



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Tesis Doctoral

**SÓLIDOS BÁSICOS COMO CATALIZADORES EN LA SÍNTESIS
ECOEFICIENTE DE HETEROCICLOS POTENCIALMENTE
ACTIVOS.**

Eliana Rocio Nope Vargas

Director: Dr. Gustavo Pablo Romanelli

Codirector: Dr. Ángel Gabriel Sathicq

2021

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**

**El desarrollo de esta investigación contó con una
Beca Interna Doctoral otorgada por el CONICET
En el periodo 2016-2021**

*A Hernando y Luz Marina, mis padres,
Por su amor y apoyo incondicional*

La vida nos brinda oportunidades para alcanzar nuestros sueños por senderos que tal vez nunca pensamos transitar, y a su vez cruza en nuestro camino personas que son parte fundamental para cumplir con nuestros propósitos, es así que agradezco a:

Dios por ser mi fortaleza y amigo incondicional

A mis directores Dr. Gustavo Romanelli y Dr. Gabriel Sathicq, por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación. Por la confianza brindada aún sin conocernos y por la orientación, enseñanza y consejos durante estos años de trabajo. Infinitas gracias por acogerme en este país.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por haberme otorgado la beca doctoral durante el periodo 2016-2021.

Al personal del CINDECA, secretarias, contadoras y personal de apoyo, por su colaboración y compañerismo.

Al grupo de Investigación de Catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, por las estancias realizadas y por permitirme sentir como en casa. En especial agradezco al Dr. José Martínez quien además de ser mi profesor, se convirtió en un amigo, gracias por tus consejos y apoyo en todo este proceso.

A mi familia, quienes siempre han estado pendientes a pesar de la distancia. Pero principalmente a mis padres a quienes extraño constantemente y que a su vez se convirtieron en mi fortaleza para seguir avanzado, a ustedes les debo todo lo que soy y lo que he alcanzado. A mis hermanos por su amor y apoyo incondicional.

A mis compañeros y amigos de laboratorio Romina, Angélica, Omar y Lizbeth, por sus consejos, compañerismo y por los momentos difíciles, pero también por aquellos de risas. Pero sobre todo por esta gran amistad que ha surgido con el tiempo, gracias por ser mis grandes amigos y por todas las aventuras vividas y por ser parte de mi familia en este país. A Angie y Leo por siempre incluirme en sus planes y permitirme ser parte de la vida de mi Sebitas.

A mis amigos de la vida Annie y David, por su amistad y apoyo constante. Porque sin importar la distancia y las diferencias horarias siempre estuvieron presentes. Por sus consejos y voz de aliento en cada momento.

A mis amigos en Argentina Sara, Diana, Elizabeth, Edeimis, Helen, Ruth, Jhon, Eileen, Nahyara, Gonzalo, Lorena, Lucia, María Luz, Wilfred y José, con quienes compartí y viví grandes momentos, gracias por su amistad y por ser mi familia en este país, en especial a Diana mi compañera y amiga de aventuras, gracias por soportarme en casa, por estar cuando más lo necesité, por las risas y anécdotas que quedan en el recuerdo.

Gracias a todos los que hicieron parte de este trabajo tanto profesional como personalmente.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	11
LISTA DE TABLAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	14
RESUMEN Y OBJETIVOS	19
I. INTRODUCCIÓN.....	23
Química Verde.....	24
1.1 Antecedentes	25
1.2 Definición	26
1.3 Parámetros para el análisis de reacciones en Química Verde (Green Metrics) ...	28
1.3.1 Rendimiento de reacción (R).....	28
1.3.2 Economía atómica (EA).....	28
1.3.3 Eficiencia másica de la reacción global (gEMR).....	29
1.3.4 Eficiencia másica de la Reacción (EMR)	29
1.3.5 Factor Estequiométrico (FE).....	29
1.3.6 Parámetro de recuperación de material (PRM).....	30
1.4 Biomasa.....	31
Catálisis y catalizadores.....	33
1.5 Catálisis.....	34
1.5.1 Catálisis básica.....	35
1.5.2 HIDROTALCITAS.....	37
1.5.2.1 Estructura de las hidrotalcitas	37
1.5.2.2 Métodos de síntesis	41
1.5.3 DECANIOBATOS	42
1.5.4 MATERIALES MESOPOROSOS TIPO MCM-41	44
1.5.4.1 Síntesis de MCM-41.....	44
Reacciones multicomponente	46
1.6 4 <i>H</i> -PIRANOS	47
1.6.1 Generalidades.....	47
1.6.2 Propiedades de 4 <i>H</i> -piranos	47
1.6.3 Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	49
1.6.4 Mecanismo de reacción.....	54
1.7 CROMENOS	56
1.7.1 Generalidades.....	56

1.7.2 Propiedades de los cromenos	56
1.7.3 Síntesis de cromenos	57
1.7.4 Mecanismo de reacción	60
1.8 URACILOS	62
1.8.1 Generalidades	62
1.8.2 Propiedades de los uracilos	62
1.8.3 Síntesis de uracilos	63
1.8.4 Mecanismo de reacción	65
II. EXPERIMENTAL	67
2.1 Generalidades	68
2.2 Reactivos, solventes y equipos	69
2.2.1 Reactivos	69
2.2.2 Solventes	70
2.2.3 Equipos	71
Síntesis y caracterización de los catalizadores	72
2.3 Síntesis de materiales mesoporosos tipo Ca-MCM-41	73
2.4 Síntesis de decaniobato (HPNb)	73
2.5 Síntesis de hidrotalcita (hidróxidos dobles laminares HDLs).....	73
2.5.1 Síntesis de HDL con doble catión divalente HDL-MgMe (Me= Ni o Co).....	74
2.5.1.1 Síntesis de HDL-MgNi y HDL-MgCo	74
2.5.1.2 Síntesis de Fe ₃ O ₄ -HDL-MgMe	75
2.6 Caracterización de los catalizadores	76
2.6.1 Difracción de Rayos X	76
2.6.2 Espectroscopia Infrarroja	76
2.6.3 Isotermas de adsorción-desorción de N ₂	76
2.6.4 Análisis termogravimétrico	76
2.6.5 Análisis de Desorción de Temperatura Programada de CO ₂ (TPD-CO ₂)	76
2.6.6 Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de Rayos X (SEM-EDS).....	77
2.6.7 Titulación Volumétrica con Ácido Benzoico.....	77
2.6.8 Evaluación de la actividad catalítica	77
Actividad Catalítica	78
2.7 Procedimientos generales	79
4H-PIRANOS	81
2.8 Síntesis de 4H-piranos	82

2.8.1 Efecto del catalizador.....	82
2.8.2 Efecto del solvente.....	83
2.8.3 Efecto de la incorporación otro metal divalente en HDL-Mg.....	84
2.8.4 Efecto de la temperatura de reacción.....	84
2.8.5 Calentamiento por microondas.....	85
2.8.6 Efecto de la masa de catalizador.....	85
2.8.7 Seguimiento de la reacción y efecto del proceso de calcinación.....	85
2.8.8 Reutilización de HDL-MgNi.....	86
2.8.9 Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con hidrotalcita magnética.....	86
2.8.10 Síntesis de derivados de 4 <i>H</i> -piranos con Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi.....	87
CROMENOS.....	92
2.9 Síntesis de cromenos.....	93
2.9.1 Efecto del catalizador.....	93
2.9.2 Efecto de la temperatura de reacción.....	94
2.9.3 Efecto de la masa de catalizador.....	94
2.9.4 Seguimiento de la reacción.....	95
2.9.5 Reutilización del catalizador.....	95
2.9.6 Síntesis de derivados de cromenos.....	95
URACILOS.....	99
2.10 Síntesis de uracilos.....	100
2.10.1 Efecto del catalizador.....	100
2.10.2 Efecto del calentamiento por microondas.....	101
2.10.3 Efecto de la temperatura de reacción.....	101
2.10.4 Efecto de la masa de catalizador.....	102
2.10.5 Reutilización del catalizador.....	102
2.10.6 Síntesis de derivados de uracilos.....	102
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	109
3.1 Generalidades.....	110
Caracterización de los catalizadores.....	111
3.2 Caracterización de catalizadores básicos.....	112
3.2.1 Decaniobato HPNb.....	112
3.2.2 Hidrotalcitas HDL-Mg.....	113
3.2.3 Sólidos mesoporosos tipo Ca-MCM-41.....	115
3.2.4 Análisis de temperatura programada de desorción de CO ₂ para los sólidos básicos.....	117

3.3 Caracterización de hidrotalcitas con doble catión divalente HDL-MgMe (Me=Ni o Co).....	119
3.3.1 Difracción de Rayos X.....	119
3.3.2 Microscopia electrónica de barrido SEM	121
3.3.3 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)	123
3.3.4 Isotermas de adsorción-desorción de N ₂	125
3.3.5 Análisis termogravimétrico TGA	127
3.3.6 Análisis de temperatura programada de desorción TPD-CO ₂	129
3.4 Caracterización de las hidrotalcitas calcinadas.....	132
3.4.1 Difracción de rayos X	132
3.4.2 Isotermas de adsorción-desorción de N ₂	133
3.4.3 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR).....	135
3.4.4 Análisis de temperatura programada de desorción CO ₂	136
3.5 Caracterización de hidrotalcitas magnéticas.....	139
3.5.1 Difracción de rayos X	139
3.5.2 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier.....	141
3.5.3 Isotermas de adsorción - desorción de N ₂	143
3.5.4 Análisis de temperatura programada de desorción CO ₂	144
Evaluación Catalítica.....	146
4H-PIRANO.....	147
Generalidades	148
3.6 Síntesis de 4H-pirano con los sólidos básicos	148
3.7 Optimización de la síntesis de 4H-piranos con hidrotalcitas (HDLs).....	153
3.7.1 Efecto del solvente.....	153
3.7.2 Efecto del metal	154
3.7.3 Efecto de la masa del catalizador.....	155
3.7.4 Efecto de la temperatura	157
3.7.5 Efecto del calentamiento por microondas.....	158
3.7.6 Efecto del proceso de calcinación.....	160
3.7.7 Reutilización del catalizador.....	162
3.7.8 Síntesis de derivados de 4H-piranos con la hidrotalcita magnética.....	163
3.7.9 Mecanismo de reacción.....	165
3.7.10 Parámetros verdes	166
CROMENOS.....	168
Generalidades	169

3.8 Síntesis de cromenos.....	169
3.8.1 Efecto del catalizador.....	170
3.8.2 Efecto temperatura.....	173
3.8.3 Efecto de la masa de catalizador.....	174
3.8.4 Efecto del tiempo de reacción.....	175
3.8.5 Reutilización del catalizador.....	176
3.8.6 Síntesis de derivados de cromenos.....	177
3.8.7 Mecanismo de reacción.....	179
3.8.8 Parámetros verdes.....	180
URACILOS.....	182
Generalidades.....	183
3.9 Síntesis de uracilos.....	183
3.9.1 Efecto del catalizador y del solvente.....	183
3.9.2 Efecto de la temperatura.....	188
3.9.3 Efecto de la masa de catalizador.....	189
3.9.4 Reutilización del catalizador.....	191
3.9.5 Síntesis de derivados de uracilos.....	192
3.9.6 Mecanismo de reacción.....	194
3.9.7 Parámetros verdes.....	196
IV CONCLUSIONES.....	198
TRABAJOS PUBLICADOS.....	203
PARTICIPACIÓN EN EVENTOS.....	204
V. REFERENCIAS.....	205
VI APÉNDICES.....	218
Apéndice A. Síntesis y caracterización de HDL-Ni.....	219
Apéndice B. Espectro de masas para el intermediario de la síntesis de uracilos.....	220
Apéndice C. Fundamentos de las técnicas de caracterización.....	221

LISTA DE ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
CCD	Cromatografía en Capa Delgada
CDCl₃	Cloroformo Deuterado
CG-FID	Cromatografía de Gases acoplada a un Detector de Ionización por Llama
DHPM	Dihidropirimidinas
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
DRX	Difracción de Rayos X
EA	Economía Atómica
EMR	Eficiencia Másica de la Reacción
Fe₃O₄	Magnetita
Fe₃O₄-HDL	Hidrotalcitas magnética
FE	Factor Estequiométrico
FTIR	Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier
HDL	Hidróxido Doble Laminar
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HPNb	Decaniobato
HT	Hidrotalcita
MCM	Mobil Composition of Matter
MW	Microondas
ODL	Óxido Doble Laminar
POMs	Poloximetaltos
PRM	Parámetro de Recuperación de Material
RMC	Reacción Multicomponente
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear protónica
SEM	Microscopia Electrónica de Barrido
S_{BET}	Area Brunauer – Emmett - Teller
THDP	Tetrahidropirimidinas
TGA	Análisis Termogravimétrico
TPD-CO₂	Temperatura Programada de Desorción de CO ₂

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Métodos de síntesis de compuestos tipo hidrotalcita	41
Tabla 2	Parámetros de latencia para los HDLs determinados por DRX	120
Tabla 3	Propiedades texturales y basicidad determinada por titulación con ácido benzoico 0.01M	126
Tabla 4	Propiedades texturales de los óxidos mixtos derivados de las hidrotalcitas	134
Tabla 5	Propiedades texturales de las hidrotalcitas magnéticas	144
Tabla 6	Estudio de catalizadores básicos sintetizados en la reacción de 4 <i>H</i> -piranos	150
Tabla 7	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con los sólidos básicos a 80 °C	151
Tabla 8	Efecto del solvente en la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	154
Tabla 9	Efecto del metal en la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	155
Tabla 10	Efecto de la temperatura en la reacción de 4 <i>H</i> -piranos	157
Tabla 11	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con irradiación por microondas	159
Tabla 12	Síntesis de derivados de 4 <i>H</i> -piranos con Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi	164
Tabla 13	Síntesis de cromenos con hidrotalcitas magnéticas y no magnéticas, bajo irradiación por microondas	170
Tabla 14	Síntesis del cromeno con diferentes sistemas de calentamiento con las hidrotalcitas magnéticas	172
Tabla 15	Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de cromenos	175
Tabla 16	Reutilización del catalizador en la síntesis de cromenos	177
Tabla 17	Síntesis de derivados de cromenos	178
Tabla 18	Efecto del catalizador y del solvente en la síntesis de tetrahidropirimidinas	185
Tabla 19	Síntesis de tetrahidropirimidinas bajo calentamiento por microondas	187
Tabla 20	Efecto de la temperatura en la síntesis de tetrahidropirimidinas	189
Tabla 21	Reutilización del catalizador en la síntesis de tetrahidropirimidinas	192

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pentágono radial que representa los parámetros verdes en la síntesis de aminofenoxazinonas	31
Figura 2	Ciclo catalítico	35
Figura 3	Clasificación de sólidos básicos	36
Figura 4	Estructura de los hidróxidos dobles laminares a) Capa de la brucita, b) hidrotalcita y c) $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$	38
Figura 5	Estructura del decaniobato $[Nb_{10}O_{28}]^{6-}$	43
Figura 6	Síntesis de materiales mesoporosos tipo MCM-41	45
Figura 7	Anillos del pirano	47
Figura 8	Compuestos bioactivos derivados de los piranos	48
Figura 9	Compuestos bioactivos derivados de 2-amino-2-ciano-4 <i>H</i> -pirano	48
Figura 10	Síntesis de compuestos 4 <i>H</i> -piranos	49
Figura 11	Metodología para la síntesis de compuestos 4 <i>H</i> -piranos	50
Figura 12	Síntesis de compuestos 6-amino-5-ciano-4- <i>aril</i> -1,4-dihidropirano[2,3- <i>c</i>] pirazoles	51
Figura 13	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos usando Ce-V/SiO ₂	51
Figura 14	Síntesis de derivados de 4 <i>H</i> -piranos	52
Figura 15	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con microondas (MW) e infrarrojo	52
Figura 16	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos en dos etapas	53
Figura 17	Síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con hidrotalcita Mg/La	53
Figura 18	Síntesis de compuestos 4 <i>H</i> -piranos[2,3- <i>c</i>] pirazol con hidrotalcitas calcinada	54
Figura 19	Síntesis de 4 <i>H</i> -tetrahidrobenzo[<i>b</i>] pirano	54
Figura 20	Mecanismo de reacción para la síntesis de compuestos 4 <i>H</i> -piranos	55
Figura 21	Anillos de compuestos cromeno I) 2-imino-2 <i>H</i> -cromeno, II) Benzopiranos	56
Figura 22	Compuestos derivados de cromenos	57
Figura 23	Síntesis de cromenos	58

Figura 24	Síntesis de cromenos partiendo de sustratos diferentes	58
Figura 25	Síntesis de cromenos en condiciones libres de solvente	59
Figura 26	Síntesis de cromenos con catalizadores magnéticos	60
Figura 27	Síntesis de cromenos con nanopartículas de Fe ₃ O ₄	60
Figura 28	Mecanismo de reacción simplificado para la síntesis de cromenos	61
Figura 29	Anillo de pirimidina	62
Figura 30	Compuestos derivados de uracilos	63
Figura 31	Síntesis de uracilos en condiciones ácidas	63
Figura 32	Síntesis de uracilos con K ₂ CO ₃	64
Figura 33	Síntesis de derivados de uracilos en dos etapas	64
Figura 34	Síntesis multicomponente de uracilos	64
Figura 35	Síntesis de uracilos bajo irradiación por microondas	65
Figura 36	Rutas de reacción para la síntesis de dihidropirimidinas	66
Figura 37	Tubos de reacción para microondas G-4 y G-10	78
Figura 38	Reacción modelo para la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	82
Figura 39	Separación del catalizador aplicando un campo magnético en la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	87
Figura 40	Reacción modelo para la síntesis de cromenos	93
Figura 41	Reacción modelo para la síntesis de uracilos	100
Figura 42	Patrón de difracción de rayos X para el sólido decaniobato	112
Figura 43	Espectro Infrarrojo para HPNb	113
Figura 44	Patrón de difracción de rayos X para HDL-Mg	114
Figura 45	Espectro Infrarrojo de HDL-Mg	115
Figura 46	Patrones de difracción de rayos X para los sólidos MCM-41. A) ángulos bajos, B) ángulos altos: a) MCM, b) Ca-MCM 1%	116
Figura 47	Espectro Infrarrojo de los materiales mesoporosos: a) MCM-41, b) Ca-MCM 1%	116
Figura 48	Perfiles de TPD-CO ₂ para los sólidos básicos sintetizados	117

Figura 49	Patrones de difracción de rayos X para HDLs sintetizados	119
Figura 50	Micrografías SEM de los HDLs	122
Figura 51	Espectro EDS para las hidrotalcitas sintetizadas	123
Figura 52	Espectro Infrarrojo: a) HDL-Mg, b) HDL-MgNi y c) HDL-MgCo	125
Figura 53	Isotermas de adsorción - desorción de N ₂ de los HDLs	127
Figura 54	Análisis termogravimétrico para los HDLs sintetizados	129
Figura 55	Perfil de TPD-CO ₂ para las hidrotalcitas sintetizadas	130
Figura 56	Patrones de difracción de rayos X para HDLs calcinadas	133
Figura 57	Isotermas de adsorción-desorción de N ₂ para los óxidos mixtos derivados de las hidrotalcitas	135
Figura 58	Espectros Infrarrojo para los óxidos mixtos	136
Figura 59	Perfiles de TPD-CO ₂ para los óxidos mixtos derivados de las hidrotalcitas	137
Figura 60	Comparación de los perfiles de TPD-CO ₂ para HDL-MgNi y HDL-MgCo sin calcinar y calcinados	138
Figura 61	Carácter magnético de las hidrotalcitas magnéticas	139
Figura 62	Patrones de difracción de rayos X para las hidrotalcitas magnéticas: A) - a) Fe ₃ O ₄ , b) Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg; B) - a) Fe ₃ O ₄ , b) Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi y C) - a) Fe ₃ O ₄ , b) Fe ₃ O ₄ -HDL-MgCo	140
Figura 63	Espectro Infrarrojo para las hidrotalcitas magnéticas: a) Fe ₃ O ₄ , b) Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg, c) Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi y d) Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi	142
Figura 64	Isotermas de adsorción-desorción de N ₂ para las hidrotalcitas magnéticas.	143
Figura 65	Perfiles de TPD-CO ₂ de las hidrotalcitas magnéticas	145
Figura 66	Reacción test para la síntesis de Etil-6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-carboxilato	148
Figura 67	Esquema de la síntesis del intermediario de la condensación de Knoevenagel	149
Figura 68	Síntesis de 4H-piranos con las hidrotalcitas sintetizadas	153
Figura 69	Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de 4H-piranos. Condiciones de reacción: 1mmol benzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 1 mmol de malononitrilo, sin solvente, 8 h a 80 °C.	156

Figura 70	Comparación de la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos siguiendo dos rutas de reacción.	158
Figura 71	Seguimiento de la reacción con HDL-MgNi calcinado y sin calcinar. Condiciones de reacción: 1mmol benzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 1 mmol de malononitrilo, 45 mg de catalizador, sin solvente a 80 °C.	160
Figura 72	Reutilización de HDL-MgNi en la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos. Condiciones de reacción: 1mmol de benzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 1 mmol de malononitrilo, 45 mg de catalizador, sin solvente a 80 °C por 12 h.	162
Figura 73	Mecanismo propuesto para la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos con HDL-MgNi	166
Figura 74	Pentágono radial de los parámetros verdes para la síntesis de 4 <i>H</i> -piranos	167
Figura 75	Reacción test para la síntesis de cromenos	169
Figura 76	Efecto de la temperatura de reacción en la síntesis de cromenos. Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg, en ausencia de solvente, bajo microondas durante 30 min.	174
Figura 77	Efecto del tiempo en la síntesis de cromenos. Condiciones de reacción: 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg, en ausencia de solvente, bajo microondas.	176
Figura 78	Representación gráfica de la hidrotalcitas magnética Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg	179
Figura 79	Mecanismo propuesto para la síntesis de cromenos con Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg	180
Figura 80	Pentágono radial de los parámetros verdes para la síntesis de cromenos	181
Figura 81	Reacción test para la síntesis de uracilos	183
Figura 82	Condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y cianoacetato de etilo.	184
Figura 83	Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de tetrahidropirimidinas. Condiciones de reacción: 1mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, HDL-MgCo, en ausencia de solvente a 80 °C durante 6 h.	190
Figura 84	Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de tetrahidropirimidinas catalizado por HDL-MgCo	196

Figura 85 Pentágono radial de los parámetros verdes calculados para la síntesis de tetrahidropirimidinas

197

RESUMEN Y OBJETIVOS

En los últimos años, el interés por realizar una Química más sostenible y favorable con el ambiente, ha aumentado drásticamente. La contaminación ambiental, el calentamiento global y el esfuerzo por mejorar la protección de cultivos, productos y medicamentos, han causado daños no deseables al planeta y a la salud humana. En este contexto, la Química Verde surge como una disciplina que se esfuerza por lograr la sostenibilidad, desarrollando procesos químicos benignos con la humanidad y con el medio ambiente. Esta nueva forma de hacer Química se aplica en todo el ciclo de un proceso de síntesis, y tiene como fin, eliminar o reducir el consumo energético, el uso de sustancias peligrosas y realizar procesos más seguros. Por lo tanto, la aplicación de estrategias ingeniosas para sintetizar moléculas altamente sustituidas, combinando diversidad molecular con eco-compatibilidad, ha sido uno de los objetivos de muchas investigaciones, por lo que, el diseño de reacciones que transformen sustratos simples y de fácil disposición en estructuras complejas, es uno de los desafíos actuales en la Química Orgánica.

Las reacciones multicomponente (RMC) son una herramienta para la síntesis de compuestos biológicamente activos, que resultan de interés para el desarrollo de nuevos fármacos. Estas reacciones se llevan a cabo en un solo paso e involucran el uso de tres o más reactivos que forman un único producto, que contiene a la mayoría de los átomos de los materiales de partida, lo que conlleva a que estos procedimientos presenten alta economía atómica. Además, permiten trabajar con numerosas variaciones estructurales, minimizan tiempos de reacción y en algunos procesos evitan el uso de sustancias auxiliares, permitiendo desarrollar reacciones libres de solvente. Estas ventajas se encaminan dentro de los principios de la Química Verde, por lo que cada día presentan un mayor interés en la Química moderna.

Dentro de los principios de la Química Verde se menciona el uso de la catálisis para el desarrollo de tecnologías más limpias y benignas con el medio ambiente, y se hace principal énfasis en el uso de los catalizadores heterogéneos. La sustitución de bases en medios homogéneos por sólidos básicos como alúminas, zeolitas, arcillas y materiales mesoporosos modificados, son una alternativa para reemplazar las metodologías convencionales. Teniendo en cuenta que los sólidos básicos se pueden clasificar como sólidos con propiedades básicas intrínsecas y con propiedades básicas incorporadas, en este trabajo se estudiaron materiales tipo hidrotalcita y polioxometalatos tipo decaniobato, como sólidos con propiedades intrínsecas y se estudió, además, la incorporación de carbonato de calcio en un material mesoporoso tipo MCM-41 como sólido con propiedades básicas incorporadas

De esta manera, en este trabajo se plantea como objetivo general sintetizar materiales básicos tipo hidrotalcitas, decaniobato y CaCO_3 soportado en un material mesoporoso tipo MCM-41 (Ca-MCM-41), evaluar su actividad catalítica en la síntesis multicomponente de tres familias de compuestos de heterociclos, con potencial actividad biológica, aplicando metodologías bajo los principios de la Química Verde.

Se plantearon como objetivos específicos, caracterizar los materiales sintetizados por diversas técnicas; estudiar y optimizar las reacciones multicomponentes de la síntesis de 4*H*-piranos, de derivados de los cromenos y de derivados de uracilos con el catalizador más prometedor.

El trabajo realizado presenta los siguientes capítulos:

- I. Introducción
- II. Experimental
- III. Resultados y discusión
- IV. Conclusiones

En el capítulo I se detallan los antecedentes y los principales aspectos de la Química Verde, así como las características y propiedades de los materiales utilizados como catalizadores y de los productos estudiados en este trabajo. Este capítulo se divide en tres secciones

-  Química Verde
-  Catálisis y Catalizadores
-  Reacciones Multicomponente
 - Síntesis de 4*H*-piranos
 - Síntesis de cromenos
 - Síntesis de uracilos

En el apartado II se describe el desarrollo experimental realizado, incluyendo los materiales empleados, la síntesis de catalizadores básicos, su caracterización y evaluación catalítica en la síntesis multicomponente de 4*H*-piranos, cromenos y uracilos. Este capítulo se divide en dos secciones:

-  Síntesis y caracterización de los catalizadores
-  Evaluación de la actividad catalítica

En el capítulo III se describen los resultados de la caracterización de los catalizadores y de la optimización de las reacciones estudiadas. Este capítulo se divide en cuatro secciones.

-  Caracterización de los materiales sintetizados
-  Síntesis de 4*H*-piranos
-  Síntesis de cromenos
-  Síntesis de uracilos

En el capítulo IV se describen las conclusiones de este trabajo, y se detallan las publicaciones derivadas de este trabajo y la participación en eventos científicos.

I. INTRODUCCIÓN

Química Verde

1.1 Antecedentes

La Química ha sido parte fundamental de la sociedad, sin embargo, el avance y las iniciativas por mejorar los procesos industriales han traído consecuencias nocivas para la salud y para el ambiente. A mediados del siglo XX se sospechaba que algunos productos químicos de uso común podían estar asociados directamente con el cáncer y otros resultados adversos para la salud humana y para el planeta. En 1962 se publica el libro científico “La Primavera Silenciosa” en donde su autora Rachel Carson, describe los problemas que algunos productos químicos causan a la salud humana, incluso de generación en generación, la devastación de los ecosistemas, la contaminación en la cadena alimenticia, entre otros. Es así que este libro se convierte en el promotor para formar un movimiento ambiental moderno [1].

En 1969 se aprueba la Ley Nacional de Política Ambiental de los Estados Unidos (NEPA), cuyo objetivo fue “crear y mantener condiciones bajo las cuales el hombre y la naturaleza pudieran existir en armonía productiva”. En 1970 se forma la Agencia de Protección Ambiental (EPA) que tenía como propósito proteger la salud humana y ambiental mediante regulaciones ambientales. Con la formación de esta agencia se exige a los químicos e ingenieros que diseñen productos y procesos químicos de manera que, como mínimo se evite la formación de subproductos y de sustancias tóxicas. Durante los años 80, los líderes industriales y los gobiernos celebraron diversas reuniones para abordar las preocupaciones ambientales, hicieron una serie de recomendaciones internacionales que se centraban en el cambio de los procesos químicos existentes y la prevención de la contaminación. En esta década surge el término de sostenibilidad, que busca replantear todos los procesos de producción en la industria Química y generar nuevos diseños que sean ecológicos, sin que comprometa las necesidades de las futuras generaciones. En los años 90 se da una aceptación acelerada a la prevención de la contaminación y de esta manera, se establece la Química Verde como un campo científico legítimo [2].

A partir de este nuevo concepto y de la nueva perspectiva de hacer Química, en 1997 se crea el instituto de Química Verde como una organización independiente, dedicada al avance de esta nueva Química y en 2001 forma parte de la American Chemical Society. Por otra parte, los premios Nobel de Química en 2001 y 2005 fueron otorgados a Ryoji Noyori, Barry Sharpless y a Yves Chauvin, Robert Grubbs y Richard Schrock respectivamente, por considerar procesos encaminados hacia una Química más benigna con el medio ambiente. Estos premios le dieron

una mayor relevancia a la importancia de hacer una Química más sostenible, y permitieron crear mayor conciencia acerca de que el futuro de la Química debería ser menos contaminante [3].

En los últimos años, se han realizado esfuerzos significativos con el fin de mejorar la eficiencia de procesos, reducir la generación de subproductos, mejorar la calidad y el control en investigación y desarrollo. Esto con el fin, no solo de reducir costos sino también de aumentar la sostenibilidad en los procesos industriales.

1.2 Definición

Como se mencionó anteriormente, en 1990 la Química Verde se establece como un campo científico. Este nuevo enfoque de hacer Química es definido por Paul Anastas y John Warner (Oficina de Prevención de la Contaminación y Tóxicos, EE.UU. EPA) como “El diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas, para la salud humana y para el medio ambiente”. El aspecto más relevante de esta definición es el concepto de diseño, e incluye novedad, planificación y concepción sistemática. De esta manera surgen los doce principios de la Química Verde, que son “reglas para el diseño” y que tienen como finalidad alcanzar la sostenibilidad en un proceso.

El diseño para reducir riesgos en todas las etapas de un proceso químico, ha demostrado ser económicamente rentable. Por lo que un diseño cuidadoso reducirá o eliminará los riesgos intrínsecos dentro de un proceso. De esta manera en 1998 Anastas y Waner definen los Doce Principios de la Química Verde [4]. Estos principios buscan proporcionar un diseño sostenible considerando factores medioambientales, sociales y económicos y se basan en el uso eficiente de la energía, la reducción de riesgos y el uso de fuentes renovables. Se enuncian a continuación:

- 1. Prevención.** Es mejor prevenir la formación de residuos que tratarlos una vez formados.
- 2. Economía Atómica.** Se deben diseñar procesos de síntesis en los que se incorporen al máximo todos los átomos de los materiales de partida en el producto final.
- 3. Uso de metodologías menos peligrosas.** Siempre que sea posible, las metodologías sintéticas deben diseñarse para usar y generar sustancias que presenten poca o ninguna toxicidad para la salud humana y para el medio ambiente.
- 4. Diseño de productos químicos más seguros.** Los productos químicos deben ser diseñados para preservar la eficacia mientras se reduce su toxicidad.

5. **Reducción del uso de sustancias auxiliares.** Debe evitarse o minimizar el uso de materiales auxiliares como solventes, agentes de separación o ser reemplazados por sustancias inocuas.
6. **Eficiencia Energética.** Debe reducirse el uso de energía en los procesos de síntesis, con el fin de minimizar el impacto ambiental y económico. Se prefieren los procesos a presión y a temperatura ambiente.
7. **Uso de sustancias renovables.** Siempre que sea técnica y económicamente viable, deben emplearse sustancias y fuentes de energía renovables.
8. **Reducción de procesos de derivatización.** Se debe evitar la formación de derivados como protección/desprotección de grupos funcionales, por bloqueo de los mismos y por modificación temporaria mediante procesos físico-químicos.
9. **Catálisis.** Se deben emplear catalizadores selectivos en lugar de reactivos estequiométricos, siendo de especial interés los materiales que puedan reutilizarse.
10. **Diseño de productos degradables.** Los productos químicos se deben diseñar de modo que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos inocuos mediante su degradación.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación.** Los procesos se deben desarrollar de manera que permitan un monitoreo y control en tiempo real, para evitar la posible formación de sustancias peligrosas.
12. **Procesos químicos más seguros para prevenir accidentes.** Los materiales empleados deben ser seleccionados con el fin de minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo emisiones, explosiones e incendios.

Estos principios se pueden describir como el motor de la Química Verde, se enfocan principalmente en lograr la sostenibilidad a nivel molecular. Es por esto que en la actualidad se ha aplicado a todos los sectores industriales. Sin embargo, pese a todos los esfuerzos que se han realizado, hoy en día se utiliza el 90 % de los derivados de la petroquímica [5]. Es por esta razón, que se siguen realizando exhaustivamente diversas investigaciones que permitan suplir los derivados de la petroquímica por fuentes renovables.

1.3 Parámetros para el análisis de reacciones en Química Verde (Green Metrics)

Para establecer que un proceso es “Verde” se han desarrollado una serie de parámetros denominados Parámetros Verdes o Green Metrics, que permiten describir la eficiencia ambiental de un método sintético considerando todas las sustancias involucradas en la reacción como reactivos, productos y catalizador [6, 7]. Los parámetros que se utilizaron en este trabajo son los siguientes:

1.3.1 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 relacionarse con la selectividad a un producto en específico (Ecuación 1)

$$R = \frac{\text{Cantidad obtenida del producto de interés}}{\text{Cantidad del producto de interés a partir del sustrato limitante}}$$

Ecuación 1

1.3.2 Economía atómica (EA)

Evalúa la cantidad de residuos generados en una reacción o una secuencia de reacciones, permite cuantificar el uso de cada uno de los átomos de un reactivo indicando cuáles de ellos se incorporan realmente al producto final, entre más alto sea su valor, más bajo es el impacto medioambiental del proceso (Ecuación 2).

$$EA = \frac{\text{Masa molecular del producto deseado}}{\Sigma \text{Masa molecular de los reactivos}}$$

Ecuación 2

1.3.3 Eficiencia másica de la reacción global (gEMR)

También denominada como productividad de masa (**PM**), 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 3).

$$\mathbf{EMRg} = \frac{\text{Masa molecular del producto}}{\Sigma \text{Masa de la mezcla de reacción (reactivos + catalizador + solvente... etc.)}}$$

Ecuación 3

1.3.4 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 en la economía atómica, cuanto mayor sea su valor más bajo será el impacto medioambiental (Ecuación 4).

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

Ecuación 4

1.3.5 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 5).

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

Ecuación 5

1.3.6 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 6.

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

Ecuación 6

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; **mp**, la masa del producto obtenido y **FE**, el factor estequiométrico.

Con la implementación de nuevos procesos y mediciones cada vez más complejos, se han generado nuevos criterios como el valor de EcoScala (**ES**), el cociente medioambiental (**CM**), la eficiencia en carbono (**EC**), entre otros. Los valores obtenidos a partir del cálculo de estos parámetros pueden incluirse en polígonos radiales, 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 real. En la Figura 1 se muestra un ejemplo para un proceso de síntesis de aminofenoxazinonas [8]

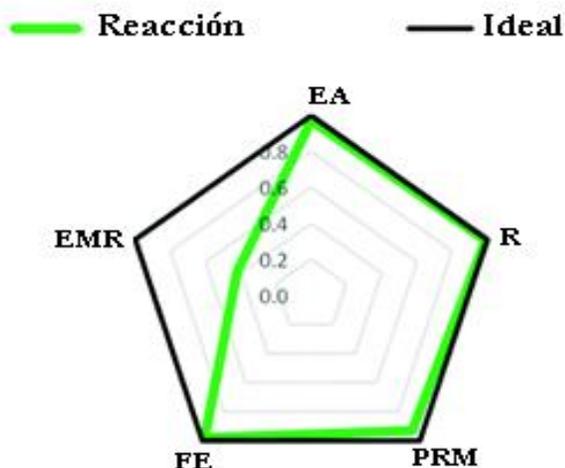


Figura 1. Pentágono radial que representa la evaluación de algunos parámetros verdes en la síntesis de aminofenoxazinonas [8].

1.4 Biomasa

La biomasa es una materia prima renovable, abundante y de bajo costo. Su uso no compite con la producción de alimentos y su gran disponibilidad puede garantizar la generación de productos químicos y combustibles de base biológica [9]. La biomasa, proporciona una alternativa ideal para el reemplazo de los recursos fósiles y es la única fuente sostenible para la síntesis de compuestos orgánicos, por lo que se ha propuesto como el equivalente ideal al petróleo [10]. El desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de energía y productos químicos a partir de materias primas renovables, ha llevado a que la valorización de la biomasa se convierta en un área de gran importancia. Por otra parte, los triglicéridos, el almidón y la lignocelulosa son las fuentes de biomasa que se utilizan para la producción de biocombustibles y productos químicos renovables [11].

La lignocelulosa está compuesta aproximadamente de un 75% de carbohidratos (celulosa y hemicelulosa) y alrededor del 20% de lignina [12]. Estos biopolímeros pueden convertirse en moléculas plataforma que llevan a la producción de sustancias químicas de alto valor agregado. De esta manera, los azúcares con carbonos C6 derivados de la celulosa se han utilizado principalmente para la producción de etanol de segunda generación, mientras que los monosacáridos derivados de la hemicelulosa, se han convertido en materia prima de gran importancia para sintetizar productos químicos más seguros [13, 14].

En los últimos años, la síntesis de productos químicos derivados de la biomasa, ha llevado a la formación de moléculas plataforma. Estas moléculas, se definen como aquellos productos intermediarios que se obtienen tras diferentes transformaciones de la biomasa y que pueden convertirse en otros bioproductos, confiriendo a los procesos un alto valor agregado. En el 2004 el Departamento de Energía de los Estados Unidos (DOE) describió una selección de productos químicos derivados de los carbohidratos, con las necesidades de investigación y tecnologías requeridas para su producción [15]. Estas moléculas plataforma incluyen azúcares (glucosa y xilosa), polioles (sorbitol, xilitol, glicerol), furanos (furfural y 5-hidroximetilfurfural) y ácidos (succínico, levulínico y ácidos lácticos), y fueron seleccionadas en función a la disponibilidad de tecnologías comerciales para su producción y su potencial para transformarse en productos químicos de alto valor agregado [16].

Las moléculas plataforma derivadas de los furanos presentan un amplio espectro de transformaciones catalíticas, por lo que son bloques de construcción ampliamente aplicables para la próxima generación de biocombustibles, plásticos de base biológica, agentes de recubrimiento, así como, una variedad de ácidos, aldehídos, alcoholes, aminas y productos de la Química Fina [17]. Un estudio muy completo acerca de la aplicación de estos compuestos es el trabajo presentado por Corma y colaboradores,[18] en el cual se detalla una gran cantidad de rutas de síntesis para la transformación y obtención de estas moléculas, así como su aplicación a nivel industrial. En este trabajo de tesis se utilizaron algunos derivados del furfural para la síntesis de compuestos heterocíclicos.

Catálisis y catalizadores

1.5 Catálisis

La Química Verde tiene como objetivo actuar sobre el impacto ambiental de los productos químicos, así como los procesos por los cuales se originan. En la industria Química surge el término de Tecnologías Sostenibles, en el cual se contempla que “se deben satisfacer las necesidades de la generación actual, sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras, de satisfacer sus propias necesidades” [19], de esta manera, se podría decir que la sostenibilidad es el objetivo y la Química Verde es el medio para lograrlo. Dentro de las estrategias para el desarrollo sostenible surge el uso de la catálisis, dado que, en la mayoría de los procesos de síntesis Química, los desechos generados consisten principalmente en sales inorgánicas, que se derivan de reactivos que se usan en cantidades estequiométricas [20]. Por lo tanto, el uso de catalizadores, preferiblemente heterogéneos permite cumplir con el noveno principio de la Química Verde.

Durante los siglos XVI y XVII, se han practicado diferentes procesos catalíticos, como la producción de bebidas alcohólicas por procesos de fermentación, la fabricación del vinagre por oxidación del etanol, la producción de jabón por hidrólisis de grasas y la producción de éter dietílico por deshidratación de etanol [21]. En 1850 Ostwald define a un catalizador como una sustancia que acelera una reacción química, sin afectar la posición del equilibrio y la termodinámica de la reacción, y propuso el concepto de catálisis como un fenómeno dinámico universal, que debía explicarse en términos de las leyes de la Química y la Física. Su trabajo fue reconocido con el Premio Nobel de Química en 1909 [22].

En un proceso de síntesis Química, la catálisis se describe a través del ciclo catalítico, en el cual una pequeña cantidad del catalizador aumenta la velocidad de la reacción al formar enlaces con los reactivos (A y B) que generan un producto (P). Entonces, el producto se desorbe del catalizador, permitiendo su recuperación una vez terminada la reacción (Figura 2). Sin embargo, la formación de los enlaces depende de la fuerza de interacción entre el catalizador y los reactivos. Por lo que, una relación adecuada es aquella en la que las interacciones no son demasiado débiles ni tampoco demasiado fuertes. De lo contrario, puede suceder que la interacción ocurra con un solo reactivo, llevando a la formación de productos secundarios o que no ocurra una conversión, o, que la interacción de los reactivos con el catalizador sea tan fuerte que solo permite la formación de intermediarios [23].

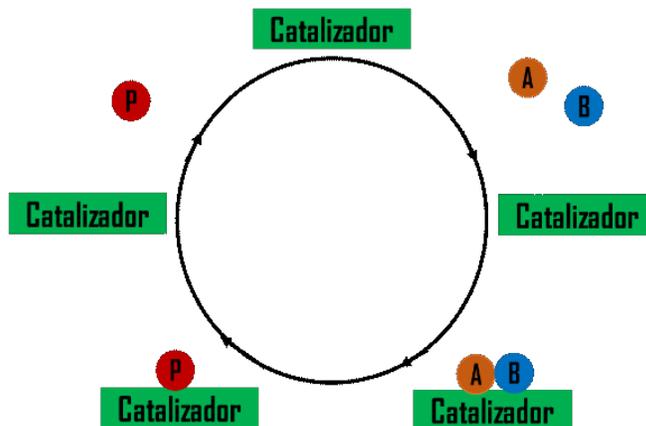


Figura 2. Ciclo Catalítico

De esta manera la catálisis se ha considerado de gran importancia para la industria Química, por lo que el número de catalizadores hoy en día presenta un amplio espectro de aplicaciones. Estos catalizadores permiten trabajar procesos en forma heterogénea con materiales porosos, en forma homogénea disueltos en la mezcla de reacción y de forma biológica principalmente con el uso de enzimas. Esto ha llevado, a que la catálisis se considere como un campo multidisciplinario que requiere de diferentes campos como la Química, la física y la biología [24].

1.5.1 Catálisis básica

Las reacciones catalizadas por bases que generan una variedad de productos químicos de alto valor agregado, y con aplicaciones industriales versátiles, han atraído considerable atención en los últimos años. Generalmente, los catalizadores convencionales como NaOH acuoso, KOH y trietilamina, se han utilizado en la síntesis de productos derivados de la Química Fina, debido a su alta actividad y bajo costo [25]. Sin embargo, estos catalizadores generan altas cantidades de residuos líquidos, contaminación ambiental, corrosión de los equipos, y son difíciles de separar del medio de reacción, lo que conlleva a reacciones secundarias [26]. El avance en la investigación del desarrollo de la Química de los materiales, el diseño y la preparación de catalizadores, han sido de gran interés para la síntesis de nuevos materiales heterogéneos con carácter básico. De este modo, se han sintetizado hidróxidos y óxidos de un solo elemento como $Mg(OH)_2$ y CaO

e hidróxidos y óxidos mixtos, con amplias aplicaciones en numerosos procesos de síntesis orgánica [27].

Los catalizadores heterogéneos básicos se pueden clasificar en dos grupos (Figura. 3) [27]. Los primeros son materiales con sitios básicos intrínsecos como centro activo, como los óxidos de metales alcalinotérreos. En el segundo grupo se encuentran las especies básicas soportadas en materiales no básicos, por ejemplo, MgO/SBA-15, Cs/Al₂O₃, Ca/MCM, que se denominan como materiales modificados. Los hidróxidos metálicos sólidos, como el Mg(OH)₂, hidrotalcitas o hidrotalcitas rehidratadas, se han estudiado en varios sistemas catalíticos como materiales con sitios básicos intrínsecos.

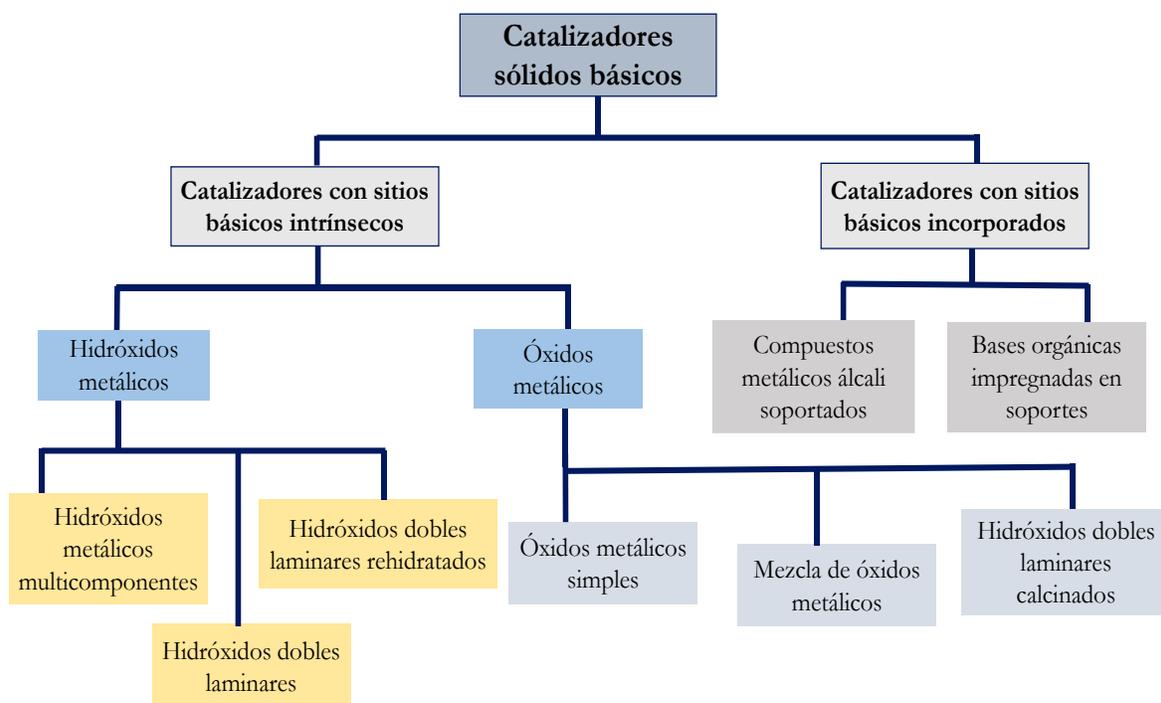


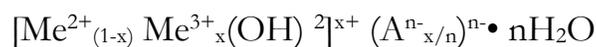
Figura 3. Clasificación de sólidos básicos

Las hidrotalcitas han demostrado excelentes rendimientos en reacciones de condensaciones de Knoevenagel y Claisen-Schmidt, debido a los abundantes grupos hidroxilos que se encuentran en la superficie (denominados como sitios básicos tipo Brønsted ubicados en la capa de la brucita) [28]. Estos materiales permiten modificar sus propiedades básicas en virtud a su composición elemental, por lo que han despertado gran interés en la catálisis básica. Recientemente se han estudiado sistemas tipo decaniobatos como catalizadores con sitios básicos intrínsecos mostrando buenos rendimientos en síntesis orgánica [29]. Por otra parte, en

cuanto a los materiales que se han estudiado como soportes catalíticos, los materiales estructurados tipo MCM-41 muestran alto interés, principalmente por sus propiedades texturales como una elevada área superficial [30].

1.5.2 HIDROTALCITAS

Los términos hidróxidos dobles laminares (HDLs) o compuestos similares a la hidrotalcita (HT), se utilizan para designar a los hidróxidos laminares sintéticos o naturales, con dos o más tipos de cationes metálicos en las capas principales, y especies aniónicas en la capa intermedia [31]. Estos materiales pertenecen a un grupo de arcillas aniónicas de carácter básico, que presentan cationes divalentes (Me^{2+}) y trivalentes (Me^{3+}). Su estructura consiste en capas tipo brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$, donde la sustitución isomórfica de Mg^{2+} por cationes trivalentes como el Al^{3+} o cationes con radio iónico similar, resulta en una carga neta positiva que es compensada por aniones interlaminares (A^{n-}) y aguas de cristalización [32]. Estos materiales presentan alta capacidad de adsorción, funcionalización, gran estabilidad Química y térmica, además, debido a sus propiedades acido-base han tenido una amplia aplicación en síntesis Química y generalmente se describen mediante la siguiente formula [31]:



Donde $\text{Me}^{2+} = \text{Mg}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$ etc., y $\text{Me}^{3+} = \text{Al}^{3+}, \text{Cr}, \text{Fe}$, etc.

A^{n-} es la carga de compensación aniónica = $\text{CO}_3^{2-}, \text{SO}_4^{2-}, \text{NO}_3^-$, etc.

1.5.2.1 Estructura de las hidrotalcitas

La estructura de estos materiales se puede describir partiendo desde la brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$, en donde el catión Mg^{2+} se coordina seis veces con grupos hidroxilo formando octaedros que comparten sus bordes con átomos vecinos creando laminas bidimensionales (Figura 4-a). Estas laminas se apilan una sobre la otra proporcionando redes en capas, que se mantienen a través de enlaces de hidrógeno. La sustitución de una fracción de los cationes divalentes en la capa de la brucita por cationes trivalentes, genera una capa con carga positiva, que se equilibra con los aniones que se ubican en la capa interlaminar, en donde también se encuentran aguas de

cristalización. Las láminas al contener cationes divalentes y trivalentes, se ubican en los espacios octaédricos formados por los iones hidroxilo. Los aniones interlaminares y las aguas de cristalización se ubican aleatoriamente en el espacio interlaminar con un alto grado de movilidad como se observa en la Figura 4-b) [33]. Por ejemplo, la hidrotalcita típica HT $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ contiene CO_3^{2-} dentro del espacio interlaminar, de esta manera los sitios básicos se originan por especies OH y HCO_3^- que se ubican en la superficie de la hidrotalcita (Figura 4-c).

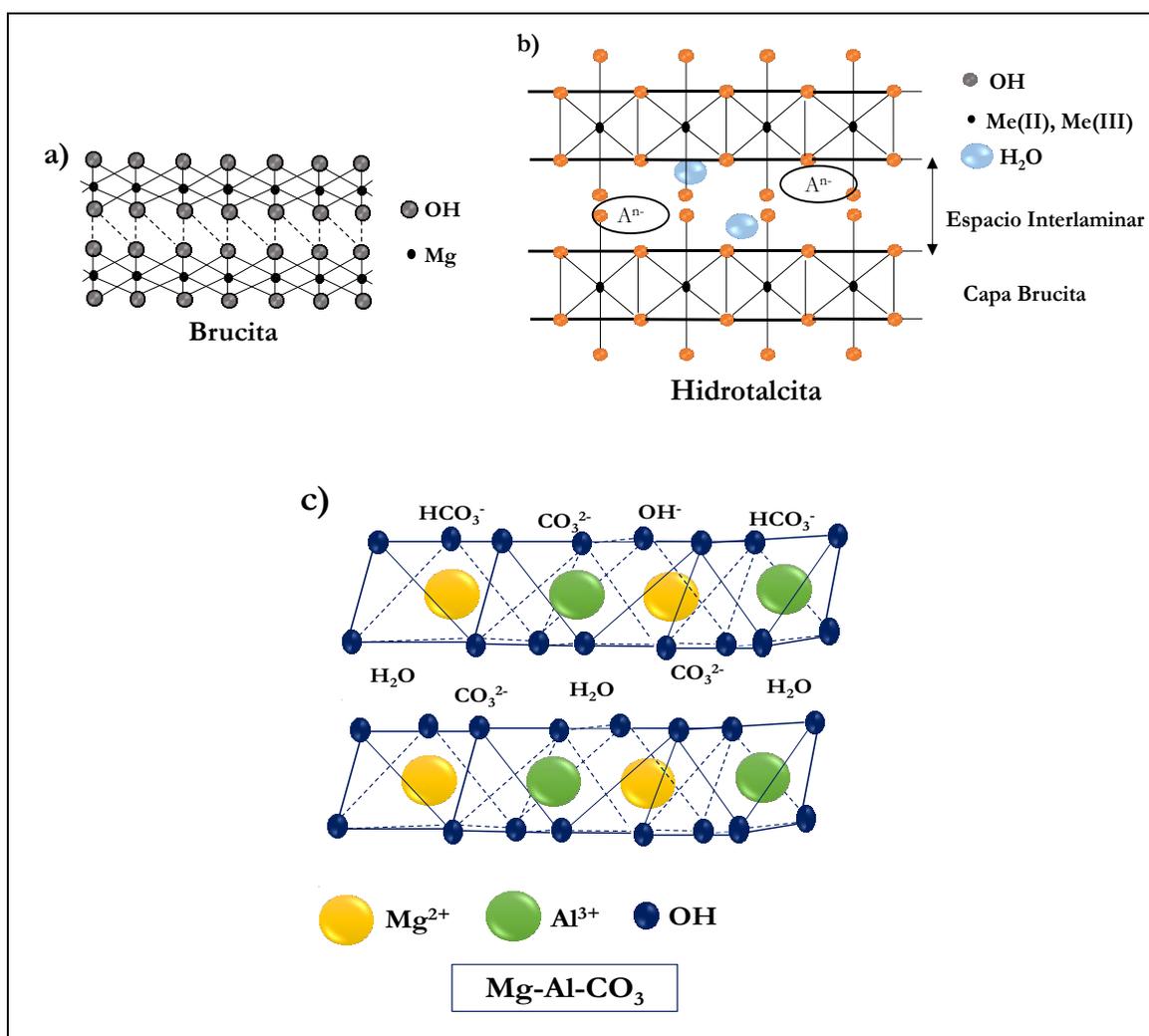


Figura 4. Estructura de los hidróxidos dobles laminares. **a)** Capa de la Brucita, **b)** Hidrotalcita
c) $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$

El amplio espectro de cationes divalentes y trivalentes, así como de los aniones interlaminares, permite diseñar HDLs con propiedades fisicoquímicas variadas que a su vez afectan el comportamiento catalítico de un sistema de reacción. También se pueden preparar HDLs ternarios que involucran mezclas de diferentes cationes M^{II} y / o M^{III} . El ajuste de sus propiedades se puede lograr a través de la modificación de la relación de los cationes y del tipo de anión interlaminares [34], por procesos de calcinación y reconstrucción [35] o por la incorporación de otro catión di o trivalente en la capa de la brucita [36].

A continuación, se indican las propiedades más relevantes de la hidrotalcitas:

- **Intercambio de cationes en la capa tipo brucita:** una parte de Mg^{2+} o Al^{3+} es intercambiable con una variedad de iones divalentes $M^{2+}(MA)$ y trivalentes $M^{3+}(MB)$ con radios iónicos similares a los de Mg^{2+} y Al^{3+} , respectivamente. Por lo tanto, la composición de la capa de la brucita puede expresarse como $[(MgMA)^{2+}_{1-x} (AlMB)^{3+}_x (OH)_2]^{x+}$. Además, es posible sustituir parcialmente los cationes Mg^{2+} y Al^{3+} con cationes monovalentes (M^+) y tetravalentes (M^{4+}), como Li^+ y Zr^{4+} . Esta sustitución isomórfica facilita la formación de una variedad de HDLs ternarios [35]
- **Intercambio aniónico en la capa interlaminares:** las cargas positivas generadas en la capa de la brucita es compensada por especies aniónicas (A^{n-}) que pueden intercambiarse para introducir una variedad de aniones inorgánicos comunes (Cl^- , F^- , CO_3^{2-} , NO_3^-), aniones orgánicos (carboxilatos, dicarboxilatos, alquilsulfatos, alcanosulfonatos, etc.), aniones complejos ($Fe(CN)_6^{4-}$, $Fe(CN)_6^{3-}$, metal-porfirinas, ftalocianinas metálicas, etc.) y polioxometalatos ($Mo_7O_{24}^{6-}$, $W_7O_{24}^{6-}$, $PMo_{12}O_{40}^{3-}$, etc.) como especies catalíticamente activas [37].
- **Efecto memoria:** la descomposición térmica de los HDLs en óxidos metálicos mixtos seguida de una rehidratación con soluciones acuosas de especies aniónicas, da como resultado la reconstrucción de la estructura original. Este fenómeno se conoce como el "efecto memoria". Con este método, los aniones, como los polioxometalatos, se pueden intercalar entre las capas de la brucita durante el proceso de reconstrucción [36].

- **Basicidad deseable:** la basicidad de los HDLs puede variar cambiando su composición química. Existen cuatro formas en general para controlar la basicidad [38]:
 - ✓ Relación de los cationes Mg^{2+}/Al^{3+}
 - ✓ Intercambio de los cationes dentro de la capa de brucita
 - ✓ Intercambio de aniones dentro de la capa interlaminar y en la superficie de los HDLs.
 - ✓ Procesos de calcinación.

- **Capacidad de adsorción:** La basicidad de los HDLs facilita la adsorción de especies inorgánicas y orgánicas como arseniatos, cromatos, y tensioactivos aniónicos, esta adsorción ocurre en la superficie externa, así como en el espacio interlaminar [39].

La modificación de las propiedades de los HDLs a través de procesos de calcinación ha sido ampliamente estudiada, debido a la alta superficie básica que presentan con este proceso [40]. La calcinación se caracteriza generalmente por transiciones endotérmicas que dependen de factores como la naturaleza y la cantidad relativa de cationes, el tipo de anión, la atmósfera de calcinación y la estructura obtenida. Cuando estos materiales son tratados térmicamente, su descomposición se produce por pasos graduales: las moléculas de agua interlaminares se pierden por calentamiento hasta aproximadamente 200 °C. De 200 a 400 °C, ocurre la descomposición de una parte de los iones hidroxilo y de los aniones, respectivamente, lo que resulta en la formación de $[Mg_{1-x}Al_xO(OH)_x]$. A temperaturas desde 400 °C hasta 600 °C, ocurre la descomposición de los iones hidroxilo restantes y también la formación de óxidos dobles $[Mg_{1-x}Al_xO_{1+x/2}]$. A temperaturas superiores a 700 °C, se observa la formación de dos fases irreversibles de MgO y $MgAl_2O_4$ [33, 37].

