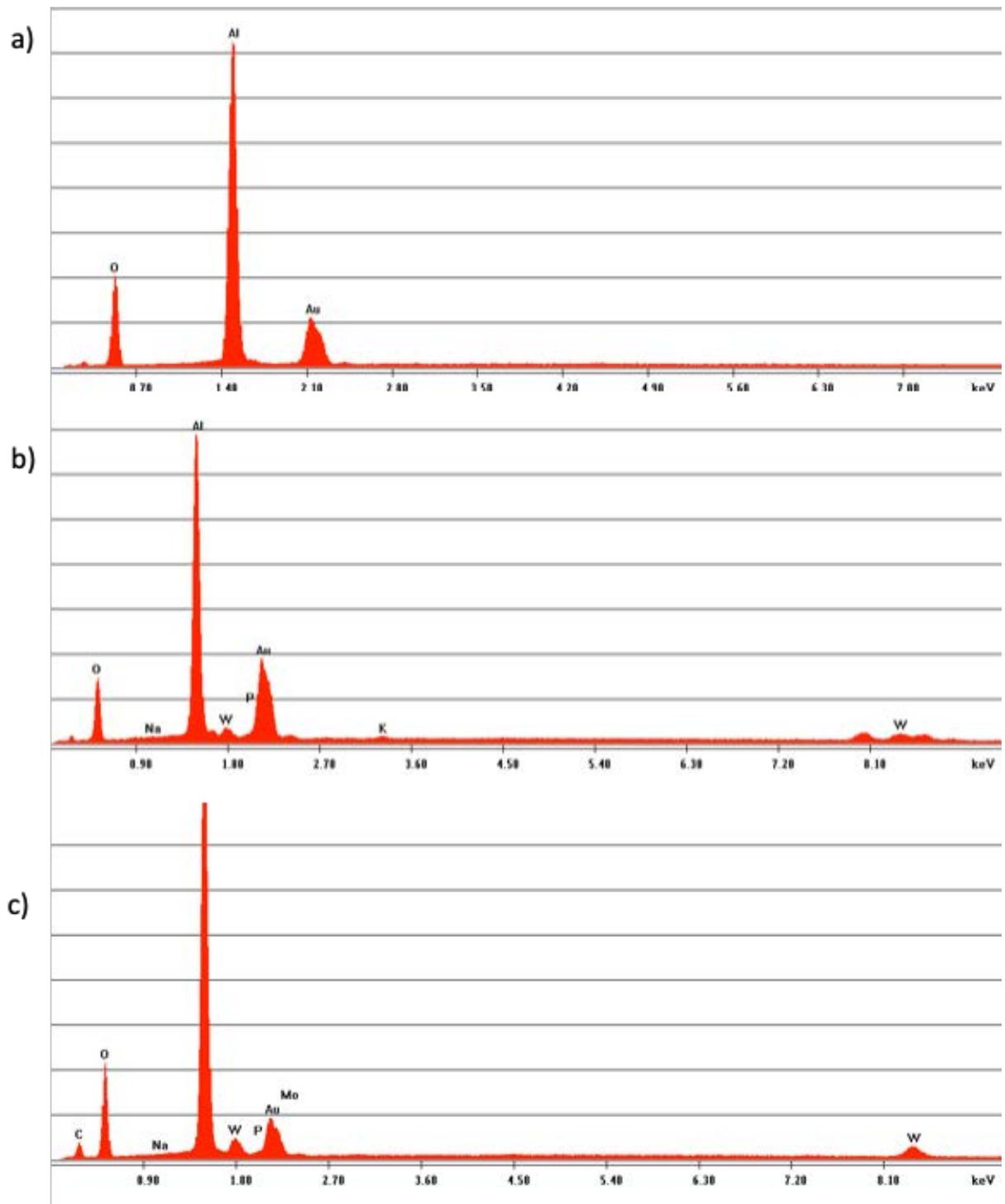


Figura A3. Espectros EDS para (a) A, (b) P/A, (c) PMo/A.

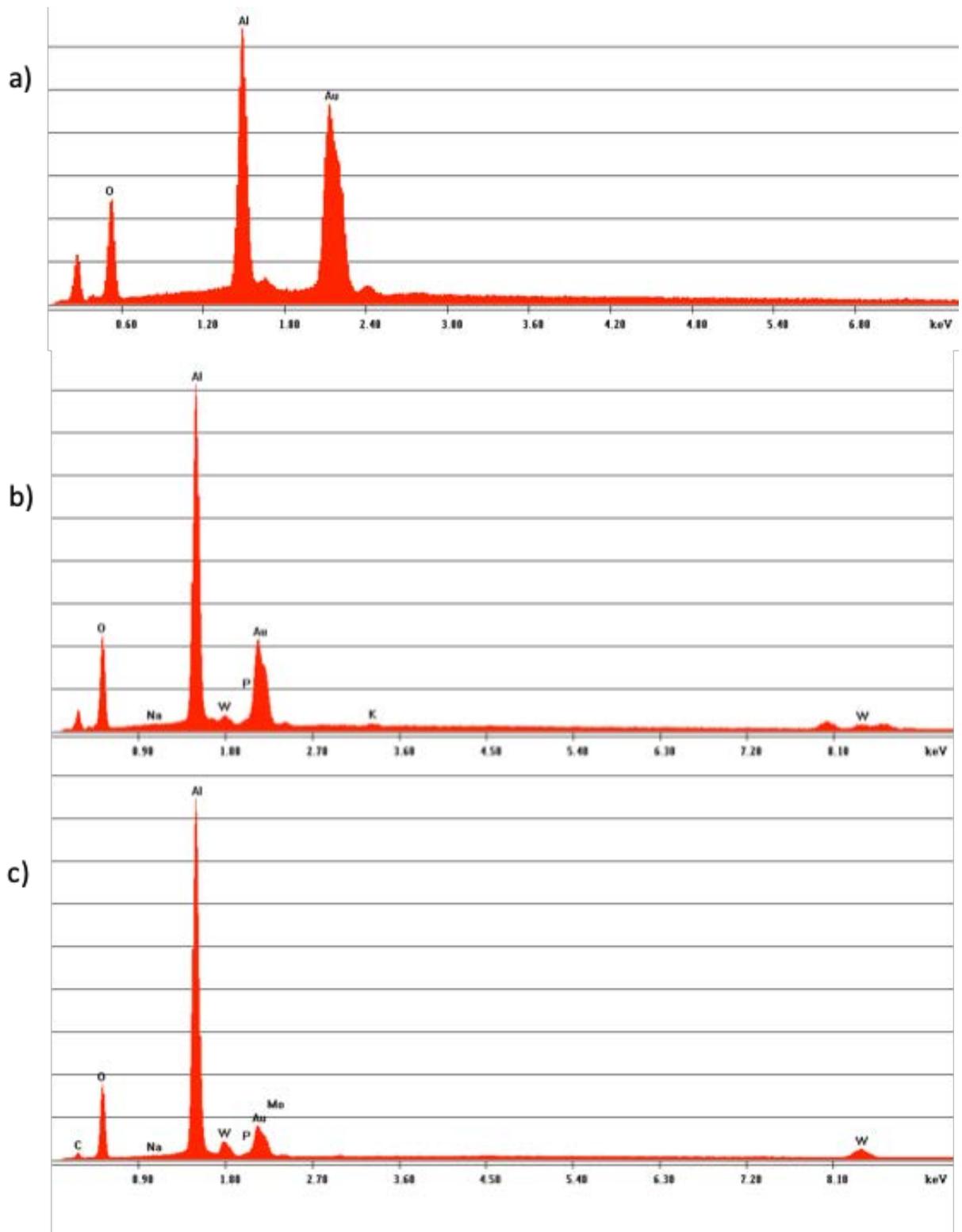


Figura A4. Espectros EDS para (a) D, (b) P/D, (c) PMo/D.