La mezcla de óxidos que se forman después de la calcinación, muestra algunas propiedades interesantes, como elevada área superficial, efecto sinérgico entre sus elementos (lo que favorece el desarrollo de sus características básicas) y también el efecto memoria [41]. Estos óxidos mixtos se han utilizado como catalizadores en reacciones orgánicas, en la producción de fármacos, jabones y fragancias [42]. Por su parte los HDLs se han utilizado en un gran número de aplicaciones, tales como neutralizadores (antiácidos), intercambiadores de aniones, estabilizadores de polímeros, eliminadores de aniones, catalizadores y soportes catalíticos, adsorbentes, materiales fotoactivos y en la industria farmacéutica [43].

1.5.2.2 Métodos de síntesis

Los HDLs se pueden sintetizar mediante diversas técnicas dependiendo de las propiedades que se requieran en un test catalítico. Existen varios métodos para su síntesis como: reacciones de deposición-precipitación, síntesis hidrotermal de intercambio aniónico, métodos electroquímicos, precipitación a pH constante y a pH variable, precipitación en diferentes niveles de sobresaturación, síntesis por combustión, sol-gel, irradiación por microondas, activación de vapor y método solvotermal. En la siguiente Tabla se detallan las características de los métodos más utilizados en la síntesis de estos materiales [44].

Tabla 1. Métodos de síntesis de compuestos tipo hidrotalcita.

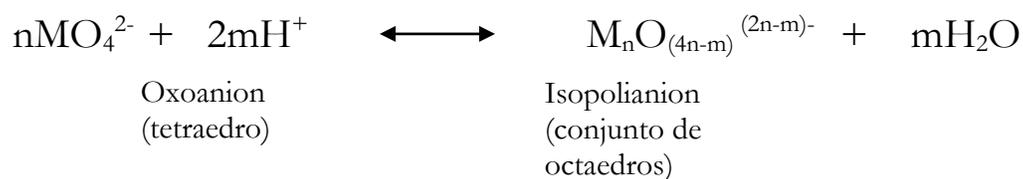
Método de síntesis	Descripción
Coprecipitación	<p>Los HDLs se sintetizan, comúnmente, por coprecipitación de sales inorgánicas en medios alcalinos, ya sea a pH constante o creciente. La morfología y distribución de tamaño de partícula depende de la sobresaturación de la solución de síntesis. Generalmente se requiere un pH básico para la preparación de los HDLs, sin embargo, el pH óptimo va depender de la naturaleza de los cationes.</p> <p>Este método de síntesis involucra un proceso térmico, después de la precipitación, seguido de un proceso de envejecimiento que puede durar horas o varios días. Los factores a tener en cuenta en este método son: la naturaleza y relación de los cationes, la naturaleza del anión, el pH, la temperatura, la etapa de envejecimiento y el método de precipitación.</p>
Hidrólisis de la Urea	<p>El uso de urea permite obtener una precipitación más lenta y controlada, lo que conduce a un bajo grado de sobresaturación.</p> <p>El control de la temperatura en este método es de importancia, dado que, no solo puede afectar la cristalinidad, sino también la uniformidad y el tamaño de las partículas, a temperaturas bajas los tamaños son más grandes y a temperaturas altas los tamaños de partícula son más pequeños y más uniformes</p>
Síntesis hidrotermal	<p>El tratamiento hidrotérmico permite obtener estructuras cristalizadas mejoradas. La cristalización hidrotérmica se lleva a cabo hasta los 200 °C, bajo presión autogenerada durante un tiempo que varía de horas a días. Cuando por el método de coprecipitación no se obtiene una buena cristalización, se puede proponer una síntesis combinada coprecipitación – hidrotermal, para mejorar esta propiedad.</p>
Método sol-gel	<p>Este método se caracteriza por su rentabilidad y alta pureza. Además, la homogeneidad y propiedades estructurales se puede controlar, variando la temperatura, el tiempo de envejecimiento, la composición de los precursores, entre otros. Se puede adicionar una cantidad apropiada de un ácido o base durante la hidrólisis para obtener metales altamente dispersos.</p>

Por lo tanto, la posibilidad de modificar los cationes, su relación o el anión interlamilar, hace de estos materiales, un sistema muy versátil con propiedades catalíticas deseables, por lo que son prometedores precursores de diversos procesos con amplias aplicaciones, como reacciones de hidrogenación, oxidación, adición, deshidratación, condensación, reacciones multicomponente, entre otros. Las propiedades físico-químicas como pureza de la fase, cristalinidad y el área superficial, dependen en gran medida del método de síntesis.

1.5.3 DECANIOBATOS

Los polioxoniobatos (PONbs), son una subclase importante de polioxometalatos (POMs), de carácter aniónico, compuestos por unidades octaédricas tipo MO_6 , donde M representa el átomo metálico. Las aplicaciones de estos POMs en Química y en la industria, han conducido al estudio de estructuras menos comunes como los PONbs. [45]. Los PONbs presentan características como alta carga superficial y alta basicidad, lo que les confiere propiedades espectroscópicas, magnéticas y catalíticas. Sin embargo, el desarrollo en cuanto a la síntesis de estos materiales aún está en proceso. En general, la mayoría de PONbs estudiados, se centran en heteropolioxoniobatos como $[XNb_{12}O_{40}]^{16-}$ y en isopolioxoniobatos como el decaniobato $[Nb_{10}O_{28}]^{6-}$ [29].

La formación de los decaniobatos ocurre por medio de la protonación de un ion oxometalato (Ecuación 7), bajo condiciones particulares de pH, concentración y temperatura, a través de un proceso de condensación entre especies similares [46].



Ecuación 7

El decaniobato $[Nb_{10}O_{28}]^{6-}$ es un ion aislado de diez octaedros de NbO_6 , que forman una matriz rectangular de tipo 2x3, que comparte sus bordes con dos octaedros unidos por abajo y otros dos unidos por encima (Figura 5) [47].

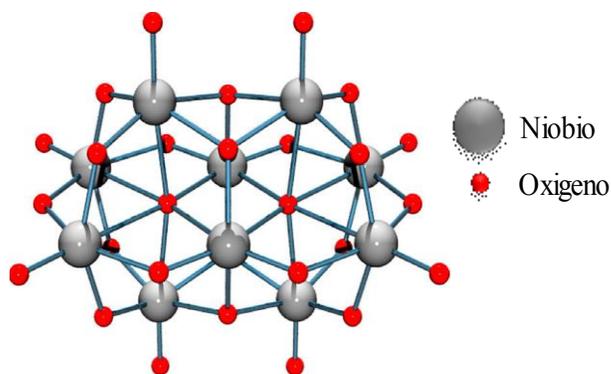


Figura 5. Estructura del ion decaniobato $[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$

La estructura de este ion es estable en un rango de pH entre 5-8, es altamente soluble en agua y etanol, pero insoluble en acetonitrilo y acetona, permitiendo así su fácil recrystalización y su uso en condiciones no acuosas[48]. La estabilidad de este tipo de estructuras está directamente relacionada con el pH del medio en el que se encuentre. Aureliano y colaboradores, realizaron un estudio de estabilidad en función del pH por espectroscopía Raman, encontrando que el decaniobato puede presentar un cambio de estructura hacia especies hexaniobato $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ en medios básicos fuertes ($\text{pH} > 10$), así como su disociación a ácido nióbico en presencia de un medio fuertemente ácido ($\text{pH} < 4$)[49].

Su síntesis se lleva a cabo mediante procesos hidrotérmicos convencionales, bajo condiciones altamente alcalinas, durante varios días. La temperatura, el pH, la concentración de los precursores y de las soluciones alcalinas, son factores que pueden afectar la síntesis de este material. Recientemente se ha reportado la síntesis de polioxometalatos usando irradiación por microondas a temperaturas elevadas, con tiempos entre cinco minutos hasta tres horas [50].

En catálisis, la Química de especies $[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ han tenido un interés considerable debido a su posible aplicación como catalizador básico, sin embargo, los estudios realizados en este campo aún son escasos. En estudios recientes, se encontraron reportes del uso de este ion como catalizador básico en reacciones de condensación aldólica de Knoevenagel y Claisen-Schmidt [51] y fijación de CO_2 , este comportamiento se debe a la presencia de los átomos de oxígeno cargados negativamente en la estructura[52].

1.5.4 MATERIALES MESOPOROSOS TIPO MCM-41

En los últimos años se han realizado avances en la síntesis mejorada de nuevos materiales inorgánicos, que presentan aplicaciones electrónicas, cerámicas y catalíticas. La mayoría de estos materiales son complejos en estructura y composición, por lo que su síntesis se debe realizar bajo condiciones controladas. Es así que, la búsqueda de materiales con tamaño de poro grande, permitió el descubrimiento por parte de los científicos de Mobil Oil Corporation de una nueva clase de materiales porosos, denominados sílices mesoporosas (M41S) [53].

La sílice mesoporosa se forma por una interacción orgánica-inorgánica que se establece entre moléculas de un surfactante y de los precursores silicatos, que permiten un orden de largo alcance en cuanto a la disposición tridimensional de los poros, lo que genera un material mesoporoso ordenado, pero no cristalino. Estos materiales poseen una red de canales con un tamaño de 2-50 nm [54].

Mobil Oil Corporation, trabajo en una serie de nuevos materiales porosos agrupados bajo el nombre de MCM (Mobil Composition of Matter) y los clasificó como: (I) MCM-41 con una matriz hexagonal de poros unidireccionales y no interconectados; (II) MCM-48 con una estructura de poro cúbico tridimensional; y (III) MCM-50 con una estructura laminar inestable [55]. El tipo de estructura depende principalmente del método de síntesis.

MCM-41 muestra una matriz hexagonal de poros uniformes. Su síntesis implica el uso de agentes tipo plantilla (templete), que se elimina a través de un proceso de calcinación. Generalmente se utiliza en el craqueo de petróleo y en el procesamiento de productos de la Química Fina en reacciones líquidas, ya que presentan una rápida difusión de las moléculas en los mesoporos, lo que permite obtener buenas conversiones [56]. Desde su descubrimiento, se ha utilizado principalmente para fines catalíticos. Presenta una buena estabilidad térmica, química y mecánica, estructura porosa uniforme y alta área superficial [57].

1.5.4.1 Síntesis de MCM-41

La síntesis típica de los MCM-41 involucra principalmente cuatro reactivos: un solvente (agua / etanol), un precursor de sílice (ortosilicato de tetraetilo (TEOS), ortosilicato de tetrametil (TMOS), ortosilicato de tetrabutilo (TBOS)), una sustancia tensioactiva (templete) y un catalizador. Dependiendo del protocolo, la reacción podría ocurrir en un medio ácido o básico,

con diferentes relaciones de sílice/tensioactivo. La mezcla se envejece a temperatura ambiente o alrededor de 100 °C y se coloca en una autoclave estática durante varias horas [55].

En general la síntesis de sílice mesoporosa implica la adición de una fuente de silicatos a una solución acuosa de surfactantes como el bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB), en donde ocurren procesos de hidrólisis y de condensación, que conducen a una estructura de sílice que se acumula alrededor de las micelas del surfactante (Figura 6). Después de la polimerización, se obtiene un material poroso al eliminar el tensioactivo, mediante la extracción con solvente, procesos de calcinación o por digestión con microondas [58].

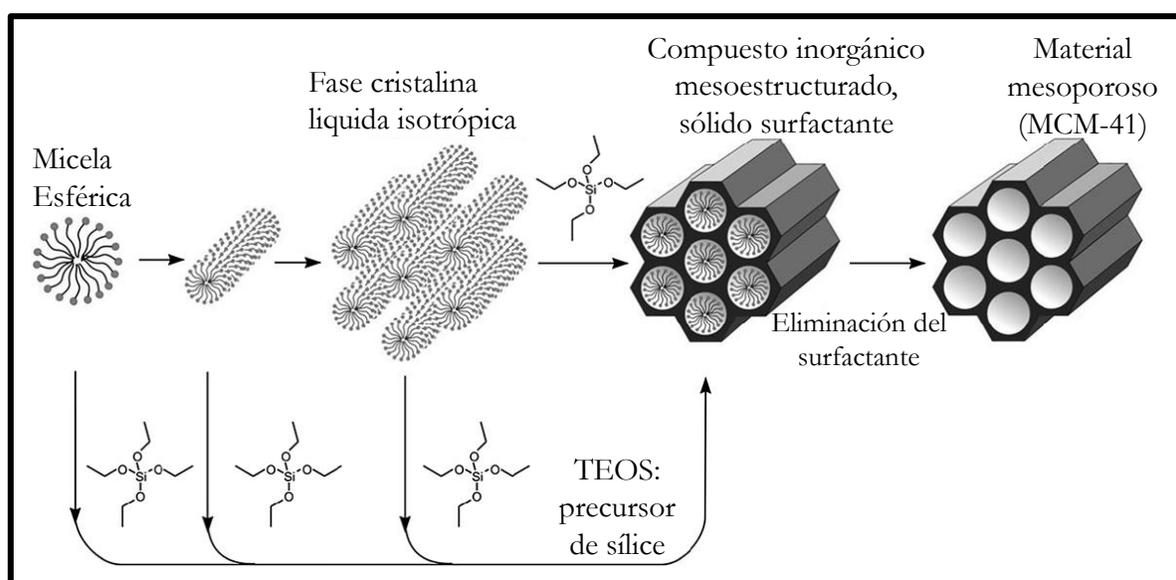


Figura 6. Síntesis de materiales mesoporosos tipo MCM-41.

Reacciones multicomponente

1.6 4*H*-PIRANOS

1.6.1 Generalidades

El pirano, es un compuesto heterocíclico formado por cinco átomos de carbono, que presenta dos dobles enlaces y un átomo de oxígeno. La posición de los enlaces da lugar a la formación de dos isómeros, el 2*H*-pirano, en donde el carbono saturado se encuentra en la posición 2 mientras que en el 4*H*-pirano se encuentra en la posición 4 (Figura 7). El 4*H*-pirano fue aislado y caracterizado en 1962 vía pirólisis del 2-acetoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirano [59].

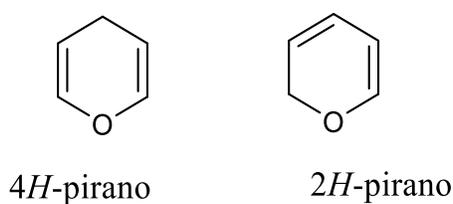


Figura 7. Anillos del pirano.

1.6.2 Propiedades de 4*H*-piranos

Los compuestos 4*H*-piranos y sus derivados presentan un alto interés en la industria farmacéutica, médica y química, debido al amplio espectro de propiedades biológicas que poseen. Estas propiedades se asocian con el hecho de que pueden formar nuevas estructuras con otros restos heterocíclicos [60]. Dentro del espectro de actividades biológicas se incluyen propiedades como anticancerígenos [61], citotóxicos [62], anti-VIH [63], antiinflamatorios, antimicrobianos [64] y se han usado en trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington [65], entre otros. En la Figura 8, se muestran algunos heterociclos bioactivos derivados de 4*H*-piranos.

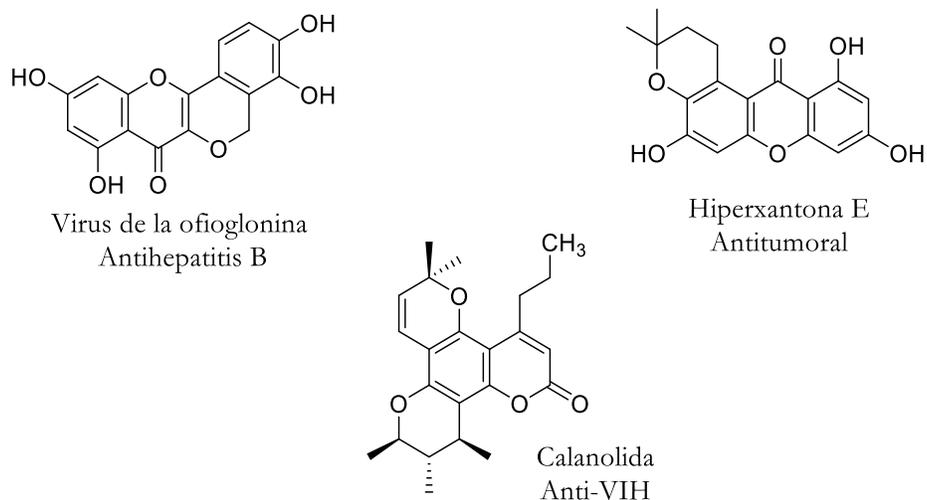


Figura 8. Compuestos bioactivos de derivados de piranos

En los últimos años se ha encontrado que los 2-amino-2-ciano-4*H*-piranos poseen una serie de potentes propiedades anticancerígenas, antibacterianas, antifúngicas y antiirreumáticas [66-68]. Algunos ejemplos se pueden observar en la Figura 9, por lo que la síntesis de esta clase de 4*H*-piranos, ha despertado gran interés en el campo de la Química Orgánica.

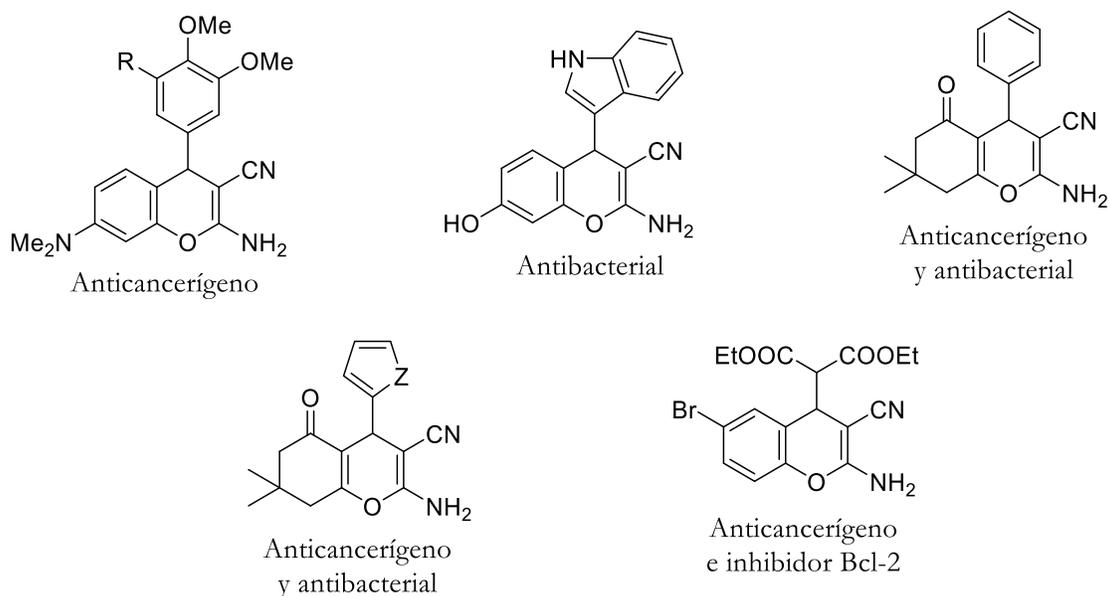


Figura 9. Compuestos bioactivos de derivados de 2-amino-2-ciano-4*H*-piranos.

1.6.3 Síntesis de 4*H*-piranos

El avance de nuevas estrategias para la síntesis de compuestos heterociclos, ha llevado al desarrollo de un nuevo enfoque de hacer síntesis orgánica, por medio del uso de las denominadas Reacciones Multicomponente (RMC). Estas reacciones involucran tres o más reactivos, que reaccionan para formar un único producto, que suele contener a la mayoría de los átomos de los materiales de partida. La síntesis de compuestos 4*H*-piranos se ha estudiado por metodologías convencionales que involucran múltiples pasos, catalizadores tóxicos, bajos rendimientos y tiempos largos de reacción [69].

La síntesis de compuestos 4*H*-piranos y sus derivados involucra una reacción entre un aldehído (**1**) un aceptor de Michael (**2**) (malononitrilo) y un compuesto β-dicarbonílico (**3**) en presencia de un catalizador básico, ácido o sales de amonio (Figura 10) [70]. El mecanismo de la reacción procede inicialmente por la condensación de Knoevenagel seguido por una adición tipo Michael que da como resultado el compuesto 4*H*-pirano [71].

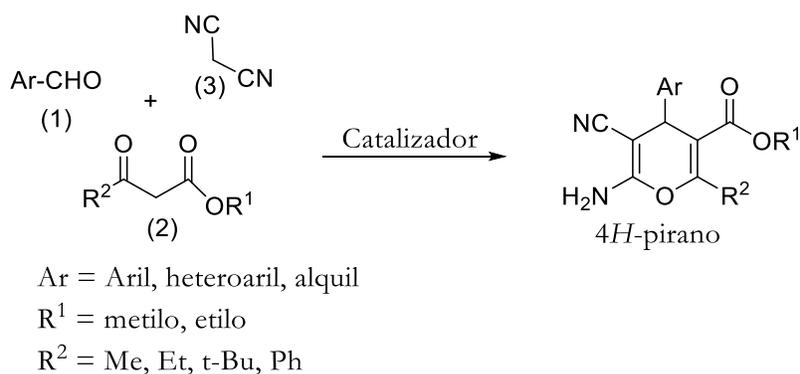


Figura 10. Síntesis de compuestos 4*H*-piranos.

Las RMC involucran procesos que se establecen dentro de los principios de la Química Verde, como reacciones en una etapa, en algunos casos libres de solvente y disminuyen la generación de residuos, entre otros. La síntesis de 4*H*-piranos se ha reportado usando catalizadores básicos homogéneos y heterogéneos bajo condiciones libres de solvente [72, 73] y con solvente [69, 71, 74, 75] como se observa en la Figura 11. En los dos casos se obtienen buenos rendimientos de reacción, siendo más prometedoras las reacciones libres de solvente, puesto que presentan tiempos cortos de reacción. Por otra parte, el uso de estos catalizadores,

en su mayoría homogéneos, requiere de reactivos tóxicos para su síntesis por lo que estos procesos no son del todo benignos con el ambiente.

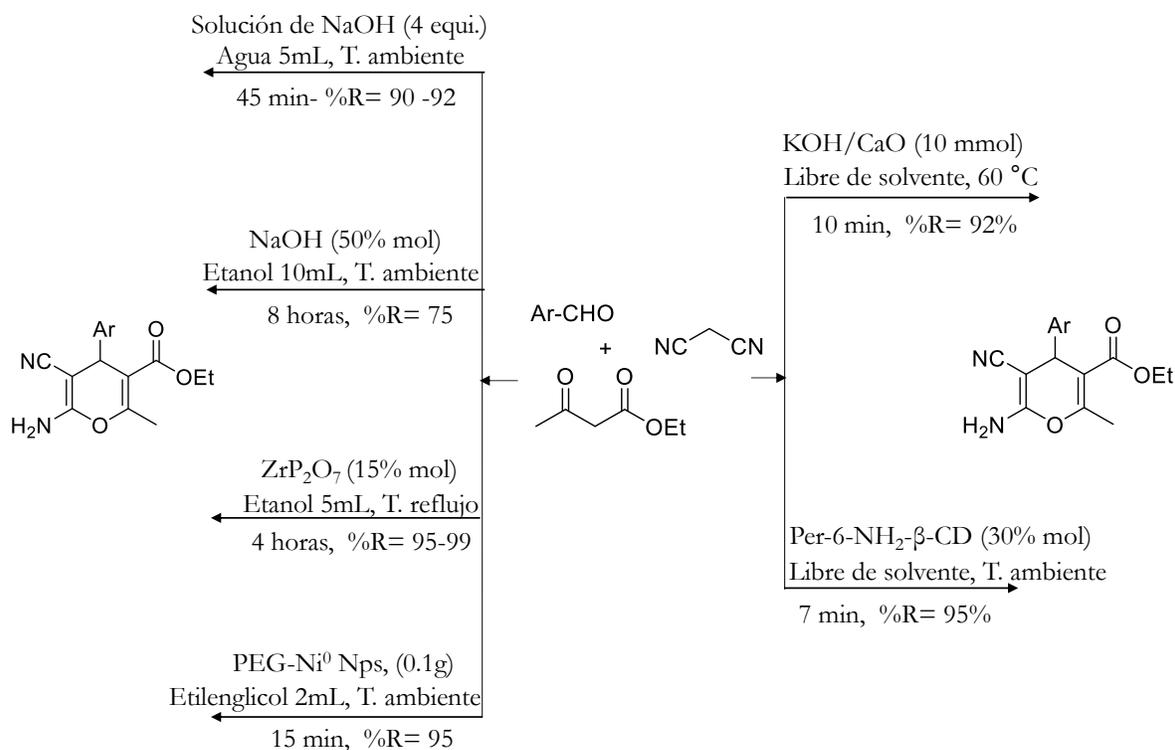


Figura 11. Metodologías para la síntesis de compuestos 4*H*-piranos

La diversidad de compuestos derivados de 4*H*-piranos que se pueden obtener por medio de las reacciones multicomponente, ha permitido su síntesis usando catálisis heterogénea con dionas, compuestos tipo pirazoles y acetamidas entre otros. Shi y su grupo de trabajo, sintetizaron derivados de 4*H*-piranos partiendo de una mezcla de un aldehído aromático (1), malononitrilo (2) y 3-metil-1fenil-2-pirazolinona (3), usando cloruro de trietilbencilamonio (TEBA) como catalizador (Figura 12), los resultados muestran la obtención de una serie de compuestos 6-amino-5-ciano-4-aryl-1,4-dihidropirano[2,3-*c*]pirazoles (4) con excelentes rendimientos en medio acuoso, con una fácil purificación y simple recristalización [76].

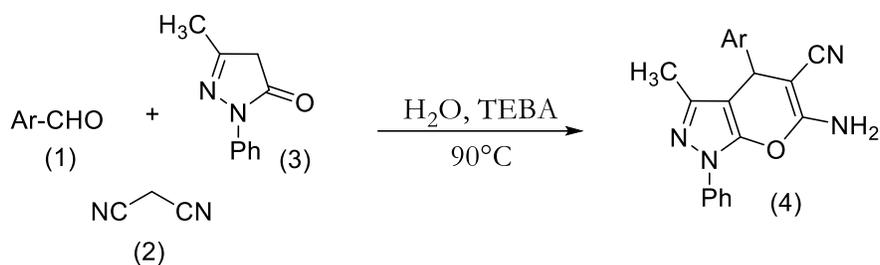


Figura 12. Síntesis de compuestos 6-amino-5-ciano-4-aryl-1,4-dihidropirano[2,3-c]pirazoles

Derivados de 4*H*-piranos se obtuvieron con un catalizador bifuncional que presenta propiedades ácido-base tipo Ce-V/SiO₂, usando una mezcla de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (1) (1mmol), un aldehído aromático (2) (1mmol) y malononitrilo (3) (1.1mmol) en etanol a temperatura ambiente (Figura 13). Los autores encontraron excelentes rendimientos y selectividades al producto de interés, lo que se relaciona con la alta área superficial del catalizador, que permite una mejor distribución de los sitios ácidos y básicos que interactúan con los reactivos [77].

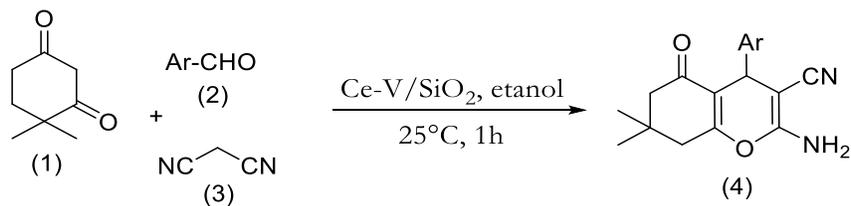


Figura 13. Síntesis de 4*H*-piranos usando Ce-V/SiO₂

Materiales organometálicos, tipo MOF, también se estudiaron en la síntesis de derivados de 4*H*-piranos, en una reacción que involucra 2,5-dimetoxibenzaldehído (1), malononitrilo (2) y cianoacetamida (3), usando etanol como solvente a temperatura ambiente (Figura 14). Los resultados muestran rendimientos sobre el 90% hacia el producto de interés, sin la formación de subproductos. Además, demostraron que se obtienen mejores rendimientos cuando la reacción se conduce en solventes próticos polares [78].

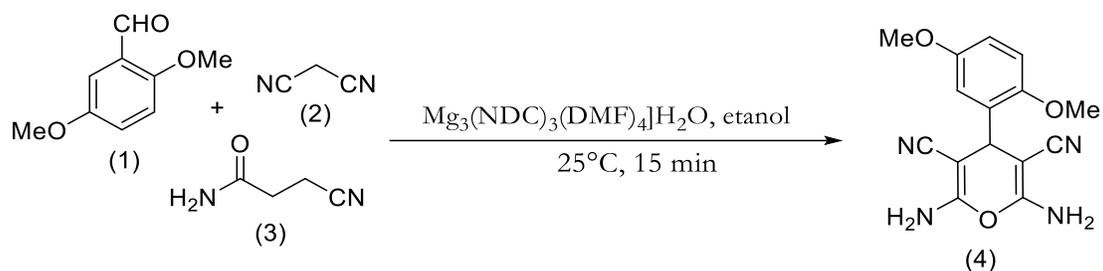


Figura 14. Síntesis de derivados de *4H*-piranos.

La síntesis de *4H*-piranos se ha reportado con el uso de metodologías que involucra calentamiento por irradiación de microondas [79, 80] e irradiación infrarroja [81] y por procesos de molienda con mortero [82]. Estas metodologías permiten la obtención de derivados *4H*-piranos en períodos cortos de reacción, con el uso de catalizadores convencionales, como se detalla en la Figura 15.

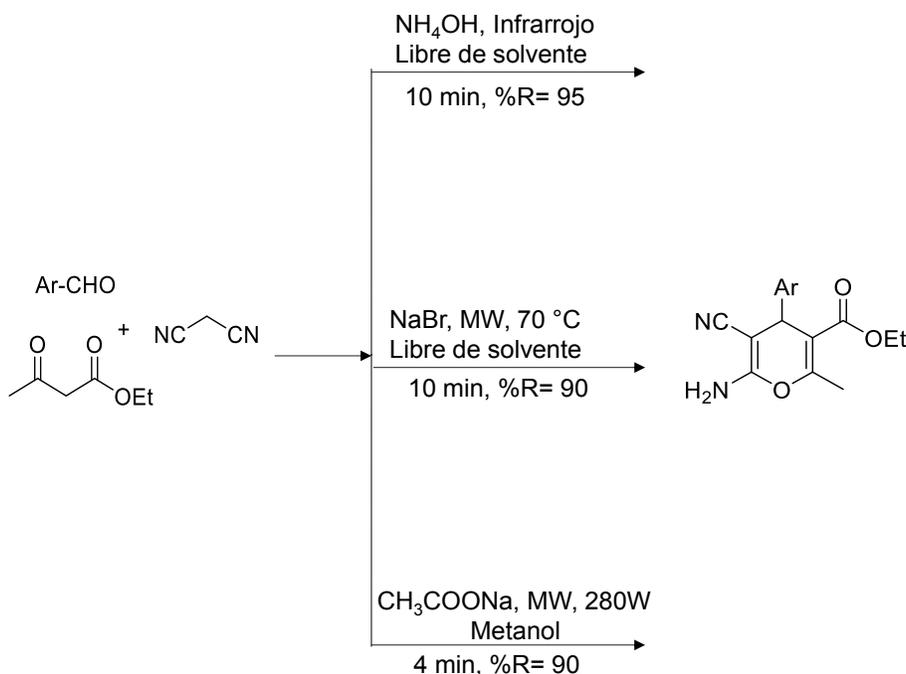


Figura 15. Síntesis de *4H*-piranos con microondas (MW) e infrarrojo.

En el caso del proceso por molienda, se ha reportado la síntesis one-pot (Figura 16), primero a través de la formación del compuesto bencilideno malonitrilo a través de una condensación de Knoevenagel usando acetato de amonio y posterior adición del acetoacetato de etilo en el mismo medio de reacción, formando el compuesto *4H*-pirano [82].

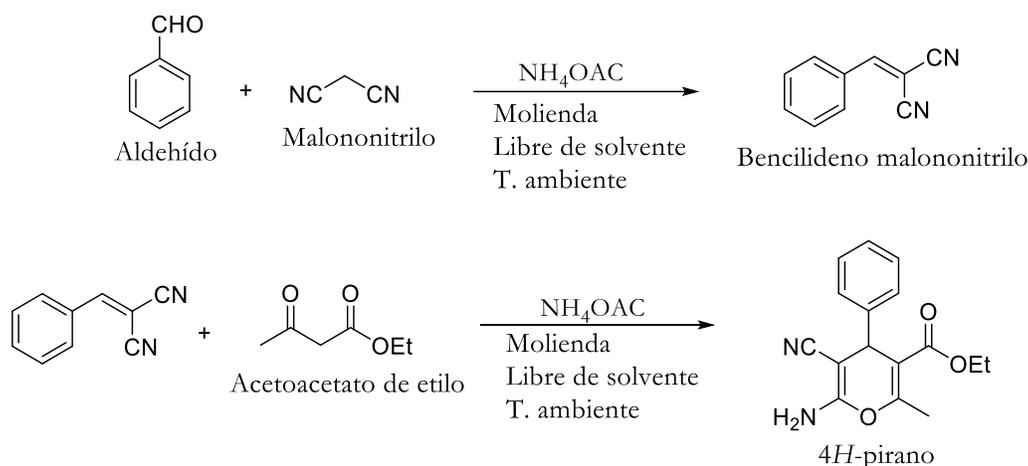


Figura 16. Síntesis de 4H-piranos en dos etapas.

Recientemente el grupo de trabajo de Seshu Babu., estudiaron el catalizador tipo hidrotalcita Mg/La en la síntesis de derivados de 4H-piranos (Figura 17), encontrando que esta hidrotalcita presenta un fuerte carácter básico debido a la presencia de La_2O_3 lo que permite obtener altos rendimientos en tiempos cortos de reacción, a temperatura de reflujo de metanol [83].

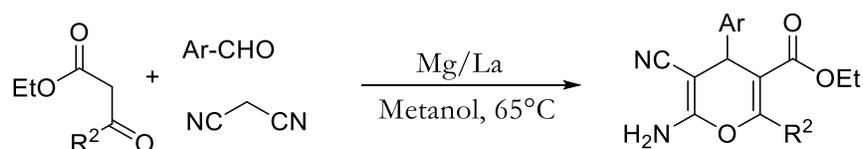


Figura 17. Síntesis de 4H-piranos con hidrotalcitas de Mg/La.

En la Figura 18 se muestra la hidrotalcita calcinada (HTc) Mg/Al=3 como un catalizador heterogéneo para la síntesis de 4H-pirano[2,3-c]pirazol, usando hidrato de hidracina (1), acetoacetato de etilo (2), aldehídos (3) y malononitrilo (4). La HT se calcina a 500 °C, con el fin de ajustar sus propiedades básicas y se observan mejores rendimientos con HTc frente a la hidrotalcita no calcinada. Además, encontraron que aldehídos que contienen sustituyentes que atraen electrones, reaccionan rápidamente y con mejores rendimientos, comparados con los que contienen grupos donores de electrones [84]. Vijay V. Dabholkar y colaboradores, reportaron el mismo resultado con la hidrotalcita Mg/Fe calcinada a 500 °C, y concluyen que la eliminación de las moléculas de agua de hidratación, debido a la calcinación, conducen a la formación de

óxidos metálicos como MgFe_2O_4 y MgO finamente dispersados, lo que conlleva a que la basicidad tipo Lewis se incremente y la basicidad tipo Brönsted decrezca [85].

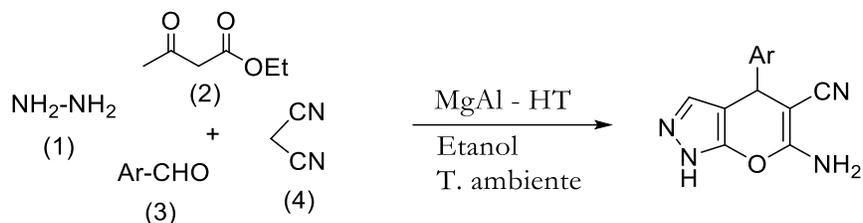


Figura 18. Síntesis de compuestos 4*H*-pirano[2,3-*c*]pirazol con hidrotalcita calcinada.

La síntesis de 4*H*-tetrahidrobenzo[*b*]pirano se estudió usando la HT calcinada MgAl a 1050°C ($\text{Mg}/\text{Al} = 0.33$) bajo una reacción entre un aldehído (1), malononitrilo (2) y dimedona (3). Los resultados muestran altos rendimientos cuando se utiliza como solvente una mezcla entre agua/etanol 1:1. Además, el catalizador permite el fácil aislamiento del producto, su fácil recuperación y reutilización en varios ciclos de reacción, manteniendo en gran parte su actividad catalítica (Figura 19) [86].

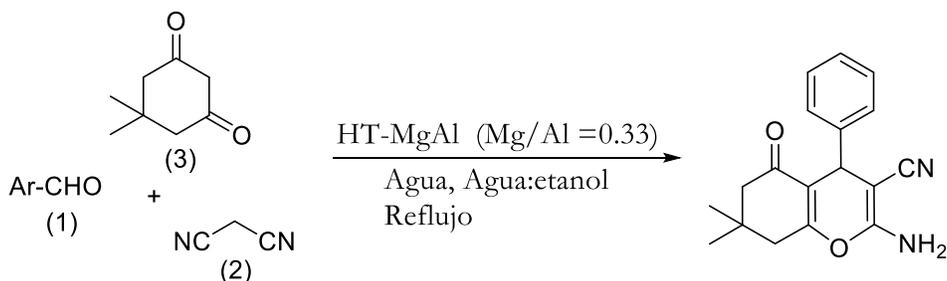


Figura 19. Síntesis de 4*H*-tetrahidrobenzo[*b*]pirano.

1.6.4 Mecanismo de reacción

La formación de 4*H*-pirano puede explicarse por el mecanismo presentado en la Figura 20, en donde la reacción transcurre a través de la formación del intermediario (A) a partir de la condensación de Knoevenagel entre el aldehído y malononitrilo, que posteriormente se somete a un ataque nucleofílico del anión del acetoacetato de etilo, para dar el aducto de Michael (B). A continuación, este último promueve la ciclación al intermediario (C) y la tautomerización posterior para generar el compuesto 4*H*-pirano (E). También se ha reportado un mecanismo

alternativo, que comienza entre el aldehído y el β -cetoéster, generando el intermediario (**D**), que a su vez experimenta una adición conjugada del anión del malononitrilo proporcionando el aducto de Michael (**B**), enseguida ocurre la ciclación y tautomerización formando el compuesto *4H*-pirano [81].

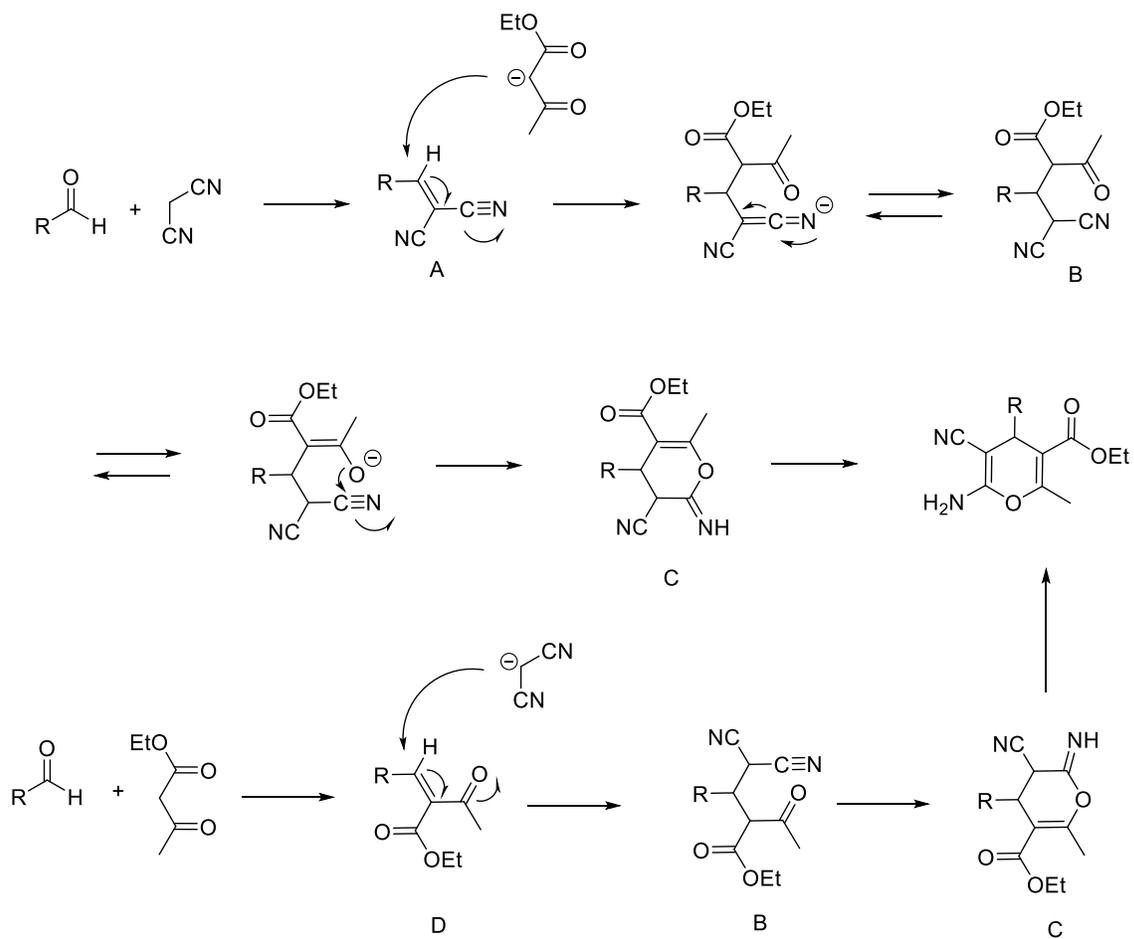


Figura 20. Mecanismo de reacción para la síntesis de compuestos *4H*-piranos.

1.7 CROMENOS

1.7.1 Generalidades

Los cromenos son compuestos heterocíclicos con un anillo benceno fusionado a un núcleo pirano, por lo que pertenecen a la familia de los benzopiranos. Cuando el carbono en la posición 2 participa de un doble enlace con oxígeno, son llamados 2-oxo-2*H*-cromenos (**I**), comúnmente conocidos como cumarina y cuando enlaza con NH, son llamados 2-imino-2*H*-cromeno (Figura 21. (**I**)). Por otra parte, de acuerdo a la posición del oxígeno existen dos clases de cromenos, los 1-benzopiranos y 2-benzopiranos (Figura 21. (**II**)) [87].

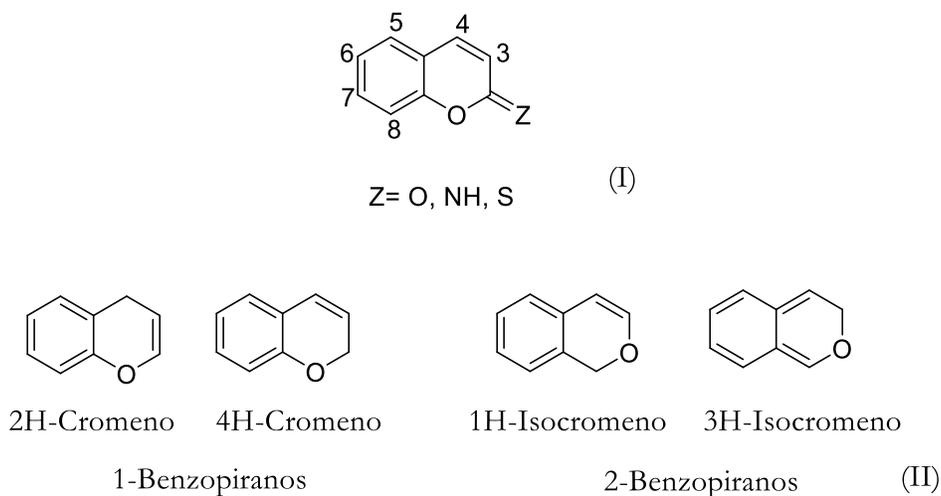


Figura 21. Anillos de compuestos cromeno. **I**) 2-imino-2*H*-cromeno, **II**) Benzopiranos.

1.7.2 Propiedades de los cromenos

Los cromenos son de gran interés, debido a que presentan una amplia gama de actividades farmacológicas y se usan como materiales de partida para sintetizar diferentes derivados heterocíclicos. Estas moléculas se presentan en gran medida en algunos productos naturales, aunque pueden ser obtenidas de forma sintética. Su baja toxicidad y diversas propiedades farmacológicas han llevado a realizar investigaciones en busca de nuevos agentes medicinales.

De esta manera se han diseñado una gran cantidad de derivados de cromenos y amino benzopiranos con diversas bioactividades que incluyen antimicrobiana [88], antiinflamatorios [89], antioxidantes [90], anticancerígenos [91], antifúngicos [92], actividad citotóxica [93] y se han

estudiado en programas para el descubrimiento de fármacos antigripales [94], entre otros. Debido a sus interesantes propiedades biológicas, se han desarrollado diversos enfoques para la síntesis de estos compuestos. En la Figura 22, se detallan algunos de estos compuestos bioactivos derivados de cromenos

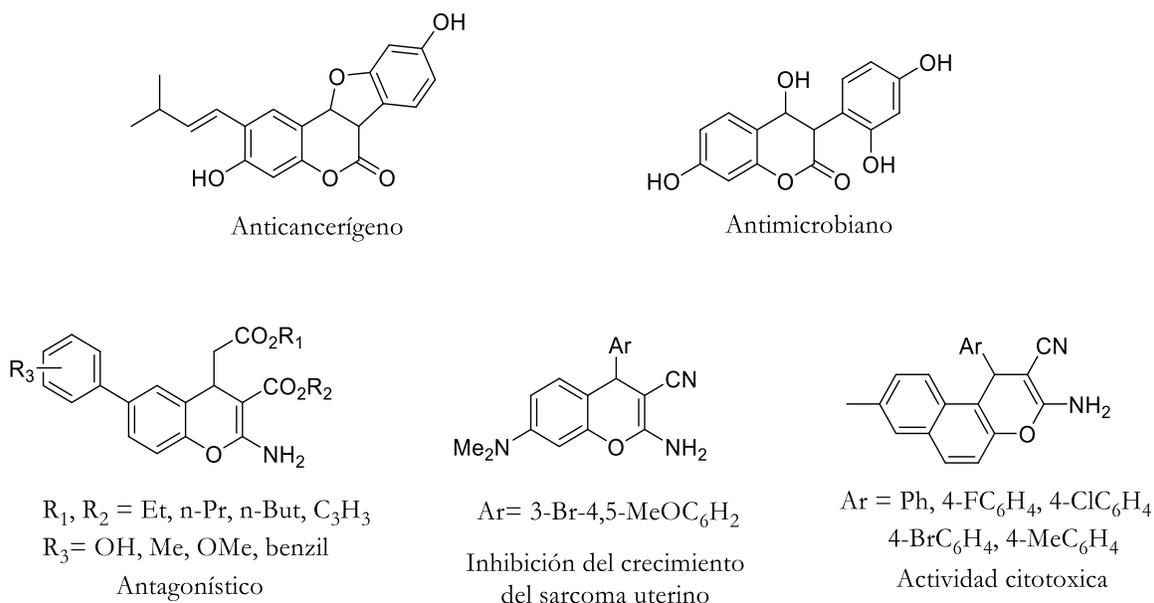


Figura 22. Compuestos derivados de cromenos.

1.7.3 Síntesis de cromenos

Los cromenos generalmente se sintetizan por medio de una reacción multicomponente entre un aldehído (1), malononitrilo (2) y fenol (3) (naftol, resorcinol, etc) en presencia de bases orgánicas como piperidina (Figura 23). El mecanismo de esta reacción puede verse como una secuencia de reacciones que involucra una condensación de Knoevenagel, una adición de Michael y una ciclación intramolecular que da lugar a la formación del producto de interés [95]. En los últimos años se han diseñado nuevos procesos que involucran el uso de catálisis homogénea y heterogénea con el fin de satisfacer las necesidades de la Química Verde.

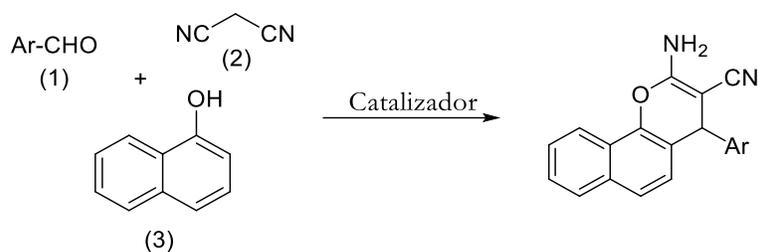


Figura 23. Síntesis de cromenos.

En la Figura 24 se puede observar la síntesis de derivados de cromenos con el uso de catalizadores heterogéneos, usando agua o etanol como solvente de reacción y partiendo de diferentes fenoles. Dentro de los catalizadores estudiados se encuentran: la sal de Rochelle [96], un líquido iónico (PS-[C₄(MIM)₂][OH]₂) [97], SBA-15-HPA [98], cinconina conteniendo un organocatalizador [99] y materiales tipo MOF (MOR/MIL-101) [100], que conducen la reacción en tiempos cortos y con buenos rendimientos hacia el producto de interés.

En el caso de la resina de intercambio iónico Amberlist A21 se obtienen muy buenos rendimientos en 6 horas de reacción [101].

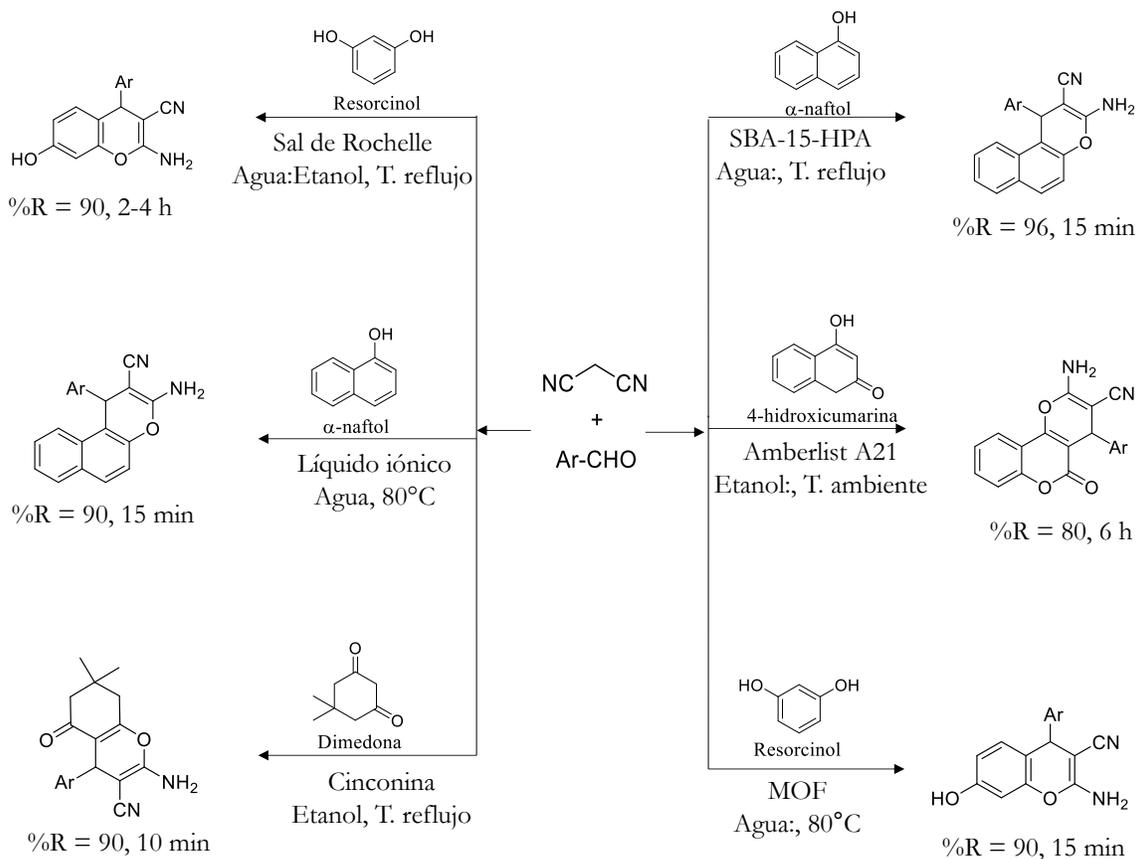


Figura 24. Síntesis de cromenos partiendo de diferentes sustratos.

En la Figura 25, se muestran dos procedimientos llevados a cabo en ausencia de solvente. Uno con calentamiento convencional a 90 °C y otro con calentamiento por microondas a 140 °C. En el caso del calentamiento convencional se utiliza como catalizador nano-TiCl₄.SiO₂ [92], y en esas condiciones los rendimientos obtenidos son superiores al 85% en dos horas. Por otra parte, en la reacción conducida bajo calentamiento por microondas usando hidrotalcita de HT-MgAl como catalizador se obtienen rendimientos del 80% en 10 min de reacción [102].

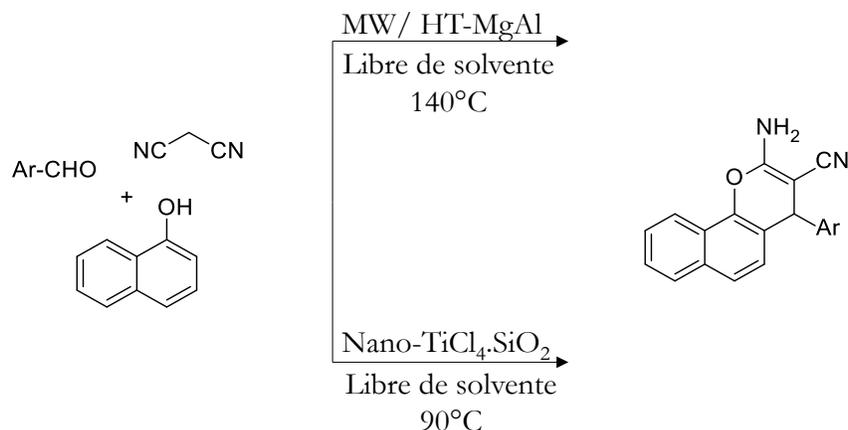


Figura 25. Síntesis de cromenos en condiciones libres de solvente.

Recientemente se ha reportado la síntesis de cromenos usando como catalizador fuentes de residuos agrícolas (WEPPA), estos residuos provenientes de cascara de granada, que una vez tratados térmicamente, presentan propiedades básicas en solución con un pH= 8.2. Los resultados muestran rendimientos superiores al 85%, en 5 min de reacción, en condiciones libres de solvente y bajo irradiación por microondas. Esta metodología se considera como una estrategia más verde, económica y favorable con el medio ambiente [103].

Catalizadores magnéticos se han estudiado para la síntesis de compuestos orgánicos, ya que presentan alta estabilidad y fácil recuperación del medio de reacción, al aplicar un campo magnético externo. 4-(4'-diamino-di-fenil)-sulfona soportada en Fe₃O₄@SiO₂ se estudió en la síntesis de cromenos usando una mezcla de benzaldehído (**1**), cianoacetato de etilo (**2**) y 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona (**3**) en etanol bajo reflujo (Figura 26). Con este catalizador se obtienen rendimientos del 90% hacia los productos de interés, además, se puede recuperar fácilmente del medio de reacción [104].

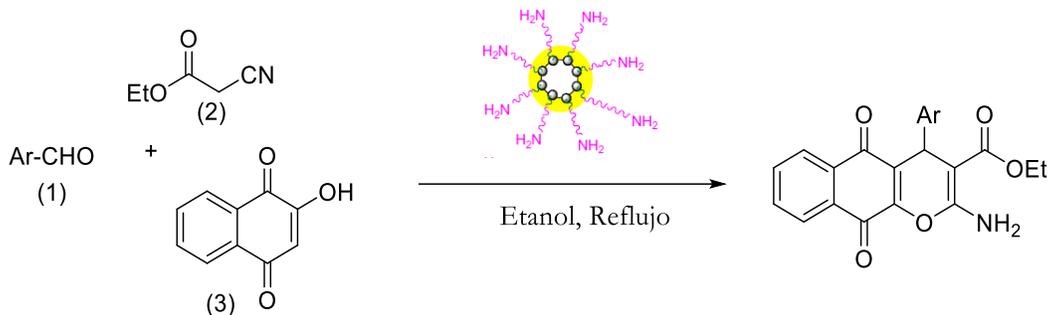


Figura 26. Síntesis de cromenos con catalizadores magnéticos.

La reacción entre un aldehído (1), malononitrilo (2) y dimedona (3) se estudió usando nanopartículas de Fe_3O_4 como catalizador magnético en etanol a temperatura de reflujo (Figura 27). Este catalizador permite obtener derivados de cromenos con rendimientos del 90% y con una fácil recuperación del medio de reacción [105].