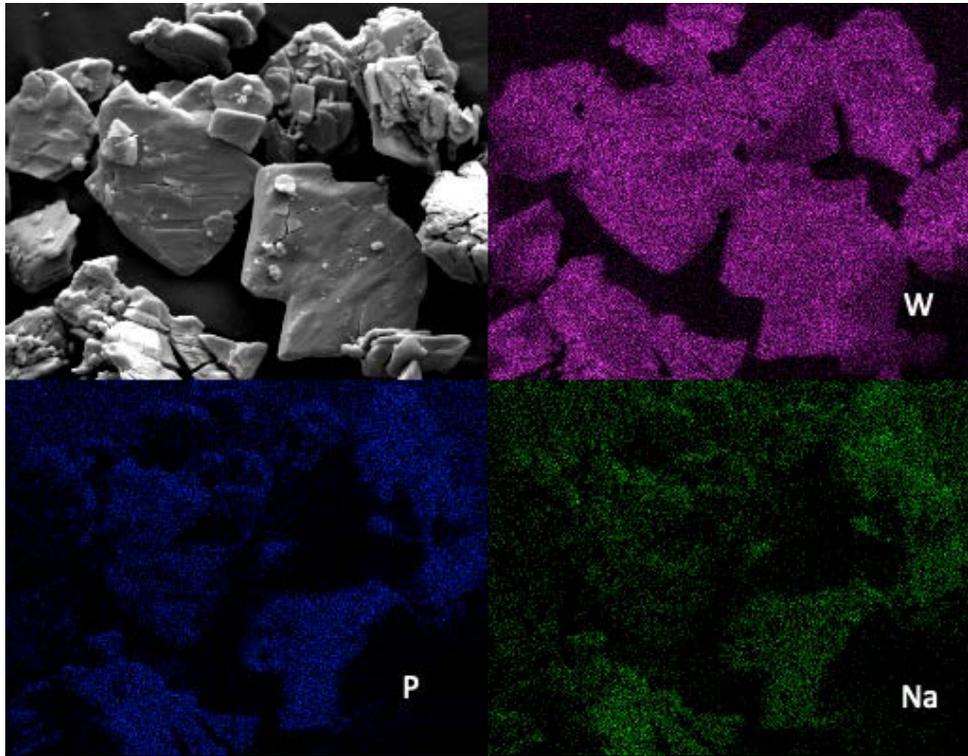


Figura A5. Micrografías SEM de P, mapeo de W, P y Na.