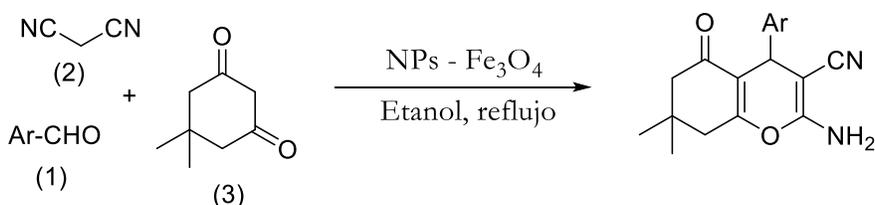


Figura 27. Síntesis de cromenos con nanopartículas de Fe_3O_4

1.7.4 Mecanismo de reacción

En la Figura 28 se muestra el posible mecanismo de reacción para la síntesis de cromenos. Inicialmente ocurre una condensación de Knoevenagel entre el aldehído y el malononitrilo, formando el intermediario **A**, en esta etapa el catalizador puede acelerar a reacción mediante la activación de grupo carbonilo. El segundo paso es la reacción de alquilación del carbono orto del fenol, por reacción con el doble enlace electrófilo $\text{C}=\text{C}$ proporcionando el intermediario **B**, que a su vez empieza un proceso de ciclación a través del ataque nucleofílico del sustituyente OH en el grupo ciano (CN), proporcionando el intermediario **C**. Finalmente se produce una adición y eliminación de agua, que da como resultado el compuesto cromeno [95]

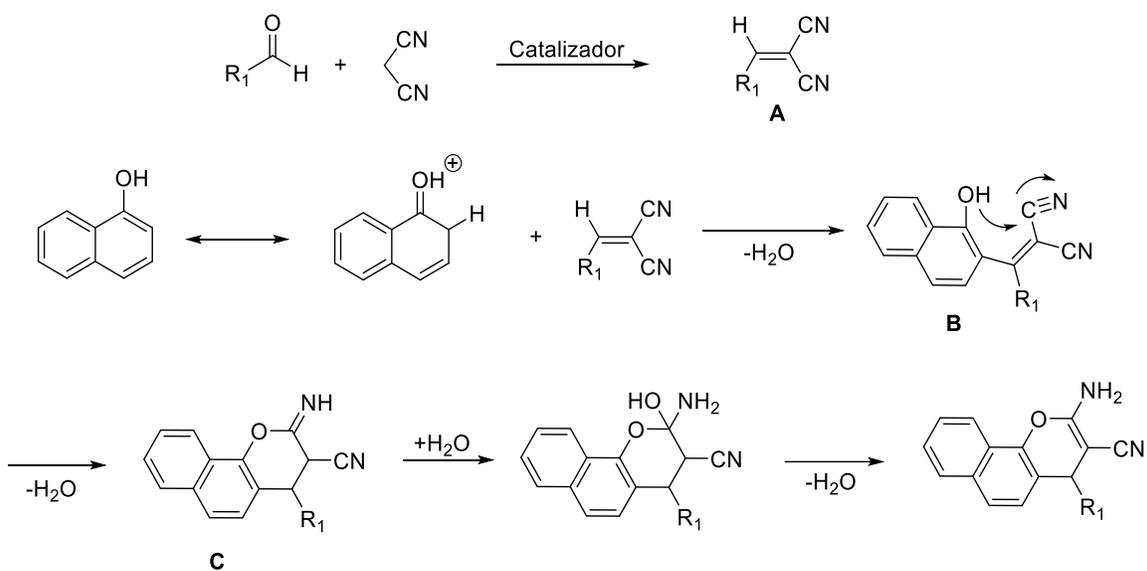


Figura 28. Mecanismo de reacción simplificado para la síntesis de cromenos.

1.8 URACILOS

1.8.1 Generalidades

El uracilo es un derivado de pirimidina común y natural, y una de las cuatro bases presentes en el ácido nucleico del ARN. La pirimidina es uno de los tres isómeros de las azinas, es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3. La pirimidina es una de las estructuras más destacadas que se encuentran en la química de los ácidos nucleicos. Estas moléculas se encuentran en una variedad de compuestos naturales biológicamente activos [106].

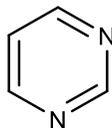


Figura 29. Anillo de pirimidina.

1.8.2 Propiedades de los uracilos

Los heterociclos nitrogenados en general, y las pirimidinas en particular, se encuentran en varios productos naturales biológicamente activos y representan un potencial terapéutico considerable [107, 108]. Estos compuestos han demostrado diversas propiedades biológicas como bactericidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes y como inhibidores de la proliferación de células cancerosas [109-111]. El sistema de anillos pirimidina sustituidos, ha despertado gran interés en la química medicinal y agrícola durante muchos años. Dentro de los derivados de las pirimidinas se encuentran los compuestos análogos de los nucleósidos, que presentan diversas propiedades biológicas y efectos terapéuticos, que incluyen actividad antiviral y antitumoral [112].

Los uracilos se consideran estructuras privilegiadas en el descubrimiento de fármacos con una amplia gama de actividades biológicas y accesibilidad sintética. Las actividades antivirales y antitumorales son las más ampliamente informadas de los análogos del uracilo [113]; sin embargo, también poseen actividades herbicidas, insecticidas y bactericidas. En la Figura 30 se muestran algunos de estos compuestos [114]. Se ha reportado que la sustitución en diferentes posiciones del anillo uracilo influye en su actividad biológica. Por ejemplo, los derivados de

uracilos que contienen sustituyentes en la posición 5, presentan un papel vital en muchos procesos metabólicos [115]. La síntesis de estos compuestos se ha estudiado recientemente, aunque ha sido poco explorada.

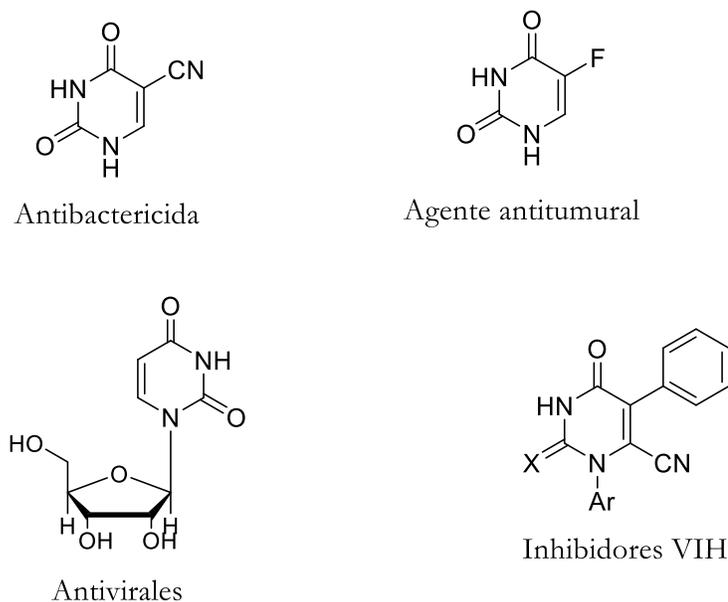


Figura 30. Compuestos derivados de uracilos.

1.8.3 Síntesis de uracilos

La primera síntesis de derivados de uracilos se reportó en medio ácido, mediante la condensación de ácido maleico con urea en presencia de ácido sulfúrico fumante (Figura 31).

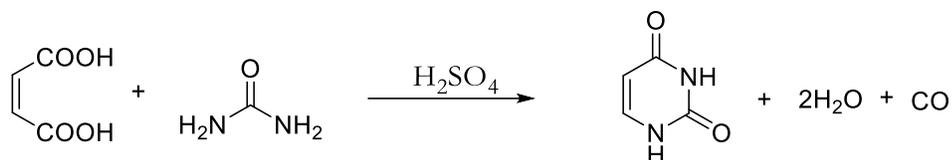


Figura 31. Síntesis de uracilos en condiciones ácidas.

Un procedimiento fue reportado por Gondkar y colaboradores en medio básico, ellos parten de bis (metiltio) metilenmalononitrilo previamente sintetizado (Figura 32), el cual es mezclado con urea, usando K_2CO_3 anhidro en DMF, bajo condiciones de reflujo durante 5 horas, y obtienen rendimientos del 80% hacia el derivado de uracilo [116].

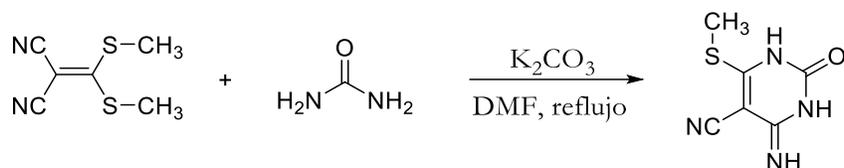


Figura 32. Síntesis de uracilos con K₂CO₃

La síntesis de uracilos también puede involucrar una reacción de condensación entre urea o sus análogos, un β-cetoester y un alcoxiacrilato, siendo promovida por catalizadores básicos. Inicialmente la síntesis de estos compuestos se describió en dos etapas [117]; primero una reacción de carbamato de etilo (1) con ortoformiato de etilo(2) en presencia de anhídrido acético generando el carbamato de (2-ciano-3-etoxiacriloil) de etilo, y a continuación este compuesto se hace reaccionar con una amina primaria generando el cianouracilo (Figura 33).

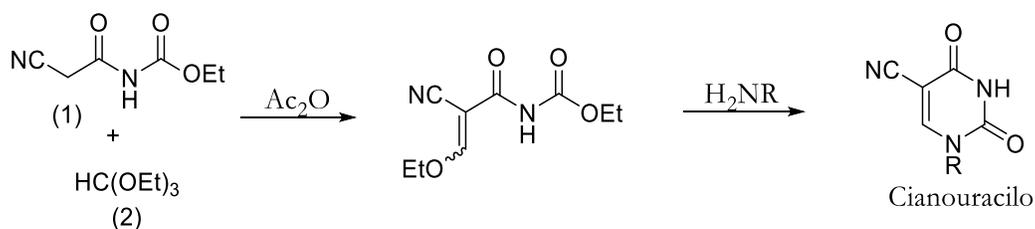


Figura 33. Síntesis de uracilos en dos etapas.

Ramiz y su equipo de investigación, reportaron la síntesis de uracilos siguiendo una reacción multicomponente entre un aldehído, urea y cianoacetato de etilo en etanol, empleando K₂CO₃ anhidro como catalizador, con rendimientos del 50 % en 20 horas de reacción (Figura 34) [114].

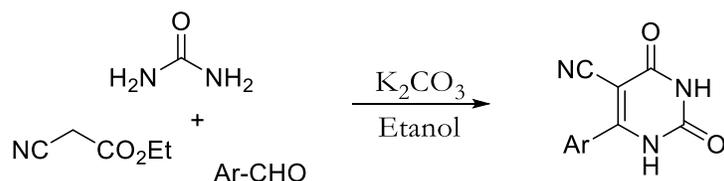


Figura 34. Síntesis multicomponente de uracilos.

La reacción entre benzaldehído, urea y cianoacetato de etilo se estudió bajo irradiación por microondas y por calentamiento convencional, en etanol y K₂CO₃ como catalizador (Figura

35). Los resultados muestran buenos rendimientos hacia el producto de interés, además, el uso de microondas acota los tiempos de reacción a 10 min, en comparación con el convencional de 4 horas, sin embargo se requieren de sustancias auxiliares para la extracción del producto [118]

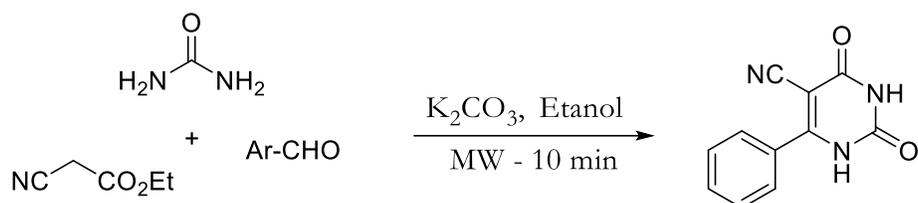


Figura 35. Síntesis de uracilos bajo irradiación por microondas.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de derivados de uracilos ha sido poco explorada, y las metodologías descritas utilizan catalizadores convencionales, lo que conlleva a que los procesos sean poco rentables y no cumplan con lo establecido bajo los principios de la Química Verde. De esta manera, la búsqueda de protocolos más favorables con el ambiente es un desafío en la síntesis de estos compuestos.

1.8.4 Mecanismo de reacción

Se ha descrito que la síntesis de pirimidinas sigue el mecanismo de la síntesis de Biginelli, que conduce a la formación de dihidropirimidinas (DHPM), el cual involucra una reacción entre un aldehído, un β -cetoéster y urea. El mecanismo de esta reacción ha sido tema de varios estudios, debido a que, según las condiciones de reacción la síntesis de estos compuestos puede tomar tres mecanismos diferentes, que dependen principalmente del medio de reacción, puesto que se puede obtener el producto deseado en condiciones ácidas o básicas [119].

- ✓ El primer mecanismo, sigue la ruta del iminio, que implica la condensación entre el aldehído y la urea, que lleva a la formación del intermediario iminio, que sufre una adición nucleofílica con el β -cetoéster, la que conduce a la formación de la DHPM.
- ✓ El segundo mecanismo involucra la ruta de la enamina, que se basa en la condensación entre urea y el β -cetoéster, que conduce a la formación de un

intermediario enamina protonado, que posteriormente reacciona con el aldehído para formar la DHPM.

- ✓ El tercer mecanismo implica una reacción de tipo Knoevenagel, que involucra la reacción entre el aldehído y el β-cetoéster que forma un intermediario de iones carbenio, el cual reacciona con la urea para formar la DHPM

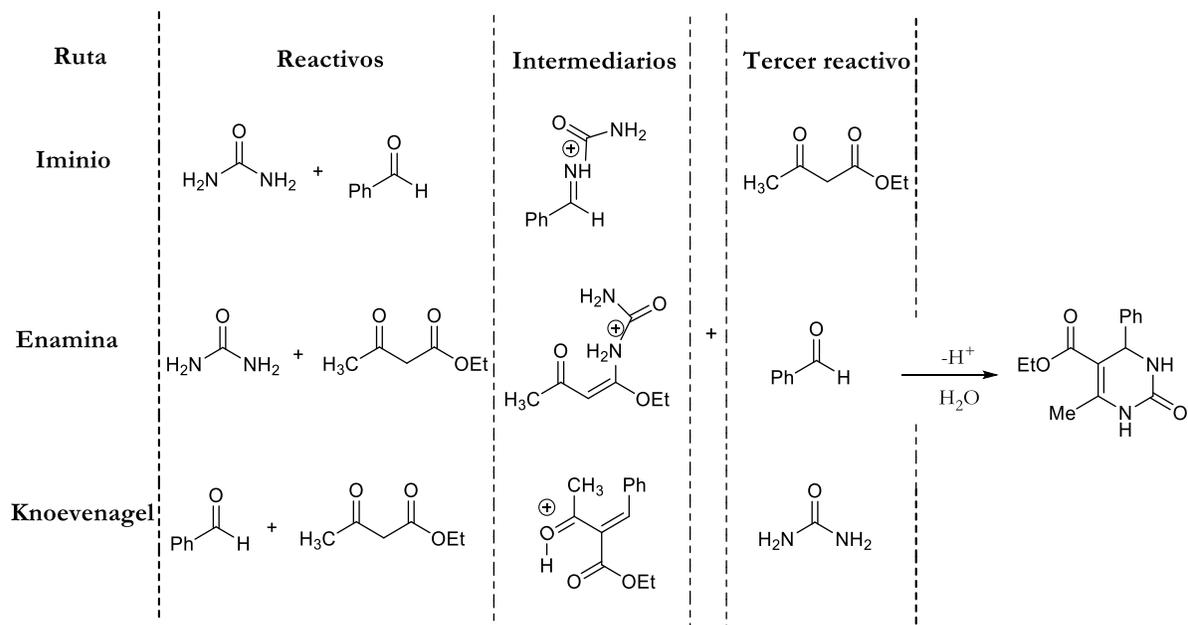


Figura 36. Rutas de reacción en la síntesis de dihidropirimidinas

II. EXPERIMENTAL

2.1 Generalidades

En esta sección se describe la síntesis y caracterización de materiales con propiedades básicas intrínsecas, tipo hidrotalcita y decaniobato; y con propiedades básicas incorporadas, tipo Ca-MCM-41; y su evaluación catalítica en reacciones multicomponente. Por lo cual este apartado, se divide en dos secciones:

✚ Síntesis y caracterización de los catalizadores:

- Materiales mesoporosos tipo Ca-MCM-41
- Decaniobatos (HPNb)
- Hidrotalcitas (HDLs)

✚ Evaluación de la actividad catalítica:

- Síntesis de 4*H*-piranos
- Síntesis de cromenos
- Síntesis de uracilos

Para optimizar el diseño experimental, se tomó como reacción modelo la síntesis de 4*H*-piranos, con el fin de evaluar la actividad catalítica de los tres materiales sintetizados, y estudiar, luego, la síntesis de cromenos y uracilos con el catalizador más prometedor. Al material más activo se le incorporaron, además, propiedades magnéticas.

Inicialmente la caracterización de los materiales se realizó por técnicas que comprenden: difracción de Rayos X, Espectroscopía IR y análisis de Temperatura Programada de Desorción de CO₂ (TPD-CO₂). Además, al material que demostró mejor desempeño se le realizó Análisis Termogravimétrico (TGA), Isotermas de adsorción-desorción de N₂, Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) y titulación volumétrica con ácido benzoico y azul de bromotimol.

En cuanto a la evaluación de la actividad catalítica, las reacciones fueron analizadas en función del tiempo mediante CCD (cromatografía en capa delgada) y Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC. Para las tres reacciones se hicieron ensayos bajo calentamiento convencional y activación por microondas. Los productos fueron purificados y caracterizados mediante la determinación de sus propiedades físicas y espectroscópicas (RMN ¹H y ¹³C). A continuación, se describen los detalles experimentales.

2.2 Reactivos, solventes y equipos

2.2.1 Reactivos

Todas las sustancias químicas utilizadas fueron de grado analítico.

Reactivos empleados para la síntesis de los catalizadores

- Tetraetilortosilicato 98% (TEOS) (Sigma Aldrich)
- Bromuro de cetiltrimetilamonio 99% (CTAB) (Sigma Aldrich)
- Sílice (Sigma Aldrich) 330-400 mesh
- Hidróxido de Amonio 99% (J.T Baker)
- Trietanolamina 99% (TEA)
- Hidróxido de sodio 99% (NaOH) (Química Integral Platense)
- Pentóxido de Niobio (Nb_2O_5) (Sigma Aldrich)
- Tetrametilamonio 97% (TMAOH) (Sigma Aldrich)
- Carbonato de Calcio 99% (CaCO_3) (J.T Baker)
- Nitrato de Magnesio 98% $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich)
- Nitrato de Aluminio 98% $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich)
- Nitrato de Níquel 97% $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich)
- Nitrato de Cobalto 98% $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich)
- Carbonato de Sodio 99% (Na_2CO_3) (J.T Baker)
- Magnetita (Fe_3O_4) (Sigma- Aldrich)
- Acido Benzoico 99.5% (Sigma Aldrich)
- Fenolftaleína (Sigma Aldrich)

Reactivos utilizados en las reacciones orgánicas

- Acetoacetato de metilo 99%, ReagentPlus (Sigma-Aldrich)
- Acetoacetato de etilo 99% (Sigma-Aldrich)
- Benzaldehído 99% (GC), (Sigma-Aldrich)
- 4-Tolualdehído 97% (GC), (Sigma-Aldrich)
- 4-Anisaldehído 97% (GC), (Sigma-Aldrich)

- 1-Naftol 99%(Anedra)
- 2-Naftol puro 99% (Anedra)
- Malononitrilo 99% (Sigma-Aldrich)
- Urea 98% (Sigma-Aldrich)
- Tiourea 99% (IMPER)
- Furfural 99% (Sigma-Aldrich)
- 5-Hidroximetilfurfural 98% (Sigma-Aldrich)
- 2-Clorobenzandehído 97% (Sigma-Aldrich)
- 2-Nitrobenzaldehído 98% (Sigma-Aldrich)
- 3-Nitrobenzaldehído 97% (Sigma-Aldrich)
- 3-Clorobenzandehído 97% (Sigma-Aldrich)
- 4-Clorobenzandehído 97% (Sigma-Aldrich)
- 3,4,5-Trimetoxibenzaldehído 98% (Merck)
- 3-Hidroxibenzaldehído 97% (Sigma-Aldrich)

2.2.2 Solventes

Todos los solventes se usaron directamente sin purificación.

- Acetonitrilo para análisis ACS 99% (SINTORGAN)
- Acetonitrilo grado HPLC (J.T Baker)
- Alcohol etílico absoluto P.A. (SORIA Analitical)
- Alcohol etílico 96%, (PUROCOL)
- Metanol P.A. (SORIA Analitical)
- Cloroformo 99.5% RA(ACS) (Anedra)
- Acetona 99.5% (ACS) (DORWIL)
- Tolueno 99.5% (Biopack)
- Acetato de etilo 99% RA (ACS) (Anedra)
- Éter de petróleo 30-65°C (DORWIL)

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)
- Fusiómetro Electrothermal 9100 (CINDECA)
- Cromatógrafo líquido de alta eficiencia HPLC, Shimadzu (CINDECA).
- 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 μ m (CINDECA)
- Equipo para termogravimetría, TGA-Q500, TA Instruments (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)
- ASAP 2020, Micromeritics (Laboratorio de Catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia)
- Autochem 1920, Micromeritics (Laboratorio de Catálisis de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia)
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Bruker avance neo de 500 MHz (Universidad de Buenos Aires, Uymfor, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, Argentina)
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Bruker avance de 500 MHz (Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia)
- Estufa de vacío con calentamiento regulable (CINDECA)
- Microondas para síntesis Monowave 400, Anton-Paar (CINDECA)
- Microscopio Electrónico de Barrido, Philips-SEM505 (CINDECA)

Síntesis y caracterización de los catalizadores

2.3 Síntesis de materiales mesoporosos tipo Ca-MCM-41

El sólido Ca-MCM-41 se preparó empleando una relación del 1 % de CaCO₃, usando etanol a temperatura ambiente. La composición molar de los geles fue la siguiente: 1 TEOS: 1 CaCO₃: 0,3 CTAB: 170 H₂O: 74,8 etanol: 4,7 NH₄OH. CTAB se utilizó como agente estructurante.

En un procedimiento típico, se tomaron 9,5 g de CTAB (0,026 mol) que se disolvieron en 200 mL de agua desionizada, a esta solución se le adicionaron 50 mL de NH₄OH (30 %) y se mantuvo bajo agitación constante por 60 minutos. Adicionalmente se preparó una solución con los precursores de sílice y calcio, disolviendo el CaCO₃ en etanol seguido de la adición de 14,6 mL de TEOS y se mantuvo en agitación por 10 minutos. Luego, esta solución se adicionó gota a gota a la solución que contiene el agente estructurante CTAB y se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Los geles obtenidos se filtraron y lavaron con agua destilada y fueron secados durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se calcinaron con flujo de aire (10 cm³/min) a 600 °C durante 5 horas. El sólido obtenido se describe como Ca-MCM-41.

2.4 Síntesis de decaniobato (HPNb)

El decaniobato [N(CH₃)₄]₆[Nb₁₀O₂₈]·6H₂O se sintetizó siguiendo la metodología propuesta por Ohlin y colaboradores [47], tomando 1 g de Nb₂O₅ (2,1 mmol) que se mezcló con hidróxido de tetrametilamonio (0,60 g, 3,3 mmol) en 5 mL de etanol. Esta mezcla se sometió a tratamiento hidrotérmico por 18 horas en un reactor Parr a 120 °C. El sólido resultante de color blanco se filtró y se lavó con acetona (3x2). Finalmente se secó a 50 °C por 20 horas. El sólido resultante es nombrado como HPNb.

2.5 Síntesis de hidrotalcita (hidróxidos dobles laminares HDLs)

Los hidróxidos dobles laminares con fórmula general Me²⁺_{1-x}Me³⁺_x(OH)₂CO₃·nH₂O fueron sintetizados por el método de co-precipitación descrito en la literatura [120], usando una relación Me²⁺/Me³⁺ = 3 con x = 0,25. Para esto, en un matraz de 250 mL se disolvieron 2,56 g de Mg(NO₃)₂·6H₂O (0,0108 mol) y 1,35 g de Al(NO₃)₃·9H₂O (0,0036 mol) en 10 mL de agua destilada bajo agitación durante 20 minutos, a esta solución se le adicionó 2,91 g de urea y se

mantuvo en reflujo bajo agitación constante durante 12 horas a 60 °C. Posteriormente se elevó la temperatura a 100 °C y se mantuvo en agitación por 12 horas. Finalmente se adicionó lentamente una solución alcalina 2 M de NaOH y Na₂CO₃, hasta alcanzar un valor de pH = 10. La mezcla fue añejada durante 24 horas a 140 °C. El precipitado obtenido de color blanco, se filtró y lavó con agua desionizada caliente, con el fin de eliminar el exceso de urea y se secó a 80 °C durante toda la noche. El sólido obtenido se describe como HDL-Mg.

La solución alcalina 2M de NaOH y Na₂CO₃, se preparó disolviendo 8 g de NaOH en 40 mL de agua destilada, a continuación, se adicionó lentamente 21,19 g de Na₂CO₃ y agua destilada, hasta completar un volumen final de 100 mL, la mezcla se mantuvo bajo agitación constante, hasta obtener una solución translúcida.

Como se mencionó en la sección II-2.3.1-Propiedades de las hidrotalcitas, las propiedades básicas de estos materiales se pueden modificar con la relación de los cationes, mediante procesos de calcinación y con la incorporación de otro catión en la capa de la brucita. Por lo tanto, en este trabajo se sintetizaron hidrotalcitas con doble catión divalente, incorporando cationes de Ni²⁺ y Co²⁺. Además, los materiales obtenidos fueron calcinados a 500 °C con una velocidad de calentamiento de 5 °C/min durante 2 horas.

2.5.1 Síntesis de HDL con doble catión divalente HDL-MgMe (Me= Ni o Co)

La incorporación de los cationes metálicos divalentes níquel y cobalto en HDL-Mg, $[Mg^{2+}_{1-x}Al^{3+}_x(OH)_2]^{x+}(CO_3^{2-})_{x/n} \cdot nH_2O$, en donde una parte de Mg²⁺ es sustituido de manera isomórfica por Ni²⁺ o Co²⁺ en la capa de la brucita, se realizó por el método de co-precipitación. En este sentido se usaron como sales precursoras Ni(NO₃)₂·6H₂O y Co(NO₃)₂·6H₂O con una relación Me²⁺/Al³⁺ = 3 y x = 0,25.

Esta sustitución se puede describir como $[(MgNi)^{2+}_{1-x}Al^{3+}_x(OH)_2]^{x+}$ y $[(MgCo)^{2+}_{1-x}Al^{3+}_x(OH)_2]^{x+}$, los materiales obtenidos se describieron como HDL-MgNi y HDL-MgCo.

2.5.1.1 Síntesis de HDL-MgNi y HDL-MgCo

Para la síntesis de los HDLs con doble catión divalente en un matraz de 250 mL se mezclaron 1,53 g de Mg(NO₃)₂·6H₂O (0,0059 mol), 0,712 g de Al(NO₃)₃·9H₂O, 1,71 g de

$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,0059 mol) o 1,71 g de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,0059 mol), en 20 mL de agua destilada con agitación magnética durante 20 minutos, a esta solución se le adicionaron 2,65 g de urea y se mantuvo en reflujo bajo agitación constante durante 12 horas a 60 °C. Posteriormente, se subió la temperatura a 100 °C y se mantuvo en agitación por 12 horas. Finalmente se adicionó lentamente una solución alcalina 2 M de NaOH y Na_2CO_3 , hasta alcanzar un valor de pH = 10. La mezcla se dejó durante 24 horas a 140 °C. Para HDL-MgNi se obtuvo un precipitado color verde, que se filtró y lavó con agua desionizada caliente, con el fin de eliminar el exceso de urea y se secó a 80 °C durante toda la noche. En el caso de HDL-MgCo se obtuvo un sólido color rosa.

2.5.1.2 Síntesis de Fe_3O_4 -HDL-MgMe

La incorporación de las nanopartículas magnéticas Fe_3O_4 en los HDLs se realizó siguiendo la metodología propuesta por Zhang y colaboradores [121]. Para esto, se tomó 1 g de Fe_3O_4 y se dispersó en 100 mL de una solución agua:metanol (V.metanol/V.agua = 1:1) que se llevó a ultrasonido por 20 minutos, obteniendo una suspensión uniforme. Luego, se adicionó una solución alcalina 2 M de NaOH y Na_2CO_3 hasta alcanzar un pH = 10. Entonces, una solución que contiene una mezcla de urea, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Me}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ con una relación $\text{Me}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 3$ (Me = Ni o Co), se adicionó gota a gota sobre la suspensión y se mantuvo en añejamiento durante 24 horas a 140 °C. El sólido resultante se separó magnéticamente, se lavó con agua desionizada caliente y se secó a 80 °C y se describe como Fe_3O_4 -HDL-MgMe (Me= Ni, Co).

2.6 Caracterización de los catalizadores

2.6.1 Difracción de Rayos X

La naturaleza cristalina de los sólidos se estudió en un difractómetro PANalytical X-Pert-Pro, utilizando filtro de níquel con radiación Cu $k\alpha$ ($k = 1.54056 \text{ \AA}$). Los espectros se obtuvieron en el rango 2θ de $1,5^\circ$ a 4° y de 10° a 100° usando una velocidad de barrido de 1 s y un tamaño de paso de $0,05^\circ$.

2.6.2 Espectroscopia Infrarroja

Los espectros infrarrojos (IR) fueron obtenidos en un espectrómetro Nicolet iS50 usando dilución de la muestra en KBr, en una concentración de aproximadamente 10% . Los espectros IR se procesaron con una resolución de 4 cm^{-1} en el IR medio (4000 cm^{-1} - 400 cm^{-1}).

2.6.3 Isotermas de adsorción-desorción de N_2

Las propiedades texturales se midieron mediante isotermas de N_2 a 77 K usando un equipo Micromeritics ASAP 2020. Las muestras se desgasificaron previamente a 100°C durante 16 horas. El área superficial se calculó utilizando un modelo multipunto de Brunauer–Emmett–Teller (BET) en el rango de $P/P_0 = 0,05 - 0,35$ en la isoterma de adsorción. El volumen de poro se calculó a partir de la cantidad de N_2 adsorbido a la presión relativa más alta de $0,99$, y el diámetro de poro se calculó a partir de la ecuación de Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

2.6.4 Análisis termogravimétrico

Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo en un equipo marca SETARAM SA, usando una cantidad conocida de muestra entre (20 y 50 mg), con una rampa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$, desde temperatura ambiente hasta 800°C , en una atmósfera inerte, ajustada con un flujo de nitrógeno $20 \text{ cm}^3/\text{min}$.

2.6.5 Análisis de Desorción de Temperatura Programada de CO_2 (TPD- CO_2)

Los análisis de TPD- CO_2 se realizaron en un equipo Micromeritics AutoChem 2920. Antes de la adsorción de CO_2 , las muestras se precalentaron a 100°C durante 1 h en flujo de helio a $25 \text{ mL}/\text{min}$. Posteriormente, se llevó a cabo la adsorción de CO_2 (10% en helio) a 50

mL/min a 120 °C durante 30 minutos. Las muestras se purgaron con helio (25 mL/min) durante 1 hora. La desorción se realizó desde 90 °C hasta 900 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

2.6.6 Microscopía electrónica de barrido con detector de dispersión de energía de Rayos X (SEM-EDS)

Todas las muestras se metalizaron con oro y las micrografías fueron 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 Mg, Al, Ni, Co. La toma de las micrografías se realizó en un equipo Philips-SEM505.

2.6.7 Titulación Volumétrica con Ácido Benzoico

La basicidad se determinó utilizando como titulador ácido benzoico 0,01 M en tolueno y fenolftaleína como indicador. Por lo que, se suspendieron 50 mg del catalizador en 2 mL de la solución indicadora [122]. La titulación se realizó por triplicado. El mismo procedimiento se realizó usando como indicador azul de bromotimol.

2.6.8 Evaluación de la actividad catalítica

Para optimizar el diseño experimental se estudió la actividad catalítica de los sólidos Ca-MCM-41 ($\text{CaCO}_3 = 1\%$), HPNb y HDL-Mg en la síntesis de 4*H*-piranos, tomada como reacción test, con el fin de elegir el catalizador más activo y evaluar su comportamiento en la síntesis de cromenos y uracilos; y optimizar los parámetros de reacción para la síntesis de 4*H*-piranos. Además, al material más prometedor se le incorporaron propiedades magnéticas. A continuación, se describen los detalles experimentales.

Actividad Catalítica

2.7 Procedimientos generales

El calentamiento de las reacciones se realizó mediante baños de silicona o vaselina líquida con dispositivo de control de temperatura y agitación magnética.

El calentamiento por microondas se realizó utilizando un equipo Anton Paar Monowave 400, utilizando tubos de reacción para microondas G4 para reacciones sin solvente y G10 para reacciones con solvente (Figura 37).

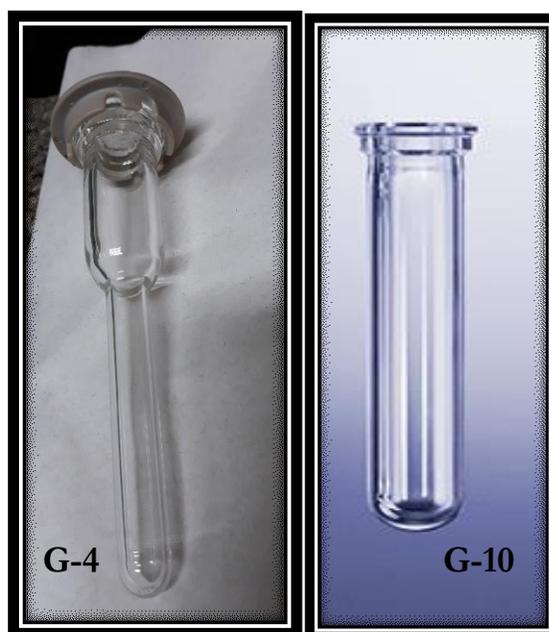


Figura 37. Tubos de reacción para microondas G-4 y G-10

El avance de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa delgada (CCD), utilizando cromatofolios de gel de sílice extendida sobre aluminio (Merck, con indicador de fluorescencia). La visualización se realizó usando una lámpara UV de 254 nm. El criterio adoptado para considerar finalizada una reacción, involucró el consumo total de los reactivos o cuando no se observa un cambio aparente en la composición de la mezcla.

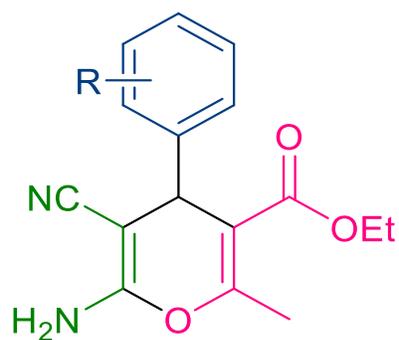
Finalizada la reacción, se separó el catalizador por centrifugación y el sobrenadante se concentró a vacío con el fin de obtener el crudo de la reacción, utilizando un evaporador rotatorio Fidmay conectado a una bomba de vacío Pascal HP 100.

Cuando las reacciones se estudiaron en condiciones libres de solvente, una vez finalizada la reacción, se adicionó el solvente de extracción y se separó el catalizador por centrifugación, el

sobrenadante se concentró a vacío en un evaporador rotatorio conectado a una bomba de vacío. La separación de los catalizadores magnéticos se realizó utilizando un campo magnético externo (ímán de neodimio)

Cuando fue necesaria la purificación de los productos se realizó una recristalización desde el solvente adecuado para cada caso.

Todos los productos sintetizados fueron analizados por RMN ^1H y RMN ^{13}C , para esto se pesaron entre 20 y 30 mg de producto y se disolvieron en 2 mL de DMSO- d_6 o CDCl_3 . Debido a que los compuestos obtenidos son conocidos y su caracterización se encuentra ampliamente detallada en la literatura, no se realizó para el presente trabajo una caracterización exhaustiva para cada sustancia.



4*H*-PIRANOS

2.8 Síntesis de 4*H*-piranos

Se tomó como modelo de reacción la síntesis de etil-6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-4*H*-piran-3-carboxilato (Figura 38), para ello se hacen reaccionar benzaldehído (1), malononitrilo (2) y acetoacetato de etilo (3), en relación 1:1:1, usando como catalizadores los materiales previamente sintetizados.



Figura 38. Reacción modelo para la síntesis de 4*H*-piranos

2.8.1 Efecto del catalizador

En un tubo de reacción se colocaron 30 mg de Ca-MCM-41, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 5 mL de etanol absoluto. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a 25 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 3:1 como fase de elución. Una vez finalizada la reacción, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante. El mismo procedimiento se realizó usando como catalizador CaCO₃.

Bajo estas mismas condiciones, la reacción se estudió en ausencia de solvente. Una vez terminada, se adicionaron 3 mL de acetona como solvente de extracción, a continuación, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

La reacción con las hidrotalcitas se estudió usando 30 mg de HDL-Mg, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 5 mL de etanol absoluto que se mezclaron en un tubo de reacción. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a 25 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de

petróleo:AcOEt 3:1 como fase de elución. Finalizada la reacción, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

Bajo estas mismas condiciones la reacción se estudió en ausencia de solvente. Una vez terminada la reacción, se adicionaron 3 mL de acetona como solvente de extracción, a continuación, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

En el caso de HPNb, en un tubo de reacción se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 30 mg de HPNb y 5 mL de etanol absoluto, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a 25 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 3:1 como fase de elución. Finalizada la reacción, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

Bajo estas mismas condiciones la reacción se estudió en ausencia de solvente. Una vez terminada la reacción, se adicionaron 3 mL de acetona como solvente de extracción, a continuación, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

La reacción también se evaluó a 80 °C, usando los catalizadores básicos HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM-41, para esto se tomó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 30 mg de catalizador, en ausencia de solvente. Finalizada la reacción, se adicionaron 3 mL de acetona como solvente de extracción, a continuación, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el producto de la reacción se secó hasta peso constante.

2.8.2 Efecto del solvente

En un tubo de reacción cerrado, se colocaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 5 mL de solvente, utilizando 30 mg del catalizador más activo HDL-Mg. Inicialmente se evaluó el efecto del solvente, usando un baño de calentamiento a 80 °C. El seguimiento de la reacción se realizó por CCD usando como fase de elución éter de petróleo:AcOEt 3:1. Una vez finalizada la reacción, se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el sólido obtenido se secó hasta peso constante.

Se estudiaron los siguientes solventes: etanol absoluto, acetato de etilo, acetonitrilo y agua, además, la reacción se estudió en condiciones libre de solvente.

2.8.3 Efecto de la incorporación otro metal divalente en HDL-Mg

Para evaluar el efecto del metal en HDL-Mg, se siguió el protocolo descrito anteriormente, utilizando las especies con doble catión divalente HDL-MgNi y HDL-MgCo, bajo condiciones libres de solvente a 25 °C y 80 °C. El seguimiento de la reacción se realizó por CCD usando como fase de elución éter de petróleo:AcOEt 3:1, para esto, se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron disueltas en 0,5 mL de acetona.

2.8.4 Efecto de la temperatura de reacción

Se realizaron diferentes estudios variando la temperatura de reacción, usando el catalizador más activo entre las hidrotalcitas, HDL-MgNi. En un tubo de reacción se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 30 mg de catalizador en condiciones libres de solvente. Las temperaturas que se estudiaron fueron: 25, 60, 80, 100 y 120 °C.

Terminada la reacción se adicionaron 3 mL de acetona y se disolvió la mezcla de reacción, la cual se centrifugó y se separó el catalizador. De esta solución se tomó una muestra de 10 µL que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se analizó por HPLC.

De esta manera, y en adelante, los parámetros de optimización para la síntesis de 4*H*-piranos se realizaron con HDL-MgNi y se analizaron por HPLC, usando como fase móvil acetonitrilo:agua 45:55 y una columna Shim-Pack GIST C-18 (25cm x 4,6 mm x 5µm) Shimadzu. Los tiempos de retención (min) fueron 3,2 para el benzaldehído y 6,7 para el intermediario de Knoevenagel a una longitud de onda de 284 nm, y 7,5 para el 4*H*-pirano a una longitud de onda de 254 nm.

El cálculo de la conversión (Ecuación 8) y de la selectividad (Ecuación 9) se realizó con las siguientes ecuaciones. El rendimiento se determinó multiplicando la conversión por la selectividad.

$$\text{Conversión (\%)} = \frac{\text{concentración inicial} - \text{concentración final}}{\text{concentración inicial}} * 100 \quad (8)$$

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{\text{concentración del producto deseado}}{\sum \text{concentración de los productos obtenidos}} * 100 \quad (9)$$

2.8.5 Calentamiento por microondas

La reacción se estudió con y sin solvente bajo irradiación por microondas a 80 °C, en un equipo Monowave 400. Los solventes que se estudiaron fueron acetato de etilo y etanol. Para esto, en tubo de reacción para microondas G10, se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 3 mL de solvente y 30 mg de HDL-MgNi. Terminada la reacción se centrifugó y se separó el catalizador, del sobrenadante se tomó una muestra de 10 µL que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se analizó por HPLC.

Para la reacción sin solvente se utilizó un tubo G4 y se siguió el protocolo descrito anteriormente. Terminada la reacción se adicionó 3 mL de acetona y se disolvió la mezcla de reacción, la cual se centrifugó y se separó el catalizador. De esta solución se tomaron 10 µL que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se analizó por HPLC.

2.8.6 Efecto de la masa de catalizador

En un tubo de reacción se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y HDL-MgNi en condiciones libres de solvente a 80 °C como temperatura óptima de reacción. Finalizada la reacción se adicionaron 3 mL de acetona, se separó el catalizador por centrifugación, se tomaron 10 µL de la mezcla de reacción que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se analizó por HPLC.

Las cantidades de catalizador que se estudiaron fueron: 0,11 mmoles (15 mg), 0,23 mmoles (30 mg), 0,35 mmoles (45 mg) y 0,47 mmoles (60 mg), para cada masa se realizó el protocolo descrito anteriormente.

2.8.7 Seguimiento de la reacción y efecto del proceso de calcinación

El progreso de la reacción con el tiempo se realizó usando HDL-MgNi, para esto se tomaron una 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 45 mg de HDL-MgNi que se mezclaron en un tubo de reacción, bajo condiciones libres de solvente a 80 °C. Para cada tiempo (0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 horas) se utilizó un tubo

de reacción diferente. Una vez terminado el tiempo de reacción se adicionaron 3 mL de acetona, se centrifugó la mezcla de reacción y se separó el catalizador. De esta solución se tomaron 10 μ L que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo, las muestras fueron analizadas por HPLC.

El catalizador HDL-MgNi fue calcinado a 500 °C durante 2 horas con una velocidad de calentamiento de 5 °C/min y se denota como MgNiO. La reacción se estudió usando 0,35 mmoles (45 mg) de MgNiO, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de acetoacetato de etilo que se mezclaron en un tubo de reacción, bajo condiciones libres de solvente a 80 °C. El seguimiento de la reacción se realizó tomando diferentes intervalos de tiempo (0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 horas), por lo tanto, para cada tiempo se utilizó un tubo de reacción con la respectiva mezcla de reacción. Una vez terminado el tiempo de reacción se adicionaron 3 mL de acetona, se centrifugó la mezcla de reacción y se separó el catalizador. De esta solución se tomaron 10 μ L que se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se analizó por HPLC.

2.8.8 Reutilización de HDL-MgNi

En un tubo de reacción se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 45 mg de HDL-MgNi, en condiciones libres de solvente a 80 °C. Una vez terminada la reacción se adicionó 3 mL de acetona y se centrifugó la mezcla de reacción para extraer el catalizador, el cual posteriormente se lavó con acetona caliente (3x3 ml) y se secó a 80 °C durante 12 horas. Este procedimiento se repitió cinco veces con el fin de evaluar su reutilización en la reacción. Las muestras fueron analizadas por HPLC tomando 10 μ L de cada mezcla y se llevaron a un volumen de 5 mL con acetonitrilo.

2.8.9 Síntesis de 4*H*-piranos con hidrotalcita magnética

Para lograr una extracción más eficiente del catalizador, se incorporaron propiedades magnéticas a HDL-MgNi. De esta manera, se tomaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 45 mg de Fe₃O₄-HDL-MgNi, que se mezclaron en un tubo de reacción durante 12 horas, en condiciones libres de solvente. Una vez terminada la reacción, se adicionaron 3 mL de acetona, el catalizador se separó aplicando un campo

magnético externo y los productos fueron purificados por recristalización a partir de etanol. Como se evidencia en la Figura 39, el producto (color blanco) precipita cuando se adiciona el solvente de extracción. De esta manera los derivados de 4*H*-piranos se sintetizaron utilizando este catalizador.

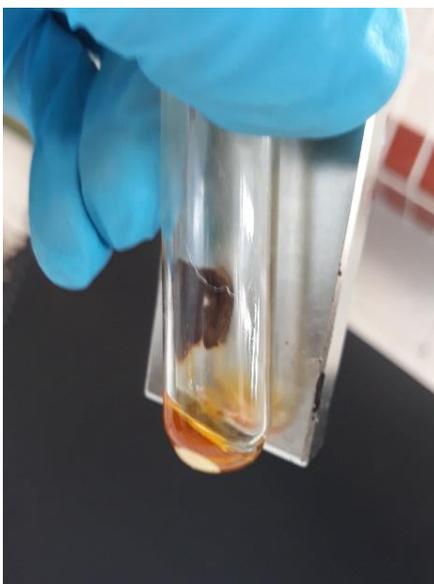


Figura 39. Separación del catalizador aplicando un campo magnético externo en la síntesis de 4*H*-piranos.

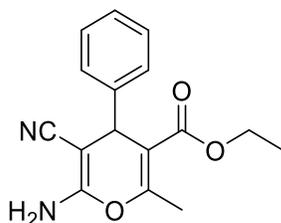
2.8.10 Síntesis de derivados de 4*H*-piranos con Fe₃O₄-HDL-MgNi

Una vez optimizada la reacción, se sintetizaron diferentes derivados de 4*H*-piranos. Para esto, se tomaron 45 mg de Fe₃O₄-HDL-MgNi, 1 mmol de aldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de acetoacetato de etilo o metilo, que se mezclaron en un tubo de reacción en condiciones libre de solvente a 80 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 3:1 como fase de elución. Una vez finalizada la reacción, se adicionó acetona y se separó el catalizador utilizando un campo magnético externo, se evaporó el solvente de la mezcla de reacción y el sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante. Todos los productos fueron analizados por RMN, su síntesis y espectros RMN ¹H y ¹³C se describen a continuación.

Compuesto 1

6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metil-4*H*-pirano-3-carboxilato de etilo

Para este compuesto se tomó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo. La reacción se completó en 12 horas. **Rendimiento:** 97%



¹H RMN (400 Hz, CDCl₃), δ (ppm) 1,15-1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz); 2,41 (3H, s); 4,08-4,00 (2H, q, J = 7,2 Hz); 4,40 (1H, s); 4,63 (2H, s); 7,37-7,21 (5H, m)

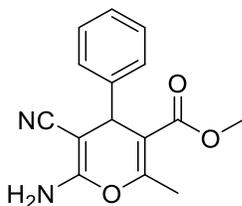
¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm) 13,8; 18,5; 38,4; 60,2; 62,3; 108,2; 118,9; 127,3; 127,7; 128,4; 143,6; 156,5; 157,5; 165,3.

P.f = 182-183 °C (Ref. 180-181 [79])

Compuesto 2

6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metil-4*H*-pirano-3-carboxilato de metilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de metilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 12 horas. **Rendimiento:** 97%



¹H RMN (400 Hz, CDCl₃), δ (ppm) 2,30 (3H, s); 4,00 (3H, s); 4,40 (1H, s); 4,50 (2H, s); 7,28-7,15 (5H, m).

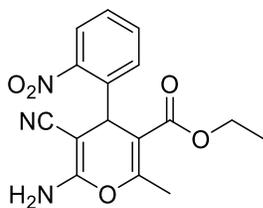
¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm) 18,0; 38,4; 51,9; 62,0; 107,5; 118,7; 127,2; 127,4; 128,4; 143,5; 157,0; 157,4; 166,5.

P.f = 157-159 °C (Ref. 160-162 °C [123])

Compuesto 3

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(2-nitrofenil)-4*H*-pirano-3-carboxilato de etilo-

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de 2-nitrobenzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 12 horas. **Rendimiento:** 94%.



^1H RMN (400 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 1,12-1,10 (3H, t, $J=7,2$ Hz); 2,40 (3H, s); 4,06-4,00 (2H, m); 4,55 (1H, s); 4,85 (2H, s); 7,52 -7,46 (2H, m); 8,08-8,03 (2H, m).

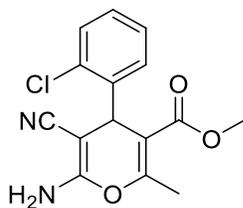
^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 14,2; 18,8; 39,1; 61,1; 107,1; 111,8; 114,4; 118,6; 122,5; 122,6; 129,7; 134,1; 146,3; 148,5; 158,1; 165,5.

P.f = 162-164 °C (Ref. 163-165 [82])

Compuesto 4

6-amino-5-ciano-4-(2-clorofenil)-2-metil-4H-pirano-3-carboxilato de metilo

Se utilizó 1 mmol de 2-clorobenzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de metilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 10 horas. **Rendimiento:** 90%.



^1H RMN (400 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 2,30 (3H, s); 3,60 (3H, s), 4,53 (1H, s); 5,00 (2H, s); 7,30-7,08 (4H, m).

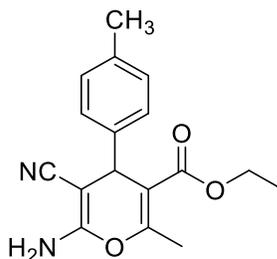
^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 18,0; 36,5; 51,2; 61,1; 106,8; 118,0; 127,3; 128,4; 128,8; 129,8; 133,1; 140,5; 157,7; 157,8; 166,2

P.f = 144 -145°C (Ref. 145-146 °C [83])

Compuesto 5

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(p-metilfenil)-4H-pirano-3-carboxilato de etilo-

Se utilizó 1 mmol de 4-metilbenzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 12 horas. **Rendimiento:** 87%.



^1H RMN (400 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 1,09-1,05 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,30 (3H, s); 2,38 (3H, s); 4,08-4,02 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 4,39 (1H, s); 4,54 (2H, s); 7,10-7,03 (4H, m).

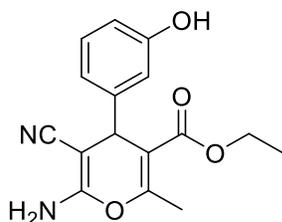
^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 13,7; 18,3; 21,4; 38,2; 60,9; 62,2; 108,2; 119,1; 127,2; 129,1; 136,7; 140,9; 156,5; 157,3; 166,2.

P.f =155-156 °C (Ref. 154-155 °C [123])

Compuesto 6

Etil-6-amino-5-ciano-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-4H-pirano-3-carboxilato

Se utilizó 1 mmol de 3-hidroxibenzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 14 horas. **Rendimiento:** 83%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 1,06-1,02 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,37 (3H, s); 4,05-4,02 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 4,34 (1H, s); 4,72 (2H, s); 6,69-6,63 (3H, m); 7,10-7,08 (1H, t); 8,80 (1H, s)

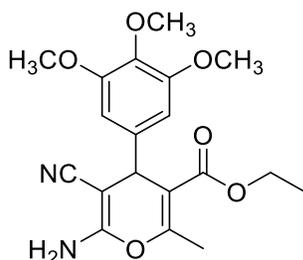
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 13,8; 15,4; 38,8; 58,2; 61,0; 107,1; 112,2; 114,9; 117,4; 121,7; 124,1; 129,8; 143,4; 155,8; 159,1; 167,2.

P.f = 160-161 °C (Ref. 161-162 °C [124])

Compuesto 7

Etil-6-amino-5-ciano-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4H-pirano-3-carboxilato

Se utilizó 1 mmol de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de metilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 12 horas. **Rendimiento:** 85%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 1,12-1,08 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,45 (3H, s); 3,82 (9H, s); 4,10-4,08 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 4,43 (1H, s); 4,68 (2H, s); 6,53 (2H, s).

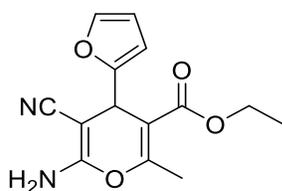
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm) 13,8; 18,8; 56,0; 60,6; 62,4; 104,3; 107,7; 137,1; 139,4; 153,3; 156,1; 157,2; 165,9.

P.f = 147-148 °C (Ref. 146-148 °C [125])

Compuesto 8

6-amino-5-ciano-4-(furan-2-il)-2-metil-4H-pirano-3-carboxilato de etilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de furfural, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 1 mmol de malononitrilo. La reacción se completó en 10 horas. **Rendimiento:** 95%.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 1,14-1,12 (3H, t, $J = 7,12$ Hz); 2,29 (3H, s); 4,25-4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 4,45 (1H, s); 6,10-6,08 (1H, d); 6,35-6,29 (1H, m); 7,01 (2H, s) 7,53-7,49 (1H, q).

^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 14,3; 18,6; 32,9; 54,5; 60,7; 105,4; 105,8; 110,9; 120,1; 142,5; 156,3; 158,1; 159,9; 165,7.

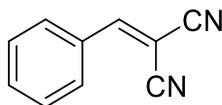
P.f= 199-201 °C (Ref.204 -205 °C [86])

▪ Síntesis del intermediario de la reacción

En la síntesis de 4*H*-piranos se observó la formación de un intermediario producto de la condensación de Knoevenagel, que ocurre entre el benzaldehído y el malononitrilo. Por esta razón fue sintetizado y caracterizado por RMN ^1H y ^{13}C . La síntesis de este producto se realizó con el fin de determinar su comportamiento en la síntesis de 4*H*-piranos. A continuación, se detalla la síntesis y caracterización.

2-bencilideno malononitrilo

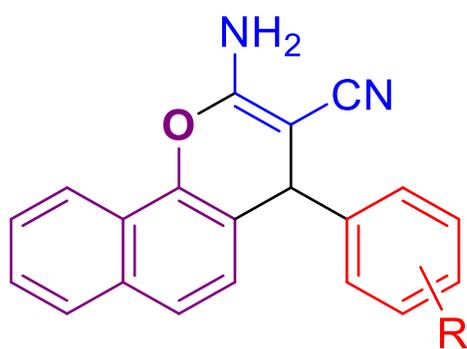
Para la síntesis del intermediario de Knoevenagel, se suspendieron 2 mmol de malononitrilo en 8 mL de agua y se adicionaron 2 mmol de benzaldehído. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido se aisló por filtración y se secó al vacío, obteniendo un rendimiento del 96 %.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,56-7,53 (2H, m); 7,65 -7,62 (1H, m); 7,78 (1H, s); 7,90-7,92 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 81,3; 113,5; 127,8; 128,7; 128,4; 131,5 y 159,9.

P.f = 100 - 101 °C (Ref. 102-103 °C [126])



CROMENOS

2.9 Síntesis de cromenos

Se tomó como modelo de reacción la síntesis de 2-amino-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo (Figura 40), para ello se hacen reaccionar benzaldehído (1), malononitrilo (2) y α -naftol (3), en relación 1:1:1, usando como catalizadores las hidrotalcitas magnéticas y no magnéticas, en diferentes condiciones con el fin de optimizar la reacción.

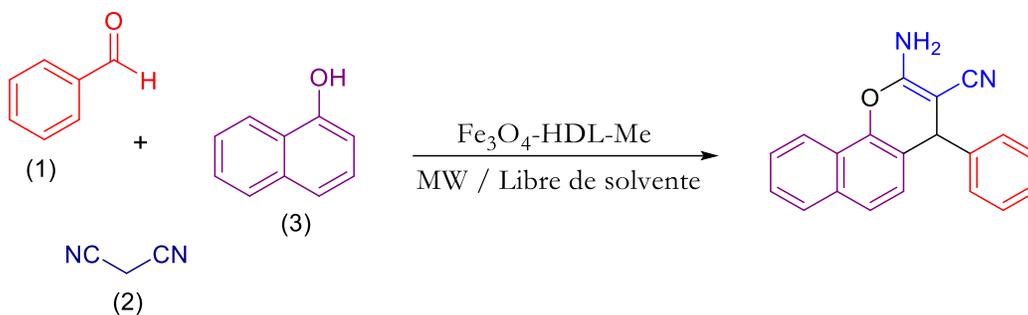


Figura 40. Reacción modelo para la síntesis de cromenos

2.9.1 Efecto del catalizador

En un tubo de reacción para microondas G-4, se colocaron 50 mg de HDL-Mg, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de α -naftol y 1 mmol de malononitrilo, en condiciones libre de solvente. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación magnética a 120 °C usando irradiación de microondas. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1 como fase de elución. Una vez finalizada la reacción, se adicionaron 3 mL de metanol, se centrifugó la mezcla de reacción y se separó el catalizador. Se evaporó el solvente y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante.

El mismo procedimiento se realizó usando las hidrotalcitas con doble catión divalente HDL-MgNi y HDL-MgCo.

Para el estudio de la reacción con las hidrotalcitas magnéticas, se colocaron 50 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de α -naftol y 1 mmol de malononitrilo, en condiciones libre de solvente en un tubo de reacción para microondas G-4. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación magnética a 120 °C usando irradiación de microondas. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1 como fase de elución. Una vez finalizada la reacción, se adicionaron 2 mL de metanol y se

separó el catalizador utilizando un campo magnético externo, se evaporó el solvente de la mezcla de reacción, el sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante.

El mismo procedimiento se realizó usando magnetita: Fe_3O_4 , y los materiales magnéticos con doble catión divalente: $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$.

Por otra parte, la reacción se estudió bajo calentamiento convencional, usando como catalizador las hidrotalcitas no magnéticas (HDL-Mg, HDL-MgNi, HDL-MgCo) y magnéticas ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$). Para esto, en un tubo de reacción, se colocaron 50 mg de catalizador, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de α -naftol y 1 mmol de malononitrilo, en condiciones libre de solvente. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación magnética a 120 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1 como fase de elución.

Una vez finalizada la reacción, se adicionaron 3 mL de metanol, se centrifugó la mezcla de reacción y se separó el catalizador. Se evaporó el solvente y el sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante. La separación de los materiales magnéticos se realizó utilizando un campo magnético externo, y se evaporó el solvente de la mezcla de reacción. El sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante.

2.9.2 Efecto de la temperatura de reacción

Se realizaron diferentes estudios, variando la temperatura de reacción, bajo irradiación de microondas. Se mezclaron 50 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, 1mmol de benzaldehído, 1mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol en un tubo de reacción para microondas, en condiciones libres de solvente. Las temperaturas a evaluar fueron: 60, 80, 100 y 120 °C.

El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1 como fase de elución. Finalizada la reacción, se adicionaron 3 mL de metanol y se separó el catalizador utilizando un campo magnético externo y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante

2.9.3 Efecto de la masa de catalizador

En un tubo de reacción para microondas G-4 se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ en condiciones libres de solvente a 80 °C como temperatura óptima de reacción, bajo irradiación de microondas. Finalizada la

reacción, se adicionaron 3 mL de metanol, se separó el catalizador utilizando un campo magnético externo y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante.

Las cantidades de catalizador que se estudiaron fueron: 0,046 mmoles (10 mg), 0,093 mmoles (25 mg), 0,14 mmoles (50 mg) y 0,46 mmoles (100 mg), para cada masa se realizó el protocolo descrito anteriormente

2.9.4 Seguimiento de la reacción

El comportamiento de la reacción se evaluó en un transcurso de tiempo total, de 30 minutos. Para cada tiempo se mezcló 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol y 50 mg Fe_3O_4 -HDL-Mg en condiciones libres de solvente a 80 °C, bajo microondas. Se estudiaron los siguientes intervalos de tiempo: 10, 15, 20 y 30 minutos. Terminada la reacción se realizó el procedimiento descrito previamente para la extracción y purificación del producto.

2.9.5 Reutilización del catalizador

Bajo los parámetros óptimos de la reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol y 50 mg Fe_3O_4 -HDL-Mg en condiciones libres de solvente a 80 °C, bajo microondas, durante 10 minutos, se evaluó la reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción. Para esto, una vez terminada la reacción se adicionó metanol y se separó el catalizador utilizando un campo magnético externo. El catalizador se lavó con metanol (3x3 mL) y se secó a 80 °C durante toda la noche para evaluar su reutilización.

2.9.6 Síntesis de derivados de cromenos

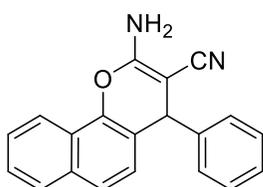
Una vez optimizada la reacción, se sintetizaron diferentes derivados de cromenos usando irradiación de microondas. Para esto, se tomaron 50 mg de Fe_3O_4 -HDL-Mg, 1 mmol de aldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol o β -naftol, que se mezclaron en un tubo de reacción para microondas G-4 a 80 °C en condiciones libres de solvente. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1 como fase de

elución. Una vez finalizada la reacción, se adicionó metanol y se separó el catalizador utilizando un campo magnético externo, se evaporó el solvente de la mezcla de reacción y el sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol y se secó hasta peso constante. Todos los productos fueron analizados por RMN ^1H y ^{13}C , su síntesis y espectros RMN se describen a continuación.

Compuesto 1

2-Amino-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol. La reacción se completó en 10 min. **Rendimiento:** 95 %.



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

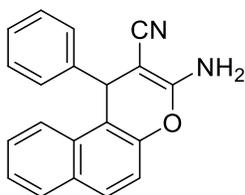
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 38,2; 57,9; 115,7; 116,8; 120,6; 123,7; 125,3; 126,7; 127,2; 127,1; 128,5; 128,8; 129,6; 130,2; 130,9; 145,7; 146,9; 159,8.

P.f = 271 -273 °C (Ref.273 -274 °C [127])

Compuesto 2

3-Amino-1-fenil-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de β -naftol. La reacción se completó en 15 min. **Rendimiento:** 92 %.



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

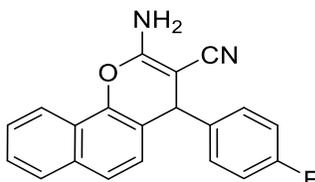
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 41,3; 56,6; 118,3; 120,9; 121,1; 123,1; 124,3; 126,6; 127,1; 127,2; 127,3; 128,8; 129,1; 133,1; 143,1; 146,1; 160,6.

P.f = 215 -217 °C (Ref.215-218 °C [127])

Compuesto 3

2-amino-4-(4-fluorofenil)-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de 4-fluorobenzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol. La reacción se completó en 10 min. **Rendimiento:** 90%.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 4,70 (2H, s); 4,87 (1H, s); 7,05-6,95 (3H, td, $J=8,5; 1,78$ Hz); 7,26-7,15 (2H, m); 7,63-7,49 (3H, m); 7,79-7,77 (1H, d, $J=7,65; 1,55$ Hz); 8,17-8,15 (1H, d, $J=8,39; 1,49$ Hz).

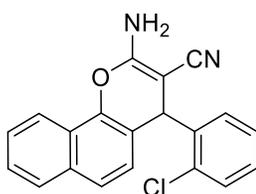
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 40,7; 61,1; 115,7; 116,9; 119,6; 120,7; 123,1; 124,7; 126,3; 126,8; 127,7; 129,5; 129,6; 133,2; 140,2; 143,1; 160,8; 161,6.

P.f = 218-220 °C (Ref. 219-221°C [92])

Compuesto 4

2-amino-4-(2-clorofenil)-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de 2-clorobenzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol. La reacción se completó en 10 min. **Rendimiento:** 90 %.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 4,79 (2H, s); 5,56 (1H, s); 7,06-7,03 (1H, d, $J= 8,57$ Hz); 7,22-7,12 (3H, m); 7,43-7,37 (1H, m); 7,63-7,47 (3H, m); 7,79-7,77 (1H, d, $J=7,97$ Hz); 8,18-8,16 (1H, d, $J=8,24$ Hz).

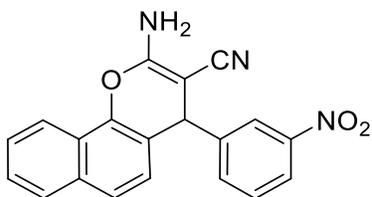
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 37,6; 60,1; 116,7; 119,4; 120,1; 123,1; 124,8; 125,7; 126,7; 126,8; 127,6; 127,7; 128,6; 129,9; 131,5; 133,4; 133,3; 141,5; 143,6; 159,3.

P.f = 257-258 °C (Ref. 259-261°C) [92]

Compuesto 5

2-amino-4-(3-nitrofenil)-4H-benzo[h]cromeno-3-carbonitrilo

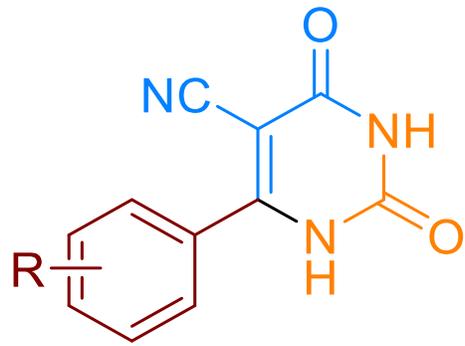
Para este compuesto se utilizó 1 mmol 3-nitrobenzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol. La reacción se completó en 15 min. **Rendimiento:** 88 %.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 4,94 (2H, s); 5,02 (1H, s); 6,96-6,94 (1H, d); 7,67-7,45 (5H, m); 7,81-7,79 (1H, d, $J= 7,70; 1,58$ Hz.); 8,15-8,05 (2H, m); 8,20-8,18 (1H, d, $J= 8.19$ Hz.).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 41,3; 59,9; 120,8; 122,6; 123,4; 123,2; 125,1; 125,5; 125,8; 127,4; 127,2; 127,6; 127,8; 129,9; 133,4; 134,3; 143,3; 146,5; 148,6; 159,3.

P.f =208-210 °C (Ref. 209-211 °C) [92]



URACILOS

2.10 Síntesis de uracilos

Se tomó como modelo la síntesis de 5-ciano-6-feniluracilo (Figura 41), para esto se hacen reaccionar benzaldehído (1), cianoacetato de etilo (2) y urea (3), en relación 1:1:1, usando como catalizadores las hidrotalcitas magnéticas y no magnéticas, en diferentes condiciones con el fin de optimizar la reacción.

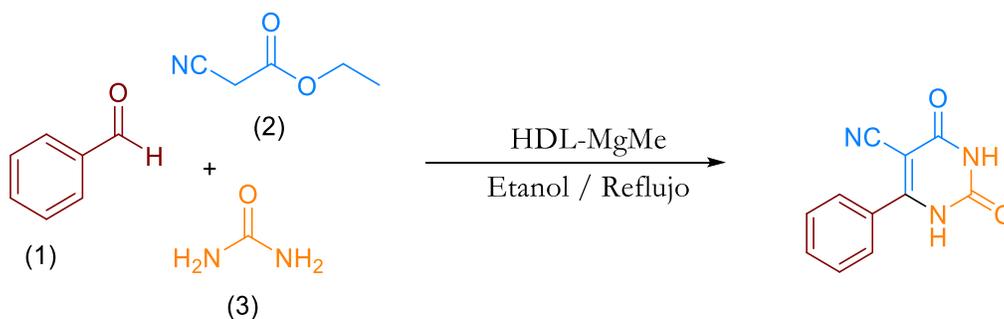


Figura 41. Reacción modelo para la síntesis de uracilos.

2.10.1 Efecto del catalizador

En un tubo de reacción se colocaron 100 mg de HDL-Mg, 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea y 2 mL de etanol absoluto. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación magnética a temperatura de reflujo. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando como fase de elución una mezcla de cloroformo:metanol 9:1. Finalizada la reacción, se centrifugó y se separó el catalizador. El solvente se evaporó a vacío, el sólido obtenido se recrystalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante. El mismo procedimiento se realizó usando las hidrotalcitas HDL-MgNi, HDL-MgCo y las hidrotalcitas magnéticas Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi, Fe₃O₄-HDL-MgCo.

Además, también se estudió la reacción usando acetato de etilo, siguiendo el mismo procedimiento con todos los materiales.

Bajo estas mismas condiciones, la reacción se estudió en ausencia de solvente a 120 °C, una vez terminada, se adicionaron 3 mL de acetona como solvente de extracción, se centrifugó la mezcla de reacción, se separó el catalizador y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante.

El mismo procedimiento se realizó usando las hidrotalcitas HDL-MgNi, HDL-MgCo y las hidrotalcitas magnéticas Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi, Fe₃O₄-HDL-MgCo.

La separación de los materiales magnéticos, se realizó utilizando un campo magnético externo y se evaporó el solvente a vacío. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua y se secó hasta peso constante.

2.10.2 Efecto del calentamiento por microondas

En un tubo de reacción para microondas G-10, se colocaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 2 mL de etanol absoluto y 100 mg de HDL-Mg a 80 °C. El seguimiento de la reacción se realizó por CCD. Una vez finalizada la reacción, se centrifugó, se separó el catalizador y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante. El mismo procedimiento se realizó usando los materiales HDL-MgNi, HDL-MgCo, Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi y Fe₃O₄-HDL-MgCo. La separación de los materiales magnéticos se realizó utilizando un campo magnético externo y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante.

La reacción también se estudió en ausencia de solvente a 120 °C, usando un tubo de reacción para microondas G-4, para esto se tomó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea y 100 mg de HDL-Mg. El seguimiento de la reacción se realizó por CCD. Una vez finalizada la reacción, se centrifugó, se separó el catalizador y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó y se secó hasta peso constante. El mismo procedimiento se realizó usando los materiales HDL-MgNi, HDL-MgCo, Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi y Fe₃O₄-HDL-MgCo. La separación de los materiales magnéticos, se realizó utilizando un campo magnético externo y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante.

2.10.3 Efecto de la temperatura de reacción

Se realizaron diferentes estudios, variando la temperatura de reacción, usando HDL-MgCo como la hidrotalcita más activa. Para esto, en un tubo de reacción se mezclaron 1mmol de benzaldehído, 1mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea, en condiciones libres de solvente. Para el avance de la reacción, se tomaron muestras que fueron disueltas en acetona y

el seguimiento se realizó mediante CCD utilizando como fase de elución cloroformo:metanol 9:1. Finalizada la reacción se adicionaron 3 mL de acetona, se centrifugó la mezcla de reacción, se separó el catalizador y el solvente se evaporó. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante.

Las temperaturas evaluadas fueron: 25, 50, 80, 100 y 120 °C.

2.10.4 Efecto de la masa de catalizador

En un tubo de reacción se mezclaron 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea y HDL-MgCo en condiciones libres de solvente a 80 °C como temperatura óptima de reacción. Finalizada la reacción, se adicionó acetona y la mezcla de reacción se centrifugó y se separó el catalizador, se evaporó el solvente y el sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó hasta peso constante.

Se estudiaron las siguientes cantidades de HDL-MgCo: 0,079 mmoles (10 mg), 0,19 mmoles (25 mg), 0,31 mmoles (40 mg), 0,39 mmoles (50 mg) y 0,79 mmoles (100 mg).

2.10.5 Reutilización del catalizador

Bajo los parámetros óptimos de la reacción, se evaluó la reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción, para esto se mezcló 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea y 50 mg de HDL-MgCo en un tubo de reacción bajo condiciones libres de solvente a 80 °C durante 6 horas. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla cloroformo:metanol 9:1 como fase de elución. La separación del catalizador se realizó por centrifugación y se utilizó acetona como solvente de extracción. El catalizador se lavó con acetona (3x2 mL) y se secó a 80 °C durante toda la noche, para evaluar su reutilización.

2.10.6 Síntesis de derivados de uracilos

Una vez optimizada la reacción se sintetizaron diferentes derivados de uracilos. Para esto, se tomaron 50 mg HDL-MgCo, 1 mmol de aldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea o tiourea, que se mezclaron en un tubo de reacción bajo condiciones libres de solvente a 80 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCD, utilizando una mezcla

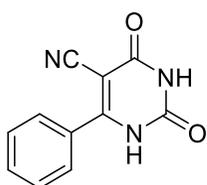
cloroformo:metanol 9:1 como fase de elución. Una vez finalizada la reacción, se adicionó acetona y se centrifugó la mezcla de reacción, se separó el catalizador y se evaporó el solvente. El sólido obtenido se recristalizó a partir de una mezcla etanol-agua, y se secó a vacío hasta peso constante.

Todos los productos fueron analizados por RMN, su síntesis y espectros RMN ^1H y ^{13}C se describen a continuación.

Compuesto 1

6-fenil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 85%.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 7,43-7,40 (3H, m); 7,69-7,67 (2H, m); 10,11 (1H, s).

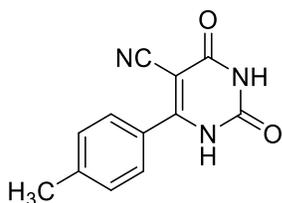
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 78,8; 120,5; 128,2; 128,4; 130,2; 139,5; 159,8; 165,3; 172,5.

P.f = 274-276 °C (Ref.277 -280 °C [128])

Compuesto 2

6-(4-metilfenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 4-metilbenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 78%.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 2,35 (3H, s); 7,26-7,24 (2H, m); 7,61-7,59 (2H, m); 7,85 (1H, s); 10,04 (1H, s)

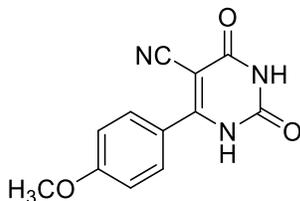
^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 21,5; 78,8; 120,7; 128,4; 128,7; 129,7; 141,1; 159,4; 166,4; 172,5.

P.f = 216-218 °C (Ref.218 °C [129])

Compuesto 3

6-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 4-metoxibenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 80%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 3,81 (3H, s); 7,21-7,19 (2H, d, $J=7,87$ Hz); 7,77-7,75 (2H, d, $J=7,94$ Hz); 10,05 (2H, s).

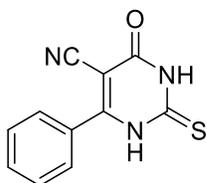
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 55,8; 78,3; 114,7; 120,4; 126,5; 130,2; 146,8; 163,6; 166,5; 171,6.

P.f = 247-249 °C (Ref.248-252 °C [128])

Compuesto 4

6-fenil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de tiourea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 77%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 7,48 -7,45 (3H, m); 7,73-7,70 (2H, m); 11,61 (2H, s).

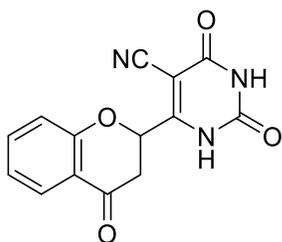
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 85,5; 119,3; 128,4; 128,6; 130,5; 138,1; 162,9; 167,8; 184,3.

P.f = 283-285 °C (Ref.285-287 °C [128])

Compuesto 5

6-(4-oxocroman-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 3-formilcromona, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 82%.



¹H RMN (400 Hz, DMSO-d₆), δ (ppm) 4,31 (1H, d, J=7,08 Hz); 4,39-4,37 (2H, q); 7,00-6,95 (1H, m); 7,34-7,31 (1H, dd, J=7,62; 1,72 Hz); 7,51-7,38 (1H, m); 7,86 (1H, s); 8,03 (1H, s); 10,23 (1H, s).

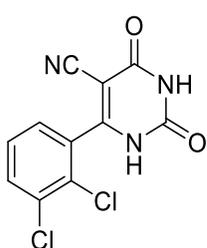
¹³C RMN (100 Hz, DMSO-d₆), δ (ppm) 40,2; 61,4; 104,4; 116,7; 119,7; 122,4; 125,5; 130,3; 133,1; 156,3; 156,9; 161,7; 166,3; 193,3.

P.f = no fue posible medirlo

Compuesto 6

6-(2,3-diclorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 2,3-diclorobenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 5 horas. **Rendimiento:** 73%.



¹H RMN (400 Hz, DMSO-d₆), δ (ppm) 7,26-7,23 (1H, m); 7,75 (2H, s); 10,12 (1H, s).

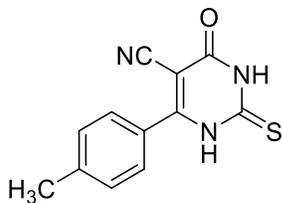
¹³C RMN (100 Hz, DMSO-d₆), δ (ppm) 78,6; 115,2; 120,5; 130,7; 130,8; 135,6; 135,6; 145,9; 158,9; 166,2; 171,6.

P.f = 259-261 °C (Ref.261-263 °C [130])

Compuesto 7

6-(4-metilfenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 4-metilbenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de tiourea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 77%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 3,82 (3H, s); 7,02-6,99 (2H, d, $J=7,87$ Hz); 7,78-7,75 (2H, d, $J=7,94$ Hz); 11,50 (1H, s).

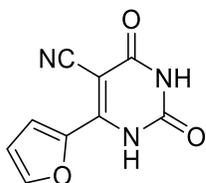
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 55,7; 84,6; 113,7, 119,7; 130,2; 138,5; 161,3; 163,2; 166,3; 183,1.

P.f = 259-261 °C (Ref.260 °C [129])

Compuesto 8

6-(furan-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol furfural, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 79 %.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 6,63-6,67(1H, dd, $J=3,49-1,72$ Hz), 7,17-7,15 (1H, d, $J=3,34$ Hz), 7,85-7,83 (1H, m), 9,97 (1H, s)

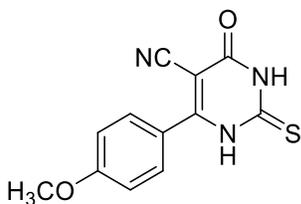
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 75,7; 112,3; 113,6; 119,9; 145,3; 145,6; 151,4; 160,3; 166,3.

P.f = 270-272 °C

Compuesto 9

6-(4-metoxifenil)-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol p-anisaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de tiourea. La reacción se completó en 6 horas. **Rendimiento:** 74%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 3,82 (3H, s); 7,23 -7,20 (2H, d, $J= 7,87$ Hz); 7,32-7,30 (2H, d, $J=7,94$ Hz); 11,50 (1H, s).

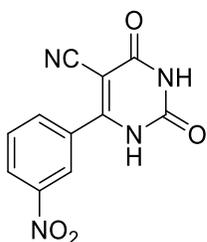
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 56,5; 84,6; 113,8; 119,5; 130,2; 130,4; 161,3; 163,7; 166,8; 183,1.

P.f = 251-253 °C (Ref. 252 °C [130])

Compuesto 10

6-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 3-nitrobenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 4 horas. **Rendimiento:** 78 %.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 7,79-7,73 (1H, t, $J=7,98$ Hz); 8,22-8,16 (1H, d, $J=7,76$; 1,36 Hz); 8,35-8,29 (1H, dd, $J=8,21$; 2,53 Hz); 8,51 (1H, s); 10,24 (1H, s).

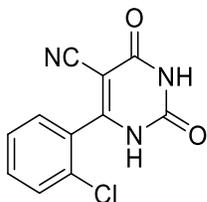
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 78,91; 120,2; 123,1; 124,7; 130,2; 130,1; 134,8; 147,9; 158,9; 165,5; 169,8.

P.f = 243-245 °C

Compuesto 11

6-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 2-clorobenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 5 horas. **Rendimiento:** 73%.



$^1\text{H RMN}$ (400 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 7,32-7,29 (1H, m); 7,44-7,34 (2H, m); 7,52-7,46 (1H, m); 10,10 (1H, s).

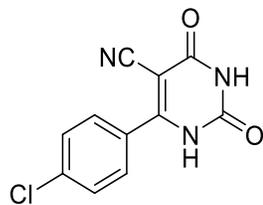
$^{13}\text{C RMN}$ (100 Hz, DMSO-d_6), δ (ppm) 81,1; 119,3; 12,3; 129,6; 129,8; 130,2; 130,8; 135,1; 159,7; 16,3; 172,2.

P.f = 292-295 °C (Ref. 290-295 °C [128])

Compuesto 12

6-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Para este compuesto se utilizó 1 mmol 4-clorobenzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea. La reacción se completó en 5 horas. **Rendimiento:** 76%.



^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 7,53-7,47 (2H, m);
7,75-7,68 (2H, m); 10,14 (1H, s).

^{13}C RMN (100 Hz, DMSO- d_6), δ (ppm) 78,7; 120,3; 128,3;
130,3; 134,6; 138,9; 158,9; 166,2; 171,1.

P.f = 237-239 °C (Ref. 238-241°C)

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Generalidades

En este capítulo se describen los resultados de la caracterización de los materiales sintetizados y el estudio de su actividad catalítica en la síntesis de compuestos heterocíclicos siguiendo una metodología multicomponente. Por lo tanto, se divide en cuatro secciones:

En la sección 1, se detallan los resultados de caracterización de los materiales básicos. Inicialmente se describen los resultados de DRX, FTIR y TPD-CO₂ para los materiales HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM-41, con el fin de determinar su composición y estructura cristalina. A continuación, se describe una caracterización más detallada del catalizador más activo (HDL-Mg), que involucra las siguientes técnicas; isothermas de adsorción desorción de N₂, DRX, TGA, SEM, titulación volumétrica, TPD-CO₂ y FTIR. Teniendo en cuenta que al material más prometedor se le incorporaron propiedades magnéticas (Fe₃O₄-HDL-Mg) y fue sometido a un proceso de calcinación (MgAlO), en este apartado también se detallan los resultados de caracterización para estos materiales

En la sección 2, se muestran los resultados de la evaluación catalítica de los sólidos HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM-41 en la síntesis de 4*H*-piranos, tomada como reacción test, con el fin de elegir el catalizador más activo y evaluar su comportamiento catalítico en la síntesis multicomponente de cromenos y uracilos. Además, se describen los resultados de los parámetros de optimización para la síntesis de 4*H*-piranos con el catalizador más activo.

En la sesión 3, se describen los resultados de la optimización para la síntesis de cromenos con los materiales tipo hidrotalcitas (HDL-Mg).

Finalmente, en la sesión 4 se detallan los resultados de la optimización para la síntesis de uracilos con los materiales tipo hidrotalcitas (HDL-MgMe).

Caracterización de los catalizadores

3.2 Caracterización de catalizadores básicos

3.2.1 Decaniobato HPNb

Se sintetizó un material tipo isopolioxoniobato (HPNb - decaniobato), usando un tratamiento hidrotérmico durante 18 horas con una mezcla de Nb_2O_5 e hidróxido de tetrametilamonio. La estructura cristalina y composición se determinó por DRX y FTIR.

El patrón de difracción de rayos X obtenido para HPNb (Figura 42) concuerda con el reportado por Ohlin y colaboradores para el decaniobato $(\text{TMA})_6[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (código CCDC 722216 líneas rojas) [47]. Por lo tanto, las señales alrededor de los ángulos $2\theta = 10$ y 20° , son ángulos de reflexión de la fase decaniobato que comprende seis sistemas octaédricos NbO_6 que se ordenan en una matriz 2×3 y se unen a dos octaedros por encima y dos más por abajo [131], confirmando la formación del isopoloxionometalato.

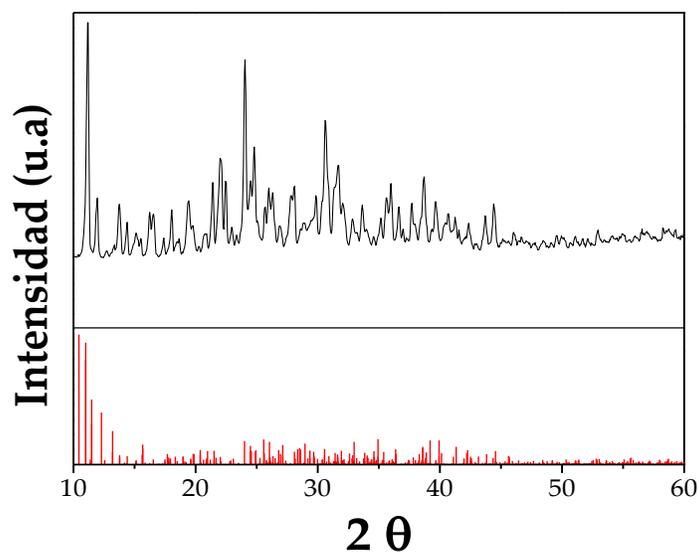


Figura 42. Patrón de DRX para el sólido HPNb

El espectro infrarrojo para HPNb (Figura 43) muestra señales características que permiten identificar mejor su composición elemental. Las bandas entre 1000 y 1400 cm^{-1} se asignan a bandas de estiramiento de flexión características de los enlaces CH_2 y CH_3 del TMA^+ . Mientras que las bandas a 1000 y 900 cm^{-1} se asignan a vibraciones $\text{Nb}=\text{O}$, que se observan

parcialmente superpuestas con la banda del ion TMA^+ [132]. Las bandas en 826 y 750 cm^{-1} corresponden al estiramiento asimétrico del enlace Nb-O y las bandas a 587 y 546 cm^{-1} se asignan al estiramiento simétrico del enlace Nb-O [132]. Sin embargo, se evidencia un leve cambio a frecuencias más altas en las bandas características de este material en comparación con lo reportado en la literatura, esto puede estar relacionado con el tamaño del clúster, lo que puede sugerir un aumento en el número de coordinación de Nb-O [133].

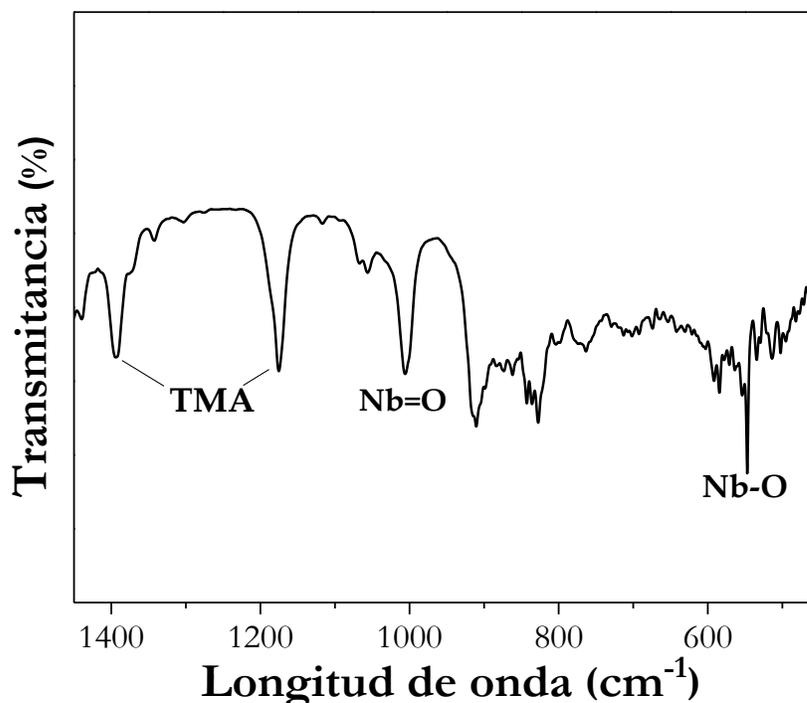


Figura 43. Espectro infrarrojo para HPNb

3.2.2 Hidrotalcitas HDL-Mg

Se sintetizaron materiales tipo hidrotalcita, siguiendo el método de coprecipitación, usando sales de nitrato como precursoras de los cationes divalentes y trivalentes, urea y una solución alcalina 2M de NaOH y Na_2CO_3 como agentes precipitantes. En este apartado se muestra los resultados de caracterización de DRX y FTIR para la hidrotalcita HDL-Mg.

El patrón de difracción de rayos X para la hidrotalcita HDL-Mg se presenta en la Figura 44. Se sabe que el método de coprecipitación conduce a la formación de una estructura en capas con alta cristalinidad. Así, la formación de la estructura laminar se corroboró por la presencia de

reflexiones típicas en ángulos $2\theta = 11, 24$ y 35° , que corresponden a los planos (003) (006) (009) e indican la formación de multicapas en la estructura tipo hidrotalcita, estas señales fueron comparadas con el patrón de referencia (JCPDS 00-014-0191) que se muestra como líneas rojas en el difractograma [134].

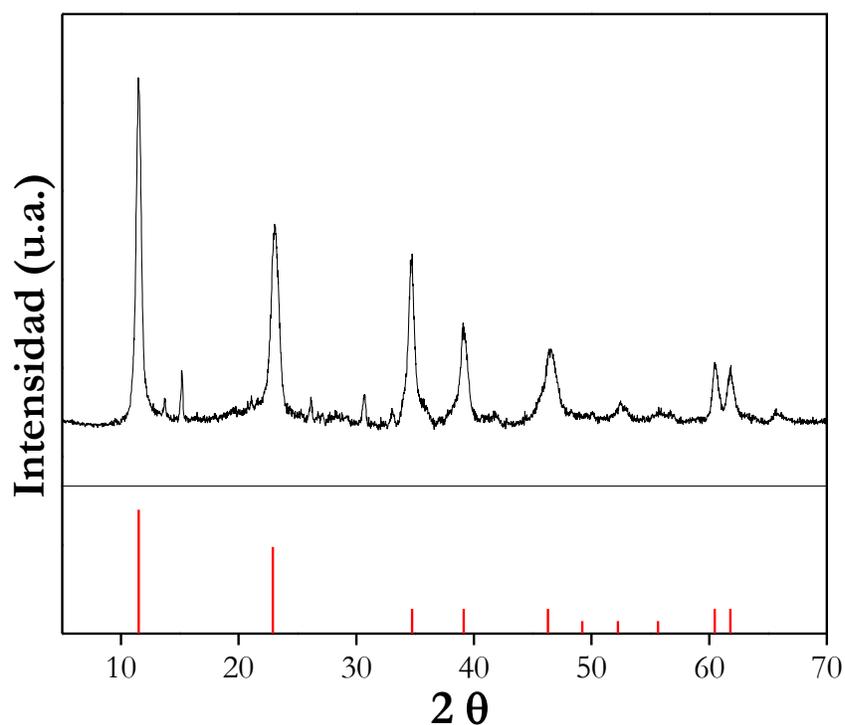


Figura 44. Patrón de difracción de rayos X para HDL-Mg.

En el espectro infrarrojo se observan bandas características de materiales tipo hidrotalcita (Figura 45). Una banda predominante entre 3400 y 3700 cm^{-1} se asocia con vibraciones de estiramiento de los grupos -OH y de las moléculas de agua que se encuentran en el espacio interlaminar [42, 135]. La banda a 1384 cm^{-1} se atribuye al modo de estiramiento asimétrico del anión carbonato en la capa interlaminar, además las bandas a 625 y 823 cm^{-1} se relacionan con modos vibracionales del anión CO_3^{2-} [32, 136]. Estas señales indican que el ion carbonato se encuentra como aniones libres que equilibran la carga de la capa laminar de la hidrotalcita [137].

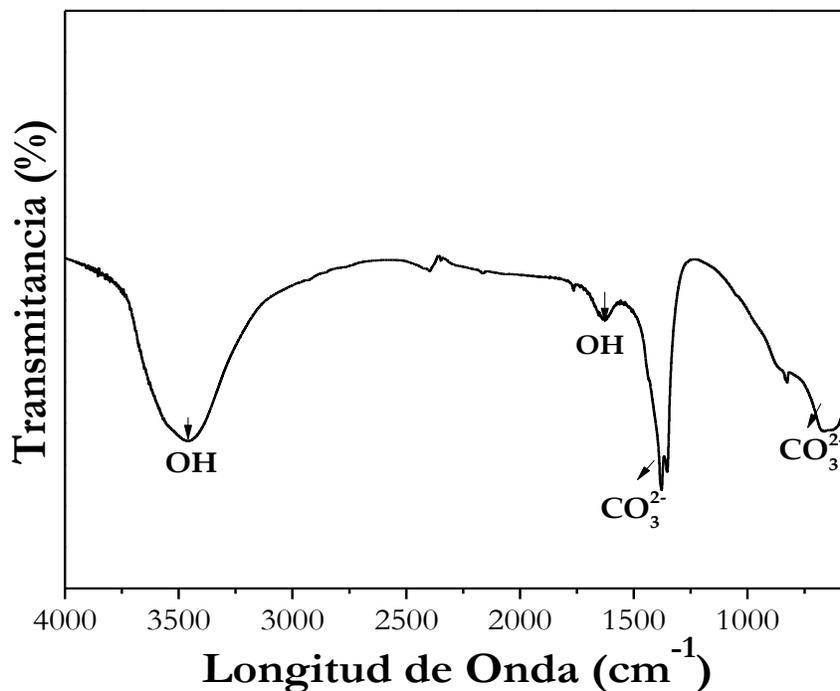


Figura 45. Espectro infrarrojo de HDL-Mg

3.2.3 Sólidos mesoporosos tipo Ca-MCM-41

Se prepararon catalizadores mesoporosos tipo MCM-41 usando una mezcla de CaCO₃, TEOS, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), trietanolamina (TEA), etanol y H₂O. Los materiales sintetizados Ca-MCM-41 y MCM fueron caracterizados por DRX y FTIR.

Los patrones de difracción de rayos X medidos a ángulos bajos en un rango $2\theta = 1.5^\circ - 6^\circ$ para Ca-MCM-41 se muestran en la Figura 46-A. Se puede observar una fuerte señal en el ángulo $2\theta = 2.6^\circ$ que se asigna con la línea de reflexión (100) característica de materiales con estructura hexagonal puramente silíceo [138]. Además, se observa que la incorporación de CaCO₃ modifica levemente la distancia interplanar en los sólidos mesoporosos, lo cual podría asociarse con la presencia de CaCO₃ dentro de los canales de MCM-41.

Por otra parte, los patrones de difracción medidos a ángulos mayores (Figura 46-B) muestran picos de difracción bien definidos que coinciden con el estándar de la calcita (JCPDS 88-1807, líneas rojas). También se observa un pico ancho en el ángulo $2\theta = 22^\circ$ que se asocia con las partículas de SiO₂.

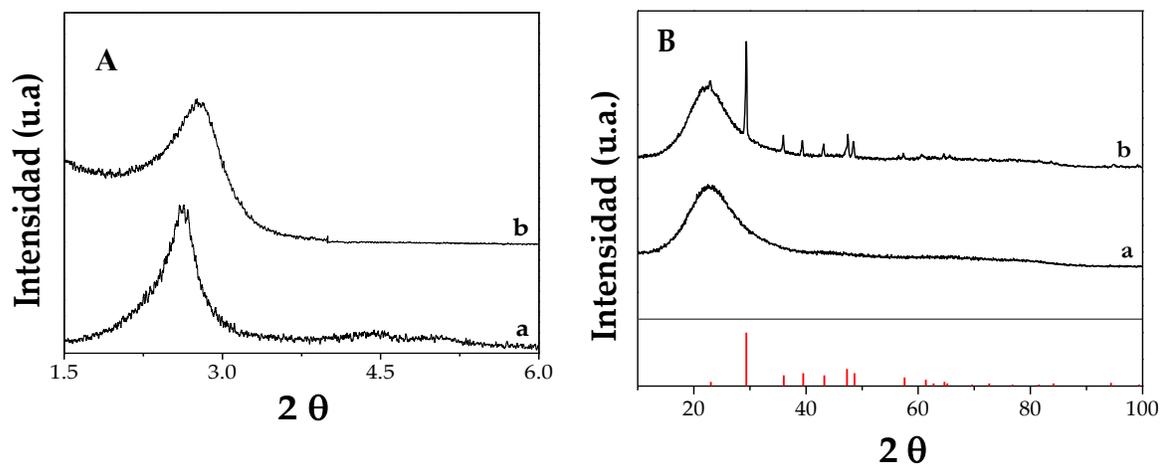


Figura 46. Patrones de difracción de rayos X para los sólidos MCM-41 **A)** Ángulos bajos, **B)** Ángulos altos: a) MCM-41, b) Ca-MCM-41

Los espectros infrarrojos para las muestras de Ca-MCM-41, muestran perfiles característicos de materiales MCM-41 (Figura 47-a) que contienen un heteroátomo en la estructura mesoporosa, que en este caso se relaciona con la incorporación de CaCO_3 . Una banda predominante en la región de 1030 a 1100 cm^{-1} se asigna a vibraciones de estiramiento asimétricas, que corresponden a enlaces Si-O-Si [139]. Esta señal presenta un desplazamiento en el número de longitud de onda a valores más altos, que se atribuye a la interacción Ca-O-Si, este comportamiento también se ha observado en materiales tipo Ca-SBA [140].

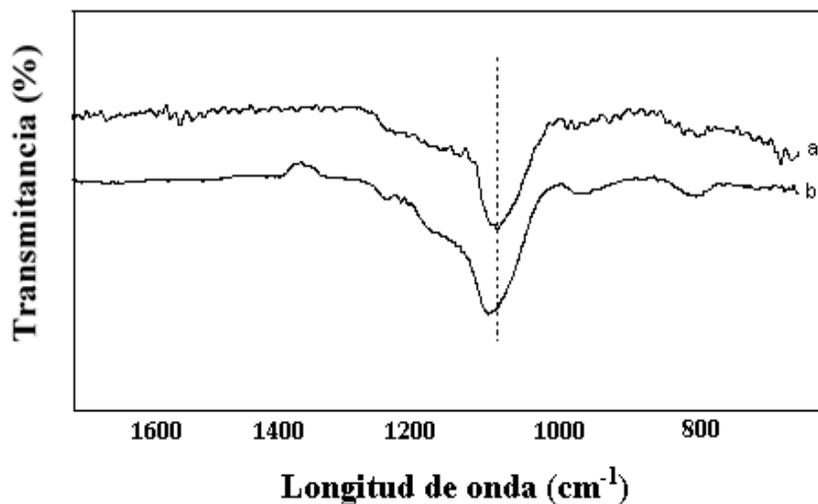


Figura 47. Espectro infrarrojo de los materiales mesoporosos a) MCM-41, b) Ca-MCM-41

3.2.4 Análisis de temperatura programada de desorción de CO₂ para los sólidos básicos

Los perfiles de desorción de CO₂ de los materiales básicos sintetizados se muestran en la Figura 48. Este análisis se realizó con el fin de identificar los sitios básicos que presentan estos materiales y que posiblemente actúan en la reacción. Se puede observar que los tres materiales muestran sitios básicos diferentes que están relacionados con especies básicas débiles, moderadas y fuertes.

El perfil de HPNb muestra sitios básicos moderados cerca de los 300 °C que podría estar relacionado con la liberación de los cationes de TMA⁺ que provienen de la estructura decaniobato.

En HDL-Mg se observa la presencia de sitios básicos de carácter fuerte a temperaturas alrededor de los 400 °C, que corresponde a especies Mg-O o Al-O, sin embargo, esto puede estar relacionado con una posible descomposición de la hidrotalcita a esta temperatura, pues se ha reportado que estos materiales presentan procesos de descomposición a altas temperaturas. También se observa una posible combinación de sitios básicos débiles y moderados entre 100 y 300 °C.

En el caso del sólido Ca-MCM-41 se observa la presencia de una señal sobre los 600 °C que se atribuye a la descomposición del CaCO₃, por lo tanto, nos centramos en la zona de 100 a 400 °C (se muestra de forma ampliada e insertada en el perfil de TPD-CO₂ para Ca-MCM-41), en esta región se observa sitios básicos moderados alrededor de los 250 °C.

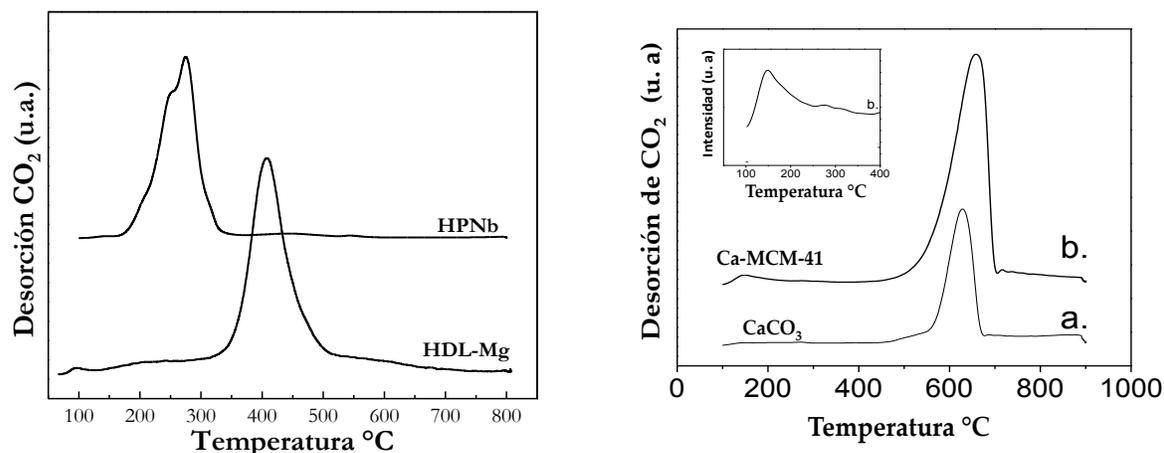


Figura 48. Perfiles de TPD-CO₂ para los sólidos básicos sintetizados

Los catalizadores HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM-41 se estudiaron en la reacción multicomponente de 4*H*-piranos. De los tres materiales HDL-Mg presentó los mejores resultados, por lo que se consideró como el material más prometedor para estudiar las reacciones multicomponente propuestas. (Los resultados se muestran en las Tablas 5 y 6 del capítulo IV- Sección 2). De esta manera, se realizó una caracterización más detallada de los materiales tipo hidrotalcita.

Además, para determinar si las propiedades básicas de estos materiales, se modifican con la incorporación de otro catión divalente en la capa de la brucita o con un tratamiento térmico, se incorporaron níquel y cobalto como cationes divalentes y los sólidos obtenidos fueron calcinados a 500 °C. A su vez, para lograr una mejor separación del medio de reacción, las hidrotalcitas se combinaron con nanopartículas magnéticas.

A continuación, se detalla la caracterización de los materiales tipo hidrotalcita con doble catión divalente (HDL-MgMe), de los materiales calcinados (MgAlMeO) y de las hidrotalcitas magnéticas (Fe₃O₄-HDL-MgMe).

3.3 Caracterización de hidrotalcitas con doble catión divalente HDL-MgMe (Me=Ni o Co)

3.3.1 Difracción de Rayos X

Los patrones de difracción de rayos X de los sólidos sintetizados, tipo hidrotalcita, se presentan en la Figura 49. Todas las muestras exhiben patrones de difracción característicos de materiales en multicapas, tipo hidrotalcita (JCPDS 00-014-0191), además, se observa que no se presenta un cambio de la cristalinidad con la incorporación de otro catión divalente en la estructura laminar de HDL-Mg, lo cual indica una buena incorporación de dichos cationes en la capa de la brucita

Por lo general las hidrotalcitas se construyen a partir de láminas bidimensionales, tipo brucita $Mg(OH)_2$, en donde el catión divalente se coordina seis veces con los grupos OH, formando octaedros que comparten sus bordes con los cationes vecinos, de esta manera cuando ocurre una sustitución parcial o total, por cationes divalente o trivalentes de radio iónico similar, la composición de la capa de la brucita se puede describir como $[MgMe_{1-x}AlMe_x(OH)_2]^{x+}$ (Me= catión divalente o trivalente).

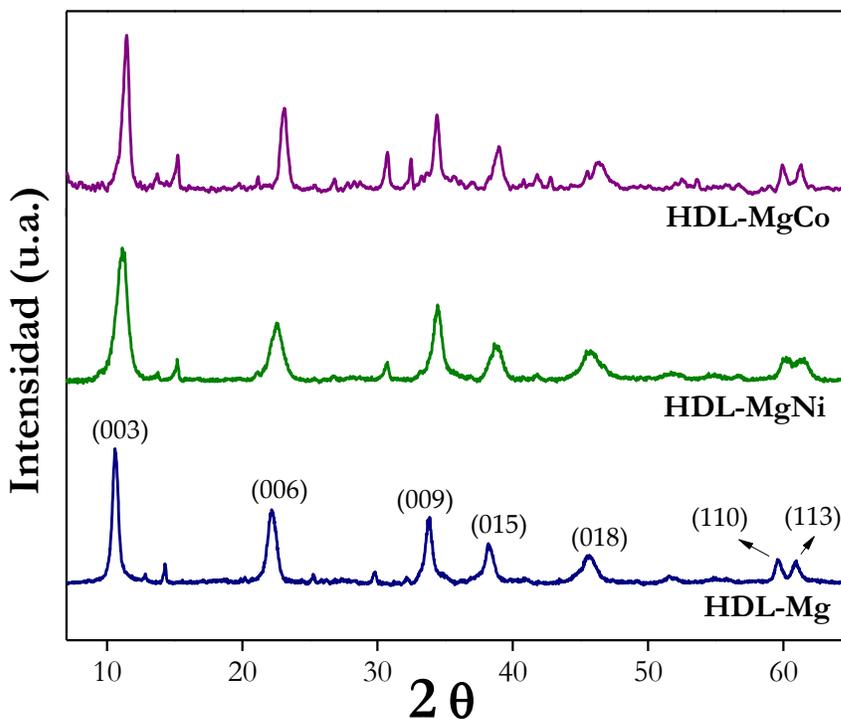


Figura 49. Patrones de difracción de rayos X para HDLs sintetizados.

En este caso las reflexiones a ángulos bajos 2Θ correspondientes a los planos (003) y (006) indican la sustitución isomórfica de Mg^{2+} por Ni^{2+} o Co^{2+} , en la capa de la brucita [141, 142]. Sin embargo, se observan otras fases cristalinas en HDL-Co, lo cual podría indicar que pequeñas cantidades de hidróxido de cobalto fueron formadas durante el proceso de precipitación. Estos resultados también fueron encontrados por Liu y colaboradores, para la hidrotalcita de ZnAlZr [143].

Por otra parte, las reflexiones a ángulos altos con planos (110) y (113) indican un ordenamiento adecuado de los aniones en la capa intermedia y de los cationes de la capa laminar [135]. Los parámetros de la celda unitaria a y c , calculados a partir de los resultados de DRX (Tabla 2.), muestran que no se presenta un cambio significativo en la estructura laminar de HDL-Mg con la incorporación de otro catión divalente, y se mantiene la estructura tipo hidrotalcita. Así, el parámetro a , que indica la distancia entre los cationes, se mantiene constante en los tres materiales, sin embargo, el parámetro c , que indica el tamaño de la capa y de la distancia entre ellas, presenta un leve cambio con la incorporación de níquel o cobalto en la capa de la brucita.

El valor del parámetro c depende del tamaño del catión, de la densidad de carga y de la naturaleza del anión en cuanto al tamaño, cantidad y orientación; además puede ser indicativo de la cantidad de moléculas de agua presentes en el espacio interlaminar [134]. El valor de este parámetro, en los materiales sintetizados, se encuentra alrededor de 23 – 24 Å, que es típico de aniones carbonatos, aunque, también podrían presentarse aniones NO_3^- [141].

Tabla 2. Parámetros de latencia para los HDL determinados por DRX

Catalizador	Parámetros de latencia		d(Å)
	a (Å)	c (Å)	
HDL-Mg	3,07	23,2300	7,69
HDL-MgNi	3,07	23,3603	7,72
HDL-MgCo	3,07	23,4340	7,78

El leve cambio en el parámetro c se puede asociar con los resultados de la distancia interplanar (d) calculada a partir de la reflexión (003), que se muestran en la Tabla 2. Se puede observar que este valor aumenta en HDL-MgNi y HDL-MgCo, y podría estar relacionado con la incorporación de otro catión divalente en la estructura laminar, por lo cual la sustitución de

níquel o cobalto en la capa de la brucita, incrementa la cantidad de aniones CO_3^{2-} en el espacio interlaminar, con el fin de neutralizar las cargas positivas en exceso. En consecuencia, el incremento de los aniones carbonato aumenta la distancia entre las capas y de esta manera aumenta el valor del parámetro c [143].

3.3.2 Microscopia electrónica de barrido SEM

La síntesis de materiales tipo hidrotalcita se ha reportado siguiendo diferentes metodologías. El método de coprecipitación a pH constante presenta las mayores ventajas, dado que permite su preparación con alto nivel de pureza y alta cristalinidad. Los patrones de difracción de rayos X de los sólidos sintetizados, mostraron una fase cristalina con reflexiones características a la red hexagonal de materiales tipo hidrotalcita. Sin embargo, este método puede llevar a la formación de partículas primarias altamente aglomeradas con morfologías diferentes [144, 145]. De esta manera, las micrografías SEM de los materiales sintetizados (Figura 50), evidencian la formación de láminas aglomeradas que comprenden granos en forma hexagonal, formando capas que corresponden con la estructura tipo hidrotalcita [146].

Por otra parte, se observa que la incorporación de otro catión divalente cambia la morfología de HDL-Mg, que presenta una morfología típica de hidróxidos dobles laminares, la cual consiste en agregados de partículas en forma de escamas, mientras que para HDL-MgNi y HDL-MgCo, se presenta una morfología esferoidal denominada “rosa de arena”, en donde los agregados se forman por interacciones fuertes entre el borde y la superficie de las láminas [147, 148]. Este tipo de morfología es inducida por las condiciones de coprecipitación que se utilizan durante el proceso de síntesis, específicamente se relacionan con la concentración y la adición de la solución alcalina, para alcanzar un pH mayor a 9, esta morfología es más predominante en HDL-MgNi [144]. Además, se puede observar que los granos menos regulares se apilan juntos formando espacios vacíos en la masa del catalizador, lo que puede implicar una alta porosidad, modificando de esta manera las propiedades texturales en estos materiales [146, 149]. Este resultado se relaciona con los análisis de DRX, confirmando el incremento del anión interlaminar en la estructura de la hidrotalcita, que, al presentar dos cationes divalentes en su estructura, requiere de una carga de compensación mayor y que en el proceso de síntesis se relaciona con la adición de la solución alcalina.

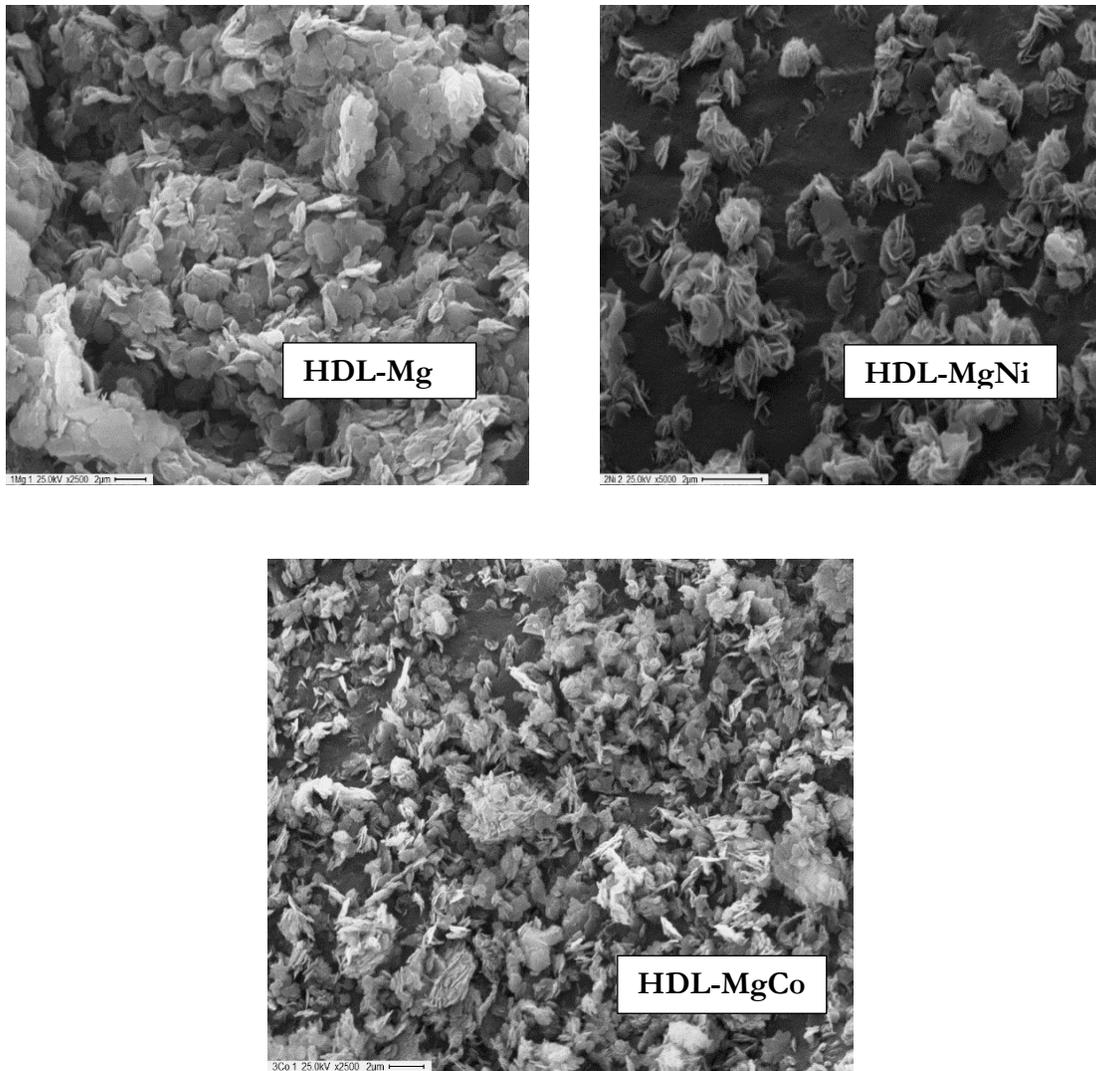


Figura 50. Micrografías SEM

La composición elemental de los HDLs se confirmó mediante análisis (semicuantitativo) de EDS y se muestran en la Figura 51. En todos los materiales se pueden observar los elementos esperados en la composición de cada material, también se observa un aumento en la intensidad para la señal de carbono en HDL-MgNi y en HDL-MgCo, que se puede relacionar con el incremento de los aniones carbonato en la capa interlaminar, como se evidenció en los resultados de DRX.

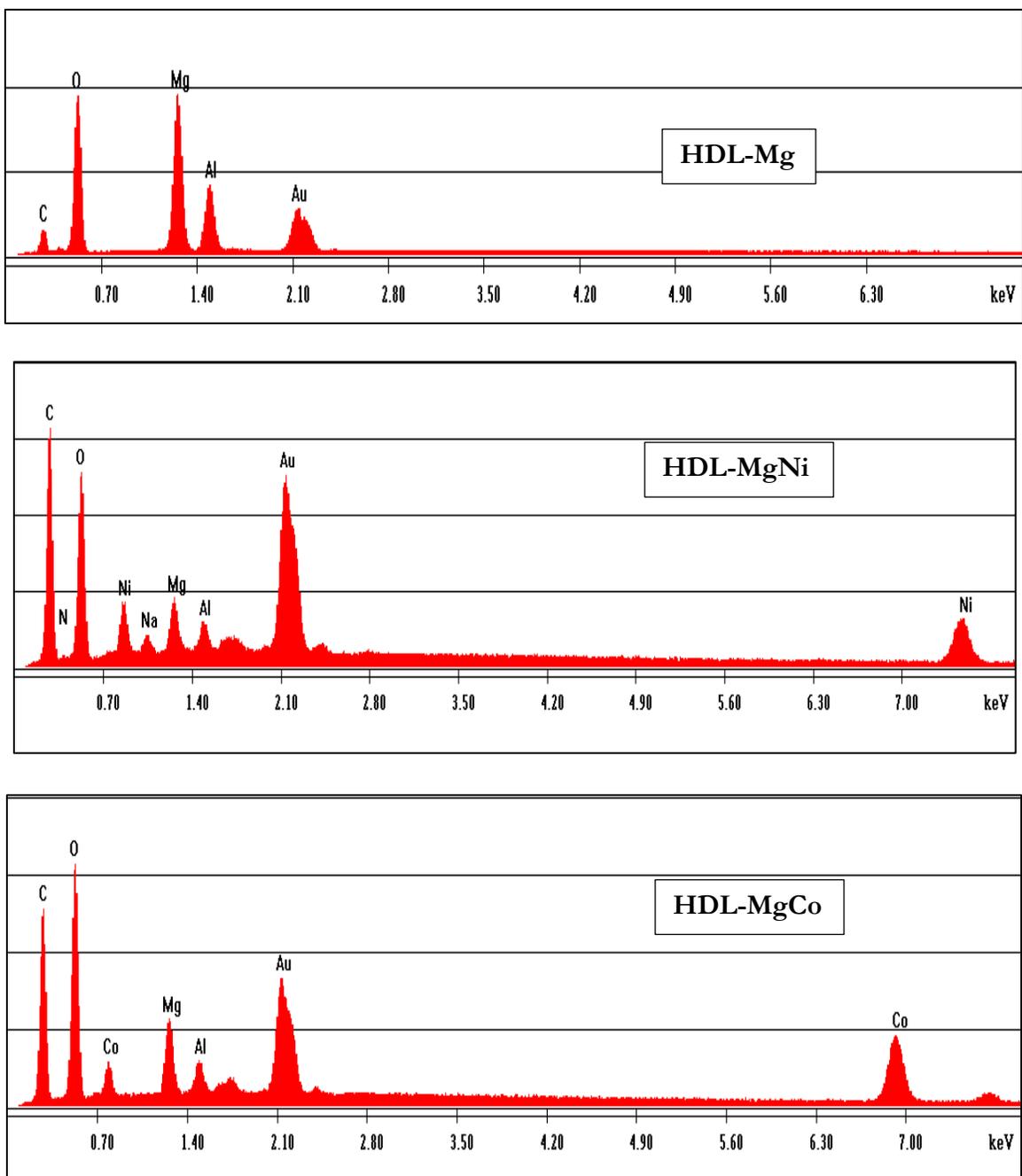


Figura 51. Espectros EDS para las hidrotalcitas.

3.3.3 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

La espectroscopía FTIR es otra técnica de análisis útil para la caracterización de materiales tipo hidrotalcita, ya que involucra las vibraciones de la red octaédrica, de los grupos hidroxilo y de los aniones entre las capas. El espectro infrarrojo de los HDLs se muestra en la

Figura 52. Se puede observar que los tres materiales presentan bandas características de sólidos tipo hidrotalcita y no se observa un cambio significativo en el espectro de los materiales que presentan doble catión divalente, con respecto al espectro de HDL-Mg (a). Por lo tanto, las señales entre 3400 cm^{-1} y 3700 cm^{-1} corresponde a vibraciones de estiramiento del enlace hidrógeno de los grupos -OH y de las moléculas de agua que se encuentran en la región interlaminar, una banda de flexión a 1639 cm^{-1} , se asigna a las moléculas de agua presentes entre las capas [42, 135].