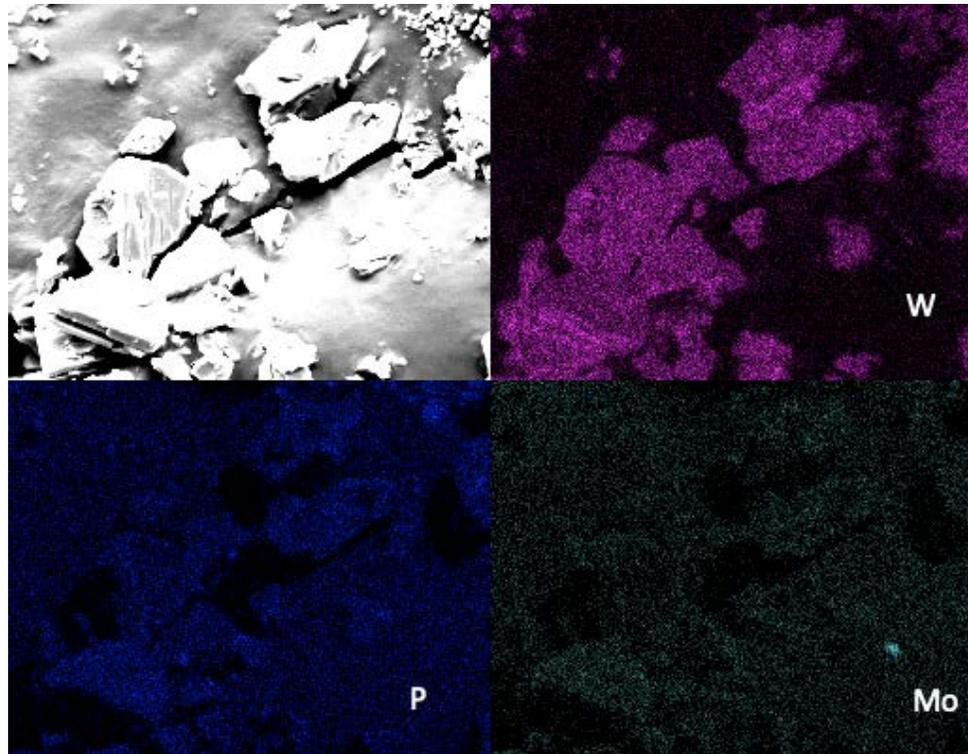


Figura A6. Micrografías SEM de PMo, mapeo de W, P y Mo.

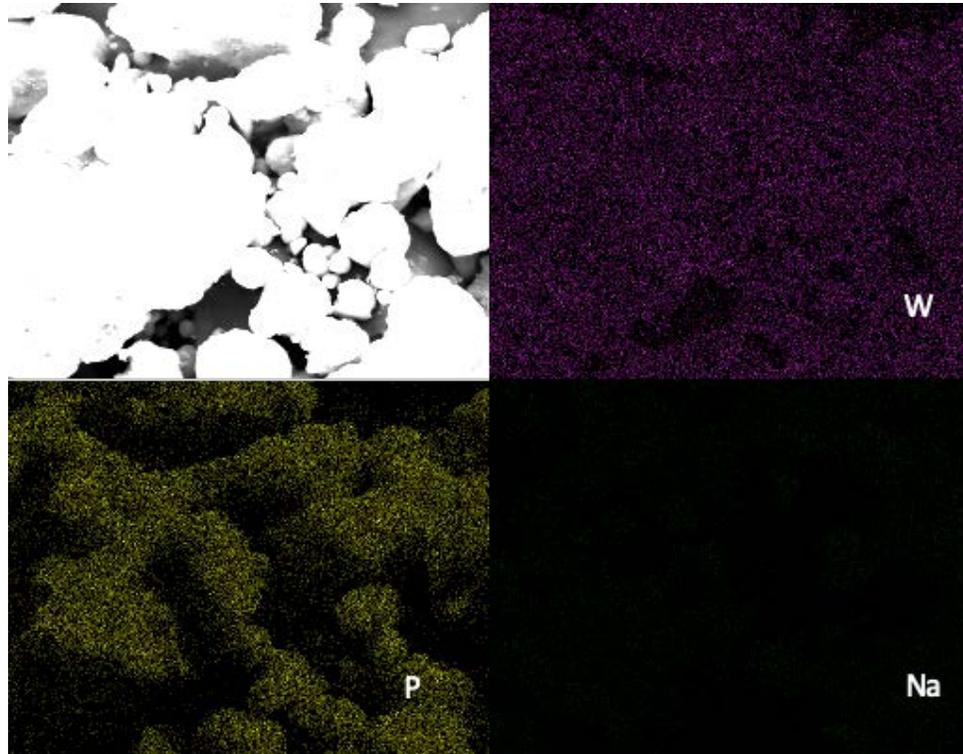


Figura A7. Micrografías SEM de P/A, mapeo de W, P y Na.