La banda a 1384 cm^{-1} , se atribuye al modo de estiramiento antisimétrico del anión carbonato de la capa interlaminar. Las bandas a 625 y 823 cm^{-1} , están relacionadas con los modos vibracionales del CO_3^{2-} [32, 136]. Estas atribuciones indican que el ion carbonato se encuentra como aniones libres y que compensan la carga positiva de las capas laminares, esto confirma la formación de aniones carbonato en la estructura de los HDL [137], además, las señales alrededor de las bandas 625 y 823 cm^{-1} pueden ser asignadas a los modos vibracionales de los bicarbonatos superficiales [146].

Algunas vibraciones en la región de 400 a 1000 cm^{-1} se pueden asignar al enlace O-Me (Me= metal) de la capa de la brucita, las bandas alrededor de 400 y 500 cm^{-1} se relacionan con los modos vibracionales $\delta\text{HO-Me-OH}$ y $\delta\text{O-MeO}$ [150]. Además, se puede observar que la banda entre 3400 y 3700 cm^{-1} del sólido HDL-Mg se desplaza a frecuencias más altas en b) HDL-MgNi y c) HDL-MgCo, lo que podría indicar un cambio en la fuerza de enlace de Me-OH debido a la presencia de otro metal en la estructura de la hidrotalcita [151]. Por otra parte, se puede apreciar que las bandas características de las vibraciones de los carbonatos son más predominantes en b) y c) indicando un leve aumento de los aniones en la capa interlaminar.

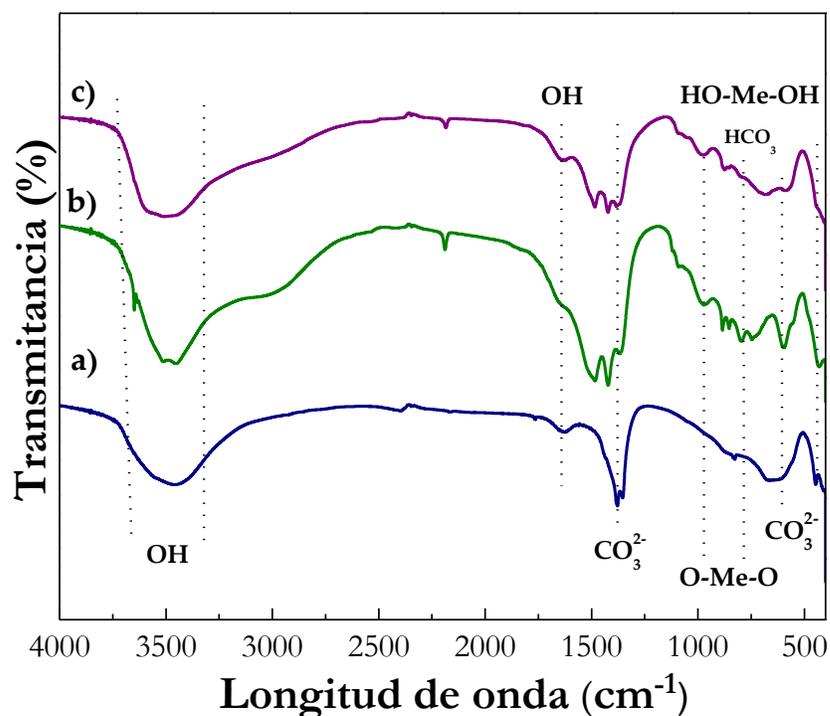


Figura 52. Espectro Infrarrojo de: a) HDL-Mg, b) HDL-MgNi y c) HDL-MgCo

3.3.4 Isotermas de adsorción-desorción de N₂

Las propiedades texturales de las hidrotalcitas sintetizadas se resumen en la Tabla 3. Se puede observar que la incorporación de Ni²⁺ y Co²⁺ en la estructura de HDL-Mg genera un aumento en el área superficial. Este aumento se relaciona con la dispersión de cobalto y níquel en HDL-Mg, [141, 152, 153], y se observa que HDL-MgNi presenta un área superficial mayor, también se observa una modificación en el volumen de poro, siendo más predominante en este material. Generalmente el área superficial de estos materiales se encuentra alrededor de los 100 (m² g⁻¹), sin embargo, estos valores dependen del método de síntesis y de la morfología obtenida, de esta manera áreas pequeñas se asocian con morfologías tipo “rosa de arena” [144], por lo tanto, los valores obtenidos en los materiales sintetizados se asocian con esta morfología como se describió en el análisis SEM

Las propiedades básicas de los materiales sintetizados se determinaron por titulación con ácido benzoico 0,01 M. Los resultados en la Tabla 3, muestran que la incorporación de un segundo catión divalente en la hidrotalcita genera un incremento de los sitios básicos, siendo

más predominante en HDL-MgNi, lo que posiblemente se relaciona con el incremento en el área superficial.

Tabla 3. Propiedades texturales y basicidad determinada por titulación con ácido benzoico 0.01M

Catalizador	S _{BET} (m ² g ⁻¹)	Volumen de poro (cm ³ g ⁻¹)	Tamaño de poro (nm)	Basicidad ^a (mmol/g)
HDL-Mg	17	0,11	8	0,016
HDL-MgNi	42	0,21	9	0,321
HDL-MgCo	28	0,13	8.5	0,163

^a 0.05 g de hidrotalcita se suspenden en 2 mL de solución indicadora de fenolftaleína y se titula con 0.01 M de ácido benzoico

Las curvas de distribución de tamaño de poro insertadas en la Figura 53, calculadas siguiendo el método Barrett, Joyner and Halenda método (BJH) incorporado en el software del equipo, muestran una distribución de poro unimodal y se encuentran dentro del rango de materiales mesoporosos, con valores entre los 8 y 9 nm para los tres materiales [154]. Aunque no se observa un cambio significativo en el valor del diámetro de poro, se observa que la modificación de HDL-Mg con cobalto y níquel causa un aumento en la densidad de los poros. En general las propiedades texturales de HDL-Mg cambian con la introducción de otro catión divalente. El cambio de las características porosas, podría estar relacionado con la alteración de la morfología microscópica, debido a la presencia de diferentes cationes dentro de la estructura laminar, a causa de la sustitución isomórfica de los cationes divalentes [155].

Las isotermas de adsorción-desorción de estos materiales se presentan en la Figura 53, los sólidos presentan isotermas tipo IV, características de materiales mesoporosos con bucle de histéresis H3 [156]. Este tipo de bucle indica la formación de materiales en forma de placas, donde los poros de las partículas presentan forma de hendidura, lo cual es característico de materiales tipo hidrotalcita [154].

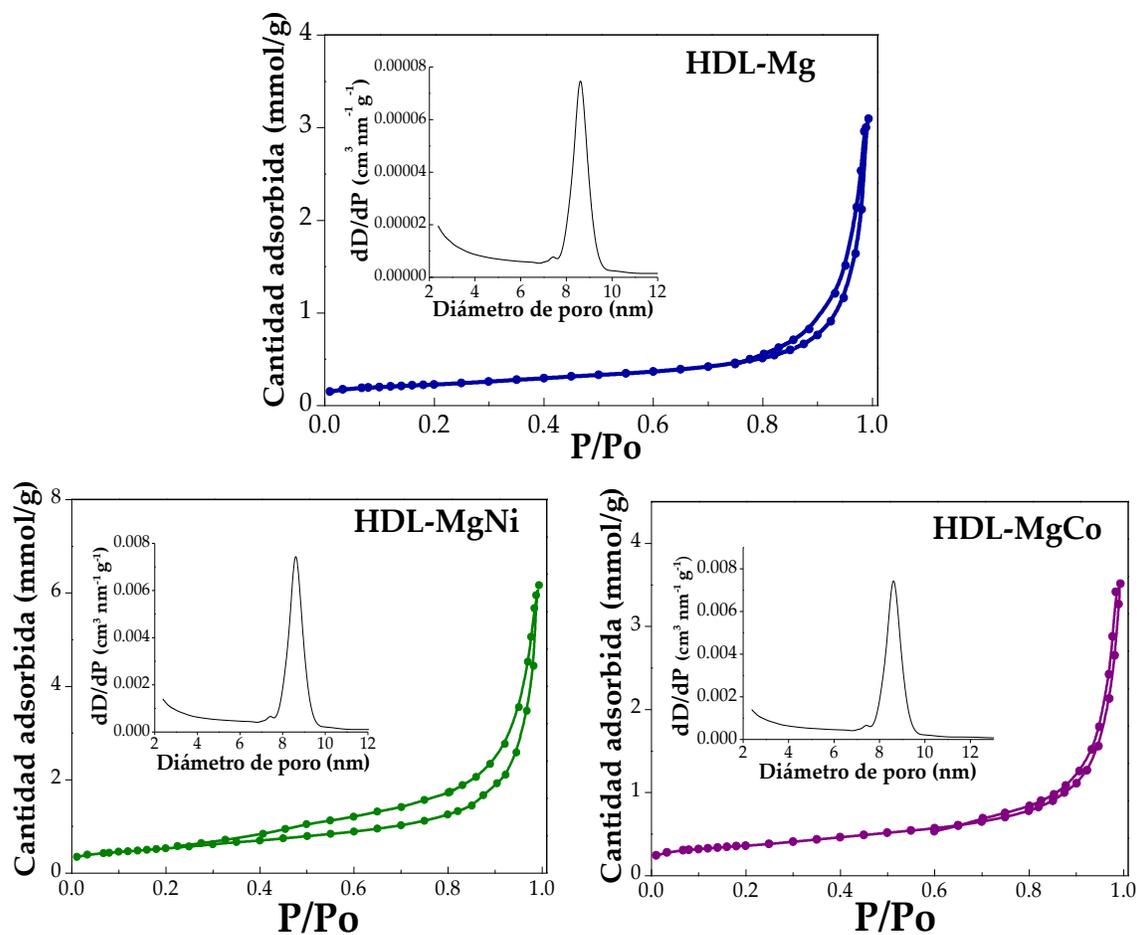


Figura 53. Isothermas de adsorción desorción de N_2 de los HDLs.

3.3.5 Análisis termogravimétrico TGA

La estabilidad térmica de los hidróxidos dobles laminares se estudió teniendo en cuenta que la descomposición de la estructura se presenta en diferentes rangos de temperatura, lo cual es un factor de importancia para evaluar su actividad catalítica, principalmente cuando las temperaturas de reacción son elevadas.

La descomposición térmica de estos materiales, generalmente presenta varias etapas de descomposición, por lo que se evidencian tres rangos de temperatura en los que ocurren procesos de deshidratación, deshidroxilación y descarboxilación, entre otros[156].

- El primer cambio ocurre a temperaturas menores a $200\text{ }^\circ\text{C}$, en donde se evidencia la pérdida de moléculas de agua adsorbidas físicamente, que se encuentran en los bordes de las capas de la hidrotalcita [157].

- La etapa de deshidroxilación se presenta entre los 200 y 350 °C. Con estas temperaturas los grupos OH coordinados a los cationes metálicos Me^{2+} y Me^{3+} en la capa de la brucita, se desorben en forma de agua, generando aniones carbonato, por lo que puede ocurrir el proceso inicial de descarboxilación [32].
- A temperaturas superiores a los 400 °C se eliminan los aniones carbonato, que están unidos a los cationes metálicos del espacio interlaminar, lo que genera el colapso de la estructura laminar dando lugar a la formación de óxidos mixtos[158].

En la Figura 54 se muestran los resultados del análisis termogravimétrico para los materiales tipo hidrotalcita. Se puede observar una pérdida de masa entre 50 y 250 °C, que se atribuye a moléculas de agua adsorbidas físicamente en la superficie y entre las capas [159, 160]. Además, se observan las siguientes pérdidas de masa: 10 % para HDL-MgNi, 7 % para HDL-MgCo y del 12 % para HDL-Mg.

El porcentaje de pérdida de masa puede indicar la cantidad de moléculas de agua que presenta cada material, por lo que se evidencia mayor cantidad en HDL-Mg. Por otra parte, en HDL-MgNi el rango de temperatura de esta primera pérdida alcanza los 300 °C, indicando que no solo ocurre la pérdida de moléculas de agua, sino que también se genera la descomposición de los grupos hidroxilo que están coordinados a los cationes metálicos [134, 161], estos resultados sugieren que las moléculas de agua interlaminar son más estables en HDL-MgNi.

El proceso de deshidroxilación para HDL-MgCo se evidencia entre 200 y 350 °C con una pérdida de masa del 13 %. Para HDL-Mg la deshidroxilación se extiende hasta 450 °C con una pérdida del 12 %, lo cual indica que ocurre simultáneamente la descomposición de los grupos OH y de los aniones carbonato en este material. La etapa inicial de descarboxilación en HDL-MgNi y HDL-MgCo se observa entre 300 y 400 °C. La tercera pérdida de masa se evidencia a temperaturas superiores a 400 °C en donde ocurre la descomposición total de los aniones carbonato y la formación de los óxidos mixtos [145] [158].

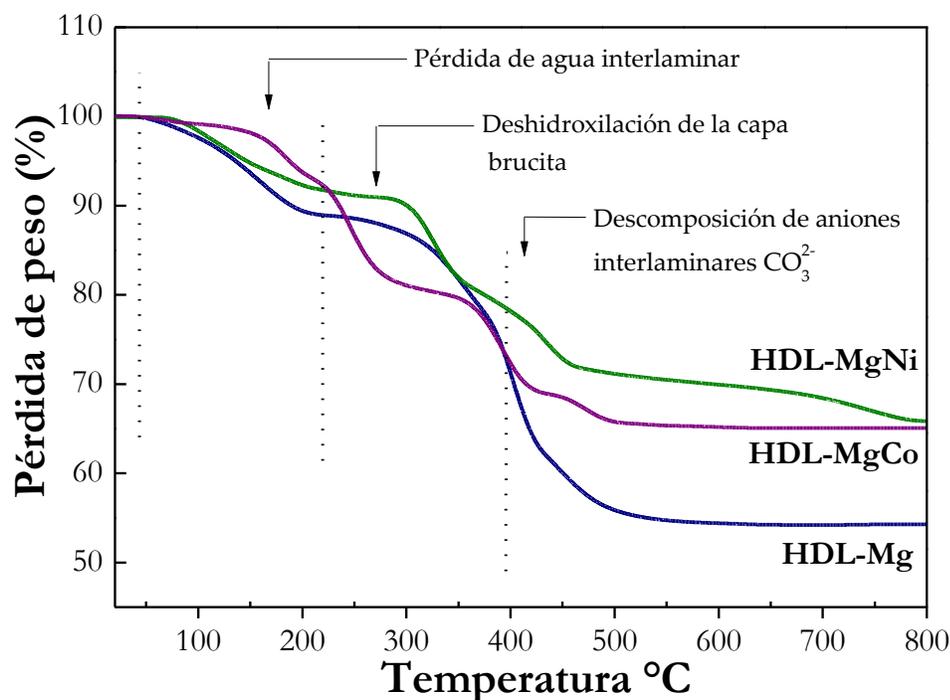


Figura 54. Análisis termogravimétrico para los HDLs sintetizados

Aunque, los tres materiales fueron sintetizados bajo los mismos parámetros, se observa que la incorporación de un segundo catión divalente en la capa de la brucita, modifica sus propiedades, generando diferentes estabilidades térmicas en estos materiales. Esta modificación se relaciona principalmente con el tipo de catión incorporado, por lo que se evidencia una mejor estabilidad para HDL-MgNi, lo cual podría conferirle mejores propiedades en los estudios de actividad catalítica.

3.3.6 Análisis de temperatura programada de desorción TPD-CO₂

El tipo de fuerza básica de los sólidos sintetizados se midió a través del análisis de temperatura programada de desorción de CO₂. Según la literatura, las especies básicas se asignan con la representación de picos de desorción que se forman en un rango de temperatura entre 100 y 500 °C. En general, el perfil de TPD-CO₂ se divide en tres regiones que se asocian con sitios básicos débiles, moderados y fuertes [162].

La primera región comprende un rango de temperaturas entre 100-150 °C, que se relaciona con la adsorción de los sitios básicos débiles de tipo Brønsted, correspondientes a los grupos OH superficiales. La segunda región, aproximadamente a 250 °C, se atribuye a sitios

básicos moderados que están asociados con carbonatos bidentados formados por los pares metal-oxígeno (Mg-O, Al-O y Me-O), aunque también se presentan sitios ácido-base de tipo Lewis. La tercera región está relacionada con sitios básicos fuertes de los átomos de oxígeno de baja coordinación (O^{2-}) y se presenta a temperaturas superiores a 400 °C [152, 163].

En la Figura 55 se puede observar el perfil de TPD- CO_2 para las hidrotalcitas sintetizadas. Los resultados muestran perfiles diferentes en los tres materiales, lo que indica que presentan propiedades básicas diferentes. Estas propiedades se relacionan con la incorporación de otro catión divalente en la capa de la brucita y dependen de la naturaleza del metal. De esta manera, se observa que HDL-Mg presenta sitios básicos fuertes y una combinación de sitios básicos débiles-moderados, mientras que con cobalto o níquel se evidencia la formación de sitios básicos débiles, moderados y fuertes.

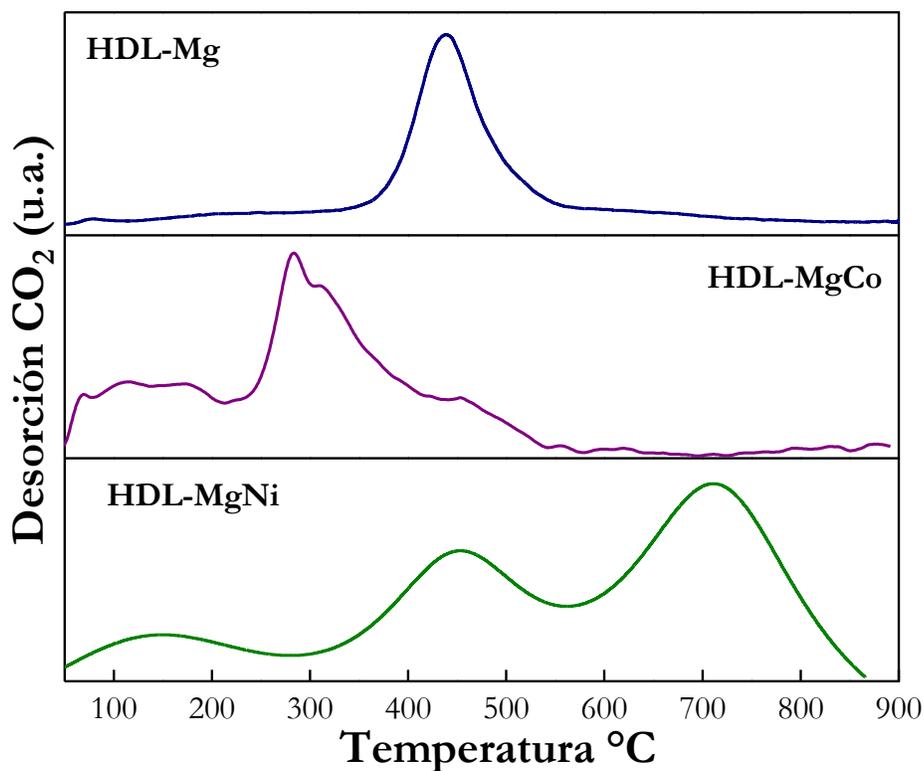


Figura 55. Perfil de TPD- CO_2 para las hidrotalcitas sintetizadas

De esta manera, en los sólidos HDL-Mg y HDL-MgNi predominan los sitios básicos fuertes y en HDL-MgCo predominan los sitios básicos moderados, esto se asocia con la intensidad de cada señal. Sin embargo, como se observó en los análisis termogravimétricos los

materiales tipo hidrotalcita, se descomponen con un aumento en la temperatura, por lo que, en este análisis, nos centramos en el rango de temperatura entre 100 y 150 °C, siendo la temperatura máxima a utilizar en los estudios de actividad catalítica.

La presencia de sitios básicos débiles en HDL-MgCo y HDL-MgNi a temperaturas menores a 150 °C, se relaciona con el incremento de los aniones carbonato en el espacio interlaminar. Según la literatura este pico de desorción a bajas temperaturas se asocia con especies bicarbonato que se forman en los grupos hidroxilos superficiales y que se relaciona con sitios básicos de carácter Brønsted [162, 164]. Esto podría indicar que las propiedades básicas de estos materiales se deben a la presencia de especies hidroxilo y bicarbonato que se encuentran en la superficie de la hidrotalcita.

Estos resultados confirman los valores obtenidos de la titulación volumétrica con ácido benzoico, en los cuales, se observa una mayor basicidad para los sólidos con doble catión divalente, siendo mayor para HDL-MgNi. Sin embargo, el valor obtenido para este material (0,321 mmol/g), se puede asociar con la presencia de sitios básicos fuertes, ya que se ha reportado que la fenolftaleína puede ser indicador de este tipo de basicidad [165], lo cual concuerda con el perfil de TPD-CO₂ para HDL-MgNi.

Además, también se realizó la titulación usando azul de bromotimol, como indicador de sitios básicos débiles, los resultados mostraron que existe una cantidad reducida de sitios básicos de fuerza débil; 0,151 mmol/g para HDL-MgNi y 0,106 mmol/g para HDL-MgCo. Estos resultados confirman la presencia de estas dos clases de basicidad en las hidrotalcitas con doble catión divalente, mientras que en HDL-Mg solo se evidencia la formación de sitios básicos fuertes.

3.4 Caracterización de las hidrotalcitas calcinadas

Cuando los materiales tipo hidrotalcita se someten a un tratamiento térmico su descomposición permite la formación de óxidos mixtos o mezcla de óxidos mixtos, que por lo general presentan mayor área superficial, por lo que las propiedades básicas de estos materiales pueden verse modificadas.

En este trabajo los HDL-Mg, HDL-MgNi y HDL-MgCo fueron calcinados a 500 °C y los sólidos obtenidos se nombraron como MgAlO, MgNiO y MgCoO. A continuación, se describe la caracterización de estos materiales estudiando sus propiedades estructurales, texturales y básicas.

3.4.1 Difracción de rayos X

Los patrones de difracción de rayos X de las hidrotalcitas calcinadas se muestran en la Figura 56. Durante el proceso de calcinación a 500 °C estos materiales se descomponen formando fases cristalinas de óxidos mixtos con reflexiones características a la fase cristalina periclasa (MgO) (JCPDS 00-045-0946) o mezcla de óxidos mixtos que se indican en el difractograma [142]. Se puede observar que en MgNiO y MgCoO ocurrió una descomposición total de la fase hidrotalcita.

El cambio estructural que presentan estos materiales durante la calcinación, ocurre debido al colapso de la estructura laminar, que es causado por los procesos de deshidroxilación y descarboxilación [166]. Por otra parte, se puede observar que MgAlO presenta una descomposición parcial de la estructura tipo hidrotalcita, indicando que se requiere de mayores temperaturas para lograr la formación total de los óxidos mixtos correspondientes, por lo que, se observa reflexiones a ángulos bajos 2θ característicos de los hidróxidos dobles laminares.

En MgNiO se aprecian reflexiones características a las fases cristalinas NiO (JCPDS 01-089-3080) en los ángulos $2\theta = 35, 43, 50$ y 73 y MgNiO₂ (JCPDS 024-0712) en los ángulos $2\theta = 43, 50$ y 73 y no se evidencia la formación de otras especies. En el sólido MgCoO se evidenciaron las siguientes fases cristalinas Co₃O₄ (JCPDS 03-065-3103) en los ángulos $2\theta = 19, 36, 43, 52, 70$ y 77 , CoAlO (JCPDS 051-0041) y MgAlO (JCPDS 01-084-0377) y no se evidencia la formación del óxido mixto de doble catión divalente. Lo que podría indicar la formación de otras especies durante el proceso de síntesis. La formación de estas especies puede

asociarse con el corrimiento a menores ángulos 2θ para la fase cristalina periclasa de este material con respecto a MgNiO. La identificación de estas fases se realizó usando la base de datos PDF en el programa X'pert (PDF= Powder Diffraction File).

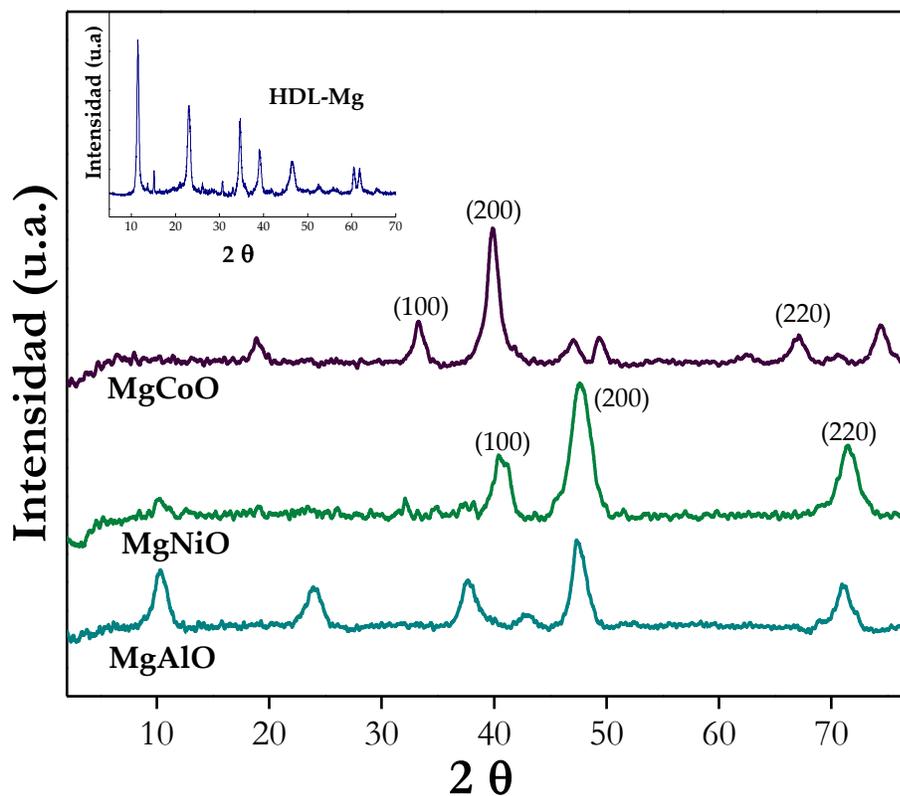


Figura 56. Patrones de difracción de rayos X para los HDLs calcinados

3.4.2 Isotermas de adsorción-desorción de N_2

Una modificación importante ocurre en los HDLs durante el proceso de calcinación a 500 °C como se observó en los análisis de DRX. La pérdida de los aniones carbonato y grupos hidroxilo, da paso a la formación de óxidos mixtos, que presentan áreas superficiales mayores respecto a las hidrotalcitas sin calcinar, como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades texturales de los óxidos mixtos derivados de las hidrotalcitas

Catalizador	S_{BET} ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)	Volumen de poro ($\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)	Tamaño de poro (nm)
MgAlO	197	0,42	7
MgNiO	147	0,54	16
MgCoO	108	0,22	11

En este caso, los sólidos que presentan doble catión divalente en la capa de la brucita presentan menor área superficial, lo que sugiere una mayor estabilidad para MgAlO.

En otras investigaciones se ha evidenciado que los materiales que presentan mayor contenido de magnesio, exhiben áreas superficiales elevadas con los procesos de calcinación, en comparación con los materiales que presentan otro catión divalente o trivalente en la estructura laminar [32]. Sin embargo, el valor del área superficial de este material puede estar relacionado con la descomposición parcial de la hidrotalcita como se observó en el análisis de DRX. Por otra parte, también se observa un aumento significativo en el volumen y tamaño de poro.

El cambio en el área superficial y en las propiedades porosas después de la calcinación, se pueden explicar en base a las isotermas de adsorción-desorción de N_2 . En la Figura 57, se puede observar que las isotermas son de tipo IV características de materiales mesoporosos con bucle de histéresis H1, según la clasificación de la IUPAC [167, 168]. Este tipo de histéresis es característico de sólidos que presentan poros cilíndricos de tamaño y forma uniforme, además, se asocia con los valores de distribución de tamaño de poro amplio, que está en el rango de 10 a 80 nm y que en estos materiales se presentan valores entre los 10 y 20 nm (Tabla 4).

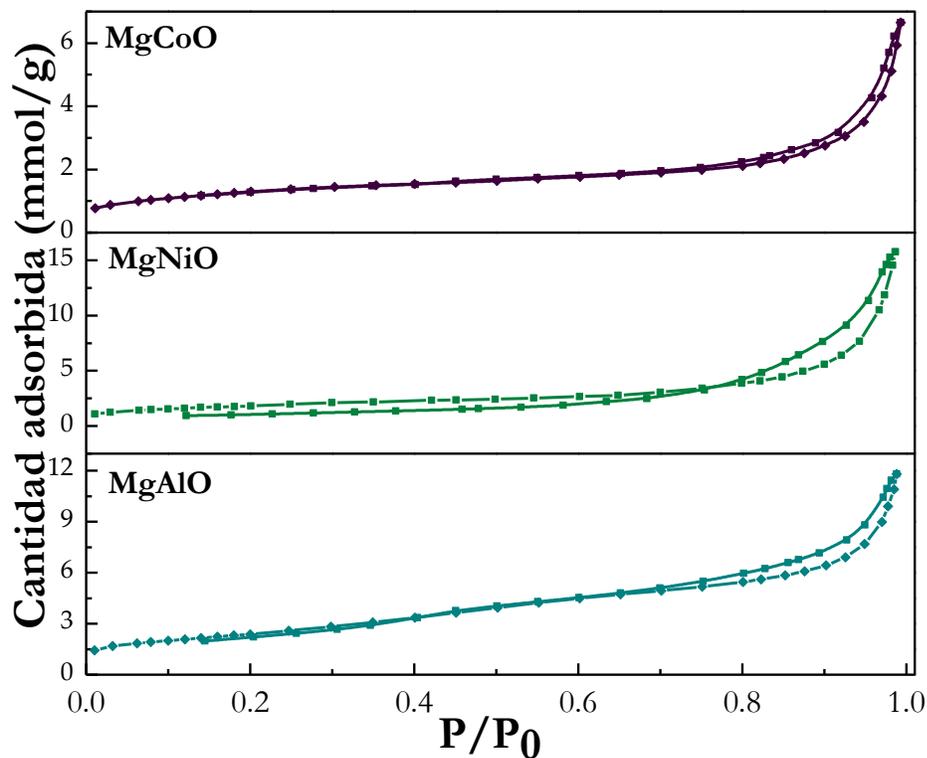


Figura 57. Isothermas de adsorción-desorción de N_2 para los óxidos mixtos

3.4.3 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros infrarrojos para los óxidos mixtos se muestran en la Figura 58, se puede observar una banda ancha a 3450 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento O-H, debido a la presencia de grupos hidroxilo sobre la superficie de los óxidos. La intensidad de esta señal es mayor en MgAlO debido a la pérdida parcial de la estructura laminar.

La banda alrededor de los 1365 cm^{-1} , que se observa en los tres óxidos mixtos, puede atribuirse a especies carbonato que permanecieron ocluidos en el sólido después del colapso de la estructura [169], y se observa una mayor intensidad para MgAlO, lo que podría confirmar el colapso parcial de la estructura laminar en este material. En la región alrededor de los 1000 cm^{-1} se observa una banda que puede asignarse a las vibraciones Me-O (Me=Ni, Co, Mg), esta banda solo se observa en los óxidos mixtos con doble catión divalente, indicando la oxidación total en estos materiales [162].

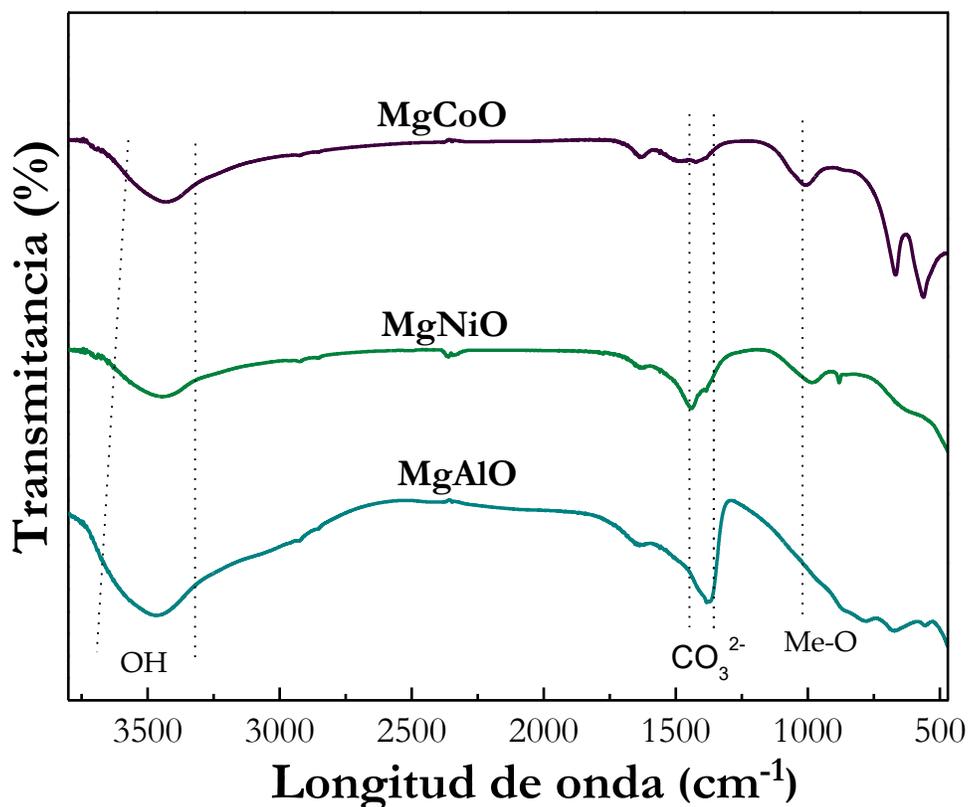


Figura 58. Espectros infrarrojos para los óxidos mixtos.

3.4.4 Análisis de temperatura programada de desorción CO₂

Los perfiles de TPD-CO₂ para los óxidos mixtos muestran la formación de sitios básicos con resistencia media y fuerte. En la Figura 59, se puede observar que en MgAlO predominan los sitios básicos fuertes, tal como se evidenció en la hidrotalcita sin calcinar HDL-Mg, esto confirma los resultados de DRX en donde se observó una descomposición parcial para este material, sin embargo, se puede apreciar la formación de sitios básicos débiles y moderados, en un rango de temperatura de 150 a 300 °C, que se asocia con los grupos hidroxilo superficiales de una parte de la estructura laminar.

Para los óxidos mixtos MgNiO y MgCoO se evidencian los sitios básicos fuertes a temperaturas entre los 400 y 700 °C, esta banda ancha hace referencia a los sitios básicos superficiales que absorben CO₂ a altas temperaturas y se asocian con los aniones de bajo número de coordinación, presentes en los bordes y esquinas de la estructura mixta de los óxidos metálicos [167, 170].

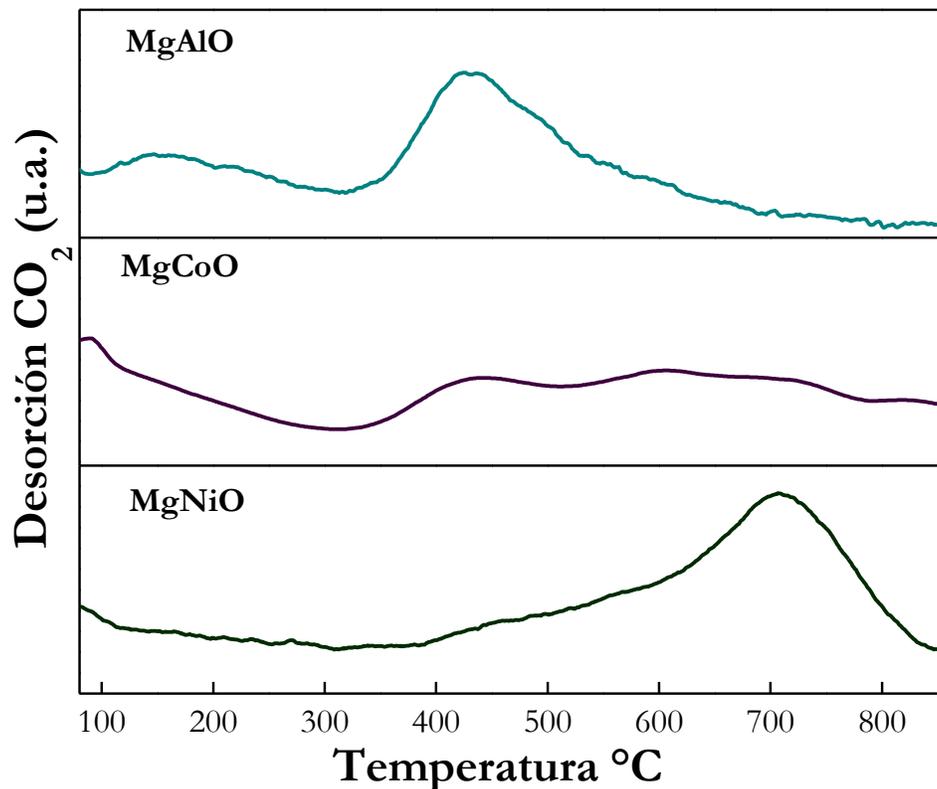


Figura 59. Perfiles de TPD-CO₂ para los óxidos mixtos derivados de las hidrotalcitas.

Al comparar los TPD-CO₂ de HDL-MgNi y MgNiO (Figura 60) podemos observar que el proceso de calcinación cambia las propiedades básicas de las hidrotalcitas y se evidencia solo la presencia de sitios básicos fuertes en la hidrotalcita calcinada, eliminando los sitios básicos débiles y moderados, que posiblemente se presentan en la hidrotalcita sin calcinar. Los picos a bajas temperaturas se atribuyen a sitios básicos de tipo Brønsted que se relacionan con grupos OH⁻ y HCO₃⁻ superficiales y los picos a altas temperaturas se pueden atribuir a sitios básicos tipo Lewis debido a la baja coordinación de los átomos de oxígeno [163]. El mismo comportamiento se observa para HDL-MgCo en donde con el proceso de calcinación elimina los sitios básicos débiles y moderados y solo se observan sitios básicos fuertes (Figura 60).

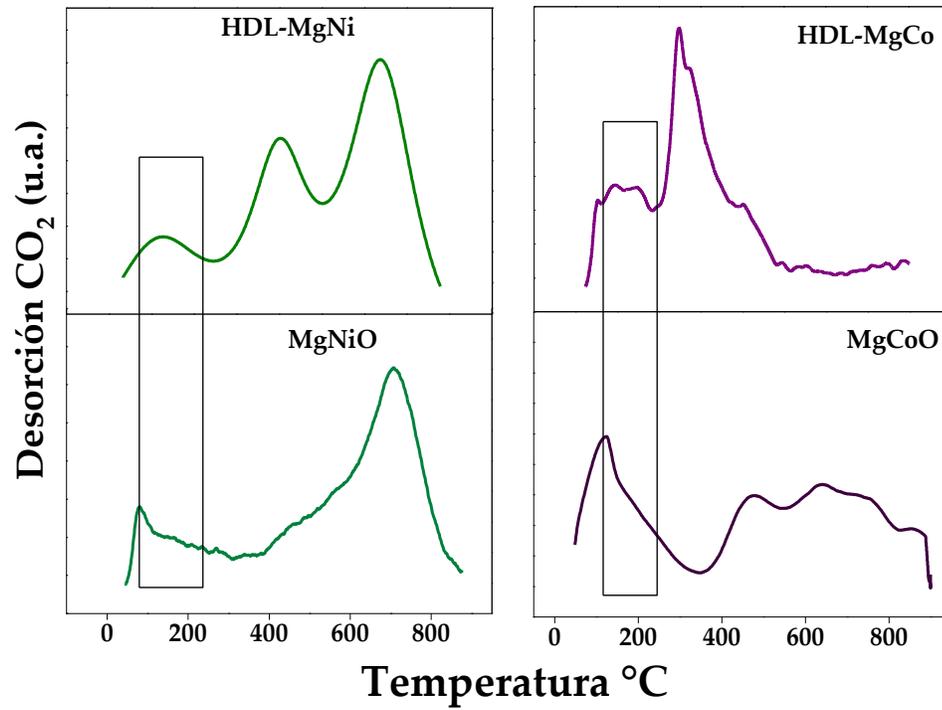


Figura 60. Comparación de los perfiles de TPD-CO₂ para HDL-MgNi y HDL-MgCo calcinado y sin calcinar.

3.5 Caracterización de hidrotalcitas magnéticas

La incorporación de partículas magnéticas en las hidrotalcitas se realizó usando nanopartículas de magnetita Fe_3O_4 . En este apartado se muestran los resultados y análisis de caracterización para los materiales magnéticos tipo hidrotalcita. Cabe aclarar que no se realizó un análisis para determinar la fuerza magnética de estos materiales, sin embargo, se comprobó el carácter magnético usando un campo magnético externo (imán de neodimio) como se demuestra en la Figura 61.



Figura 61. Carácter magnético de las hidrotalcitas magnéticas

3.5.1 Difracción de rayos X

En la Figura 62, se muestran los patrones de difracción de rayos X para las hidrotalcitas magnéticas. En cada figura se muestra el patrón de difracción para Fe_3O_4 y se compara con la hidrotalcita magnética, además se ha insertado el patrón de difracción para cada hidrotalcita no magnética. El patrón de difracción para Fe_3O_4 (a), muestra reflexiones características de nanopartículas magnéticas que corresponden a la fase magnetita, las señales en los ángulos $2\theta = 31, 35, 43, 54, 57$ y 63° que se atribuyen a los planos cristalinos (220) (311) (400) (422) (511) y (440) respectivamente [171].

Para $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ A-b), se observan reflexiones características de los planos cristalinos de la fase magnetita y de la fase tipo hidrotalcita, aunque también se observa una superposición en las reflexiones características de estas fases. De esta manera, se observan picos característicos en los planos (220) (311) (400) (422) y (440) que corresponden a la fase magnetita,

y se observan los planos de reflexión a ángulos bajos (003) (006) (009) y a ángulos altos en el plano (110), que se atribuyen a la fase hidrotalcita. Sin embargo, se observa una leve pérdida en la intensidad de las señales con respecto al patrón de magnetita y de HDL-Mg, lo cual puede estar relacionado con la orientación de las láminas sobre las nanopartículas.

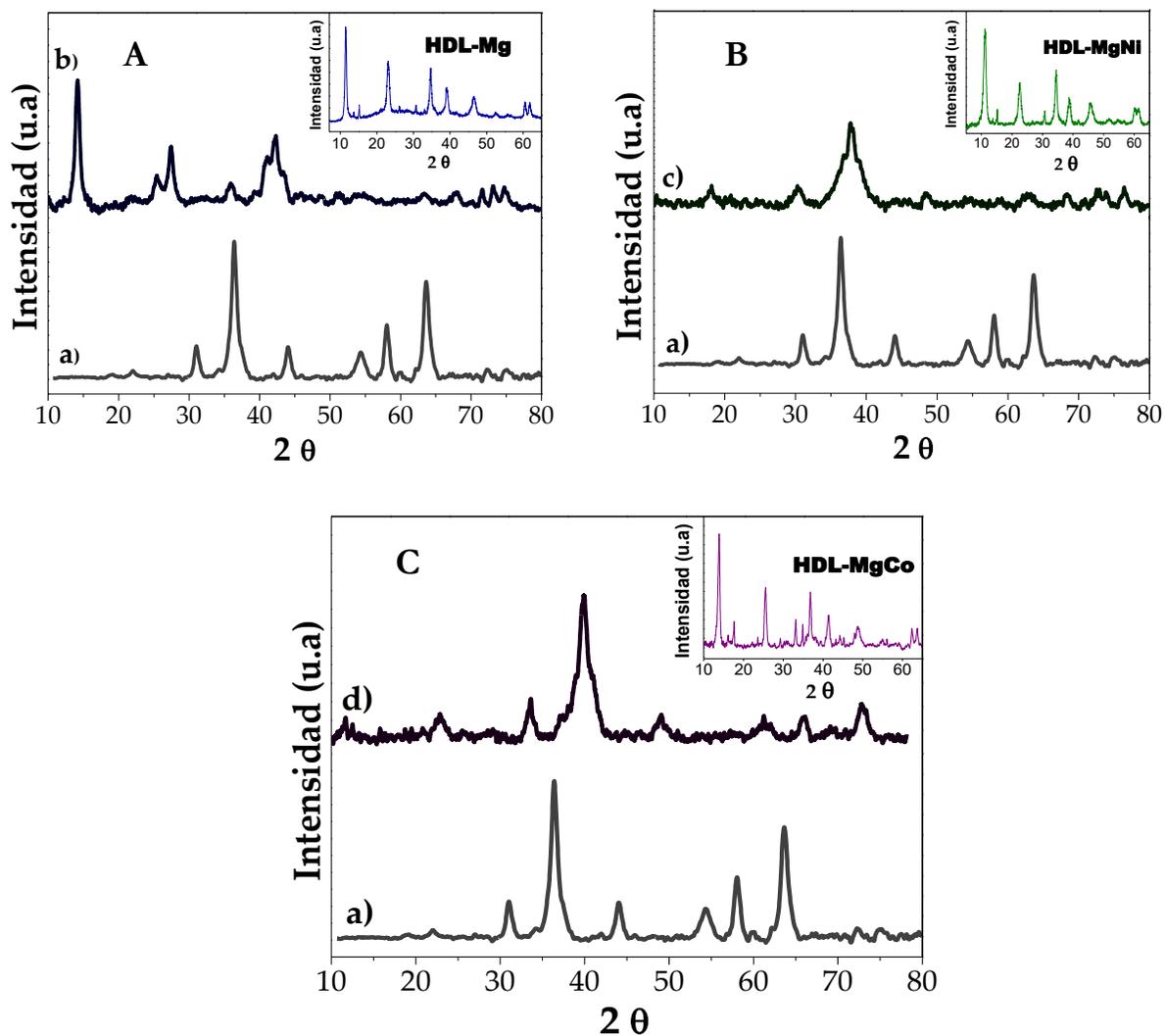


Figura 62. Patrones de difracción de rayos X para las hidrotalcitas magnéticas: **A-** a) Fe_3O_4 , b) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, **B-** a) Fe_3O_4 , c) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$, **C-** a) Fe_3O_4 , d) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$.

El patrón de difracción para $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ (A-c), muestra señales características a la fase magnetita y a la fase hidrotalcita, sin embargo, se observa que las reflexiones a ángulos bajos se reducen en comparación con el patrón de difracción de HDL-MgNi, este comportamiento

también se observa en $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$, aunque se muestran los planos de las fases características, la intensidad de las señales es menor.

El cambio en las intensidades de la fase hidrotalcita, cuando es combinada con las nanopartículas magnéticas, es evidencia de un ensamblaje con buena orientación de las láminas y se considera consistente con los ejes que son paralelos a la superficie de Fe_3O_4 , este resultado también fue observado en el sólido $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MgAl-LDH@Au}$ [172]. Sin embargo, se observa una mejor cristalinidad para $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$. Esta apreciación se relaciona con lo reportado por Chen y colaboradores, ellos sintetizaron compuestos de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@HDL}$ con diferentes morfologías, ajustando la relación metanol-agua, que se utiliza para la dispersión de las nanopartículas en el inicio del proceso de síntesis, encontrando que la relación 1:1 metanol-agua permite la obtención de una morfología con orientación mixta de las capas laminares, y que cuando se realiza la dispersión sin metanol, se obtiene una morfología orientada verticalmente [173, 174].

En este trabajo la síntesis de las hidrotalcitas magnéticas se realizó usando una relación metanol-agua 1:1, por lo que en estos materiales las capas laminares pueden presentar una orientación mixta, que se favorece mejor en $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, debido a que se evidencia una mejor cristalinidad en este material. Aunque se ha mencionado que el cambio de las intensidades de la fase hidrotalcita al ser combinada con las nanopartículas magnéticas, es evidencia de un buen ensamblaje de las capas laminares sobre Fe_3O_4 , también puede estar relacionado con el incremento de los aniones interlaminares que se presenta con la incorporación de otro catión divalente en la capa laminar, y que al ser mayor en HDL-MgNi y HDL-MgCo presentan menor cristalinidad al ser combinados con Fe_3O_4 .

3.5.2 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

Los espectros infrarrojos de las hidrotalcitas magnéticas, se muestran en la Figura 63. Se observan bandas características de materiales tipo hidrotalcita y de las nanopartículas magnéticas. La muestra correspondiente a la magnetita (a) presenta una banda de absorción a 588 cm^{-1} , que se atribuye a vibraciones de latencia del enlace Fe-O de Fe_3O_4 [173, 175]. Las bandas a 795 y 895 cm^{-1} , se asignan a vibraciones del enlace Fe-OH que se relacionan con la fase $\alpha\text{-FeOOH}$, que es característica de la mezcla de óxidos de hierro [176]. Estas bandas presentan menor intensidad

en los materiales tipo hidrotalcita, indicando que las nanopartículas se encuentran altamente dispersas en la estructura.

La banda a 3488 cm^{-1} , se atribuye al modo de estiramiento de los grupos $-\text{OH}$ de la superficie laminar o de las moléculas de agua del espacio interlaminar. Las moléculas de agua también se pueden confirmar con la banda a los 1646 cm^{-1} , que se asigna al modo vibracional de deformación H-O-H , la banda a los 1395 cm^{-1} se asigna al estiramiento asimétrico del anión carbonato [171, 173]. Estas bandas se observan en los tres materiales magnéticos. Sin embargo, los espectros infrarrojos para $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ (c) y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$ (d) muestran una banda adicional aproximadamente a los 1000 cm^{-1} , la cual podría asignarse a vibraciones del enlace Me-O . La presencia de estas bandas confirma la formación de la estructura laminar tipo hidrotalcita, indicando que no hay pérdida de su estructura con la presencia de las nanopartículas magnéticas.

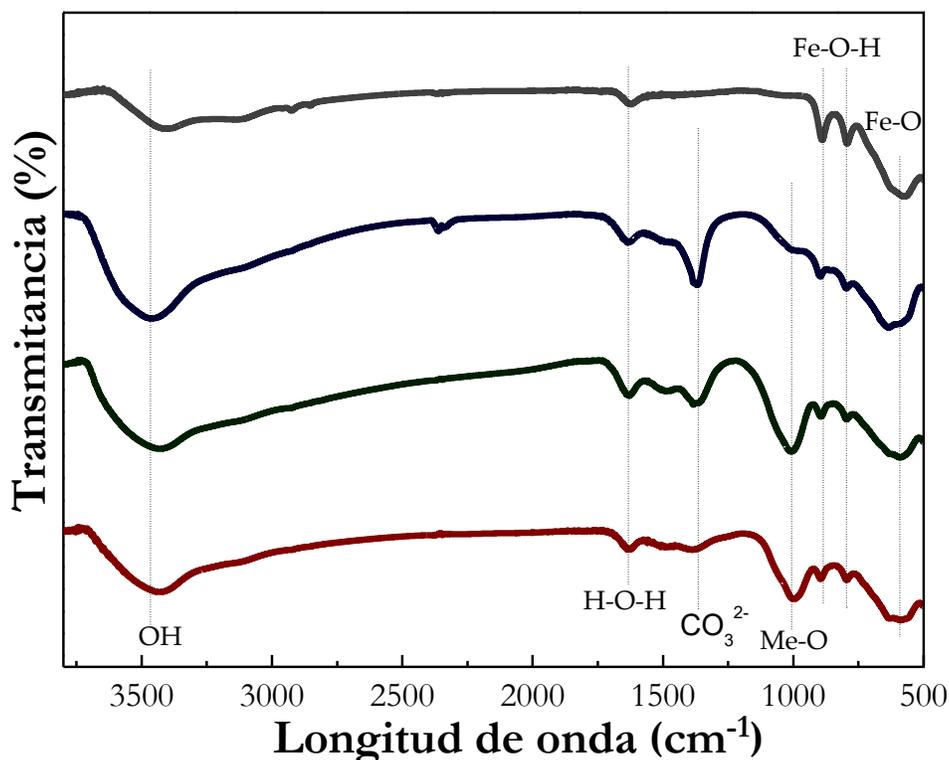


Figura 63. Espectro infrarrojo para las hidrotalcitas magnéticas: a) Fe_3O_4 , b) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, c) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ y d) $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$.

3.5.3 Isotermas de adsorción - desorción de N₂

Las isotermas de adsorción-desorción de las hidrotalcitas magnéticas, se muestran en la Figura 64. Los materiales muestran isotermas tipo IV según la clasificación de la IUPAC, que es característica de materiales mesoporosos [177]. La combinación de las nanopartículas magnéticas con las hidrotalcitas, mejora las propiedades texturales.

Por lo que, el cambio de histéresis en estos materiales se relaciona con el aumento del volumen de poro como se observa en la Tabla 4, teniendo en cuenta que los HDLs no magnéticos presentaron valores entre 0,11 y 0,21 cm³·g⁻¹. Este resultado podría estar relacionado con la distribución de las nanopartículas magnéticas en la estructura laminar, así como de la orientación de las láminas, según los análisis de DRX.

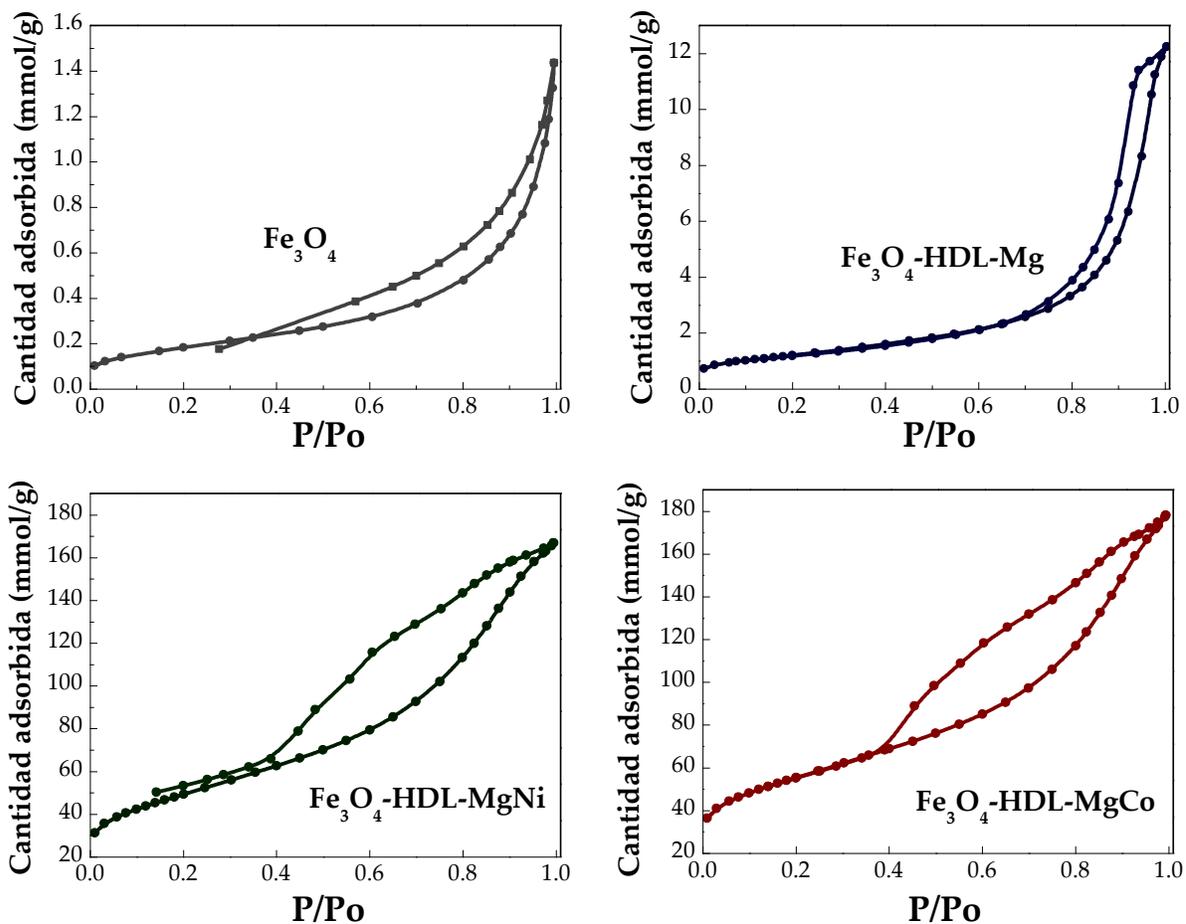


Figura 64. Isotermas de adsorción-desorción de N₂ para las hidrotalcitas magnéticas.

En la Tabla 5 se puede observar que el área superficial de los materiales magnéticos presenta un aumento significativo cuando la hidrotalcita es combinada con Fe₃O₄, esto teniendo en cuenta que el área superficial los HDLs no magnéticos, se encuentra entre los 17 y 42 m²·g⁻¹. Además, se puede observar que los materiales con doble catión divalente muestran mayor área superficial, presentando el mismo comportamiento que para los no magnéticos, lo que puede estar relacionado con el aumento de los aniones carbonato en el espacio interlaminar.

Tabla 5. Propiedades texturales de las hidrotalcitas magnéticas.

Catalizador	S_{BET} (m² g⁻¹)	Volumen de poro (cm³ g⁻¹)	Tamaño de poro (nm)
Fe ₃ O ₄	17	0,04	3
Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg	96	0,41	14
Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi	160	0,25	8
Fe ₃ O ₄ -HDL-MgCo	145	0,23	7

3.5.4 Análisis de temperatura programada de desorción CO₂

Los perfiles de desorción de CO₂, para las hidrotalcitas magnéticas, se presentan en la Figura 65. Se puede observar que la combinación de las nanopartículas magnéticas con las hidrotalcitas no afecta sus propiedades básicas y se aprecian picos de desorción correspondientes a sitios básicos débiles (170 °C), moderados (200 y 400 °C) y fuertes (> 400 °C). Estos perfiles de desorción de CO₂, son muy similares a los obtenidos para los materiales no magnéticos. Sin embargo, a temperaturas sobre los 600 °C, se aprecia una banda de desorción que puede asociarse con la descomposición de Fe₃O₄, debido a que se ha reportado que el proceso de descomposición de este material ocurre a temperaturas superiores a 500 °C [178].

De esta manera y como se mencionó en el análisis de TPD-CO₂ para los HDLs no magnéticos, nos centramos en el rango de temperaturas bajas (menores a 150 °C), debido a la descomposición que presentan la hidrotalcitas. Por lo tanto, se puede observar que los tres materiales presentan sitios básicos débiles, aunque para Fe₃O₄-HDL-Mg se puede apreciar una combinación de sitios básicos débiles -moderados por encima de los 200 °C

Estos resultados sugieren que la combinación de las nanopartículas magnéticas con las hidrotalcitas resulto en un proceso físico y por lo tanto su única función es actuar como un agente de separación al aplicar un campo magnético externo.