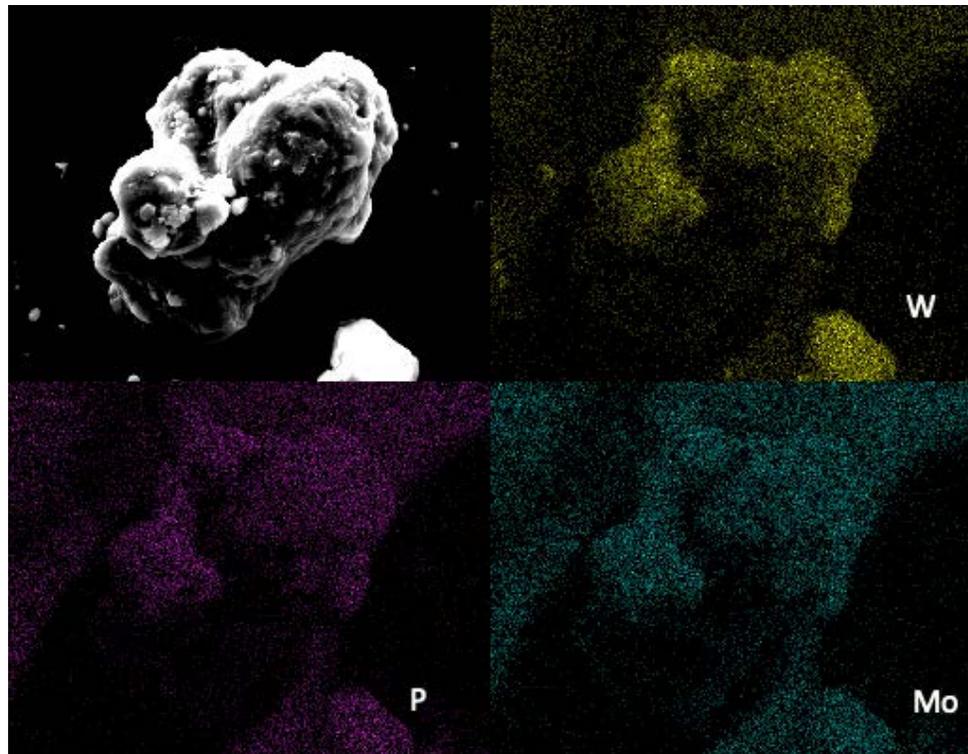


Figura A8. Micrografías SEM de PMo/, mapeo de W, P y Mo.

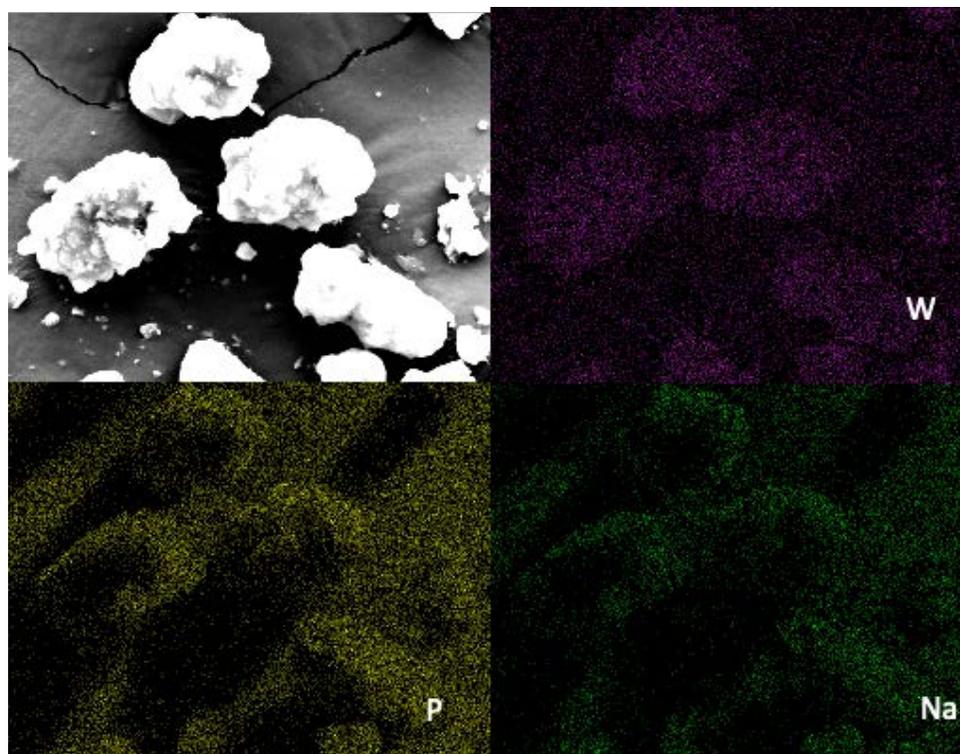


Figura A9. Micrografías SEM de P/D, mapeo de W, P y Na.