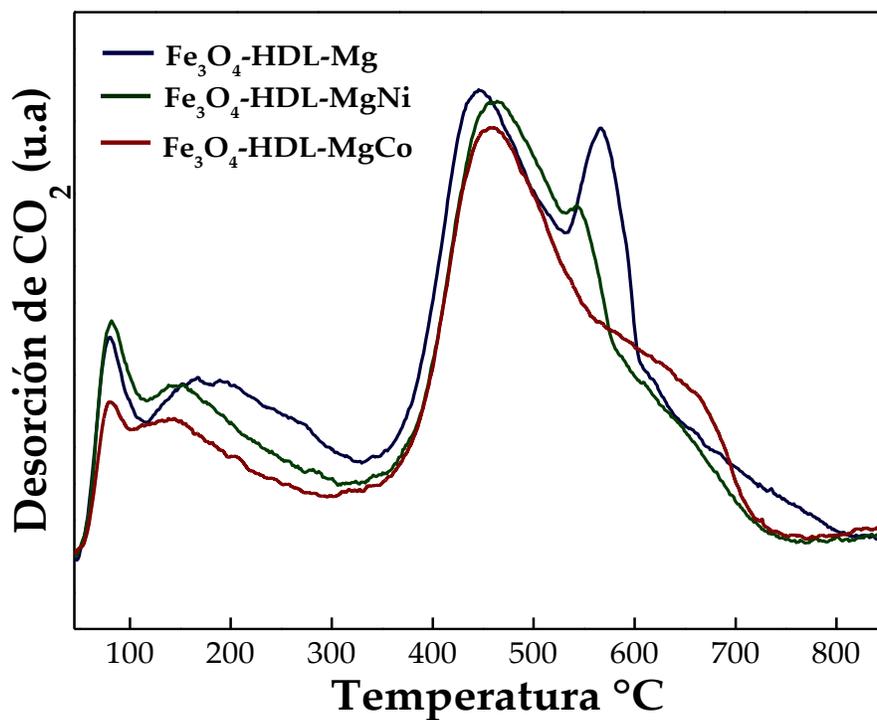


Figura 65. Perfiles de TPD-CO₂ de las hidrotalcitas magnéticas

Evaluación Catalítica

4*H*-PIRANO

Generalidades

En este capítulo se detallan los resultados de la síntesis de 4*H*-piranos usando los catalizadores básicos sintetizados. La síntesis de estos materiales y su caracterización fueron previamente descritos. Todos los materiales presentan propiedades básicas similares, por lo que su actividad catalítica puede estar relacionada con su estructura. Inicialmente se presentan los resultados de la evaluación catalítica de los sólidos HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM-41, luego se muestran los resultados de la optimización de la reacción con el catalizador más activo. Las variables que se estudiaron para la optimización de la reacción fueron: temperatura, solvente, masa de catalizador y tiempo. Además, se estudió la reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción. Con las condiciones óptimas se sintetizaron nueve derivados de 4*H*-piranos con buenos a excelentes rendimientos.

Anteriormente se mencionó que los catalizadores heterogéneos básicos se pueden clasificar como materiales con sitios básicos intrínsecos y como materiales que presentan especies básicas incorporadas. De esta manera HPNb y HDL-Mg son materiales con propiedades básicas intrínsecas y Ca-MCM-41 posee propiedades básicas incorporadas. Estos materiales se estudiaron con el fin de determinar si la forma en que se obtienen los sitios básicos activos en un material presenta un efecto en la síntesis multicomponente.

3.6 Síntesis de 4*H*-pirano con los sólidos básicos

Inicialmente se evaluó el desempeño de los catalizadores HPNb, HDL-Mg y Ca-MCM, tomando como reacción test la mezcla entre 1 mmol de benzaldehído (1), 1 mmol de malononitrilo (2) y 1 mmol de acetoacetato de etilo (3) a 25 °C, usando 30 mg de catalizador en 5 mL de etanol absoluto (Figura 66).

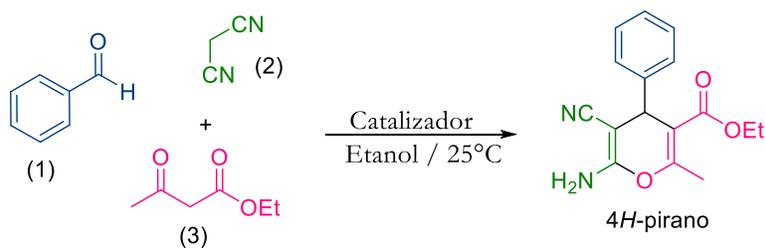


Figura 66. Reacción test para la síntesis de 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metil-4*H*-piran-3-carboxilato de etilo

En la Tabla 6 se muestran los resultados de la evaluación catalítica de los sólidos básicos sintetizados. Se puede observar que la reacción sin catalizador conduce hacia el producto de la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malononitrilo (Figura 67) con buenos rendimientos (Entrada 1), descrito como intermediario de Knoevenagel. Este producto fue previamente sintetizado y analizado por RMN ^1H y ^{13}C (III-Experimental, 2-Actividad catalítica: 4*H*-pirano). De esta manera la reacción se estudió inicialmente con CaCO_3 y se evidenció la formación del intermediario y del 4*H*-pirano, indicando que para la formación de este producto es necesaria la presencia de un catalizador.

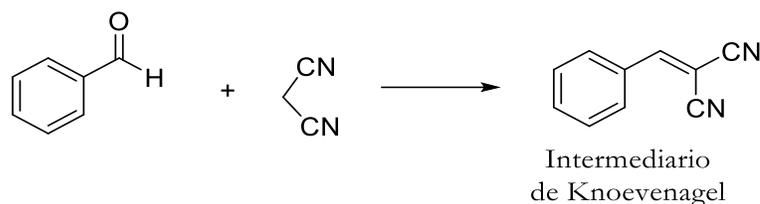


Figura 67. Esquema de la síntesis del intermediario de la condensación de Knoevenagel

Cuando la reacción se estudió con los sólidos básicos sintetizados también se evidenció la formación de estos dos productos (Tabla 6). De esta manera los resultados con Ca-MCM-41 mostraron buenos rendimientos usando etanol como solvente en 16 horas de reacción (Entrada 2). Este resultado puede relacionarse con una buena dispersión del CaCO_3 en la estructura del MCM-41. Cuando la reacción se estudió con HPNb no fue posible aislar el producto, debido a que el catalizador se solubilizó en el medio de reacción, generando un proceso homogéneo, en el caso de HDL-Mg la formación del 4*H*-pirano se alcanza con bajos rendimientos (Entrada 4) y en 12 horas no se observa un cambio aparente de la reacción, seguido por CCD.

La síntesis de 4*H*-pirano se estudió en ausencia de solvente con los tres materiales, como estrategia de un protocolo encaminado bajo los principios de la Química Verde. Los resultados en ausencia de solvente, mostraron buenos rendimientos hacia el producto de interés con Ca-MCM-41 (Entrada 2) y con HDL-Mg (Entrada 4), y se observan tiempos de reacción más cortos, siendo más significativo con la hidrotalcita. Estos resultados podrían indicar que existe una mejor interacción entre los reactivos y el catalizador, bajo estas condiciones de reacción. Esta interacción puede ser menor con HPNb debido a que presenta sitios básicos moderados, en

comparación con los otros materiales que muestran sitios básicos fuertes y una combinación de sitios débiles-moderados, y que posiblemente son los que conducen la reacción, por esta razón se presentan bajos rendimientos hacia el 4*H*-pirano con HPNb (Entrada 3)

Tabla 6. Estudio de catalizadores básicos sintetizados en la reacción de 4*H*-piranos

Entrada	Catalizador	Solvente	Tiempo *(h)	Rendimiento intermediario **(%)	Rendimiento 4 <i>H</i> -pirano **(%)
1	Sin catalizador	Etanol	8	45	5
		Sin solvente	10	50	10
2	Ca-MCM-41	Etanol	16	18	72
		Sin solvente	12	25	43
3	HPNb	Etanol		***	***
		Sin solvente	10	13	25
4	HDL-Mg	Etanol	12	10	20
		Sin solvente	8	15	38

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de malononitrilo y 1 mmol de acetoacetato de etilo a 25°C.

* Tiempo en el que no se observa un cambio aparente de la reacción, seguido por CCD

**Rendimiento del producto aislado

*** Proceso homogéneo

Teniendo en cuenta que la síntesis de 4*H*-pirano se puede conducir en ausencia de solvente, y con el propósito de mejorar los rendimientos hacia este producto, la reacción se estudió a 80 °C bajo estas condiciones (se eligió esta temperatura como adecuada, visualizando los reportes previos encontrados en la literatura). Los resultados en la Tabla 7, muestran que el incremento de la temperatura favorece la formación de 4*H*-pirano, mostrando mejores rendimientos en 8 horas de reacción con respecto a los resultados a temperatura ambiente para el mismo tiempo de reacción. Sin embargo, en todos los casos se evidencia la formación del intermediario de Knoevenagel y se observan altos rendimientos con los sólidos Ca-MCM-41 y HPNb (Entrada 2 y 3), mientras que con HDL-Mg (Entrada 4) el rendimiento hacia este

intermediario fue menor. Estos resultados podrían indicar, que la reacción se conduce a través de este intermediario y que es más efectiva con HDL-Mg. Además, el incremento de la temperatura podría mejorar la disponibilidad de los sitios activos en la hidrotalcita, lo cual permite una mejor interacción con los reactivos [72, 179, 180]. Esta afirmación se relaciona con los análisis de DRX, en donde se encontró que los sitios básicos que posiblemente actúan en HDL-Mg se encuentran en la superficie laminar, mientras que en Ca-MCM-41 las especies activas del CaCO_3 se encuentran dentro de los canales de MCM-41 por lo que la interacción con los reactivos podría ser más débil bajo estas condiciones de reacción.

Tabla 7. Síntesis de 4*H*-piranos con los sólidos básicos a 80 °C

Entrada	Catalizador	Rendimiento intermediario (%)	Rendimiento 4<i>H</i>-pirano (%)
1	Sin catalizador	90	10
2	Ca-MCM-41	43	55
3	HPNb	38	32
4	HDL-Mg	17	46

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de malononitrilo y 1 mmol de acetoacetato de etilo, 8 horas.

Los estudios en ausencia de solvente a 80 °C, indican que la reacción puede ser modulada por sitios básicos débiles, moderados y fuertes, que se presentan en estos materiales según los análisis de TPD-CO₂. Por lo tanto, se podría afirmar que la presencia de sitios básicos moderados en HPNb y en Ca-MCM-41 conducen a la formación del intermediario de Knoevenagel y del 4*H*-pirano con altos rendimientos, mientras que en HDL-Mg la reacción puede ser conducida por la combinación de sitios básicos débiles y moderados que presenta este material y que favorecen la formación del 4*H*-pirano, obteniendo menores rendimientos hacia el intermediario de Knoevenagel.

De esta manera, estos resultados nos permiten deducir que, la síntesis de 4*H*-piranos se puede realizar con catalizadores que presenten sitios básicos intrínsecos o con especies básicas incorporadas. Sin embargo, la obtención de buenos rendimientos depende de las condiciones de reacción, así por ejemplo con Ca-MCM-41 se obtiene buenos rendimientos a 25 °C y en presencia de solvente en 16 horas de reacción, con HPNb y HDL-Mg los rendimientos mejoran

con el incremento de la temperatura, pero la reacción se lleva a cabo en ausencia de solvente en 8 horas de reacción. Además, la ausencia de solvente con Ca-MCM-41 y HPNb conlleva a la formación del intermediario de Knoevenagel con altos rendimientos, siendo más efectivo HDL-Mg en la segunda etapa de la reacción que conduce hacia el 4*H*-pirano. Por lo tanto, consideramos que HDL-Mg es el catalizador más activo, dado a que presenta las condiciones de reacción que se encaminan bajo los principios de la Química Verde, como evitar el uso de solventes o sustancias auxiliares y en tiempos cortos de reacción. Aunque Ca-MCM-41 presenta buenos rendimientos a 25 °C, se requieren de hasta 16 horas de reacción, además, la síntesis de este material requiere de procesos de calcinación a altas temperaturas, lo que conlleva a un proceso energético mayor.

3.7 Optimización de la síntesis de 4*H*-piranos con hidrotalcitas (HDLs)

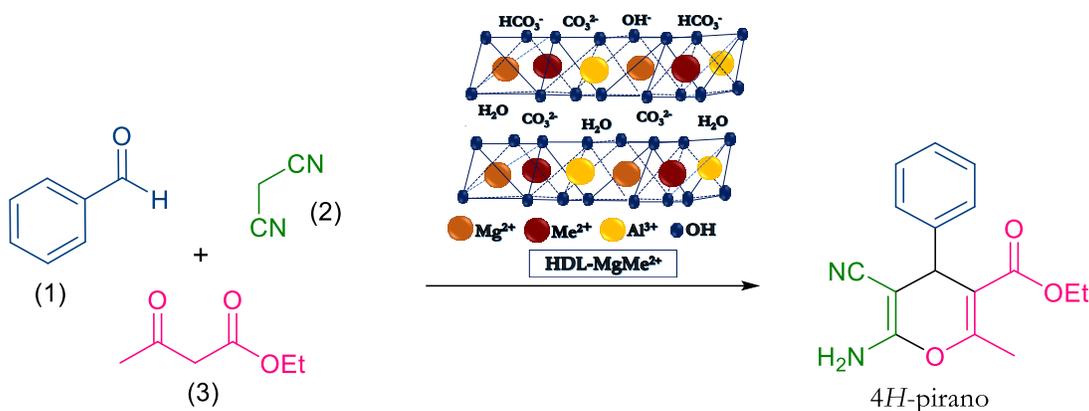


Figura 68. Síntesis de 4*H*-pirano con hidrotalcitas.

3.7.1 Efecto del solvente

Para optimizar las condiciones de reacción se usó una mezcla de 1 mmol de benzaldehído (1), 1 mmol de malononitrilo (2) y 1 mmol de acetoacetato de etilo (3) a 80 °C, como reacción test (Figura 68). El efecto del solvente se evaluó usando HDL-Mg. Los resultados presentados en la Tabla 8, muestran que la reacción transcurre de forma más lenta con el uso de solventes (Entrada 3 y 4), y se obtiene un mejor rendimiento en condiciones libres de solvente, confirmando los resultados obtenidos anteriormente, en donde se mencionó, que puede existir una mejor interacción de los reactivos con el catalizador, bajo estas condiciones. En todos los casos se observó el producto de la condensación de Knoevenagel, que se forma entre benzaldehído y malononitrilo, lo cual indica que la reacción se conduce a través de este intermediario.

Aunque la síntesis de 4*H*-piranos se ha informado con el uso de solventes [181], las reacciones libres de solvente se han estudiado recientemente, debido a que presentan ventajas, como la reducción o eliminación de residuos generados por el solvente, presentan un bajo costo, permiten procesos simples, y en la mayoría de los casos mejoran la selectividad de los procesos, lo cual las convierte en una estrategia en el campo de la Química Verde.

Tabla 8. Efecto de solvente en la síntesis de 4*H*-piranos

Entrada	Solvente	Rendimiento 4 <i>H</i> -pirano (%)	Tiempo *(h)
1	Agua	28	12
2	Etanol	30	10
3	Acetato de etilo	23	18
4	Acetonitrilo	25	16
5	Libre de solvente	46	8

Condiciones de reacción: Benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), HDL-Mg (30 mg), solvente: 5 mL, 80 °C.

*Tiempo en el que no se observa un cambio aparente de la reacción, seguido por CCD

3.7.2 Efecto del metal

Para evaluar el efecto del metal sobre la reacción, se probaron las hidrotalcitas con doble catión divalente HDL-MgNi y HDL-MgCo. Inicialmente, se estudió la reacción a 25 °C y 80 °C, en condiciones libres de solvente durante 8 horas. En la Tabla 9, se puede observar que la reacción presenta mejores rendimientos con HDL-MgNi a 80 °C. Siguiendo la tendencia de que un incremento en la temperatura mejora el rendimiento hacia el producto (Entrada 2).

Este resultado puede estar relacionado con las propiedades texturales, básicas y estructurales que presenta HDL-MgNi. Como se mencionó en los resultados de la caracterización de los catalizadores, la sustitución isomórfica de otro catión divalente en la capa de la brucita, modifica las propiedades de las hidrotalcitas. De esta manera, la presencia de especies Ni²⁺ le confiere una mayor área superficial, mayor basicidad y mejor estabilidad térmica, lo cual se relaciona, principalmente, con el incremento de los aniones carbonato interlaminares, que dan paso a la formación de las especies OH⁻ y HCO₃⁻ que se encuentran en la superficie y que proporcionan los sitios básicos, y que posiblemente conducen a la formación del 4*H*-pirano.

Para determinar si el rendimiento de la reacción con HDL-MgNi es causado por la presencia de otro catión divalente en la estructura de la brucita, o por el contrario es efecto del níquel, se estudió el material HDL-Ni bajo las mismas condiciones de reacción (Entrada 4) (en este material, se sustituye totalmente Mg²⁺ por Ni²⁺, la síntesis y caracterización de este material se detalla en el Apéndice A) Los resultados muestran que con este catalizador se obtiene un mayor rendimiento hacia el intermediario de la reacción, indicando que la formación de la

hidrotalcita con doble catión divalente, puede resultar en un catalizador altamente prometedor para la síntesis multicomponente de 4*H*-piranos. Por lo tanto, HDL-MgNi resulta ser más activo que HDL-Mg, por lo que se elige para optimizar los parámetros de la reacción.

Tabla 9. Efecto del metal en la síntesis de 4*H*-pirano

Entrada	Catalizador	Rendimiento * (%)			
		25 C°		80 °C	
		Intermediario	4 <i>H</i> -pirano	Intermediario	4 <i>H</i> -pirano
1	HDL-Mg	10	35	17	46
2	HDL-MgNi	28	39	14	58
3	HDL-MgCo	25	28	18	38
4	HDL-Ni	15	22	55	25

Condiciones de reacción: Benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 30 mg de catalizador, sin solvente, 8 horas.

* Rendimiento aislado

3.7.3 Efecto de la masa del catalizador

Como la reacción presentó los mejores resultados con HDL-MgNi, decidimos optimizar las condiciones de reacción con este catalizador, en ausencia de solvente, a 80 °C. Cabe mencionar que los parámetros de optimización fueron analizados por HPLC, usando como fase móvil acetonitrilo:agua 45:55 y una columna C-18.

El primer parámetro a evaluar fue la masa de catalizador. Los resultados a 8 horas de reacción, se muestran en la Figura 69 e indican que, con una cantidad inferior a 45 mg de catalizador, la reacción presenta un rendimiento menor al 60 % hacia al 4*H*-pirano, favoreciendo la formación del intermediario y de otros subproductos, los cuales no fueron identificados. Cuando la reacción se realiza con una mayor cantidad de catalizador, se alcanzan rendimientos superiores al 90 %.

Estos resultados indican que la reacción se lleva a cabo a través del producto de condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malononitrilo. Por lo tanto, se requieren mayores cantidades de catalizador para convertir este intermediario en el compuesto 4*H*-pirano. Además, estos resultados podrían estar relacionados principalmente con los sitios básicos que

presenta HDL-MgNi, indicando que en esta etapa de la reacción se requiere de sitios básicos débiles, aunque también puede ser efecto de la combinación de sitios básicos débiles y fuertes, teniendo en cuenta que los resultados de las titulaciones volumétricas mostraron estas dos clases de basicidad en este material (fenolftaleína, indicador de sitios fuertes y azul de bromotimol, indicador de sitios débiles) [165].

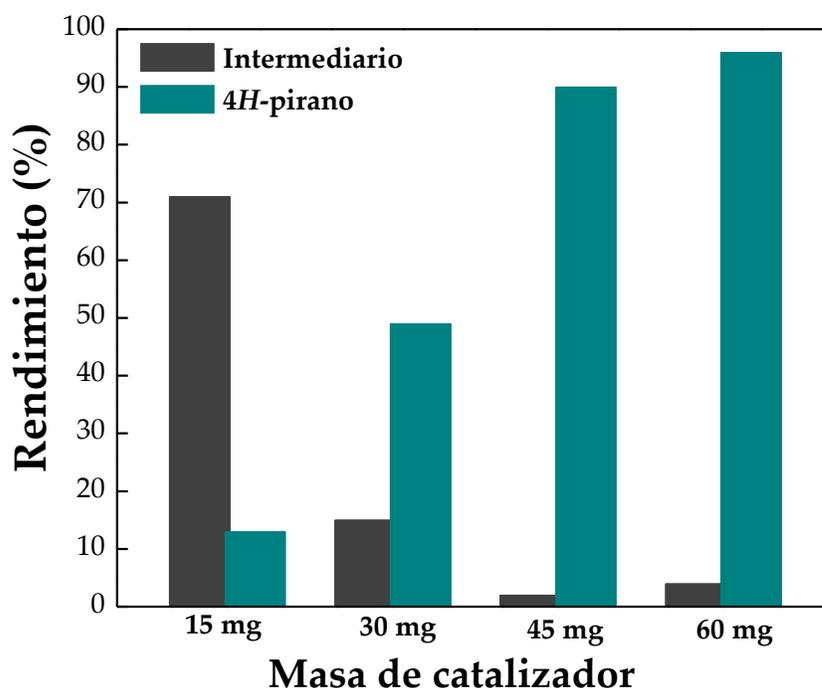


Figura 69. Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de 4H-piranos. Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), sin solvente, 8 h, 80 °C.

El posible mecanismo para la formación del 4H-pirano (Capítulo II, Sección 3 - 4H-piranos), muestra que después de la condensación de Knoevenagel ocurre una adición de Michael, seguida de una apertura del anillo intramolecular, que da paso a la formación del 4H-pirano. Se podría afirmar que es en la etapa de adición de Michael en donde el catalizador presenta su mayor actividad. Además, la reacción en ausencia de catalizador conduce solo a la formación del intermediario, por lo que, el carácter básico del catalizador es necesario para la formación de 4H-pirano. Sin embargo, el catalizador actúa también acelerando la formación del producto de Knoevenagel.

Como no se observa un cambio significativo en los rendimientos hacia el 4*H*-pirano cuando se utiliza 45 o 60 mg de catalizador, decidimos tomar 45 mg como la masa óptima de la reacción.

3.7.4 Efecto de la temperatura

El efecto de la temperatura en la reacción, se evaluó usando 45 mg de HDL-MgNi (0,35 mmoles). En la Tabla 10, se puede observar que el incremento de la temperatura aumenta la selectividad hacia el 4*H*-pirano y se alcanzan mayores rendimientos con temperaturas superiores a 60 °C, siendo 80 °C la temperatura óptima de la reacción. Este comportamiento podría estar relacionado con la etapa de la adición de Michael, ya que se ha evidenciado que un cambio en la temperatura de esta reacción, conduce a la formación de otros productos. Así, por ejemplo, se ha reportado que en la reacción de Hantzsch, en la etapa que corresponde a la adición de Michael, la selectividad cambia dependiendo de la temperatura [182].

Tabla 10. Efecto de la temperatura de reacción de 4*H*-piranos.

HDL-MgNi	Selectividad (%)				
	Temperatura	25 °C	60 °C	80 °C	120 °C
Intermediario		30	7	2	6
4 <i>H</i> -pirano		59	86	90	89

Condiciones de reacción: Benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 45 mg de catalizador, sin solvente, 8 h.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de 4*H*-piranos implica un proceso multicomponente que involucra dos reacciones consecutivas. Inicialmente, hay una condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malononitrilo, formando el intermediario de Knoevenagel, que luego reacciona con acetoacetato de etilo a través de una adición de Michael que conduce al producto 4*H*-pirano, siendo esta última etapa, la predominante de la reacción y en la que el catalizador presenta mayor actividad.

De esta manera, la reacción se estudió partiendo del intermediario de Knoevenagel previamente sintetizado. Para esto, se tomó 1 mmol del intermediario y 1 mmol de acetoacetato

de etilo y se mezcló en un tubo de reacción usando 45 mg de HDL-MgNi a 80 °C en condiciones libres de solvente y se realizó el seguimiento de la reacción hasta 24 horas. Además, se comparó con la reacción multicomponente, la cual también se siguió durante 24 horas, bajo las mismas condiciones de reacción.

Los resultados se muestran en la Figura 70, y se puede observar que las dos reacciones conducen hacia el 4*H*-pirano y no se presenta un cambio significativo entre la reacción multicomponente y la reacción por etapas, obteniéndose rendimientos similares en los dos casos. Respecto al tiempo de reacción se evidencia que en 2 horas se alcanzan rendimientos superiores al 80 %, y en 8 horas superiores al 90 %, sin embargo, en 12 horas de reacción se alcanza el máximo rendimiento en la RMC. Este resultado nos podría indicar que el catalizador puede favorecer las dos etapas que se presentan en la reacción.

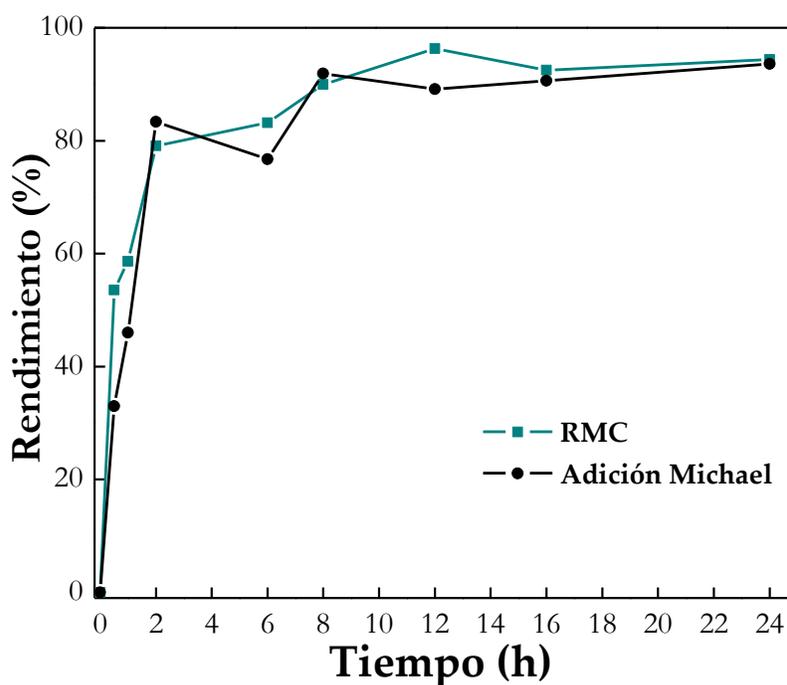


Figura 70. Comparación de la síntesis de 4*H*-pirano siguiendo dos rutas de reacción (RMC = Reacción Multicomponente).

3.7.5 Efecto del calentamiento por microondas

La reacción se estudió, además, bajo calentamiento por microondas a 80 °C, usando 5 mL de etanol o acetato de etilo, y en ausencia de solvente con el catalizador HDL-MgNi. Los

resultados se muestran en la Tabla 11. Se puede observar que el calentamiento por microondas conlleva a la formación de un producto secundario no identificado que presenta rendimientos similares al 4*H*-pirano y no se observa un cambio significativo en los rendimientos con el aumento del tiempo, lo cual puede indicar que la reacción alcanza un equilibrio bajo estas condiciones. Además, cuando la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo se favorece la formación del intermediario de Knoevenagel, con rendimientos superiores al 30 % (Entrada 2) y no se aprecia un cambio relevante con el aumento de tiempo.

Por otra parte, Dong y colaboradores, reportaron la síntesis de cianopiridinas usando una mezcla entre un aldehído, malononitrilo, un compuesto 1,3-dicarbonílico y NaOH como catalizador, en etanol, encontrando que el alcohol forma parte de la reacción actuando no solo como solvente sino como reactivo, promoviendo la formación hacia la cianopiridina [183]. De esta manera, los resultados usando etanol como solvente y bajo irradiación por microondas con las hidrotalcitas, podrían conducir a la formación de la cianopiridina como subproducto de la reacción. Sin embargo, la reacción en ausencia de solvente también conduce a la formación de este subproducto. Estos resultados pueden indicar que la estructura de la hidrotalcita puede verse afectada con la irradiación por microondas, modificando sus propiedades y de esta manera afectando la selectividad de la reacción. Esto teniendo en cuenta que se ha reportado el uso de microondas en la síntesis de hidrotalcitas, como un tratamiento secundario, con el propósito de mejorar las propiedades cristalinas y acortar los tiempos en la etapa de envejecimiento, que requieren estos materiales una vez formada la estructura laminar [184].

Tabla 11. Síntesis de 4*H*-piranos con irradiación por microondas

Entrada	Solvente	Tiempo (min)	Rendimiento intermediario (%)	Rendimiento 4 <i>H</i> -Pirano (%)	Rendimiento Subproducto (%)
1	Etanol	10	10	20	30
		30	9	25	35
2	Acetato de etilo	10	35	18	14
		30	30	20	10
3	Sin solvente	10	7	20	34
		30	8	30	38

Condiciones de reacción: Benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 45 mg de catalizador, 5 mL de solvente.

3.7.6 Efecto del proceso de calcinación

La basicidad de las hidrotalcitas puede modificarse con procesos de calcinación o por la adición de otro catión divalente o trivalente en la capa laminar. De esta manera y a modo de comparación el catalizador HDL-MgNi fue calcinado a 500 °C y se estudió su comportamiento en la síntesis de 4*H*-piranos durante 24 horas de reacción, en condiciones libres de solvente a 80 °C. El seguimiento de la reacción se realizó con el fin de estudiar el tiempo necesario para alcanzar el 100% de conversión.

En la Figura 71, se muestran los resultados del seguimiento de la reacción con HDL-MgNi sin calcinar y calcinado (MgNiO). Se puede apreciar que la reacción se conduce a través de la formación del intermediario de Knoevenagel, el cual, al reaccionar con el acetoacetato de etilo, a través de la adición de Michael, se va consumiendo para formar el producto 4*H*-pirano, que en 12 horas de reacción alcanza un rendimiento del 97 % con HDL-MgNi y no se observa un cambio significativo con MgNiO, contrario a los resultados reportados por Seshu [83] y Gupta [86], en donde la reacción presenta mejores rendimientos si se conduce con las hidrotalcitas calcinadas.

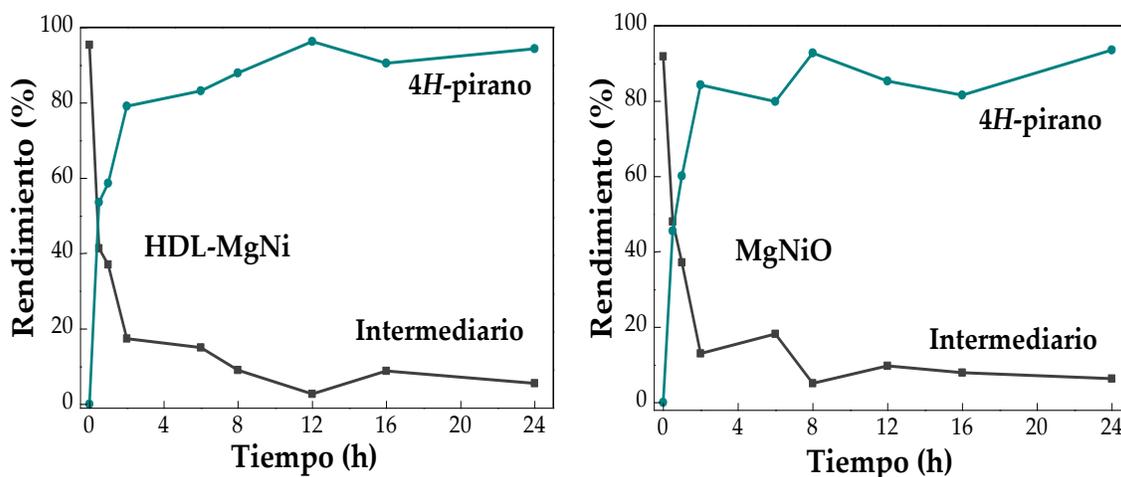


Figura 71. Seguimiento de la reacción con HDL-MgNi calcinado y sin calcinar.

Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 45 mg de catalizador, sin solvente a 80 °C.

Este comportamiento puede estar relacionado con el tipo de basicidad que presentan estos materiales, debido a la incorporación de otro catión divalente. Generalmente, las

hidrotalcitas pueden presentar sitios básicos tipo Lewis y tipo Brönsted [185, 186]. Cuando se someten a procesos de calcinación los sitios básicos de Lewis aumentan y los sitios básicos de Brönsted decrecen. Por lo que la reacción puede ser conducida por estas dos clases de basicidad [102]. Por lo tanto, en HDL-MgNi la basicidad tipo Brönsted podría aumentar con la incorporación de níquel en la estructura laminar de la hidrotalcita, que incrementa las especies aniónicas y da paso a la formación de grupos OH⁻ y HCO₃⁻ superficiales, que posiblemente son los que conducen la reacción. Por otra parte, la reacción con MgNiO puede ser conducida por sitios básicos tipo Lewis.

Varias investigaciones han demostrado que la adición de Michael, puede ser conducida por diferentes tipos de basicidad, cuando se utilizan materiales tipo hidrotalcita. Así, Choudary y colaboradores, encontraron que la hidrotalcita de MgAl sometida a un proceso de rehidratación, presenta mejores rendimientos, comparada con las hidrotalcitas sin calcinar y calcinadas, debido a que los sitios básicos tipo Brönsted incrementan con el proceso de rehidratación [161]. Prescott y colaboradores, reportaron un efecto acido-base en la hidrotalcita Mg/Al, calcinada a 500 °C y encontraron rendimientos similares en la adición de 2-metilciclohexano-1,3-diona, de 2-acetilclopentanona y 2-acetilciclohexanona a metil vinil cetona, con la hidrotalcita calcinada y sin calcinar [158]. Este comportamiento también fue observado por Mohamed y colaboradores en la reacción de adición de Michael de enamionas con aminopirazoles [72]. Estos autores concluyen que la reacción de adición de Michael depende de la naturaleza básica y acida que pueden presentar las hidrotalcitas (no calcinadas, calcinadas o rehidratadas), además, que la ubicación del catión trivalente Al³⁺ en la capa laminar es afectada por los procesos de calcinación y rehidratación. Entonces, en la hidrotalcitas sin calcinar, los cationes Al³⁺ juegan diferentes roles, que junto con los sitios básicos de Brönsted pueden actuar sobre la reacción.

Estos resultados nos permiten deducir que la síntesis de 4*H*-piranos no solo depende de la basicidad, sino que depende del tipo de sitios básicos presentes en el catalizador. Así, y según los análisis de TPD-CO₂ con la hidrotalcita sin calcinar la reacción es conducida por sitios básicos de fuerza débil, que se presentan a bajas temperaturas y que no se relacionan con una posible descomposición de su estructura. Además, se pueden asociar con sitios básicos tipo Brönsted. Cuando la hidrotalcita se calcina a 500 °C, la reacción se conduce por sitios básicos fuertes, que se asocian con una basicidad del tipo Lewis. De esta manera la síntesis de compuestos 4*H*-piranos se puede conducir por diferentes tipos de basicidad presentes en las hidrotalcitas, que

dependen principalmente de la composición de los cationes divalentes y de los procesos de calcinación. Así, este catalizador es eficiente tanto para reacciones multicomponente, como para reacciones del tipo adición de Michael.

3.7.7 Reutilización del catalizador

Las hidrotalcitas son catalizadores heterogéneos que pueden separarse de la mezcla de reacción por una simple filtración o centrifugación. En este caso, una vez terminada la reacción, se adicionó acetona como solvente de extracción y se separó el catalizador por medio de una centrifugación, posteriormente se lavó con acetona caliente y se secó a 80 °C. El catalizador fue reutilizado cinco veces.

En la Figura 72, se puede observar que el rendimiento hacia el 4*H*-pirano se mantiene sin un cambio significativo hasta el segundo ciclo de reutilización, sin embargo, a partir del tercer ciclo se observa que disminuye en un 10 % su actividad catalítica. Este comportamiento puede estar relacionado con un posible envenenamiento por el producto, o por un cambio en la cristalinidad de la hidrotalcita, lo cual puede afectar las propiedades texturales y por consiguiente las propiedades básicas.

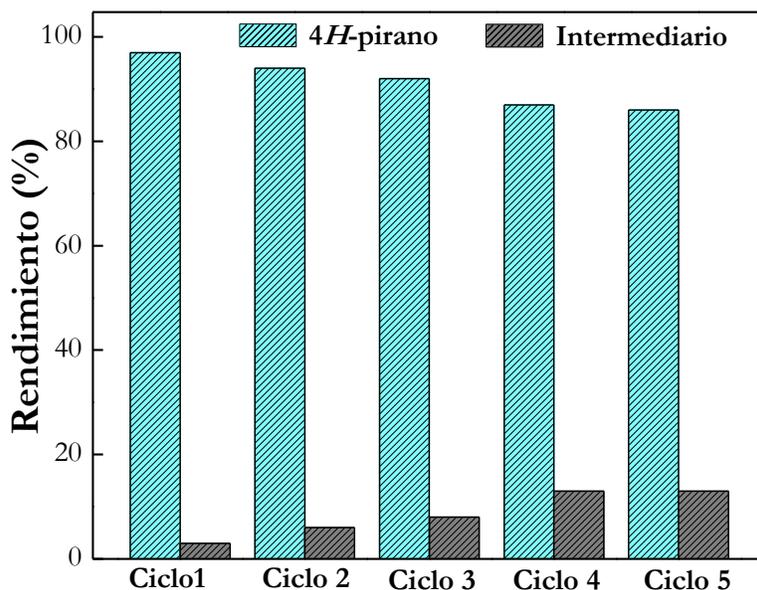


Figura 72. Reutilización de HDL-MgNi en la síntesis de 4*H*-piranos. Condiciones de reacción: benzaldehído (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), acetoacetato de etilo (1 mmol), 45 mg de HDL-MgNi bajo condiciones libres de solvente a 80 °C, 12 horas.

3.7.8 Síntesis de derivados de 4*H*-piranos con la hidrotalcita magnética

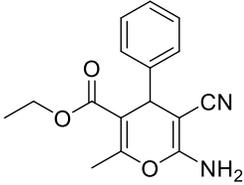
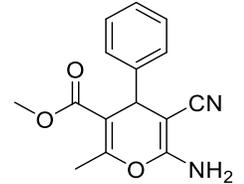
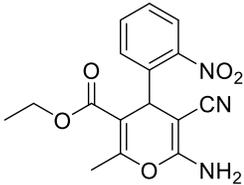
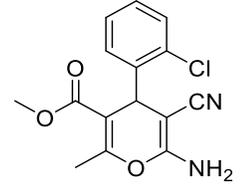
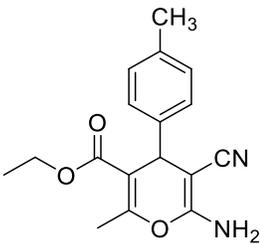
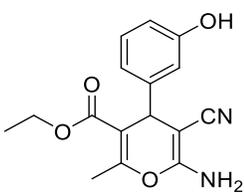
Con el fin de lograr una mejor separación del catalizador del medio de reacción y evitar los procesos de centrifugación, se incorporaron nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ en la hidrotalcitas HDL-MgNi (Capítulo III Experimental, Sección-1. Síntesis y caracterización de catalizadores). De esta manera, la reacción se estudió usando 45 mg de Fe₃O₄-HDL-MgNi, que se mezclaron con 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de acetoacetato de etilo, bajo condiciones libres de solvente a 80 °C, durante 12 horas de reacción, siendo este el tiempo necesario para lograr un mayor rendimiento hacia el 4*H*-pirano. Terminada la reacción, se aplicó un campo magnético externo y se separó fácilmente el catalizador, obteniendo el producto en estado sólido.

Los resultados mostraron que la reacción no se ve afectada por la presencia de Fe₃O₄ en la hidrotalcita y se mantiene el rendimiento hacia el 4*H*-pirano con un 97 % en 12 horas de reacción. Estos resultados concuerdan con la caracterización de las hidrotalcitas magnéticas, en donde no se evidencia un cambio en sus propiedades estructurales. Además, esto podría indicar que se mantienen los sitios básicos débiles que actúan en la reacción.

Con base en estos resultados y bajo las condiciones óptimas de reacción, se sintetizaron 9 derivados de 4*H*-piranos (Tabla 12), los cuales fueron identificados por RMN ¹H y ¹³C (III Experimental, 2. Actividad Catalítica, 4*H*-piranos). Las condiciones óptimas son: 1 mmol de aldehído, 1 mmol de β-ceoester, 1 mmol de malononitrilo, 45 mg de Fe₃O₄-HDL-MgNi, en ausencia de solvente, a 80 °C. Los resultados muestran rendimientos superiores al 85 % para todos los ejemplos y se evidencia que las moléculas que tienen grupos sustituyentes electro atractores se obtienen en tiempos de reacción más cortos (Entradas 3, 4 y 5). Estos resultados están acordes con lo reportado en la literatura [83].

También, se evaluó la reutilización del catalizador en cinco ciclos de reacción (Entradas 3 y 9), aunque se evidencia un leve decrecimiento (7 %) en el rendimiento hacia el derivado del 4*H*-pirano, no se observa la pérdida de sus propiedades magnéticas. Este catalizador magnético presenta buenos rendimientos y permite una fácil extracción del medio de reacción, al aplicar un campo magnético externo, por lo que puede ser altamente prometedor en la síntesis multicomponente.

Tabla 12. Síntesis de derivados de 4*H*-piranos con Fe₃O₄-HDL-MgNi

Entrada	Derivado de 4 <i>H</i> -pirano	Rendimiento* (%)	Tiempo (h)
1		97	12
2		97	12
3		94, 92 ^a , 90 ^b , 87 ^d	10
4		90	10
5		87	12
6		83	12

7		85	12
8		95, 95 ^a , 93 ^b , 90 ^d	12

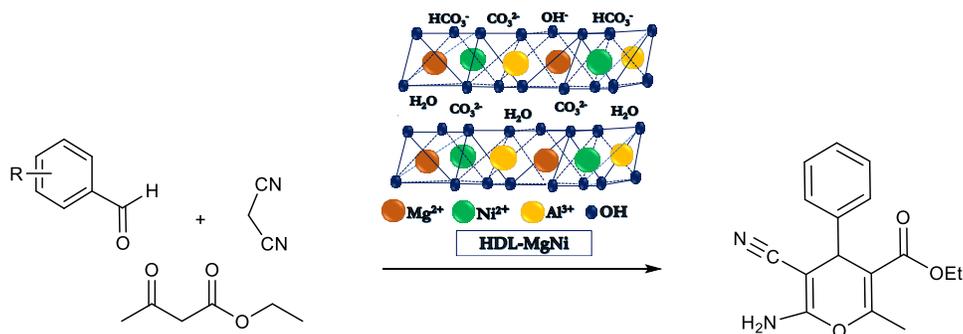
Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 45 mg de Fe₃O₄-HDL-MgNi bajo condiciones libres de solvente a 80 °C.

^{a-d} Ciclos de reutilización 1 a 5 respectivamente

* Rendimiento del producto purificado

3.7.9 Mecanismo de reacción

Con base en los resultados obtenidos, proponemos un posible mecanismo de reacción para la síntesis de 4*H*-piranos (Figura 73). En HDL-MgNi hemos sugerido que los sitios que actúan sobre la reacción son las especies HCO₃⁻ y OH⁻, que se ubican en la superficie laminar y que posiblemente promueven la formación del intermediario (I), que se da por una condensación de Knoevenagel entre el aldehído y el malononitrilo, en donde se activa el grupo carbonilo. Entonces el acetoacetato de etilo, previamente activado por el catalizador, reacciona con el intermediario (I) a través de un ataque nucleofílico, del anión del acetoacetato de etilo, formando el aducto de Michael (II), que seguido de los procesos de ciclación y tautomerización da como resultado el producto 4*H*-pirano.



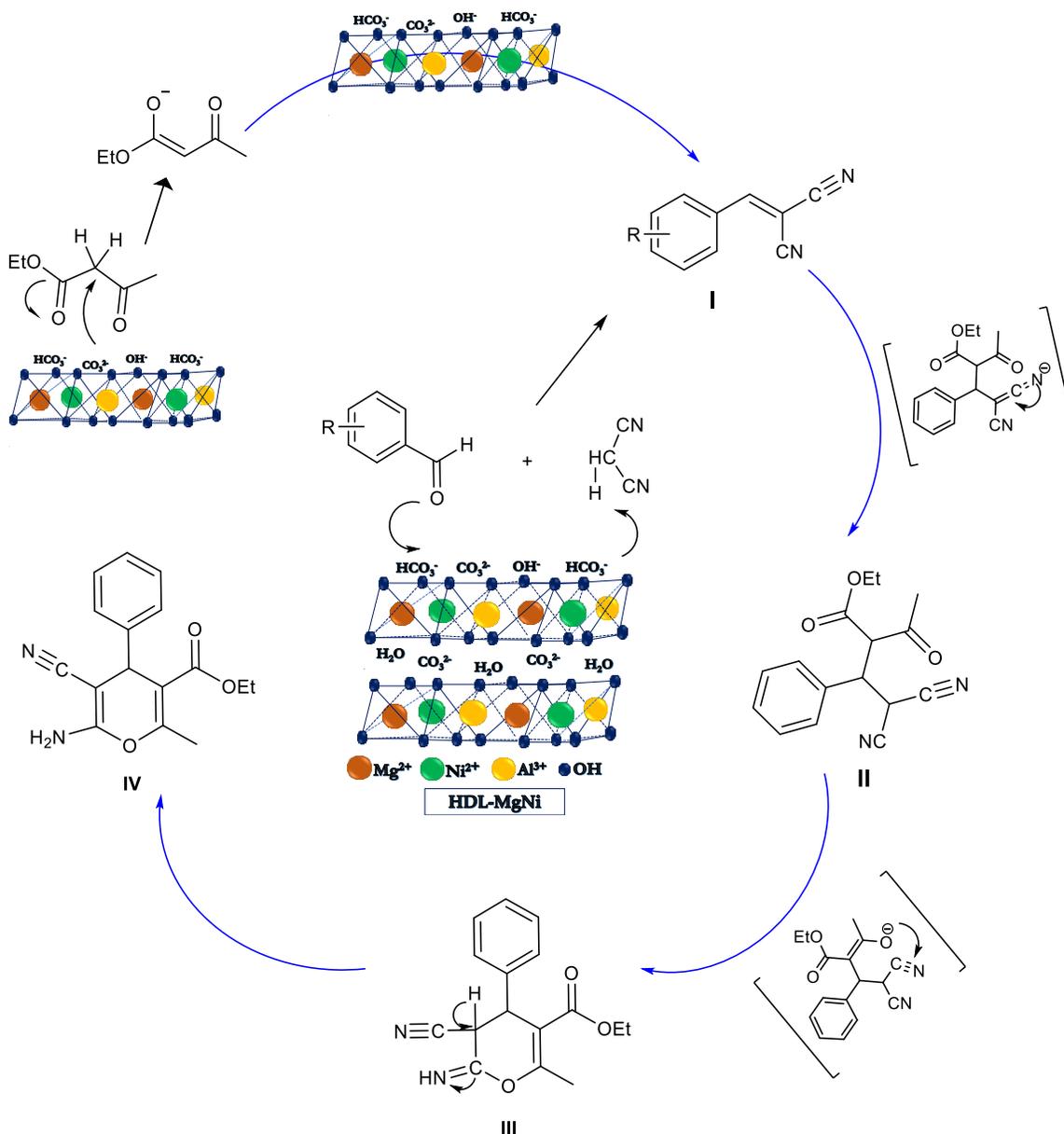


Figura 73. Mecanismo propuesto para la síntesis de 4H-piranos con HDL-MgNi

3.7.10 Parámetros verdes

Para determinar si la reacción se acerca a la idealidad de un proceso encaminado bajo los principios de la Química Verde, y teniendo en cuenta que estos Parámetros Verdes, permiten describir la eficiencia ambiental de un método sintético considerando todas las sustancias involucradas en la reacción, en la síntesis de 4H-piranos se evaluaron los siguientes parámetros: Economía atómica (**EA**), Rendimiento de la reacción (**R**), Factor estequiométrico (**FE**), Parámetro de recuperación del material (**PRM**), Eficiencia de la masa de reacción (**EMR**) que

se representan en un pentágono radial. En la Figura 74 se puede observar hasta qué punto el proceso utilizado en esta reacción se acerca a la idealidad, principalmente, porque es un proceso en ausencia de solvente, en el que se utilizan cantidades equimolares de reactivos y además permite la recuperación y reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción. La idealidad de la reacción hacia la eficiencia ambiental se favorece significativamente con la hidrotalcita que presenta un doble catión divalente, este catalizador es altamente prometedor para la síntesis de moléculas que siguen una metodología multicomponente permitiendo acercarse a la idealidad de un proceso verde.

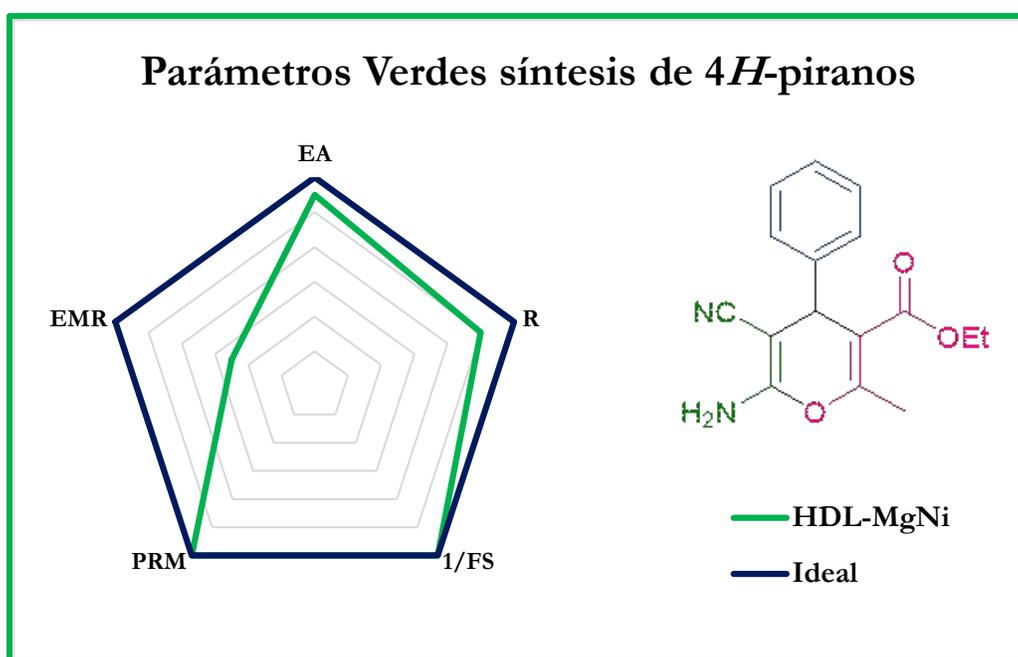


Figura 74. Pentágono radial de los parámetros verdes calculados para la síntesis de 4*H*-piranos

CROMENOS

Generalidades

Con base en los resultados obtenidos en la síntesis de 4*H*-piranos con los sólidos básicos sintetizados, en donde el catalizador más activo fueron las hidrotalcitas, en este capítulo se detallan los resultados de la síntesis de crómenos usando este material. Inicialmente se muestran los resultados de la evaluación catalítica con las hidrotalcitas HDL-Mg, HDL-MgNi, HDL-MgCo y con hidrotalcitas magnéticas Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi, Fe₃O₄-HDL-MgCo, usando calentamiento por microondas, en condiciones libres de solvente, como estrategias de un proceso químico más Verde. Luego, se muestran los resultados de la optimización de la reacción con la hidrotalcita más activa. Los parámetros de optimización que se evaluaron son: temperatura, masa de catalizador y tiempo de reacción, y se presentan los resultados de reutilización del catalizador.

Con las condiciones óptimas de la reacción se sintetizaron varios derivados de crómenos con excelentes rendimientos.

3.8 Síntesis de crómenos

El desempeño de las hidrotalcitas HDL-Mg, HDL-MgNi, HDL-MgCo y de las hidrotalcitas magnéticas Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi, Fe₃O₄-HDL-MgCo, se evaluó tomando como reacción test la mezcla entre 1 mmol de benzaldehído (**1**), 1 mmol de malononitrilo (**2**) y 1 mmol de α -naftol (**3**) a 120 °C bajo irradiación por microondas, usando 50 mg de catalizador en condiciones libres de solvente, durante 30 minutos (Figura 75). Estas condiciones de reacción se tomaron del trabajo reportado por Surpor y colaboradores [102].

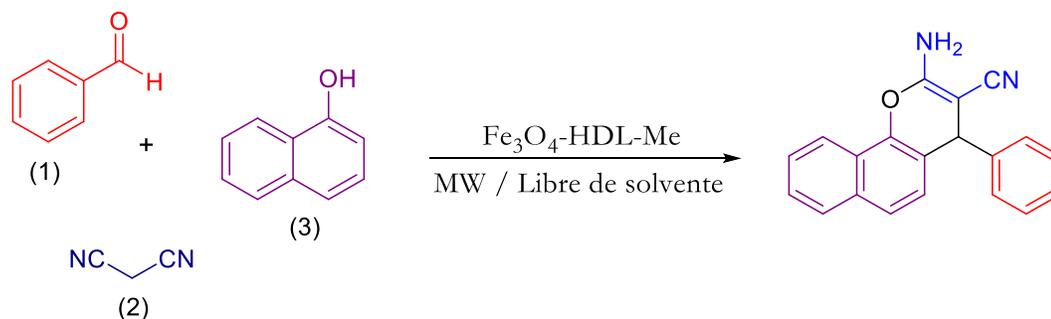


Figura 75. Reacción test para la síntesis de crómenos

3.8.1 Efecto del catalizador

Inicialmente la reacción se estudió en ausencia de catalizador, bajo calentamiento por microondas a 120 °C en condiciones libres de solvente durante 30 minutos. Los resultados mostraron la formación de un producto que corresponde al intermediario de la reacción, producto de la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malononitrilo (Tabla 13, Entrada 1). Cuando la reacción se estudió con las hidrotalcitas se observó la formación del cromeno y del intermediario de Knoevenagel, indicando que la presencia de un catalizador es necesaria para la obtención del cromeno. Con las hidrotalcitas se obtuvieron rendimientos superiores al 30 % (Entrada 3-5) y se evidencia un aumento con las hidrotalcitas magnéticas hacia el cromeno (Entrada 6-8), este aumento es más significativo con Fe₃O₄-HDL-Mg (Entrada 6). Aunque en los resultados de caracterización de las hidrotalcitas magnéticas, no se evidenció una modificación con la incorporación de las nanopartículas magnéticas, estos resultados podrían indicar que existe una probable contribución de estas especies en la reacción.

Tabla 13. Síntesis de cromenos con hidrotalcitas magnéticas y no magnéticas bajo irradiación por microondas

Entrada	Catalizador	Rendimiento intermediario *(%)	Rendimiento cromeno *(%)
1	Sin catalizador	30	-
2	Fe ₃ O ₄	23	27
3	HDL-Mg	15	42
4	HDL-MgNi	22	39
5	HDL-MgCo	28	30
6	Fe ₃ O ₄ -HDL-Mg	23	76
7	Fe ₃ O ₄ -HDL-MgNi	20	48
8	Fe ₃ O ₄ -HDL-MgCo	25	36

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de catalizador bajo irradiación por microondas a 120 °C, en condiciones libres de solvente durante 30 min.

*Rendimiento del producto aislado.

De esta manera, la reacción se estudió usando las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 y se evidencia la formación del cromeno con un rendimiento cercano al 30 % (Tabla 13, Entrada 2). Se ha encontrado que Fe_3O_4 puede actuar como catalizador en diversas reacciones de síntesis orgánica. Recientemente se reportó la síntesis de cromenos con Fe_3O_4 en etanol a temperatura de reflujo, los resultados muestran que las nanopartículas facilitan la condensación de Knoevenagel y la segunda etapa de la reacción a través de la coordinación del Fe^{3+} con el O del grupo carbonilo y con el N del grupo CN [105]. Otro estudio con Fe_3O_4 en una mezcla de agua:etanol a 90°C , muestra que las nanopartículas presentan acidez tipo Lewis, por lo que estos sitios ácidos son los que activan el grupo carbonilo del aldehído para que posteriormente ocurra el ataque nucleofílico del malononitrilo, formando el intermediario de Knoevenagel, que seguido de los procesos de alquilación y ciclación da como producto el cromeno [187].

Recientemente se reportó la síntesis de cromenos con catalizadores que presentan un comportamiento bifuncional. Así, por ejemplo, las propiedades ácidas y básicas de la cinconina actúan simultáneamente activando los reactivos de la reacción, presentando altos rendimientos hacia el cromeno, en tiempos cortos de reacción [99]. Por lo tanto, podríamos afirmar que las hidrotalcitas magnéticas presentan un comportamiento bifuncional, en donde Fe_3O_4 actúa como especies ácidas y HDL-MgMe como especies básicas, permitiendo obtener altos rendimientos hacia el cromeno en ausencia de solvente. Además, se observa la formación del intermediario de Knoevenagel, lo cual indica que la reacción se conduce a través de este producto.

Con el propósito de estudiar el efecto del calentamiento por microondas en la síntesis de cromenos, la reacción se estudió bajo calentamiento convencional a 120°C con las hidrotalcitas magnéticas en ausencia de solvente. En la Tabla 14, se puede observar que se alcanzan buenos rendimientos en tiempos cortos de reacción. Con el calentamiento convencional, se requieren entre 1 y 2 horas para la formación del cromeno, con rendimientos cercanos al 40 %, mientras que con el calentamiento por microondas la reacción se puede llevar a cabo en 30 min con rendimientos similares, esto demuestra que el uso de microondas acelera la velocidad de la reacción, debido a que la interacción de la energía de microondas con las moléculas de los reactivos es por calentamiento dieléctrico, que permite la generación rápida de calor, por lo que el modo de convección del calentamiento mejora la velocidad de reacción, mientras que en el calentamiento convencional, la fuente de calor externo resulta en una disminución de la transferencia de energía y por lo tanto la velocidad de reacción es más lenta [188].

Tabla 14. Síntesis del cromeno con diferentes sistemas de calentamiento con las hidrotalcitas magnéticas.

Entrada	Catalizador	Calentamiento (120 °C)	Tiempo *(min)	Rendimiento cromeno **(%)
1	Fe_3O_4	Microondas	10	25
			30	27
		Convencional	30	22
			180	35
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$	Microondas	10	60
			30	76
		Convencional	30	55
			60	67
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$	Microondas	10	42
			30	48
		Convencional	30	30
			120	40
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$	Microondas	10	31
			30	36
		Convencional	30	30
			120	39

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de catalizador, 120 °C en ausencia de solvente.

*Tiempo de reacción necesario para el consumo total del intermediario, seguido por CCD

**Rendimiento del producto aislado

Por otra parte, se puede observar que $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ presenta los mejores rendimientos bajo los dos procesos de calentamiento (Tabla 14, Entrada 2), este resultado se puede asociar con el análisis de DRX, en donde este material muestra una mejor cristalinidad, debido a que presentan una morfología de orientación mixta de las capas laminares (vertical y horizontal), sobre las nanopartículas, que permiten una mejor interacción con los reactivos. Como se mencionó, se puede presentar un comportamiento bifuncional en las hidrotalcitas magnéticas, por lo que esta orientación podría permitir que Fe_3O_4 actúe en la reacción. En el caso de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$ (Tabla 14, Entrada 3 y 4), este comportamiento bifuncional

se puede ver afectado por el incremento de los aniones interlaminares, que ocurre por la presencia de otro catión divalente en la capa de la brucita y que son los que generan los sitios básicos de las hidrotalcitas, por lo que estos materiales presentan mayor basicidad que $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$.

Estos resultados nos llevan a concluir que una menor cantidad de sitios básicos en $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ permiten que Fe_3O_4 presente un comportamiento catalítico en la reacción, favoreciendo la formación del cromeno por la presencia de sitios ácidos provenientes de Fe_3O_4 y por los sitios básicos de la hidrotalcita, generando altos rendimiento hacia el cromeno en tiempos cortos de reacción, bajo irradiación por microondas en ausencia de solvente. Además, permite una fácil separación del medio de reacción al aplicar un campo magnético externo. De esta manera, los parámetros para la optimización de la reacción se estudiaron a continuación, empleando $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$.

3.8.2 Efecto temperatura

El efecto de la temperatura en la síntesis de cromenos bajo irradiación con microondas se estudió usando $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, en ausencia de solvente. En la Figura 76 se muestran los resultados de las temperaturas evaluadas y se puede observar que se alcanzan rendimientos superiores al 75 %, hacia el cromeno, con temperaturas mayores a 60 °C, lo que indica que sobre esta temperatura ocurre la absorción máxima de los reactivos, formando el producto en un tiempo corto de reacción. Aunque se evidencia un leve aumento a 100 °C, se toma como temperatura óptima de reacción 80 °C, ya que a esta temperatura el consumo energético es menor y se obtiene un rendimiento del 80 %.

En un trabajo realizado en nuestro grupo de investigación, se encontró que la reacción de cromenos puede conducir a la formación de xantenos, bajo calentamiento convencional a 130 °C en condiciones ácidas [189], por lo que es posible que a 120 °C se forme este producto debido a los sitios ácidos de Fe_3O_4 y esta podría ser la razón de obtener mejores rendimientos entre 80 y 100 °C. Sin embargo, no se aprecia la formación de otro producto por CCD. Generalmente la síntesis de cromenos se ha reportado en condiciones suaves de reacción (temperaturas menores a 100 °C), con altos rendimientos, usando sistemas catalíticos ácidos y básicos, y en la mayoría de los casos, la reacción se lleva a cabo con el uso de solvente, por lo que nuestros resultados se ajustan a un proceso encaminado bajo los principios de la Química Verde.

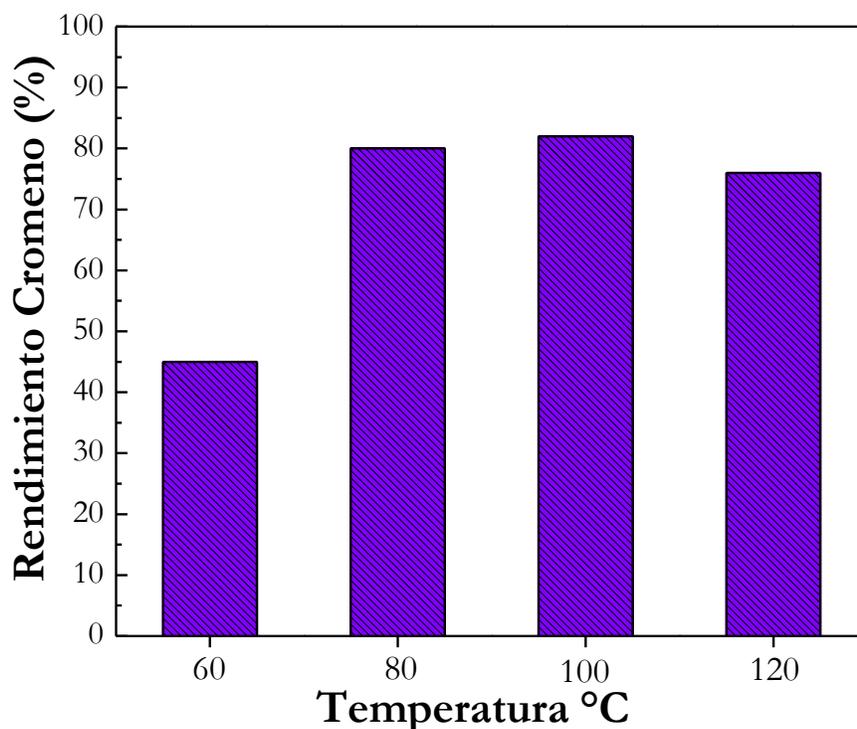


Figura 76. Efecto de la temperatura de reacción en la síntesis de cromenos. Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg Fe_3O_4 -HDL-Mg en ausencia de solvente, 30 min bajo irradiación de microondas.

3.8.3 Efecto de la masa de catalizador

En la Tabla 15 se muestran los resultados del estudio de la masa del catalizador, se puede observar que el rendimiento hacia el crotono se incrementa con el aumento de la masa del catalizador y no se observa un cambio significativo entre 50 y 100 mg (Entrada 3 y 4), por lo que se toma 50 mg (0,14 mmol) como la cantidad óptima para conducir la reacción, en donde el catalizador actúa posiblemente como un catalizador bifuncional, siendo las nanopartículas de Fe_3O_4 las que conducen la primera etapa de la reacción, como especies ácidas, y los sitios básicos de HDL-Mg actúan en la segunda etapa formando el crotono, aunque también puede ser una combinación de estas especies que actúan simultáneamente.

Surpur y colaboradores estudiaron la síntesis de cromenos a 140 °C con HT-MgAl bajo microondas y encontraron que la basicidad tipo Brønsted es necesaria en la reacción. De esa manera podríamos decir que los sitios básicos de fuerza débil, que se presentan en Fe_3O_4 -HDL-

Mg, según el análisis de TPD-CO₂, son los que actúan en la reacción. Por otra parte, cuando la reacción se estudió con Fe₃O₄ se alcanzaron rendimientos del 30 % hacia el cromeno y cuando se usa HDL-Mg los rendimientos están alrededor del 50 %. Estos resultados confirman que para alcanzar rendimientos superiores al 80 % es necesario el comportamiento bifuncional que presenta la hidrotalcita magnética, y que 50 mg son los necesarios para conducir la reacción con buenos rendimientos, entonces una combinación de sitios ácidos y básicos favorecen la formación del cromeno en condiciones suaves de reacción.

Tabla 15. Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de cromenos

Entrada	Masa de catalizador (mg)	Rendimiento Cromeno *(%)
1	10	40
2	25	55
3	50	80
4	100	83

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, catalizador Fe₃O₄-HDL-Mg en ausencia de solvente, 30 min bajo irradiación de microondas a 80 °C.

*Rendimiento producto aislado.

3.8.4 Efecto del tiempo de reacción

El seguimiento de la reacción se realizó con el fin de determinar el tiempo necesario para alcanzar el 100% de conversión. De esta manera se tomaron cuatro intervalos de tiempo, tomando como tiempo máximo de reacción 30 min. En la Figura 77 se puede observar que en tiempos cortos de reacción se obtienen rendimientos cercanos al 100 %. Cuando la reacción se estudia a tiempos mayores de 15 min se observa que el rendimiento hacia el cromeno decrece aproximadamente en un 15%, lo que puede asociarse con una posible descomposición del producto.

Estas condiciones de reacción permiten realizar un protocolo que cumple con los principios de la Química Verde, puesto que se desarrolla la síntesis multicomponente, en ausencia de solvente, a 80 °C, durante 10 min de reacción, obteniendo excelentes rendimientos

y con una selectividad del 100% hacia el producto de interés, además se presenta una fácil separación del catalizador al aplicar un campo magnético externo.

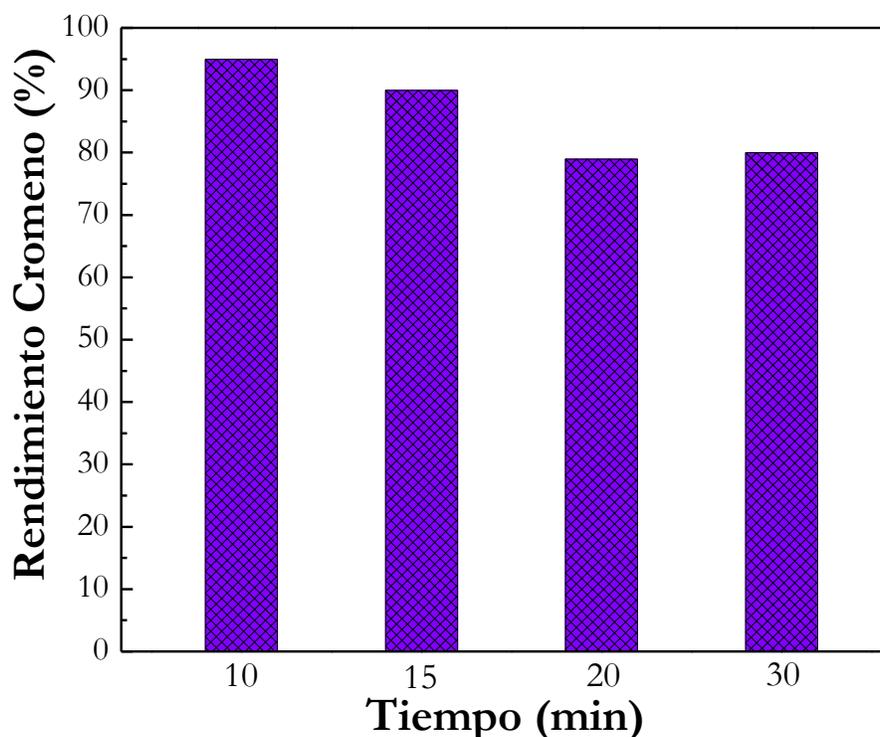


Figura 77. Efecto del tiempo en la síntesis de cromenos. Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de Fe_3O_4 -HDL-Mg en ausencia de solvente, bajo irradiación de microondas a 80 °C.

3.8.5 Reutilización del catalizador

Una vez una optimizados los parámetros de la reacción, se estudió la reutilización del catalizador, para esto, terminada la reacción, se adicionó metanol como solvente de extracción y se separó el catalizador aplicando un campo magnético externo, posteriormente se lavó con acetona caliente y se secó a 80 °C, por 12 horas. Su reutilización se evaluó en 5 ciclos de reacción. En la Tabla 16, se puede observar que el rendimiento hacia el cromeno se mantiene sin un cambio significativo en los cinco ciclos de reutilización. De esta manera el catalizador conserva sus propiedades catalíticas, sin pérdida de las propiedades magnéticas, y resulta altamente eficiente en la síntesis de cromenos bajo condiciones suaves de reacción y con el uso de microondas.

Tabla 16. Reutilización del catalizador en la síntesis de cromenos.

Entrada	Ciclo de reutilización	Rendimiento cromeno (%)
1	1	95
2	2	95
3	3	93
4	4	93
5	5	92

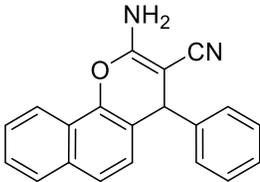
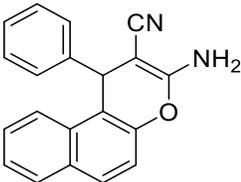
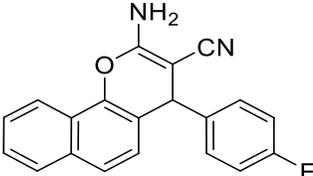
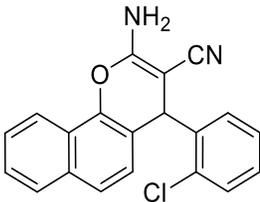
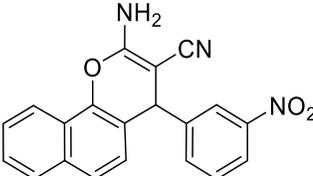
Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol, 50 mg de Fe_3O_4 -HDL-Mg en ausencia de solvente, bajo irradiación de microondas a 80 °C durante 10 min.

3.8.6 Síntesis de derivados de cromenos

Bajo las condiciones óptimas de reacción se sintetizaron derivados de cromenos (Tabla 17), los cuales fueron identificados por RMN ^1H y ^{13}C (III Experimental, 2. Actividad Catalítica, Cromenos). Las condiciones óptimas de la reacción fueron: 1 mmol de aldehído, 1 mmol de α -naftol o β -naftol, 1 mmol de malononitrilo, 50 mg de Fe_3O_4 -HDL-Mg en ausencia de solvente bajo irradiación de microondas a 80 °C. Los resultados muestran rendimientos superiores al 85 % y se evidencia que las moléculas que tienen grupos sustituyentes electro atractores se obtienen en tiempos de reacción más cortos.

También, se evaluó la reutilización del catalizador en cinco ciclos de reacción (Entrada 2 y 5), aunque se evidencia un leve decrecimiento en el rendimiento hacia el derivado del cromeno, no se observa una pérdida de sus propiedades magnéticas. Este catalizador magnético presenta buenos rendimientos y permite una fácil extracción del medio de reacción, al aplicar un campo magnético externo, por lo que es altamente prometedor en la síntesis multicomponente.

Tabla 17. Síntesis de derivados de cromenos

Entrada	Derivado de cromeno	Rendimiento *(%)	Tiempo (min)
1		95	10
2		92, 89 ^a	15
3		90	10
4		90	10
5		88	15

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malononitrilo, 1 mmol de α -naftol o β -naftol, 50 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ en ausencia de solvente, bajo irradiación de microondas a 80 °C.

* Rendimiento del producto purificado

^a Ciclo cinco de reutilización.

3.8.7 Mecanismo de reacción

Teniendo en cuenta lo reportado por Gu y colaboradores, en cuanto a la morfología que pueden presentar las hidrotalcitas magnéticas [174], proponemos la siguiente representación gráfica para $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, en la que, como se mencionó anteriormente, las capas laminares pueden presentar una orientación mixta (vertical y horizontal).

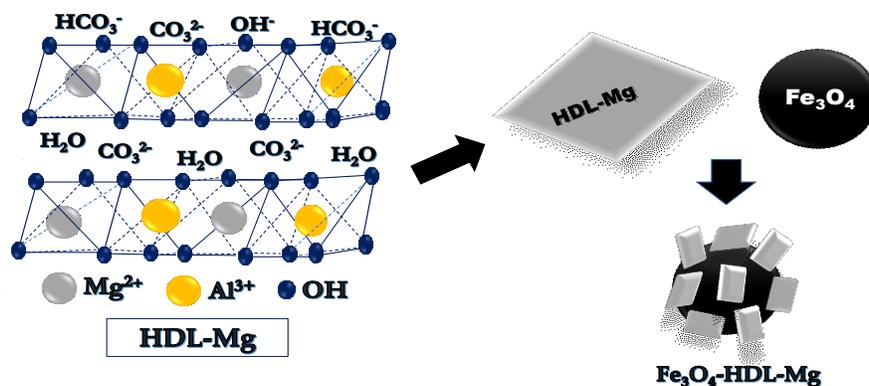


Figura 78. Representación gráfica de la hidrotalcita magnética $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$

El mecanismo de reacción para la síntesis de cromenos involucra una serie de reacciones que ocurren de manera secuencial.

- ✓ En la primera etapa de la reacción ocurre una condensación de Knoevenagel entre el aldehído y el malononitrilo, en donde el catalizador acelera la activación del grupo carbonilo del aldehído, para que posteriormente ocurra el ataque nucleofílico del malononitrilo. Es posible que en esta etapa de la reacción actúen principalmente los sitios ácidos de la Fe_3O_4 , formando el intermediario (I)
- ✓ En la segunda etapa de la reacción ocurre una alquilación del carbono orto del fenol, por reacción con el doble enlace electrófilo $\text{C}=\text{C}$ del intermediario (I) mediado por el catalizador, proporcionando el intermediario (II).
- ✓ 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, formando el cromeno (III)

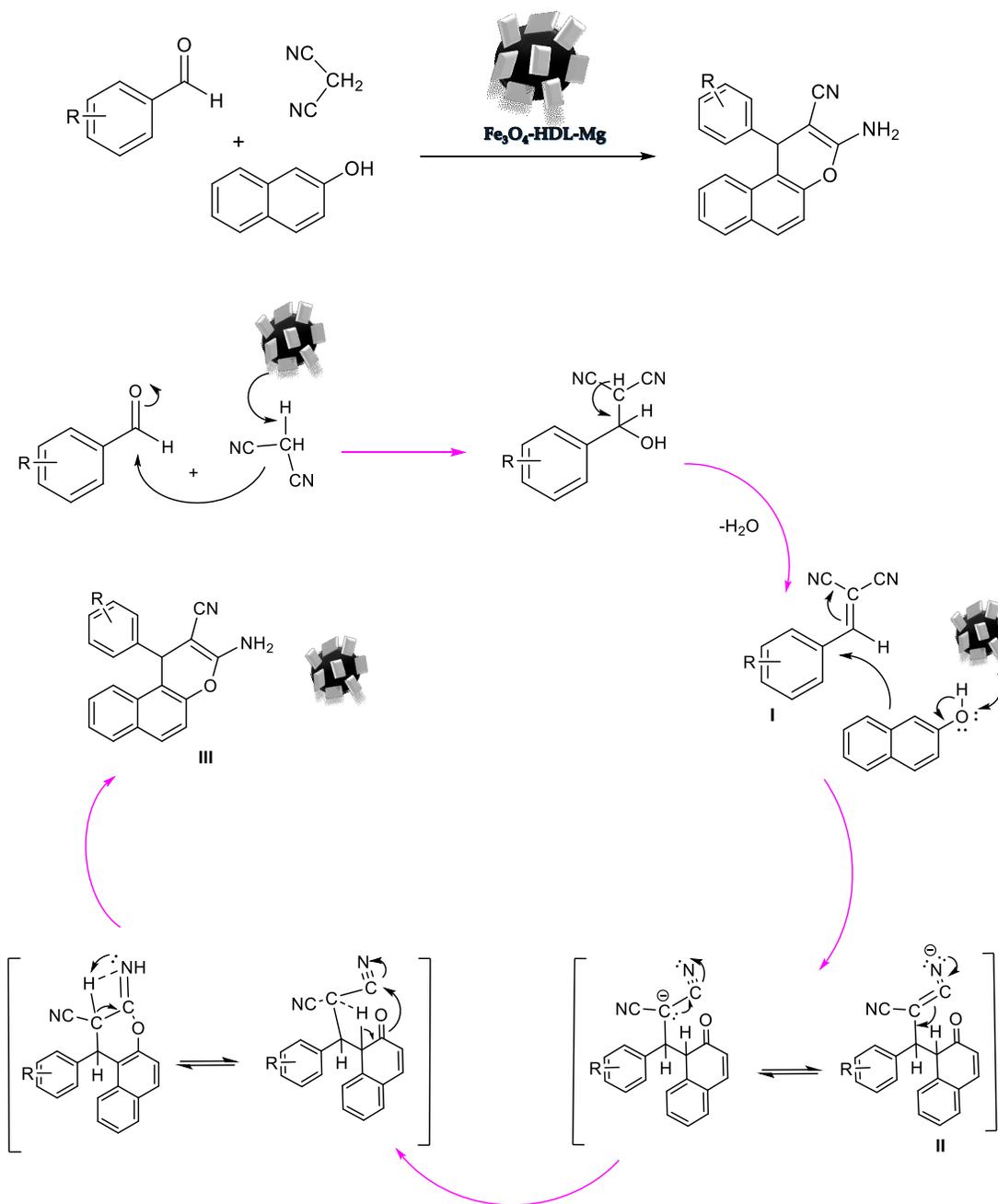


Figura 79. Mecanismo propuesto para la síntesis de cromenos con $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$

3.8.8 Parámetros verdes

De la misma manera que para la síntesis de 4*H*-piranos, para la reacción de los cromenos se evaluaron los siguientes parámetros Verdes: Economía atómica (**EA**), Rendimiento de la reacción (**R**), Factor estequiométrico (**FE**), Parámetro de recuperación del material (**PRM**),

Eficiencia de la masa de reacción (**EMR**) que se representan en un pentágono radial. En la Figura 80 se puede observar hasta qué punto el proceso utilizado en esta reacción se acerca a la idealidad, porque es un proceso en ausencia de solvente, en el que se utilizan cantidades equimolares de reactivos y además permite la recuperación y reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción. La idealidad de la reacción hacia la eficiencia ambiental se favorece con la hidrotalcita magnética $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, que presenta un comportamiento bifuncional ácido-base, este catalizador magnético es altamente prometedor para la síntesis de moléculas que siguen una metodología multicomponente.

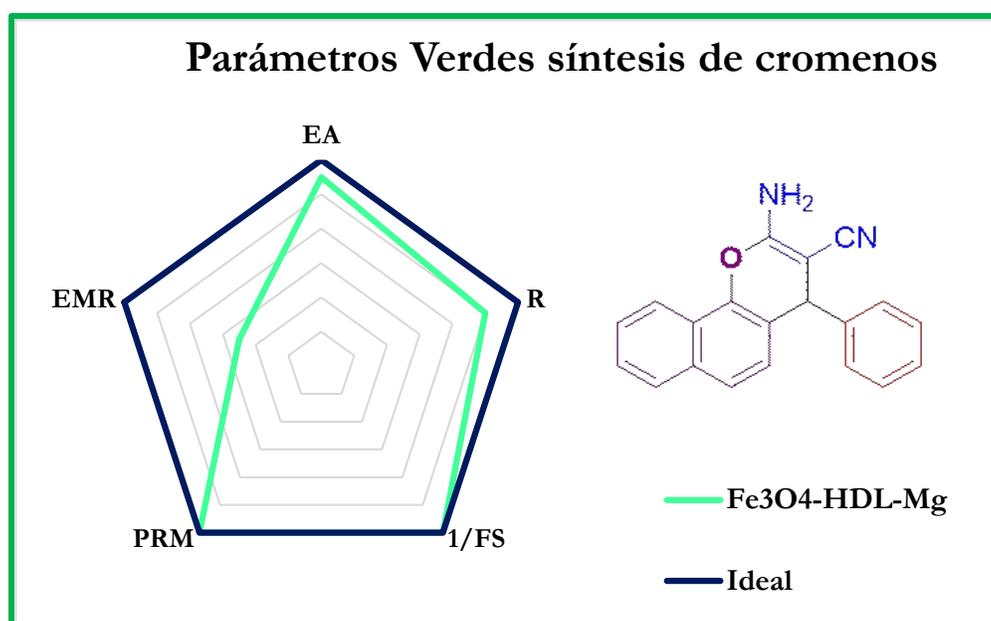


Figura 80. Pentágono radial de los parámetros verdes calculados para la síntesis de cromenos

URACILOS

Generalidades

En este capítulo se detallan los resultados de la síntesis de uracilos usando como catalizador las hidrotalcitas. Inicialmente se muestran los resultados de la evaluación catalítica con HDL-Mg, HDL-MgNi, HDL-MgCo y con las hidrotalcitas magnéticas Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-MgNi, Fe₃O₄-HDL-MgCo, con el fin de determinar el material más activo, con el cual se estudiaron los parámetros de optimización de la reacción. Los parámetros que se evaluaron son: temperatura, masa de catalizador y tiempo, además se evaluó la reutilización del catalizador. Con las condiciones óptimas de la reacción se sintetizaron 9 derivados de uracilos con excelentes rendimientos.

3.9 Síntesis de uracilos

La actividad catalítica de las hidrotalcitas magnéticas, y no magnéticas, se evaluó en la síntesis de uracilos, tomando como reacción test la mezcla entre 1 mmol de benzaldehído (1), 1 mmol de cianoacetato de etilo (2) y 1 mmol de urea (3) (Figura 81), usando 100 mg de catalizador, en 2 mL de etanol, a temperatura de reflujo. Estas condiciones de reacción se tomaron del trabajo reportado por Moham y colaboradores [128].

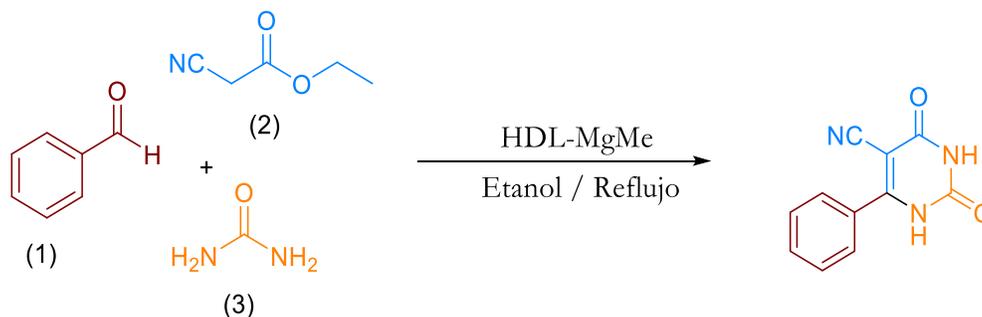


Figura 81. Reacción test para la síntesis de uracilos

3.9.1 Efecto del catalizador y del solvente

Teniendo en cuenta que las hidrotalcitas magnéticas han presentado excelentes rendimientos en la síntesis de 4*H*-piranos y de cromenos, en este capítulo se evaluaron como primera opción, con el fin de determinar su comportamiento en la síntesis de uracilos (Tabla 18). Inicialmente la reacción se realizó en ausencia de catalizador (Entrada 1) y se observa la

formación de un intermediario de la reacción, producto de la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y cianoacetato de etilo (Figura 82), el cual fue identificado por espectrometría de masas ($m/z = 201.8$) (Apéndice B). Además, cuando la reacción se estudió con un catalizador convencional como el K_2CO_3 se observó la formación del uracilo, indicando que para la síntesis de este producto es necesaria la presencia de un catalizador. Aunque el rendimiento con este catalizador es del 60 % (Entrada 2), se requieren de sustancias auxiliares para el aislamiento del producto y separación del mismo.

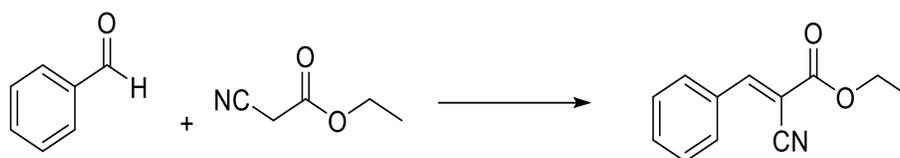


Figura 82. Condensación de Knoevenagel ente benzaldehído y cianoacetato de etilo.

La formación de este intermediario indica que la reacción se lleva a cabo a través de la condensación de Knoevenagel, teniendo en cuenta que la formación de uracilos puede involucrar tres rutas de reacción siguiendo el mecanismo de Biginelli (II-Introducción, 3.3-Uracilos).

De esta manera la reacción se estudió con las hidrotalcitas magnéticas usando etanol y acetato de etilo a temperatura de reflujo, y en ausencia de solvente a 120 °C. Los resultados muestran rendimientos cercanos al 30 % hacia el uracilo (Tabla 18, Entrada 3-5) en 12 horas de reacción, y en todos los casos se evidencia la formación del intermediario de Knoevenagel y de un subproducto. Cuando la reacción se estudió con las hidrotalcitas HDL-Mg, HDL-MgNi, HDL-MgCo en las mismas condiciones, se observó el mismo comportamiento, sin embargo, con las hidrotalcitas que presentan doble catión divalente (Entrada 7 y 8) se obtuvieron rendimientos cercanos al 50 %, en un periodo de entre 6 y 8 horas, mientras que con HDL-Mg se obtuvieron rendimientos cercanos al 35 % en 12 horas de reacción (Entrada 6).

Los resultados de la Tabla 18 indican que la reacción transcurre de manera más lenta con las hidrotalcitas magnéticas, posiblemente debido a las propiedades ácidas que presentan las nanopartículas, que pueden conducir a la formación de otros intermediarios o subproductos, que no son visibles al análisis por CCD.

Tabla 18. Efecto del catalizador y del solvente en la síntesis de uracilos

Entrada	Catalizador	Solvente	Tiempo (h)	Rendimiento uracilo *(%)
1	Sin catalizador	Etanol	12	-
2	K_2CO_3	Etanol	8	58
3	Fe_3O_4 -HDL-Mg	Etanol		20
		Acetato de etilo	12	18
		Sin solvente		24
4	Fe_3O_4 -HDL-MgNi	Etanol		23
		Acetato de etilo	12	22
		Sin solvente		26
5	Fe_3O_4 -HDL-MgCo	Etanol		25
		Acetato de etilo	12	25
		Sin solvente		30
6	HDL-Mg	Etanol	12	30
		Acetato de etilo	10	33
		Sin solvente	8	34
7	HDL-MgNi	Etanol		38
		Acetato de etilo	8	35
		Sin solvente	6	45
8	HDL-MgCo	Etanol	8	40
		Acetato de etilo	8	35
		Sin solvente	6	50

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 100 mg de catalizador, 2 mL de solvente.

*Rendimiento del producto aislado

Los mejores rendimientos hacia la formación del uracilo se observan cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de solvente reduciendo el tiempo de reacción, en comparación con el uso de etanol o acetato etilo (que requieren de 12 horas de reacción) y se obtienen

rendimientos menores al 35 %. Este comportamiento se puede relacionar con una probable interacción específica entre los reactivos y el catalizador que favorece la formación del uracilo. Aunque el producto de condensación de Knoevenagel se forma sin catalizador, la presencia de sitios básicos puede contribuir a la formación del intermedio enolato del cianoacetato de etilo en la superficie de la hidrotalcita, por interacción con los grupos hidroxilo y bicarbonatos que presentan este material. Mientras que, en presencia de solventes, la formación de este tipo de intermedios se reduce (por ejemplo, en etanol como solvente), debido a que la función más polar es enmascarada selectivamente [190]. Teniendo en cuenta que la reacción sigue el mecanismo de Biginelli, el cual puede seguir tres rutas de reacción que involucran la formación de tres intermediarios (iminio, enamina y Knoevenagel) [191, 192], en este caso la ausencia de solvente con el uso de las hidrotalcitas permite que la reacción sea altamente selectiva hacia el producto de condensación de Knoevenagel, que al reaccionar con la urea conduce a la formación del derivado uracilo en tiempos cortos de reacción.

La formación del primer intermediario es clave para determinar la ruta de reacción, varias investigaciones han reportado que la reacción se conduce por la formación del intermediario iminio, que ocurre entre el aldehído y la urea, sin embargo, en estas metodologías es necesario el uso de solventes y catalizadores ácidos [193]. También se ha encontrado que los tres mecanismos pueden ocurrir al mismo tiempo en condiciones ácidas [119]. Esto nos indica que la síntesis de uracilos se ve afectada por las condiciones de reacción y en nuestro caso se ve altamente favorecida en ausencia de solvente debido al carácter básico de las hidrotalcitas, que permite condiciones de reacción más suaves.

Para determinar las mejores condiciones de reacción, se estudió el efecto del calentamiento por microondas a 120 °C en etanol y en ausencia de solvente, con las hidrotalcitas magnéticas y no magnéticas. Los resultados revelan la formación del intermediario de Knoevenagel, del producto de interés y de un subproducto no identificado en 10 min de reacción. De esta manera, la reacción se estudió a 1 hora y no se observó un cambio significativo en el análisis por CCD, alcanzando rendimientos cercanos al 30 % hacia el uracilo (Tabla 19). Aunque, el calentamiento por microondas acorta el tiempo de reacción, el rendimiento hacia el uracilo es menor comparado con el calentamiento convencional. Por lo tanto, se considera mejor el calentamiento convencional para la síntesis de uracilos.

Tabla 19. Síntesis de-uracilos bajo calentamiento por microondas.

Entrada	Catalizador	Solvente	Tiempo (min)	Rendimiento uracilo*(%)
1	Sin catalizador	Etanol	60	-
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$	Etanol	60	18
		Sin solvente		20
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$	Etanol	60	21
		Sin solvente		22
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$	Etanol	60	20
		Sin solvente		23
5	HDL-Mg	Etanol	60	21
		Sin solvente		29
6	HDL-MgNi	Etanol	60	24
		Sin solvente		32
7	HDL-MgCo	Etanol	60	24
		Sin solvente		33

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 100 mg de catalizador, 2 mL de solvente a temperatura de reflujo y a 120 °C en ausencia de solvente.

*Rendimiento del producto aislado.

Por otra parte, con las hidrotalcitas magnéticas la reacción se conduce de manera más lenta, tanto en el calentamiento convencional como por microondas, esto se podría relacionar con el comportamiento bifuncional que pueden presentar estos materiales y que en este caso no favorece la reacción. Mientras que con las hidrotalcitas que presentan doble catión divalente, se alcanzan los mejores rendimientos en ausencia de solvente y en tiempos cortos de reacción. Este resultado se puede relacionar con la proporción de sitios básicos que es mayor en HDL-MgNi y en HDL-MgCo con respecto a HDL-Mg, de esta manera la reacción puede ser conducida por sitios básicos de fuerza débil que pueden presentar una mejor interacción con los reactivos en ausencia de solvente. Sin embargo, la reacción no es selectiva hacia el uracilo y se evidencia la formación de un subproducto.

Para determinar si la formación del subproducto está relacionada con el desprendimiento de agua que se genera por un proceso de deshidratación durante la reacción, la síntesis de uracilos se estudió en un sistema de reacción abierto en condiciones libres de solvente usando HDL-MgNi y HDL-MgCo a 120 °C. Se estudiaron estos catalizadores, debido a que son los que presentan los mejores rendimientos hacia el uracilo. Los resultados muestran que el sistema de reacción abierto evita la formación del producto secundario, confirmando que el desprendimiento de agua en el sistema de reacción cerrado favorece la formación del subproducto. Ésta, podría ser la razón de los resultados obtenidos por microondas, en donde la reacción no es viable debido a los bajos rendimientos hacia el uracilo, posiblemente debido a que en esas condiciones la reacción puede tomar otra ruta de reacción.

De esta manera, las mejores condiciones para la síntesis de uracilos son: en ausencia de solvente, bajo calentamiento convencional con HDL-MgNi y HDL-MgCo, en un sistema de reacción abierto. Como no se evidencia una diferencia significativa en los rendimientos hacia el uracilo entre estos dos catalizadores (45 y 50 %), decidimos optimizar los parámetros de la reacción con HDL-MgCo. Es probable que los rendimientos no se vean afectados por el tipo de catión divalente, debido a que en estos materiales sus propiedades estructurales y texturales son similares, y presentan sitios básicos débiles que se pueden asociar con sitios tipo Brönsted.

3.9.2 Efecto de la temperatura

En la Tabla 20 se muestran los resultados del efecto de la temperatura usando HDL-MgCo en ausencia de solvente. Se puede observar que la reacción se favorece a temperaturas entre los 50 y 100 °C en un sistema de reacción abierto en 6 horas, con rendimientos cercanos al 90 % (Entradas 3 y 4), esto nos indica que la reacción no solo se ve afectada por el desplazamiento de las moléculas de agua, que se desprenden durante la síntesis de uracilos, si no que a temperaturas sobre los 100 °C también se presenta un efecto. Además, a esta temperatura la mezcla de reacción presenta una coloración oscura, que aumenta en intensidad con el tiempo de reacción y a temperaturas menores esta coloración no se evidencia, esto puede ser indicativo de la formación de subproductos a 120 °C que no son visibles por CCD.

Estos resultados podrían indicar que el incremento de la temperatura en la reacción disminuye la interacción entre el cianoacetato de etilo y la superficie del catalizador. En consecuencia, esto puede inducir a la formación de subproductos. Como se mencionó

anteriormente, la ruta de reacción que conduce a la formación del uracilo es la condensación de Knoevenagel entre el aldehído y el cianoacetato de etilo. Lima y colaboradores, encontraron que cuando la reacción de Biginelli se lleva a cabo a 120 °C siguiendo la ruta de Knoevenagel, conduce a la formación de un subproducto que identificaron como un éster de Hantzsch, que se forma por la descomposición de la urea en amoníaco, y que ocurre a temperaturas superiores a los 90 °C [194]. Por lo tanto, el rendimiento hacia el uracilo podría verse afectado por la presencia de este subproducto en condiciones básicas a altas temperaturas y esto también podría estar relacionado con la formación del subproducto que se observó en un sistema de reacción cerrado.

Como la diferencia del rendimiento entre 80 y 100 °C es solo del 2 %, y considerando que a 80 °C el consumo energético es menor, se elige esta temperatura como la óptima para la reacción, además bajo estas condiciones la reacción es más limpia y en 6 horas de reacción no se evidencia el intermediario de Knoevenagel.

Tabla 20. Efecto de la temperatura en la síntesis de uracilos

Entrada	Temperatura °C	Rendimiento uracilo *(%)
1	25	30
2	50	66
3	80	88
4	100	90
5	120	50

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 100 mg de HDL-MgCo, sin solvente, 6 horas de reacción.

*Rendimiento del producto aislado.

3.9.3 Efecto de la masa de catalizador

Se estudiaron diferentes masas de catalizador tomando como temperatura de reacción 80 °C, los resultados en la Figura 83 muestran que, a medida que se aumenta la cantidad de catalizador, incrementa el rendimiento hacia el uracilo, mostrando un comportamiento directamente proporcional y se observa que con 50 mg se alcanzan rendimientos similares a los obtenidos con 100 mg, por lo tanto, se podría afirmar que 50 mg es la masa necesaria para conducir la síntesis de uracilos, ya que se alcanzan rendimientos superiores al 80 % en 6 horas

de reacción. Cuando se utilizan cantidades menores a 50 mg se obtienen rendimientos entre el 30 y 60 %. Este comportamiento se puede relacionar con una mayor cantidad de sitios activos que son necesarios para la transformación del intermediario de Knoevenagel, que conduce a la formación del uracilo, por lo tanto, una masa de catalizador <50 mg no es suficiente para lograr esta transformación con altos rendimientos. El comportamiento directamente proporcional entre la masa del catalizador y el rendimiento es característico en los sistemas catalíticos y no puede asociarse con una pérdida de sitios activos de la hidrotalcita [195, 196].

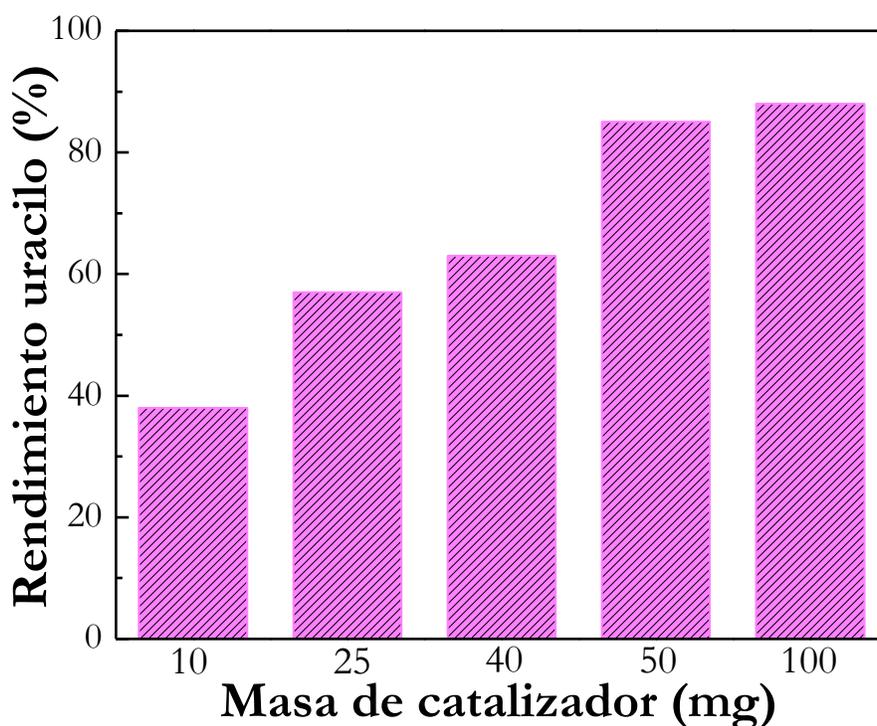


Figura 83. Efecto de la masa del catalizador en la síntesis de uracilos. Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, catalizador HDL-MgCo, en ausencia de solvente a 80 °C, 6 horas de reacción.

Teniendo en cuenta que HDL-MgCo presenta sitios básicos débiles que no se asocian con una posible descomposición de este material, y que se atribuyen a sitios básicos tipo Brönsted, que se relacionan con los grupos hidroxilo y bicarbonato que se encuentran en la superficie [162], podríamos afirmar que la síntesis de uracilos es modulada por este tipo de

basicidad. Los sitios básicos débiles fueron confirmados por la titulación volumétrica con azul de bromotimol, en donde se encontró un valor de 0,106 mmol/g para HDL-MgCo.

De esta manera y para determinar si otras especies básicas pueden conducir la síntesis de uracilos, se estudió la reacción con la hidrotalcita calcinada a 500 °C (MgCoO) en ausencia de solvente a 80 °C, y se encontró que la reacción transcurre de manera más lenta y en 6 horas de reacción se observa el intermediario de Knoevenagel y el producto de interés, mientras que con HDL-MgCo a este tiempo de reacción solo se evidencia la formación del producto. Con MgCoO se obtienen rendimientos solo del 25 % hacia el uracilo. Este resultado se relaciona con el tipo de basicidad que presenta este catalizador, debido a que con el proceso de calcinación los sitios básicos débiles son eliminados y se observa la formación de sitios básicos fuertes. Lal y colaboradores estudiaron las hidrotalcitas de HT-CaAl y HT-MgAl en la síntesis de Biginelli y encontraron que cuando estos materiales son calcinados a 500 °C, se obtienen bajos rendimientos hacia el producto de interés, debido a que con la calcinación las especies básicas tipo Brønsted decrecen y las especies tipo Lewis incrementan, siendo necesarias para la reacción la especies tipo Brønsted [197]. Por lo tanto, la síntesis de uracilos se favorece con HDL-MgCo, por la presencia de sitios básicos débiles que se asocian con especies Brønsted.

La reacción también se estudió con el catalizador magnético Fe₃O₄-HDL-MgCo, con el propósito de determinar si bajo las condiciones óptimas de la reacción, mejoran los rendimientos hacia el uracilo. La reacción se desarrolló en ausencia de solvente a 80 °C en un sistema de reacción abierto durante 12 horas, el rendimiento hacia el uracilo fue solo del 33 %, por lo que no se evidencia un cambio significativo respecto a los ensayos con el sistema de reacción cerrado usando este material.

3.9.4 Reutilización del catalizador

El estudio de la reutilización del catalizador se realizó bajo las condiciones óptimas de reacción, para esto se tomó 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de urea, en ausencia de solvente, a 80 °C, con 50 mg de HDL-MgCo. Una vez terminada la reacción el catalizador se recuperó usando centrifugación, luego se lavó con acetona (2x2 mL) y se secó al vacío. Su reutilización se evaluó en 5 ciclos de reacción. Los resultados en la Tabla 21, muestran una leve pérdida en la actividad catalítica de HDL-MgCo (7%), sin embargo, se obtienen rendimientos sobre el 80 % en el ciclo 5 de reutilización, estos resultados son

novedosos ya que los pocos reportes en la bibliografía para esta reacción, muestran el uso de catalizadores convencionales y no se ha reportado la reacción en ausencia de solvente.

Tabla 21. Reutilización del catalizador en la síntesis de uracilos

Entrada	Ciclo de reacción	Rendimiento (%)
1	1	86
2	2	85
3	3	83
4	4	83
5	5	81

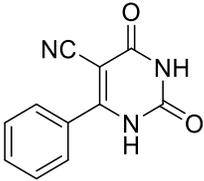
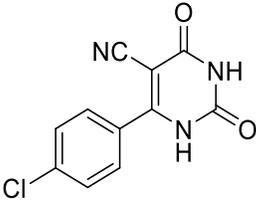
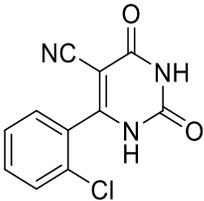
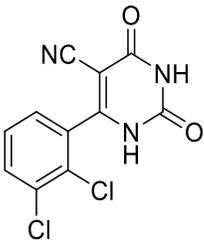
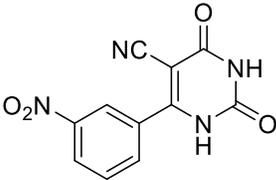
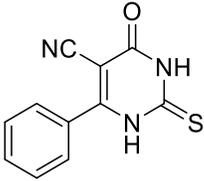
Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 50 mg de HDL-MgCo, en ausencia de solvente a 80 °C, 6 horas de reacción.

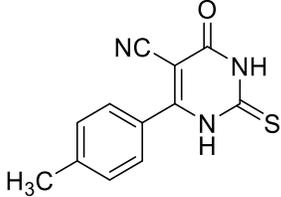
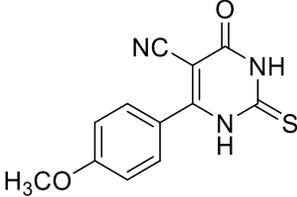
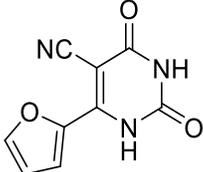
3.9.5 Síntesis de derivados de uracilos

Bajo las condiciones óptimas de reacción se sintetizaron 9 derivados de uracilo (Tabla 22). Las condiciones óptimas de la reacción son: 1 mmol de aldehído, 1 mmol cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea o tiourea, 50 mg de HDL-MgCo en ausencia de solvente a 80 °C. Los resultados muestran buenos rendimientos en 6 horas de reacción para todos los casos. Además, la reacción no se ve afectada cuando se reemplaza la aurea por tiourea o cuando se usa una fuente del grupo formil como el furfural (Entrada 9).

Una vez completada la reacción (controlada por CCD), el catalizador se separó por filtración y se lavó con acetona. El producto crudo se aisló fácilmente en estado casi puro. Sin embargo, se realizó una purificación adicional por recristalización en una mezcla de agua y etanol. Los productos son compuestos conocidos y se caracterizaron completamente por espectroscopias de ^1H RMN y ^{13}C RMN. Los detalles de caracterización de todos los compuestos se describen en la sección III-Experimental, 2. Actividad Catalítica, Uracilo.

Tabla 22. Síntesis de derivados de uracilo con HDL-MgCo

Entrada	Derivado Uracilo	Rendimiento (%)
1	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=O)C1c2ccccc2</chem>	86
2	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=O)C1c2ccc(Cl)cc2</chem>	76
3	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=O)C1c2ccccc2Cl</chem>	73
4	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=O)C1c2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem>	73
5	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=O)C1c2cccc([N+](=O)[O-])c2</chem>	78
6	 <chem>N#CC1=NC(=O)NC(=S)N1c2ccccc2</chem>	77

7		77
8		74
9		79

Condiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1mmol de cianoacetato de etilo, 1 mmol de urea, 50 mg de HDL-MgCo, en ausencia de solvente a 80 °C, 6 horas de reacción.

3.9.6 Mecanismo de reacción

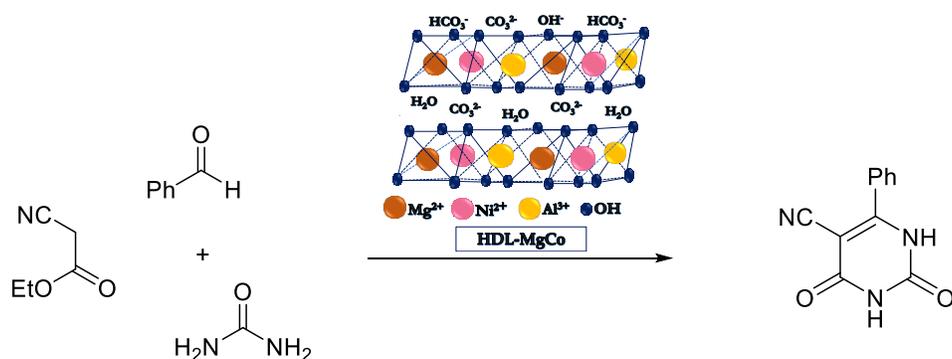
Con el propósito de encontrar una vía que aclare el curso de la reacción (es de destacar que en la literatura solo hay dos reportes sobre la síntesis de estos compuestos a través de esta reacción y hasta la fecha no hay estudios sobre el mecanismo de reacción), se observó que podría racionalizarse como una variante de la reacción de Biginelli, que implica la reacción entre un aldehído, un compuesto de β -dicarbonilo y urea. El procedimiento multicomponente para la síntesis de dihidropirimidinona a través de la reacción de Biginelli es bien conocido, y se han publicado numerosos trabajos en la literatura [149].

Varias investigaciones se han centrado en el uso de catalizadores ácidos, y muy pocos reportes describen el uso de catalizadores básicos. Recientemente, Zhi-Liang Shen y colaboradores describieron el uso de bases fuerte y propusieron diferentes vías [198].

- La ruta 1 corresponde a la reacción inicial de benzaldehído y urea para formar un bis ureido, y la reacción de estos compuestos con cianoacetato de etilo para formar la dihidropirimidina correspondiente.

- La ruta 2 (a través de enona) es la reacción directa entre benzaldehído y cianoacetato de etilo, y la reacción posterior con urea para dar el mismo producto que en la ruta 1, que es asistida por la presencia de un catalizador básico.

Teniendo en cuenta nuestros resultados deducimos que la reacción sigue la ruta 2 a través del intermediario de Knoevenagel que es asistida por la presencia de un catalizador básico. En la Figura 84 se muestra el mecanismo propuesto para esta reacción. Entonces, el primer paso involucra la condensación entre el aldehído y el cianoacetato de etilo, formando el intermediario **I**, en donde el catalizador acelera la formación de este producto, que posteriormente reacciona con la urea, mediado por el catalizador, dando paso al producto **II**, que seguido de un proceso de ciclación y de una deshidrogenación da como producto final el uracilo.



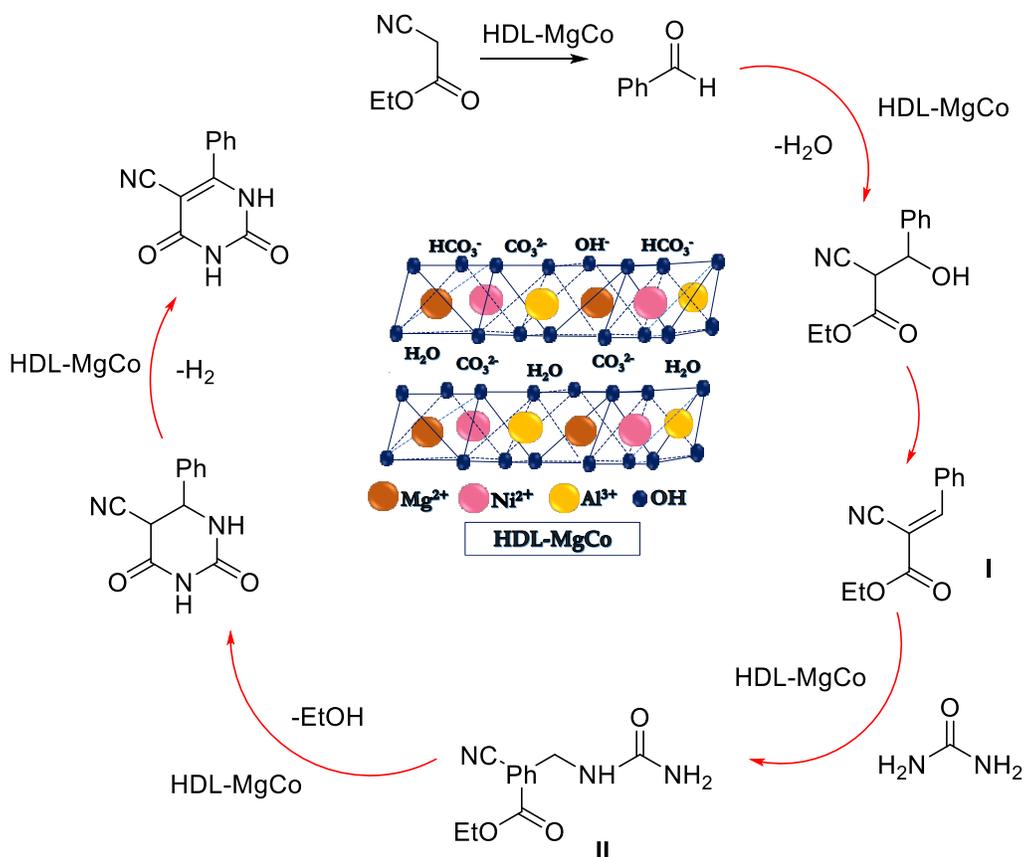


Figura 84. Mecanismo propuesto para la síntesis de uracilos catalizado por HDL-MgCo

3.9.7 Parámetros verdes

Para determinar si la reacción se acerca a la idealidad de un proceso encaminado bajo los principios de la Química Verde, en la síntesis de uracilos se evaluaron los siguientes parámetros: Economía atómica (**EA**), Rendimiento de la reacción (**R**), Factor estequiométrico (**FE**), Parámetro de recuperación del material (**PRM**), Eficiencia de la masa de reacción (**EMR**) que se representan en un pentágono radial (Figura 85). En este se puede observar hasta qué punto el proceso de optimización en esta reacción se acerca a la idealidad, principalmente, porque se desarrolla en ausencia de solvente, se utilizan cantidades equimolares de reactivos y además permite la recuperación y reutilización del catalizador en 5 ciclos de reacción.

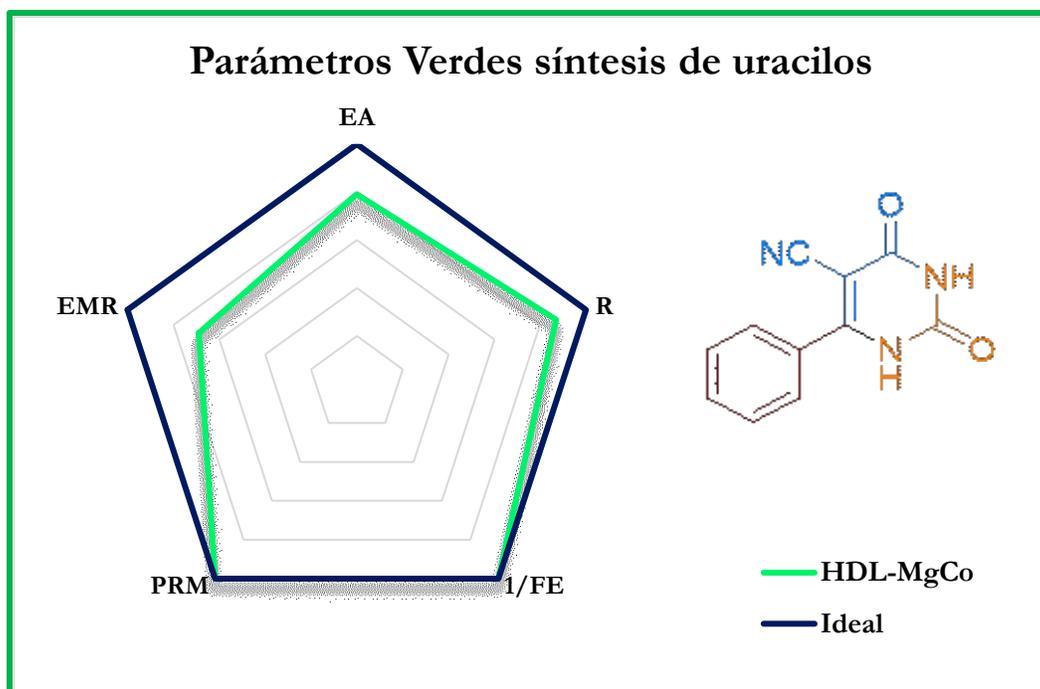


Figura 85. Pentágono radial de los parámetros verdes calculados para la síntesis de uracilos

IV CONCLUSIONES

En el presente trabajo de tesis doctoral, se sintetizaron sólidos con propiedades básicas intrínsecas e incorporadas, tipo decaniobato (HPNb), hidrotalcita (HDL-Mg) y Ca-MCM-41. El material tipo hidrotalcita resultó ser el más prometedor en la síntesis multicomponente, por lo que se evaluó la incorporación de otro catión divalente, como níquel y cobalto, en la estructura laminar de la hidrotalcita, obteniendo los sólidos HDL-MgNi y HDL-MgCo, estos materiales fueron calcinados a 500 °C, obteniendo los siguientes óxidos mixtos MgAlO, MgNiO y MgCoO.

Con el fin de lograr una mejor separación del medio de reacción, las hidrotalcitas sintetizadas se combinaron con nanopartículas magnéticas tipo magnetita (Fe_3O_4), obteniendo los sólidos magnéticos Fe_3O_4 -HDL-Mg, Fe_3O_4 -HDL-MgNi, Fe_3O_4 -HDL-MgCo. La actividad catalítica de los derivados de las hidrotalcitas se evaluó en las reacciones multicomponente de 4*H*-piranos, cromenos y uracilos.

Los materiales decaniobato (HPNb), hidrotalcita (HDL-Mg) y Ca-MCM-41 fueron caracterizados por las técnicas de DRX, FTIR y TPD- CO_2 . Los resultados de DRX mostraron características típicas de sus fases cristalinas y los perfiles de TPD- CO_2 evidenciaron la formación de sitios básicos de fuerza débil, moderada y fuerte. En los materiales con propiedades básicas intrínsecas, HPNb y HDL-Mg, predominan los sitios básicos moderados y fuertes respectivamente, mientras que en Ca-MCM-41 se observó la formación de sitios básicos débiles-moderados. Aunque en HDL-Mg predominan los sitios básicos fuertes, también se observó la formación de una combinación de sitios básicos débiles-moderados.

Estos catalizadores se estudiaron en la síntesis multicomponente de 4*H*-piranos, mostrando que la reacción se puede conducir con materiales que presentan sitios básicos intrínsecos o con especies básicas incorporadas, en condiciones libres de solvente o con solvente a 80 °C. Sin embargo, el material que presenta un proceso encaminado bajo los principios de la Química Verde, como procesos en ausencia de solvente, es HDL-Mg, por lo que se considera como el material más activo en esta síntesis multicomponente.