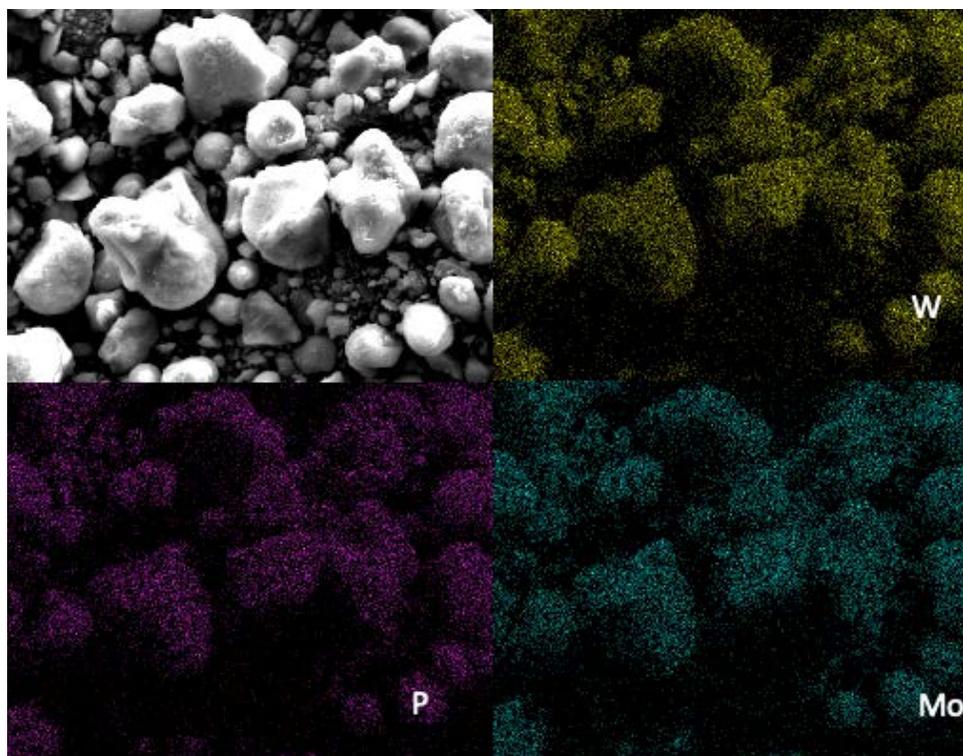


Figura A10. Micrografías SEM de PMo/, mapeo de W, P y Mo.

Apéndice 3. Determinación de los porcentajes de acidez Brönsted, Lewis y Brönsted-Lewis

Para determinar los porcentajes con los que contribuye cada tipo de acidez en los diferentes materiales preparados, se emplearon las áreas obtenidas usando el integrador del equipo de FTIR usado para determinar los espectros de adsorción de piridina (Software Thermo Scientific™ OMNIC™ Spectra). Las siguientes ecuaciones fueron empleadas para determinar el porcentaje de contribución de cada sitio ácido.

$$\%B_{sa} = \frac{\sum \text{área de los sitios ácidos } B}{\sum \text{áreas de sitios } B, L \text{ y } B - L}$$

$$\%B_{sa} = \frac{\sum \text{área de los sitios ácidos } L}{\sum \text{áreas de sitios } B, L \text{ y } B - L}$$

$$\%B_{sa} = \frac{\sum \text{área de los sitios ácidos } B - L}{\sum \text{áreas de sitios } B, L \text{ y } B - L}$$

Dónde:

(B_{sa}) Sitios ácidos Brönsted

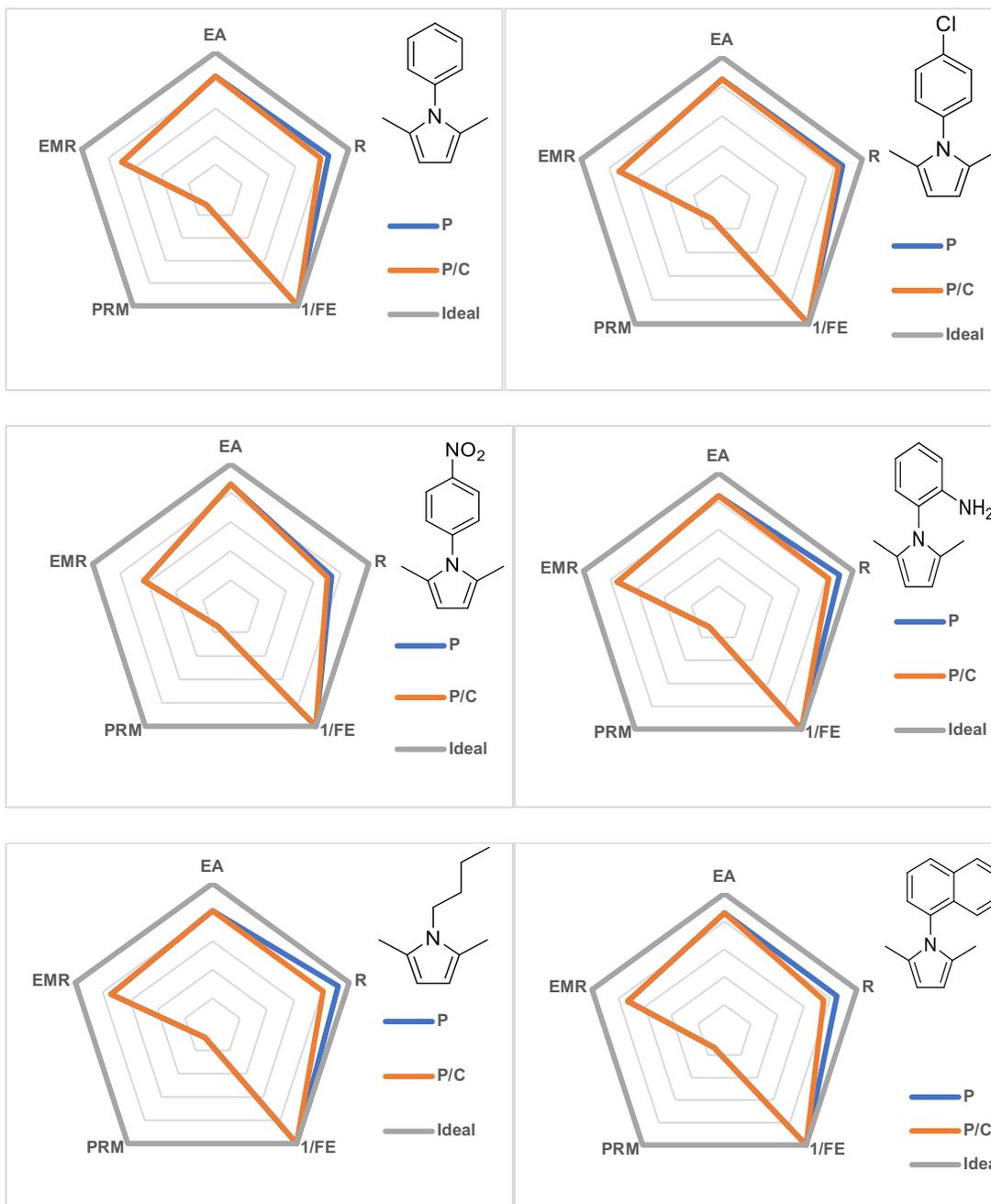
(L_{sa}) Sitios ácidos Lewis

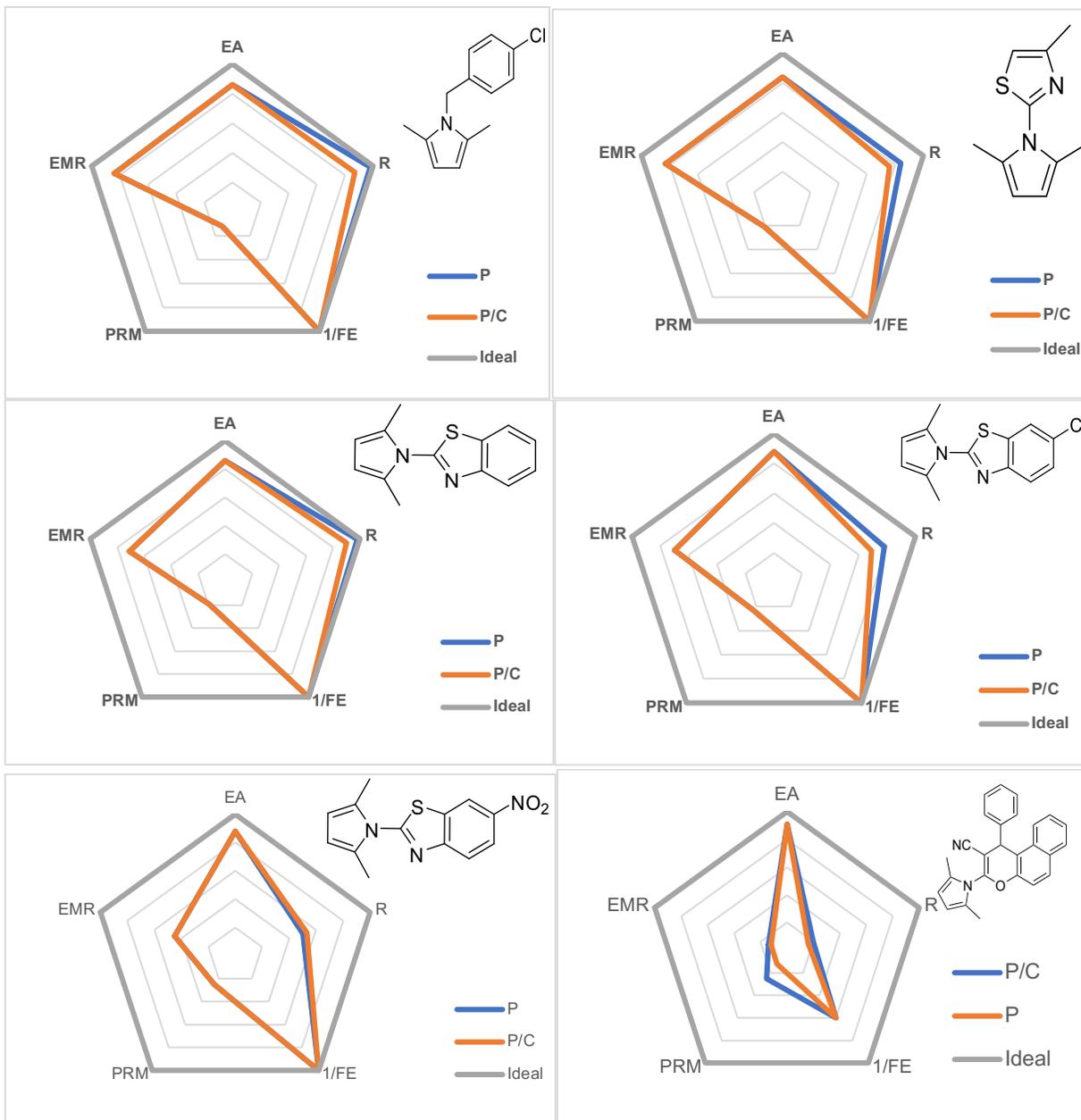
(B-L_{sa}) Sitios ácidos Brönsted

Apéndice 4. Pentágonos radiales para los compuestos sintetizados.

4.1 Pirroles

Rendimiento de reacción (R); Economía atómica (EA); Factor Estequiométrico (FE), Parámetro de recuperación de material (PRM); Eficiencia másica de la reacción (EMR).





4.2 Dihidropirimidinonas

Rendimiento de reacción (R); Economía atómica (EA); Factor Estequiométrico (FE), Parámetro de recuperación de material (PRM); Eficiencia másica de la reacción (EMR).