Con la caracterización de los materiales tipo hidrotalcita HDL-Mg, HDL-MgNi y HDL-MgCo, se pudo evidenciar que la sustitución isomórfica de otro catión divalente en la capa de la brucita mejora las propiedades cristalinas, texturales y básicas de HDL-Mg, sin la modificación de la estructura laminar. Los análisis de DRX mostraron patrones de difracción característicos de materiales en multicapas, tipo hidrotalcita y no se presenta un cambio en la cristalinidad con

la incorporación de Ni^{2+} y Co^{2+} , indicando una buena sustitución de otro catión en la capa laminar de HDL-Mg. La estabilidad térmica de los HDLs determinada por TGA, mostró etapas de descomposición con el incremento de la temperatura, como deshidroxilación, descarboxilación y la formación de óxidos mixtos y se observó mejor estabilidad para HDL-MgNi y HDL-MgCo. Las propiedades básicas, determinadas por titulación volumétrica, mostraron un comportamiento directamente proporcional con el aumento del área superficial, siendo más relevante en HDL-MgNi según los análisis de Fisisorción de N_2 .

Se comprobó que la presencia de sitios básicos débiles, moderados y fuertes en los HDLs depende de la naturaleza del catión divalente, por lo que HDL-Mg presenta sitios básicos fuertes, en HDL-MgNi predominan los sitios básicos moderados y fuertes y en HDL-MgCo los sitios básicos moderados, sin embargo la presencia de este tipo de basicidad se genera a temperaturas sobre los $300\text{ }^\circ\text{C}$, por lo que se pueden asociar con una posible descomposición de la estructura laminar de la hidrotalcita, por lo tanto, los perfiles de TPD- CO_2 en este trabajo se analizaron principalmente en el rango de temperaturas menores a $200\text{ }^\circ\text{C}$ y se observó que los tres materiales presentan sitios básicos débiles, que incrementan en los materiales con doble catión divalente y que se asocian con sitios básicos tipo Brönsted. La presencia de sitios básicos débiles se comprobó con el uso de azul de bromotimol como indicador de la formación de este tipo de basicidad.

Se obtuvieron óxidos mixtos, derivados del proceso de calcinación a $500\text{ }^\circ\text{C}$, de las hidrotalcitas sintetizadas. Los resultados de caracterización evidenciaron la pérdida total de las fases cristalinas, que corresponden a la formación de materiales en forma laminar para HDL-MgNi y HDL-MgCo, en el caso de HDL-Mg se evidenció una pérdida parcial de la estructura laminar. Estos óxidos mixtos presentaron un incremento en el área superficial con el proceso de calcinación y se observó la presencia de sitios básicos fuertes en los tres materiales. El proceso de calcinación para HDL-Mg mostró la formación de una combinación de sitios básicos débiles y moderados a temperaturas menores a $300\text{ }^\circ\text{C}$, indicando que se requiere de temperaturas elevadas para la formación total de óxidos mixtos derivados de este material.

La combinación de las nanopartículas magnéticas con las hidrotalcitas se logró a través de un proceso físico y no se evidenció un cambio significativo en sus propiedades estructurales y básicas. La presencia de magnetita, en la estructura laminar, mostró un incremento en los

valores del área superficial en las hidrotalcitas magnéticas, siendo el valor más alto para Fe_3O_4 -HDL-Mg.

La actividad catalítica de las hidrotalcitas se estudió en la síntesis multicomponente de 4*H*-piranos, cromenos y uracilos. En la síntesis de 4*H*-piranos y uracilos, las hidrotalcitas con doble catión divalente, HDL-MgNi y HDL-MgCo, mostraron los mejores rendimientos en ausencia de solvente, debido al incremento de los aniones interlaminares que proporcionan los sitios básicos superficiales que actúan en la reacción respectivamente, este incremento se relaciona con la incorporación de otro catión divalente en la estructura laminar.

La reacción de 4*H*-piranos puede ser conducida por sitios básicos tipo Brønsted que se presentan en HDL-MgNi y por sitios básicos de tipo Lewis que se forman con el proceso de calcinación en el óxido mixto MgNiO. Con el catalizador magnético Fe_3O_4 -HDL-MgNi, se logró una mejor separación del medio de reacción y se sintetizaron 9 derivados de 4*H*-piranos con rendimientos superiores al 80 %.

En la síntesis de uracilos la optimización de la reacción se realizó con HDL-MgCo y se lograron altos rendimientos en ausencia de solvente en un sistema de reacción abierto. Los sitios básicos débiles, tipo Brønsted, que se presentan en este catalizador son los que conducen la reacción.

En la síntesis de cromenos las hidrotalcitas magnéticas mostraron los mejores resultados bajo irradiación por microondas en ausencia de solvente durante 10 minutos de reacción. El catalizador Fe_3O_4 -HDL-Mg presentó los mejores rendimientos debido a que presenta un comportamiento bifuncional ácido-base, en donde las nanopartículas de Fe_3O_4 actúan como especies ácidas y HDL-Mg como especies básicas.

Se lograron procedimientos de reacción que se encaminan bajo los principios de la Química Verde, como metodologías en un solo paso, con el uso de reacciones multicomponentes, reacciones en ausencia de solvente y en tiempos cortos de reacción, obteniendo derivados de heterociclos con potencial actividad biológica. La optimización para cada reacción, permitió desarrollar procesos que se acercan a la idealidad de un proceso Verde, como se demostró en los pentágonos radiales para cada familia de heterociclos. La síntesis de sólidos básicos como alternativa a los catalizadores convencionales, permitió estudiar los hidróxidos dobles laminares HDL tipo hidrotalcita, como materiales altamente prometedores en

la síntesis orgánica debido a sus propiedades básicas de fuerza modular, además la combinación con nanopartículas magnéticas permite la fácil separación del medio de reacción mediante un campo magnético externo, sin la pérdida de las propiedades básicas del catalizador.

TRABAJOS PUBLICADOS

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral se publicaron los siguientes trabajos:

- ✓ Eliana Nope, Ángel G. Sathicq, José J. Martínez, Hugo A. Rojas, Rafael Luque, and Gustavo P. Romanelli. Ternary Hydrotalcites in the Multicomponent Synthesis of 4H-Pyrans. *Catalysts* **2020**, 10, 70; <https://doi.org/10.3390/catal10010070>
- ✓ Eliana Nope, Gabriel Sathicq, José Martínez, Hugo Rojas, Rafael Luque and Gustavo Romanelli. Hydrotalcites in Organic Synthesis: Multicomponent Reactions. *Current Organic Synthesis*, **2018**, 15, 1-18. DOI: [10.2174/1570179415666180815143927](https://doi.org/10.2174/1570179415666180815143927)
- ✓ Luisa F. Gutiérrez, Eliana Nope, Hugo A. Rojas, Jairo A. Cubillos, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, José J. Martínez. New application of decaniobate salt as basic solid in the synthesis of 4h-pyrans by microwave assisted multicomponent reactions. *Research on Chemical Intermediates* (**2018**). <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3440-y>.
- ✓ Eliana Nope, José J. Martínez, Hugo A. Rojas, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli. Synthesis of mesoporous Ca-MCM catalysts and their use in suitable multicomponent synthesis of polyfunctionalized pyrans. *Res Chem Intermed* (**2017**), Vol 43: 2103. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2749-7>

Aceptado para publicación:

- ✓ Eliana Nope, Gabriel Sathicq, José Martínez, Hugo Rojas and Gustavo Romanelli. Hydrotalcites as catalyst in suitable multicomponent synthesis of uracil derivatives. *Catalysis Today*. (**2020**)

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral se presentaron diversos trabajos en los siguientes eventos científicos:

- XXI Congreso Argentino de Catálisis y el X Congreso de Catálisis del Mercosur (XXI CAC). Santa Fe, Argentina. Septiembre 2019. Poster.
- XXXII Congreso Argentino de Química. Buenos Aires, Argentina. Octubre 2019. Poster
- XXII Simposio Nacional de Química Orgánica (XXII SINAQO). La Plata, Buenos Aires Argentina. Noviembre 2019. Poster.
- IV Jornadas en Ciencias Aplicadas "Dr. J. Jorge Ronco" (CINDECA). La Plata, Buenos Aires Argentina. Octubre 2019. Ponencia Oral.
- XXI Simposio Nacional de Química Orgánica 2017 (SINAQO)- Potros de los Fines, San Luis, Argentina. 8 – 11 de noviembre de 2017. Poster
- X Simposio Colombiano de Catálisis - 2017 (Siccat) – Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Boyacá- Colombia. 25 – 29 de septiembre de 2017. Ponencia Oral
- VI Jornadas de ingeniería química sustentable (JIQS - 2016) – Universidad Tecnológica Nacional – Facultad Regional Avellaneda. Villa Domínico, Buenos Aires, Argentina. 28-30 de septiembre de 2016. Ponencia Oral.
- XXXI Congreso Argentino de Química - 2016 – Asociación Química Argentina (AQA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 25 – 28 de septiembre de 2016. Poster

V. REFERENCIAS

- [1] B.A. de Marco, B.S. Rechelo, E.G. Tótolí, A.C. Kogawa, H.R.N. Salgado, Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27 (2019) 1-8.
- [2] M.H. To, K. Uisan, Y.S. Ok, D. Pleissner, C.S.K. Lin, Recent trends in green and sustainable chemistry: rethinking textile waste in a circular economy, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 20 (2019) 1-10.
- [3] J.A. Linthorst, An overview: origins and development of green chemistry, *Foundations of Chemistry*, 12 (2010) 55-68.
- [4] P. Anastas, N. Eghbali, *Green Chemistry: Principles and Practice*, *Chemical Society Reviews*, 39 (2010) 301-312.
- [5] F. Shabih, H. Amir, N. Muhammad, A. Temoor, S. Muhammad, T. Mohsin, S. Imran, T. Romana, *Lignocellulosic Biomass: A Sustainable Bioenergy Source for the Future*, *Protein & Peptide Letters*, 25 (2018) 148-163.
- [6] A.P. Dicks, A. Hent, *Green Chemistry and Associated Metrics*, in: A. P. Dicks, A. Hent (Eds.) *Green Chemistry Metrics: A Guide to Determining and Evaluating Process Greenness*, Springer International Publishing, Cham, 2015, pp. 1-15.
- [7] F.G. Calvo-Flores, *Parámetros para el análisis de las reacciones en Química Sostenible*, *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, Real Sociedad Española de Química, 2009, pp. 42-49.
- [8] F. Ferlin, P.M. Luque Navarro, Y. Gu, D. Lanari, L. Vaccaro, Waste minimized synthesis of pharmaceutically active compounds via heterogeneous manganese catalysed C–H oxidation in flow, *Green Chemistry*, 22 (2020) 397-403.
- [9] O. Abo Bodjui, M. Gao, Y. Wang, C. Wu, H. Ma, Q. Wang, *Lignocellulosic biomass for bioethanol: an overview on pretreatment, hydrolysis and fermentation processes*, *Reviews on Environmental Health*, 2019, pp. 57.
- [10] D. Yue, F. You, S.W. Snyder, *Biomass-to-bioenergy and biofuel supply chain optimization: Overview, key issues and challenges*, *Computers & Chemical Engineering*, 66 (2014) 36-56.
- [11] F.H. Isikgor, C.R. Becer, *Lignocellulosic biomass: a sustainable platform for the production of bio-based chemicals and polymers*, *Polymer Chemistry*, 6 (2015) 4497-4559.
- [12] X. Han, Y. Guo, X. Liu, Q. Xia, Y. Wang, *Catalytic conversion of lignocellulosic biomass into hydrocarbons: A mini review*, *Catalysis Today*, 319 (2019) 2-13.
- [13] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Conversion of biomass platform molecules into fuel additives and liquid hydrocarbon fuels*, *Green Chemistry*, 16 (2014) 516-547.
- [14] M. Yabushita, H. Kobayashi, A. Fukuoka, *Catalytic transformation of cellulose into platform chemicals*, *Applied Catalysis B: Environmental*, 145 (2014) 1-9.
- [15] J.J. Bozell, G.R. Petersen, *Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “Top 10” revisited*, *Green Chemistry*, 12 (2010) 539-554.
- [16] J.N. Putro, F.E. Soetaredjo, S.-Y. Lin, Y.-H. Ju, S. Ismadji, *Pretreatment and conversion of lignocellulose biomass into valuable chemicals*, *RSC Advances*, 6 (2016) 46834-46852.
- [17] Y. Luo, Z. Li, X. Li, X. Liu, J. Fan, J.H. Clark, C. Hu, *The production of furfural directly from hemicellulose in lignocellulosic biomass: A review*, *Catalysis Today*, 319 (2019) 14-24.

- [18] A. Corma, S. Iborra, A. Velty, Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals, *Chemical Reviews*, 107 (2007) 2411-2502.
- [19] Technology for Sustainable Development, in: Y. Krozer (Ed.) *Innovations and the Environment*, Springer London, London, 2008, pp. 7-22.
- [20] Introduction: Green Chemistry and Catalysis, *Green Chemistry and Catalysis*, pp. 1-47.
- [21] B. Lindström, L.J. Pettersson, A Brief History of Catalysis, *CATTECH*, 7 (2003) 130-138.
- [22] K. Kakaei, M.D. Esrafil, A. Ehsani, Chapter 1 - Introduction to Catalysis, in: K. Kakaei, M.D. Esrafil, A. Ehsani (Eds.) *Interface Science and Technology*, Elsevier 2019, pp. 1-21.
- [23] I.a.N. Chorkendorff, J.W., Introduction to Catalysis, In *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics* 2005, pp. 1-21.
- [24] D.Y. Murzin, T. Salmi, Chapter 1 - Setting the Scene, in: D.Y. Murzin, T. Salmi (Eds.) *Catalytic Kinetics (Second Edition)*, Elsevier, Amsterdam, 2016, pp. 1-34.
- [25] H. Hattori, Heterogeneous Basic Catalysis, *Chemical Reviews*, 95 (1995) 537-558.
- [26] Y. Liu, E. Lotero, J.G. Goodwin, A comparison of the esterification of acetic acid with methanol using heterogeneous versus homogeneous acid catalysis, *Journal of Catalysis*, 242 (2006) 278-286.
- [27] W. Bing, M. Wei, Recent advances for solid basic catalysts: Structure design and catalytic performance, *Journal of Solid State Chemistry*, 269 (2019) 184-194.
- [28] H. Hattori, Solid base catalysts: generation of basic sites and application to organic synthesis, *Applied Catalysis A: General*, 222 (2001) 247-259.
- [29] L. Li, Y. Niu, K. Dong, P. Ma, C. Zhang, J. Niu, J. Wang, A Ni-containing decanolate incorporating organic ligands: synthesis, structure, and catalysis for allylic alcohol epoxidation, *RSC Advances*, 7 (2017) 28696-28701.
- [30] M.P. Mokhonoana, N.J. Coville, Synthesis of [Si]-MCM-41 from TEOS and water glass: the water glass-enhanced condensation of TEOS under alkaline conditions, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 54 (2010) 83-92.
- [31] F. Li, X. Duan, Applications of Layered Double Hydroxides, in: X. Duan, D.G. Evans (Eds.) *Layered Double Hydroxides*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006, pp. 193-223.
- [32] L.H. Chagas, G.S.G. De Carvalho, W.R. Do Carmo, R.A.S. San Gil, S.S.X. Chiaro, A.A. Leitão, R. Diniz, L.A. De Sena, C.A. Achete, MgCoAl and NiCoAl LDHs synthesized by the hydrothermal urea hydrolysis method: Structural characterization and thermal decomposition, *Materials Research Bulletin*, 64 (2015) 207-215.
- [33] S. Kannan, Catalytic applications of hydrotalcite-like materials and their derived forms, *Catalysis Surveys from Asia*, 10 (2006) 117-137.
- [34] H.K.D. Nguyen, T.D. Nguyen, A.T. Vu, T.T. Nguyen, Preparation of acid-base bifunctional hydrotalcite based catalyst for converting Vietnamese coconut oil to green hydrocarbons, *Chemical Papers*, 71 (2017) 961-970.
- [35] C.E. Daza, C.R. Cabrera, S. Moreno, R. Molina, Syngas production from CO₂ reforming of methane using Ce-doped Ni-catalysts obtained from hydrotalcites by reconstruction method, *Applied Catalysis A: General*, 378 (2010) 125-133.
- [36] R. Pagadala, S. Maddila, V.D.B.C. Dasireddy, S.B. Jonnalagadda, Zn-VCO₃ hydrotalcite: A highly efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Hantzsch dihydropyridine reaction, *Catalysis Communications*, 45 (2014) 148-152.

- [37] P.H. Holgado, M.J. Holgado, M.S. San Román, V. Rives, Effect of surfactants on the properties of hydrotalcites prepared by the reverse micelle method, *Materials Chemistry and Physics*, 151 (2015) 140-148.
- [38] D. Tichit, N. Das, B. Coq, R. Durand, Preparation of Zr-Containing Layered Double Hydroxides and Characterization of the Acido-Basic Properties of Their Mixed Oxides, *Chemistry of Materials*, 14 (2002) 1530-1538.
- [39] D.N. Ahmed, L.A. Naji, A.A.H. Faisal, N. Al-Ansari, M. Naushad, Waste foundry sand/MgFe-layered double hydroxides composite material for efficient removal of Congo red dye from aqueous solution, *Scientific Reports*, 10 (2020) 2042.
- [40] H. Zaghouane-Boudiaf, M. Boutahala, L. Arab, Removal of methyl orange from aqueous solution by uncalcined and calcined MgNiAl layered double hydroxides (LDHs), *Chemical Engineering Journal*, 187 (2012) 142-149.
- [41] W. Kagunya, Z. Hassan, W. Jones, Catalytic Properties of Layered Double Hydroxides and Their Calcined Derivatives, *Inorganic Chemistry*, 35 (1996) 5970-5974.
- [42] J.F.P. Gomes, J.F.B. Puna, L.M. Gonçalves, J.C.M. Bordado, Study on the use of MgAl hydrotalcites as solid heterogeneous catalysts for biodiesel production, *Energy*, 36 (2011) 6770-6778.
- [43] A. Dubey, Synthesis and catalytic applications of CMK-LDH (layered double hydroxides) nanocomposite materials, *Green Chemistry*, 9 (2007) 424-426.
- [44] M.R. Othman, Z. Helwani, Martunus, W.J.N. Fernando, Synthetic hydrotalcites from different routes and their application as catalysts and gas adsorbents: a review, *Applied Organometallic Chemistry*, 23 (2009) 335-346.
- [45] H.N. Miras, D.L. Long, L. Cronin, Chapter One - Exploring Self-Assembly and the Self-Organization of Nanoscale Inorganic Polyoxometalate Clusters, in: R. van Eldik, L. Cronin (Eds.) *Advances in Inorganic Chemistry*, Academic Press 2017, pp. 1-28.
- [46] M. Ammam, Polyoxometalates: formation, structures, principal properties, main deposition methods and application in sensing, *Journal of Materials Chemistry A*, 1 (2013) 6291-6312.
- [47] C.A. Ohlin, E.M. Villa, W.H. Casey, One-pot synthesis of the decaniobate salt $[N(CH_3)_4]_6[Nb_{10}O_{28}] \cdot 6H_2O$ from hydrous niobium oxide, *Inorganica Chimica Acta*, 362 (2009) 1391-1392.
- [48] M. Nyman, Polyoxoniobate chemistry in the 21st century, *Dalton Transactions*, 40 (2011) 8049-8058.
- [49] M. Aureliano, C.A. Ohlin, M.O. Vieira, M.P.M. Marques, W.H. Casey, L.A.E. Batista de Carvalho, Characterization of decavanadate and decaniobate solutions by Raman spectroscopy, *Dalton Transactions*, 45 (2016) 7391-7399.
- [50] M.A. Rambaran, M. Pascual-Borràs, C.A. Ohlin, Microwave Synthesis of Alkali-Free Hexaniobate, Decaniobate, and Hexatantalate Polyoxometalate Ions, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2019 (2019) 3913-3918.
- [51] S. Hayashi, S. Yamazoe, K. Koyasu, T. Tsukuda, Application of group V polyoxometalate as an efficient base catalyst: a case study of decaniobate clusters, *RSC Advances*, 6 (2016) 16239-16242.
- [52] S. Hayashi, S. Yamazoe, K. Koyasu, T. Tsukuda, Lewis Base Catalytic Properties of $[Nb_{10}O_{28}]_6^-$ for CO₂ Fixation to Epoxide: Kinetic and Theoretical Studies, *Chemistry – An Asian Journal*, 12 (2017) 1635-1640.
- [53] A. Navrotsky, O. Trofymuk, A.A. Levchenko, Thermochemistry of Microporous and Mesoporous Materials, *Chemical Reviews*, 109 (2009) 3885-3902.

- [54] P. Horcajada, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, R. Vallet, x, M., Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate, *Microporous and Mesoporous Materials*, 68 (2004) 105-109.
- [55] S. Bhattacharyya, G. Lelong, M.L. Saboungi, Recent progress in the synthesis and selected applications of MCM-41: a short review, *Journal of Experimental Nanoscience*, 1 (2006) 375-395.
- [56] W.A. Gomes, L.A.M. Cardoso, A.R.E. Gonzaga, L.G. Aguiar, H.M.C. Andrade, Influence of the extraction methods to remove organic templates from Al-MCM-41 molecular sieves, *Materials Chemistry and Physics*, 93 (2005) 133-137.
- [57] E. Dündar-Tekkaya, Y. Yürüm, Mesoporous MCM-41 material for hydrogen storage: A short review, *International Journal of Hydrogen Energy*, 41 (2016) 9789-9795.
- [58] L.T. Gibson, Mesosilica materials and organic pollutant adsorption: part A removal from air, *Chemical Society Reviews*, 43 (2014) 5163-5172.
- [59] S. Masamune, N.T. Castellucci, -Pyran, *Journal of the American Chemical Society*, 84 (1962) 2452-2453.
- [60] K. Kumar, R. Nagamallu, V.K. Govindappa, D.M. Lokeshwari, Pyrans: Heterocycles of chemical and biological interest, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (2015) 693-700.
- [61] A. Goel, V.J. Ram, Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis, *Tetrahedron*, 65 (2009) 7865-7913.
- [62] T. Raj, R.K. Bhatia, A. kapur, M. Sharma, A.K. Saxena, M.P.S. Ishar, Cytotoxic activity of 3-(5-phenyl-3H-[1,2,4]dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4H-chromene-3-carbothioic acid N-phenylamides, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 790-794.
- [63] Y. Mehellou, E. De Clercq, Twenty-Six Years of Anti-HIV Drug Discovery: Where Do We Stand and Where Do We Go?, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 521-538.
- [64] A. Kumar, R.A. Maurya, S. Sharma, P. Ahmad, A.B. Singh, G. Bhatia, A.K. Srivastava, Pyranocoumarins: A new class of anti-hyperglycemic and anti-dyslipidemic agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (2009) 6447-6451.
- [65] L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci, A. Calignano, Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (1993) 517-520.
- [66] S. Bhavanarushi, V. Kanakaiah, E. Yakaiah, V. Saddanapu, A. Addlagatta, J.V. Rani, Synthesis, cytotoxic, and DNA binding studies of novel fluorinated condensed pyrano pyrazoles, *Medicinal Chemistry Research*, 22 (2013) 2446-2454.
- [67] M.N. Erichsen, T.H.V. Huynh, B. Abrahamsen, J.F. Bastlund, C. Bundgaard, O. Monrad, A. Bekker-Jensen, C.W. Nielsen, K. Frydenvang, A.A. Jensen, L. Bunch, Structure-Activity Relationship Study of First Selective Inhibitor of Excitatory Amino Acid Transporter Subtype 1: 2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-7-(naphthalen-1-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile (UCPH-101), *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 7180-7191.
- [68] A.H. Bedair, H.A. Emam, N.A. El-Hady, K.A.R. Ahmed, A.M. El-Agrody, Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives, *Il Farmaco*, 56 (2001) 965-973.
- [69] J. Safaei-Ghomi, H. Sh, R. Teymuri, Nano ZrP 2 O 7 Catalyzed Multicomponent Reaction for an Easy Access of 4 H -pyrans and 1,4-dihydropyridines, *Polycyclic Aromatic Compounds*, (2016) 1-14.

- [70] S. Banerjee, A. Horn, H. Khatri, G. Sereda, A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst, *Tetrahedron Letters*, 52 (2011) 1878-1881.
- [71] R. Pagadala, S. Maddila, S.B. Jonnalagadda, An Efficient, Multicomponent, One-pot Synthesis of Tetra Substituted Pyrans in Water, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52 (2015) 1226-1229.
- [72] I.A. Azath, P. Puthiaraj, K. Pitchumani, One-Pot Multicomponent Solvent-Free Synthesis of 2-Amino-4H-benzo[b]pyrans Catalyzed by Per-6-amino- β -cyclodextrin, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1 (2013) 174-179.
- [73] A. Dhakar, R. Goyal, A. Rajput, M. Kaurav, V. Tomar, D. Agarwal, Multicomponent synthesis of 4H-pyran derivatives using KOH loaded calcium oxide as catalyst in solvent free condition, *Current Chemistry Letters*, 8 (2019) 125-136.
- [74] X. Xu, W. Shi, Y. Zhou, Y. Wang, M. Zhang, L. Song, H. Deng, Convenient one-pot synthesis of monofluorinated functionalized 4-H-pyran derivatives via multi-component reactions, *Journal of Fluorine Chemistry*, 176 (2015) 127-133.
- [75] J.M. Khurana, K. Vij, Nickel Nanoparticles as Semiheterogeneous Catalyst for One-Pot, Three-Component Synthesis of 2-Amino-4H-pyrans and Pyran Annulated Heterocyclic Moieties, *Synthetic Communications*, 43 (2013) 2294-2304.
- [76] D. Shi, J. Mou, Q. Zhuang, L. Niu, N. Wu, X. Wang, Three-Component One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives in Aqueous Media, *Synthetic Communications*, 34 (2004) 4557-4563.
- [77] S.N. Maddila, S. Maddila, W.E. van Zyl, S.B. Jonnalagadda, Ceria–Vanadia/Silica-Catalyzed Cascade for C–C and C–O Bond Activation: Green One-Pot Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4H-pyrans, *ChemistryOpen*, 5 (2016) 38-42.
- [78] K.K. Gangu, S. Maddila, S.B. Mukkamala, S.B. Jonnalagadda, Synthesis, Structure, and Properties of New Mg(II)-Metal–Organic Framework and Its Prowess as Catalyst in the Production of 4H-Pyrans, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 56 (2017) 2917-2924.
- [79] M.S. Pandharpatte, K.B. Mulani, N.N.G. Mohammed, Microwave Promoted, Sodium Acetate Catalyzed One Pot Synthesis of Poly Functionalized 4H-Pyrans, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 59 (2012) 645-649.
- [80] I. Devi, P.J. Bhuyan, Sodium bromide catalysed one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans via a three-component cyclocondensation under microwave irradiation and solvent free conditions, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 8625-8627.
- [81] A. Sánchez, F. Hernández, P.C. Cruz, Y. Alcaraz, J. Tamariz, F. Delgado, M.A. Vázquez, Infrared Irradiation-Assisted Multicomponent Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4H-pyran Derivatives, *Journal of the Mexican Chemical Society*, 56 (2012) 121-127.
- [82] R. Smits, S. Belyakov, A. Plotniece, G. Duburs, Synthesis of 4H-Pyran Derivatives Under Solvent-Free and Grinding Conditions, *Synthetic Communications*, 43 (2013) 465-475.
- [83] N. Seshu Babu, N. Pasha, K.T. Venkateswara Rao, P.S. Sai Prasad, N. Lingaiah, A heterogeneous strong basic Mg/La mixed oxide catalyst for efficient synthesis of polyfunctionalized pyrans, *Tetrahedron Letters*, 49 (2008) 2730-2733.
- [84] S.W. Kshirsagar, N.R. Patil, S.D. Samant, Mg-Al Hydrotalcite as a First Heterogeneous Basic Catalyst for the Synthesis of 4H-Pyrano[2,3-c]pyrazoles Through a Four-Component Reaction, *Synthetic Communications*, 41 (2011) 1320-1325.

- [85] V.V. Dabholkar, K.S. Badhe, S.K. Kurade, Calcinied Mg/Fe Hydrotalcite catalysed synthesis of pyrano-pyrazoles at ambient temperature, *International Journal of Research in Engineering and Applied Sciences*, 6 (2016) 176-186.
- [86] R. Gupta, S. Ladage, L. Ravishankar, Mg-Al hydrotalcite catalyzed efficient one-pot synthesis of 4-H-benzo [b] pyrans, 2-aryl benzimidazole and 2-aryl-4, 5-dihydro-1H-imidazole derivatives, *Chemistry*, 1 (2015) 5-9.
- [87] M. Costa, T.A. Dias, A. Brito, F. Proença, Biological importance of structurally diversified chromenes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123 (2016) 487-507.
- [88] T. Afifi, R. Okasha, H. Ahmed, J. Ilaš, T. Saleh, A. Abd-El-Aziz, Structure-activity relationships and molecular docking studies of chromene and chromene based azo chromophores: A novel series of potent antimicrobial and anticancer agents, *EXCLI Journal*, 16 (2017) 868-902.
- [89] S.-Y. Cheng, K.-J. Huang, S.-K. Wang, Z.-H. Wen, P.-W. Chen, C.-Y. Duh, Antiviral and Anti-inflammatory Metabolites from the Soft Coral *Sinularia capillosa*, *Journal of natural products*, 73 (2010).
- [90] W. Gregor, G. Grabner, C. Adelwöhrer, T. Rosenau, L. Gille, Antioxidant Properties of Natural and Synthetic Chromanol Derivatives: Study by Fast Kinetics and Electron Spin Resonance Spectroscopy, *The Journal of Organic Chemistry*, 70 (2005) 3472-3483.
- [91] O. Pontes, M. Costa, F. Santos, B. Sampaio-Marques, T. Dias, P. Ludovico, F. Baltazar, F. Proença, Exploitation of new chalcones and 4H-chromenes as agents for cancer treatment, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157 (2018) 101-114.
- [92] B.F. Mirjalili, L. Zamani, K. Zomorodian, S. Khabnadideh, Z. Haghighijoo, Z. Malakotikhah, S.A. Ayatollahi Mousavi, S. Khojasteh, Synthesis, antifungal activity and docking study of 2-amino-4H-benzochromene-3-carbonitrile derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 1116 (2016) 102-108.
- [93] A. Kheirollahi, M. Pordeli, M. Safavi, S. Mashkouri, M.R. Naimi-Jamal, S.K. Ardestani, Cytotoxic and apoptotic effects of synthetic benzochromene derivatives on human cancer cell lines, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 387 (2014) 1199-1208.
- [94] J.-Y. Yeh, M.S. Coumar, J.-T. Horng, H.-Y. Shiao, F.-M. Kuo, H.-L. Lee, I.-C. Chen, C.-W. Chang, W.-F. Tang, S.-N. Tseng, C.-J. Chen, S.-R. Shih, J.T.A. Hsu, C.-C. Liao, Y.-S. Chao, H.-P. Hsieh, Anti-Influenza Drug Discovery: Structure–Activity Relationship and Mechanistic Insight into Novel Angelicin Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 1519-1533.
- [95] J. Safari, M. Heydarian, Z. Zarnegar, Synthesis of 2-amino-7-hydroxy-4H-chromene derivatives under ultrasound irradiation: A rapid procedure without catalyst, *Arabian Journal of Chemistry*, 10 (2017) S2994-S3000.
- [96] A. El Maghraby, *Green Chemistry: New Synthesis of Substituted Chromenes and Benzochromenes via Three-Component Reaction Utilizing Rochelle Salt as Novel Green Catalyst*, *Organic Chemistry International*, 2014 (2014) 1-6.
- [97] F. Heidarizadeh, N. Taheri, Polystyrene-supported basic dicationic ionic liquid as a novel, reusable, and efficient heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of chromene derivatives in water, *Research on Chemical Intermediates*, 42 (2016) 3829-3846.
- [98] S. Sadjadi, M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Ebrahimizadeh, SBA-15@methenamine-HPA: a novel, simple, and efficient catalyst for one-pot three-component synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives in aqueous medium, *Research on Chemical Intermediates*, 43 (2017) 1-17.

- [99] P. Kour, A. Kumar, Cinchonine-driven multi-component domino Knoevenagel–Michael strategy: metal-free synthesis of quinoline-based 4H-pyran and tetrahydro-4H-chromene derivatives, *Research on Chemical Intermediates*, (2020).
- [100] M. Fallah, S. Sohrabnezhad, M. Abedini, Synthesis of chromene derivatives in the presence of mordenite zeolite/MIL-101 (Cr) metal–organic framework composite as catalyst, *Applied Organometallic Chemistry*, 33 (2019) e4801.
- [101] M. Bihani, P.P. Bora, G. Bez, H. Askari, Amberlyst A21: A reusable solid catalyst for green synthesis of pyran annulated heterocycles at room temperature, *Comptes Rendus Chimie*, 16 (2013) 419-426.
- [102] M.P. Surpur, S. Kshirsagar, S.D. Samant, Exploitation of the catalytic efficacy of Mg/Al hydrotalcite for the rapid synthesis of 2-aminochromene derivatives via a multicomponent strategy in the presence of microwaves, *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 719-722.
- [103] P. Hiremath, K. K. A Microwave Accelerated Sustainable Approach for the Synthesis of 2-amino-4H-chromenes Catalysed by WEPPA: A Green Strategy, 06 (2019) 30-43.
- [104] J. Safaei-Ghomi, N. Enayat-Mehri, F. Eshteghal, 4-(4'-Diamino-di-phenyl)-sulfone supported on hollow magnetic mesoporous Fe₃O₄@SiO₂ NPs: As a reusable and efficient catalyst for the synthesis of ethyl 2-amino-5,10-dihydro-5,10-dioxo-4-phenyl-4H benzo[g]chromene-3-carboxylates, *Journal of Saudi Chemical Society*, 22 (2018) 485-495.
- [105] B. Amirheidari, M. Seifi, M. Abaszadeh, Evaluation of magnetically recyclable nano-Fe₃O₄ as a green catalyst for the synthesis of mono- and bis-tetrahydro-4H-chromene and mono and bis 1,4-dihydropyridine derivatives, *Research on Chemical Intermediates*, 42 (2016) 3413-3423.
- [106] J. Gaurav, N. Himanshu, A. Jimi Marin, S.V. Gajendra, M. Sunil, K. Raj, Pyrimidine-fused Derivatives: Synthetic Strategies and Medicinal Attributes, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16 (2016) 3175-3210.
- [107] M. Gümüş, Y. Sert, A. Yalkın, H. Gökce, İ. Koca, Synthesis, Experimental and Theoretical Characterization of Novel Pyrimidine-5-Carboxamides, *ChemistrySelect*, 4 (2019) 4695-4708.
- [108] S. Sepehri, S. Soleymani, R. Zabihollahi, M.R. Aghasadeghi, M. Sadat, L. Saghaie, H.R. Memarian, A. Fassihi, Design, Synthesis, and Anti-HIV-1 Evaluation of a Novel Series of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine-5-Carboxylic Acid Derivatives, *Chemistry & Biodiversity*, 15 (2018) 1700502.
- [109] Y. Pedgaonkar, A. Lele-Abhyankar, N. Desai, M. Degani, Studies on 5-cyanouracils: Expedient synthetic protocol for synthesis of novel pyrido[2,3-d]pyrimidine and pyrimido [4,5-d]pyrimidine analogs with potential pharmacological activity, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 5 (2014) 422-439.
- [110] N. Afradi, N. Foroughifar, M. Qomi, H. Pasdar, Folic acid-supported fe₃o₄ magnetic nanoparticles as a new, highly effective heterogeneous biocatalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidine thiones and their in vitro investigation as antibacterial active agents, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 8 (2018) 3661-3669.
- [111] R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal, Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132 (2017) 108-134.
- [112] R. Ranjbar-Karimi, K. Beiki-Shoraki, A. Amiri, Three-component synthesis of some 2-amino-5-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles and 2-(cyanoamino)-4-

hydroxypyrimidine-5-carbonitriles, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 141 (2010) 1101-1106.

[113] A. Pałasz, D. Cież, In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications, *Eur J Med Chem*, 97 (2015) 582-611.

[114] M.M.M. Ramiz, W.A. El-Sayed, E. Hagag, A.A.-H. Abdel-Rahman, Synthesis and antiviral activity of new substituted pyrimidine glycosides, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48 (2011) 1028-1038.

[115] Y.Y. Pedgaonkar, M.S. Degani, R.P. Iyer, Diversity-oriented, one-pot, multi-component synthesis of substituted uracil derivatives, *Molecular Diversity*, 15 (2011) 263-267.

[116] A.S. Gondkar, V.K. Deshmukh, S.R. Chaudhari, Synthesis, characterization and in-vitro anti-inflammatory activity of some substituted 1,2,3,4 tetrahydropyrimidine derivatives, *Drug Invention Today*, 5 (2013) 175-181.

[117] B.-R. Zhuang, G.-J. Hsu, K. Sung, A multi-component reaction to 5-cyanouracils: Synthesis and mechanistic study, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (2006) 3399-3404.

[118] K. Elumalai, M.A. Ali, S. Srinivasan, M. Elumalai, K. Eluri, Antimicrobial and in vitro cytotoxicity of novel sulphanilamide condensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines, *Journal of Taibah University for Science*, 11 (2017) 46-56.

[119] H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J.N. Moorthy, Biginelli reaction: an overview, *Tetrahedron Letters*, 57 (2016) 5135-5149.

[120] S. Mancipe, F. Tzompantzi, H. Rojas, R. Gómez, Photocatalytic degradation of phenol using MgAlSn hydrotalcite-like compounds, *Applied Clay Science*, 129 (2016) 71-78.

[121] H. Zhang, G. Zhang, X. Bi, X. Chen, Facile assembly of a hierarchical core@shell Fe₃O₄@CuMgAl-LDH (layered double hydroxide) magnetic nanocatalyst for the hydroxylation of phenol, *Journal of Materials Chemistry A*, 1 (2013) 5934-5942.

[122] R. Prihod'ko, M. Sychev, I. Kolomitsyn, P.J. Stobbelaar, E.J.M. Hensen, R.A. van Santen, Layered double hydroxides as catalysts for aromatic nitrile hydrolysis, *Microporous and Mesoporous Materials*, 56 (2002) 241-255.

[123] P. Bhattacharyya, K. Pradhan, S. Paul, A.R. Das, Nano crystalline ZnO catalyzed one pot multicomponent reaction for an easy access of fully decorated 4H-pyran scaffolds and its rearrangement to 2-pyridone nucleus in aqueous media, *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 4687-4691.

[124] F. Behbahani, F. Alipour, One-pot synthesis of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-tetrahydro-4H-chromenes using L-proline, *Gazi University Journal of Science*, 28 (2015) 387-393.

[125] A. Zonouz, D. Moghani, S. Okhravi, A facile and efficient protocol for the synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-pyran derivatives at ambient temperature, *Current Chemistry Letters*, 3 (2014) 71-74.

[126] M. Curini, F. Epifano, M.C. Marcotullio, O. Rosati, A. Tsadjout, POTASSIUM EXCHANGED LAYERED ZIRCONIUM PHOSPHATE AS BASE CATALYST IN KNOEVENAGEL CONDENSATION, *Synthetic Communications*, 32 (2002) 355-362.

[127] K. Niknam, N. Borazjani, R. Rashidian, A. Jamali, Silica-bonded N-propylpiperazine sodium n-propionate as recyclable catalyst for synthesis of 4H-pyran derivatives, *Chinese Journal of Catalysis*, 34 (2013) 2245-2254.

[128] S.B. Mohan, B.V.V. Ravi Kumar, S.C. Dinda, D. Naik, S. Prabu Seenivasan, V. Kumar, D.N. Rana, P.S. Brahmshatriya, Microwave-assisted synthesis, molecular docking

- and antitubercular activity of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (2012) 7539-7542.
- [129] Y. Murthy, R. Saviri, A. Parimi, S. Nareesh, Mg(OMe)₂ as a versatile catalyst for one-pot synthesis of 6-aryl-5-cyano-2-(oxo / thio) uracil derivatives and their antimicrobial evaluations, *Organic Communications*, 6 (2013) 47-54.
- [130] A. Taher, S. Abou-Seri, Synthesis and Bioactivity Evaluation of New 6-Aryl-5-cyano Thiouracils as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents, *Molecules* (Basel, Switzerland), 17 (2012) 9868-9886.
- [131] H.-L. Wu, Z.-M. Zhang, Y.-G. Li, X.-L. Wang, E.-B. Wang, Recent progress in polyoxoniobates decorated and stabilized via transition metal cations or clusters, *CrystEngComm*, 17 (2015) 6261-6268.
- [132] J.-H. Son, J. Wang, W.H. Casey, Structure, stability and photocatalytic H₂ production by Cr-, Mn-, Fe-, Co-, and Ni-substituted decaniobate clusters, *Dalton Transactions*, 43 (2014) 17928-17933.
- [133] A. Fielicke, G. Meijer, G. von Helden, Infrared Spectroscopy of Niobium Oxide Cluster Cations in a Molecular Beam: Identifying the Cluster Structures, *Journal of the American Chemical Society*, 125 (2003) 3659-3667.
- [134] V. Rives, Characterisation of layered double hydroxides and their decomposition products, *Materials Chemistry and Physics*, 75 (2002) 19-25.
- [135] W. Zhou, Q. Tao, J. Pan, J. Liu, J. Qian, M. He, Q. Chen, Effect of basicity on the catalytic properties of Ni-containing hydrotalcites in the aerobic oxidation of alcohol, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 425 (2016) 255-265.
- [136] Y. Liu, K. Suzuki, S. Hamakawa, T. Hayakawa, K. Murata, T. Ishii, M. Kumagai, Highly active methanol decomposition catalyst derived from Pd-hydrotalcite dispersed on mesoporous silica, *Catalysis Letters*, 66 (2000) 205.
- [137] X. Chang, X. Zhang, N. Chen, K. Wang, L. Kang, Z.-H. Liu, Oxidizing synthesis of Ni²⁺-Mn³⁺ layered double hydroxide with good crystallinity, *Materials Research Bulletin*, 46 (2011) 1843-1847.
- [138] N. La-Salvia, J.J. Lovón-Quintana, A.S.P. Lovón, G.P. Valença, Influence of Aluminum Addition in the Framework of MCM-41 Mesoporous Molecular Sieve Synthesized by Non-Hydrothermal Method in an Alkali-Free System, *Materials Research*, 20 (2017) 1461-1469.
- [139] B. Tian, X. Liu, C. Yu, F. Gao, Q. Luo, S. Xie, B. Tu, D. Zhao, Microwave assisted template removal of siliceous porous materials, *Chemical Communications*, (2002) 1186-1187.
- [140] H. Sun, J. Han, Y. Ding, W. Li, J. Duan, P. Chen, H. Lou, X. Zheng, One-pot synthesized mesoporous Ca/SBA-15 solid base for transesterification of sunflower oil with methanol, *Applied Catalysis A: General*, 390 (2010) 26-34.
- [141] D. Wierzbicki, R. Baran, R. Dębek, M. Motak, T. Grzybek, M.E. Gálvez, P. Da Costa, The influence of nickel content on the performance of hydrotalcite-derived catalysts in CO₂ methanation reaction, *International Journal of Hydrogen Energy*, 42 (2017) 23548-23555.
- [142] R. Dębek, K. Zubek, M. Motak, P. Da Costa, T. Grzybek, Effect of nickel incorporation into hydrotalcite-based catalyst systems for dry reforming of methane, *Research on Chemical Intermediates*, 41 (2015) 9485-9495.
- [143] Q. Liu, C. Wang, W. Qu, B. Wang, Z. Tian, H. Ma, R. Xu, The application of Zr incorporated Zn-Al dehydrated hydrotalcites as solid base in transesterification, *Catalysis Today*, 234 (2014) 161-166.

- [144] M. Adachi-Pagano, C. Forano, J.-P. Besse, Synthesis of Al-rich hydrotalcite-like compounds by using the urea hydrolysis reaction—control of size and morphology, *Journal of Materials Chemistry*, 13 (2003) 1988-1993.
- [145] K. Shekoochi, F.S. Hosseini, A.H. Haghghi, A. Sahrayian, Synthesis of some Mg/Co-Al type nano hydrotalcites and characterization, *MethodsX*, 4 (2017) 86-94.
- [146] L.T.K. Huyen, N.T. Dat, N.T. Thao, Synthesis and characteristics of Mg-Ni-Al-CO₃ hydrotalcites for styrene oxidation, *Vietnam Journal of Chemistry*, 56 (2018) 203-207.
- [147] Q. Wang, H.H. Tay, D.J.W. Ng, L. Chen, Y. Liu, J. Chang, Z. Zhong, J. Luo, A. Borgna, The Effect of Trivalent Cations on the Performance of Mg-M-CO₃ Layered Double Hydroxides for High-Temperature CO₂ Capture, *ChemSusChem*, 3 (2010) 965-973.
- [148] S. Park, D. Kwon, J.Y. Kang, J.C. Jung, Influence of the preparation method on the catalytic activity of MgAl hydrotalcites as solid base catalysts, *Green Energy & Environment*, 4 (2019) 287-292.
- [149] A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base, *Tetrahedron Letters*, 49 (2008) 6119-6121.
- [150] D.G. Costa, A.B. Rocha, R. Diniz, W.F. Souza, S.S.X. Chiaro, A.A. Leitão, Structural Model Proposition and Thermodynamic and Vibrational Analysis of Hydrotalcite-Like Compounds by DFT Calculations, *The Journal of Physical Chemistry C*, 114 (2010) 14133-14140.
- [151] N.V. Kosova, E.T. Devyatkina, V.V. Kaichev, Mixed layered Ni–Mn–Co hydroxides: Crystal structure, electronic state of ions, and thermal decomposition, *Journal of Power Sources*, 174 (2007) 735-740.
- [152] R. Dębek, M. Motak, M.E. Galvez, T. Grzybek, P. Da Costa, Promotion effect of zirconia on Mg(Ni,Al)O mixed oxides derived from hydrotalcites in CO₂ methane reforming, *Applied Catalysis B: Environmental*, 223 (2018) 36-46.
- [153] T. Kawabata, Y. Shinozuka, Y. Ohishi, T. Shishido, K. Takaki, K. Takehira, Nickel containing Mg-Al hydrotalcite-type anionic clay catalyst for the oxidation of alcohols with molecular oxygen, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 236 (2005) 206-215.
- [154] Y. Qi, Z. Cheng, Z. Zhou, Steam reforming of methane over Ni catalysts prepared from hydrotalcite-type precursors: Catalytic activity and reaction kinetics, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 23 (2015) 76-85.
- [155] E.M. Seftel, E. Popovici, M. Mertens, G. Van Tendeloo, P. Cool, E.F. Vansant, The influence of the cationic ratio on the incorporation of Ti⁴⁺ in the brucite-like sheets of layered double hydroxides, *Microporous and Mesoporous Materials*, 111 (2008) 12-17.
- [156] R.M. Navarro, R. Guil-Lopez, J.L.G. Fierro, N. Mota, S. Jiménez, P. Pizarro, J.M. Coronado, D.P. Serrano, Catalytic fast pyrolysis of biomass over Mg-Al mixed oxides derived from hydrotalcite-like precursors: Influence of Mg/Al ratio, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 134 (2018) 362-370.
- [157] S. Nishimura, A. Takagaki, K. Ebitani, Characterization, synthesis and catalysis of hydrotalcite-related materials for highly efficient materials transformations, *Green Chemistry*, 15 (2013) 2026-2042.
- [158] A.P. Soares Dias, J. Bernardo, P. Felizardo, M.J. Neiva Correia, Biodiesel production over thermal activated cerium modified Mg-Al hydrotalcites, *Energy*, 41 (2012) 344-353.
- [159] T. Lopez, E. Ramos, P. Bosch, M. Asomoza, R. Gomez, DTA and TGA characterization of sol-gel hydrotalcites, *Materials Letters*, 30 (1997) 279-282.

- [160] G. Lee, J.Y. Kang, N. Yan, Y.-W. Suh, J.C. Jung, Simple preparation method for Mg–Al hydrotalcites as base catalysts, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 423 (2016) 347-355.
- [161] S. Faramawy, T. Zaki, A.A.E. Sakr, O. Saber, A.K. Aboul-Gheit, S.A. Hassan, The activity of Mg-Al layered double hydroxides intercalated with nitrogen-containing anions towards the removal of carbon dioxide from natural gas, *Journal of Natural Gas Science and Engineering*, 54 (2018) 72-82.
- [162] S. Zhao, H. Yi, X. Tang, D. Kang, Q. Yu, F. Gao, J. Wang, Y. Huang, Z. Yang, Mechanism of activity enhancement of the Ni based hydrotalcite-derived materials in carbonyl sulfide removal, *Materials Chemistry and Physics*, 205 (2018) 35-43.
- [163] D. Wang, X. Zhang, C. Liu, T. Cheng, W. Wei, Y. Sun, Transition metal-modified mesoporous Mg-Al mixed oxides: Stable base catalysts for the synthesis of diethyl carbonate from ethyl carbamate and ethanol, *Applied Catalysis A: General*, 505 (2015) 478-486.
- [164] K. Kaneda, T. Mizugaki, Design of high-performance heterogeneous catalysts using hydrotalcite for selective organic transformations, *Green Chemistry*, 21 (2019) 1361-1389.
- [165] F.M.P.R. van Laar, D.E. De Vos, F. Pierard, A. Kirsch-De Mesmaeker, L. Fiermans, P.A. Jacobs, Generation of Singlet Molecular Oxygen from H₂O₂ with Molybdate-Exchanged Layered Double Hydroxides: Effects of Catalyst Composition and Reaction Conditions, *Journal of Catalysis*, 197 (2001) 139-150.
- [166] R.A.R. Ferreira, C.N. Ávila-Neto, F.B. Noronha, C.E. Hori, Study of LPG steam reform using Ni/Mg/Al hydrotalcite-type precursors, *International Journal of Hydrogen Energy*, 44 (2019) 24471-24484.
- [167] P. Kuśtrowski, L. Chmielarz, E. Bożek, M. Sawalha, F. Rößner, Acidity and basicity of hydrotalcite derived mixed Mg–Al oxides studied by test reaction of MBOH conversion and temperature programmed desorption of NH₃ and CO₂, *Materials Research Bulletin*, 39 (2004) 263-281.
- [168] A.C.C. Rodrigues, C.A. Henriques, J.L.F. Monteiro, Influence of Ni content on physico-chemical characteristics of Ni, Mg, Al-Hydrotalcite like compounds, *Materials Research*, 6 (2003) 563-568.
- [169] E. Meza-Fuentes, J. Rodriguez-Ruiz, C. Solano-Polo, M.C. Rangel, A. Faro, Monitoring the structural and textural changes of Ni-Zn-Al hydrotalcites under heating, *Thermochimica Acta*, 687 (2020) 178594.
- [170] R.A.B. Lima-Corrêa, C.S. Castro, A.S. Damasceno, J.M. Assaf, The enhanced activity of base metal modified MgAl mixed oxides from sol-gel hydrotalcite for ethylic transesterification, *Renewable Energy*, 146 (2020) 1984-1990.
- [171] R.-r. Shan, L.-g. Yan, K. Yang, S.-j. Yu, Y.-f. Hao, H.-q. Yu, B. Du, Magnetic Fe₃O₄/MgAl-LDH composite for effective removal of three red dyes from aqueous solution, *Chemical Engineering Journal*, 252 (2014) 38-46.
- [172] F. Mi, X. Chen, Y. Ma, S. Yin, F. Yuan, H. Zhang, Facile synthesis of hierarchical core-shell Fe₃O₄@MgAl-LDH@Au as magnetically recyclable catalysts for catalytic oxidation of alcohols, *Chemical Communications*, 47 (2011) 12804-12806.
- [173] X. Bi, T. Fan, H. Zhang, Novel Morphology-Controlled Hierarchical Core@Shell Structural Organo-Layered Double Hydroxides Magnetic Nanovehicles for Drug Release, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6 (2014) 20498-20509.
- [174] Z. Gu, J.J. Atherton, Z.P. Xu, Hierarchical layered double hydroxide nanocomposites: structure, synthesis and applications, *Chemical Communications*, 51 (2015) 3024-3036.

- [175] F. Zhang, N. Du, R. Zhang, W. Hou, Mechanochemical synthesis of Fe₃O₄@(Mg-Al-OH LDH) magnetic composite, *Powder Technology*, 228 (2012) 250-253.
- [176] J.J. Martínez, E. Nope, H. Rojas, J. Cubillos, Á.G. Sathicq, G.P. Romanelli, Dehydration of Xylose to Furfural and Its Valorization via Different Multicomponent Reactions Using Sulfonated Silica with Magnetic Properties as Recyclable Catalyst, *Catalysis Letters*, 144 (2014) 1322-1331.
- [177] M. Shao, F. Ning, J. Zhao, M. Wei, D.G. Evans, X. Duan, Preparation of Fe₃O₄@SiO₂@Layered Double Hydroxide Core-Shell Microspheres for Magnetic Separation of Proteins, *Journal of the American Chemical Society*, 134 (2012) 1071-1077.
- [178] B. Kalska-Szostko, U. Wykowska, D. Satula, P. Nordblad, Thermal treatment of magnetite nanoparticles, *Beilstein J Nanotechnol*, 6 (2015) 1385-1396.
- [179] J.M. Khurana, A. Chaudhary, Efficient and green synthesis of 4H-pyrans and 4H-pyrano[2,3-c] pyrazoles catalyzed by task-specific ionic liquid [bmim]OH under solvent-free conditions, *Green Chemistry Letters and Reviews*, 5 (2012) 633-638.
- [180] K. Tanaka, F. Toda, Solvent-Free Organic Synthesis, *Chemical Reviews*, 100 (2000) 1025-1074.
- [181] J. Malviya, S. Kala, L.K. Sharma, R.K.P. Singh, Efficient Three-Component One-Pot Synthesis of 4H-Pyrans, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 55 (2019) 686-693.
- [182] O. D'Alessandro, Á.G. Sathicq, J.E. Sambeth, H.J. Thomas, G.P. Romanelli, A study of the temperature effect on Hantzsch reaction selectivity using Mn and Ce oxides under solvent-free conditions, *Catalysis Communications*, 60 (2015) 65-69.
- [183] X. Xin, Y. Wang, S. Kumar, X. Liu, Y. Lin, D. Dong, Efficient one-pot synthesis of substituted pyridines through multicomponent reaction, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8 (2010) 3078-3082.
- [184] S. Zadaviciute, K. Baltakys, A. Bankauskaite, The effect of microwave and hydrothermal treatments on the properties of hydrotalcite, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 127 (2017) 189-196.
- [185] M. Mokhtar, T.S. Saleh, S.N. Basahel, Mg-Al hydrotalcites as efficient catalysts for aza-Michael addition reaction: A green protocol, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 353-354 (2012) 122-131.
- [186] O.D. Pavel, D. Tichit, I.-C. Marcu, Acido-basic and catalytic properties of transition-metal containing Mg-Al hydrotalcites and their corresponding mixed oxides, *Applied Clay Science*, 61 (2012) 52-58.
- [187] A. Rimus Liandi, R. Tri Yunarti, M. Fajri Nurmawan, A. Herry Cahyana, The Utilization of Fe₃O₄ Nanocatalyst in Modifying Cinnamaldehyde Compound to Synthesis 2-Amino-4H-Chromene Derivative, *Materials Today: Proceedings*, 22 (2020) 193-198.
- [188] J. Fairoosa, S. Saranya, S. Radhika, G. Anilkumar, Recent Advances in Microwave Assisted Multicomponent Reactions, *ChemistrySelect*, 5 (2020) 5180-5197.
- [189] T.S. Rivera Vélez, Heteropoliácidos inmovilizados en zirconia con estructura porosa ordenada como catalizadores en la síntesis de cromenos, benzoxantenos y derivados de pirazinas, 2015.
- [190] A. Loupy, Solvent-free Reactions, in: P. Knochel (Ed.) *Modern Solvents in Organic Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1999, pp. 153-207.
- [191] H.G.O. Alvim, T.B. Lima, A.L. de Oliveira, H.C.B. de Oliveira, F.M. Silva, F.C. Gozzo, R.Y. Souza, W.A. da Silva, B.A.D. Neto, Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for?, *The Journal of Organic Chemistry*, 79 (2014) 3383-3397.

- [192] E.F. Freitas, R.Y. Souza, S.T.A. Passos, J.A. Dias, S.C.L. Dias, B.A.D. Neto, Tuning the Biginelli reaction mechanism by the ionic liquid effect: the combined role of supported heteropolyacid derivatives and acidic strength, *RSC Advances*, 9 (2019) 27125-27135.
- [193] S. Zheng, Y. Jian, S. Xu, Y. Wu, H. Sun, G. Zhang, W. Zhang, Z. Gao, N-Donor ligand activation of titanocene for the Biginelli reaction via the imine mechanism, *RSC Advances*, 8 (2018) 8657-8661.
- [194] C.G.S. Lima, S. Silva, R.H. Gonçalves, E.R. Leite, R.S. Schwab, A.G. Corrêa, M.W. Paixão, Highly Efficient and Magnetically Recoverable Niobium Nanocatalyst for the Multicomponent Biginelli Reaction, *ChemCatChem*, 6 (2014) 3455-3463.
- [195] R. Tayebee, M. Fattahi Abdizadeh, N. Erfaninia, A. Amiri, M. Baghayeri, R.M. Kakhki, B. Maleki, E. Esmaili, Phosphotungstic acid grafted zeolite imidazolate framework as an effective heterogeneous nanocatalyst for the one-pot solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones, *Applied Organometallic Chemistry*, 33 (2019) e4959.
- [196] O.M. Portilla-Zuñiga, J.J. Martínez, M. Casella, D.I. Lick, Á.G. Sathicq, R. Luque, G.P. Romanelli, Etherification of 5-hydroxymethylfurfural using a heteropolyacid supported on a silica matrix, *Molecular Catalysis*, 494 (2020) 111125.
- [197] J. Lal, M. Sharma, S. Gupta, P. Parashar, P. Sahu, D.D. Agarwal, Hydrotalcite: A novel and reusable solid catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones and mechanistic study under solvent free conditions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 352 (2012) 31-37.
- [198] Z.-L. Shen, X.-P. Xu, S.-J. Ji, 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, *The Journal of Organic Chemistry*, 75 (2010) 1162-1167.

VI APÉNDICES

Apéndice A. Síntesis y caracterización de HDL-Ni

El hidróxido doble laminar con fórmula general $\text{Me}^{2+}_{1-x}\text{Me}^{3+}_x(\text{OH})_2\text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ fue sintetizado por el método de co-precipitación usando una relación $\text{Me}^{2+}/\text{Me}^{3+} = 3$ con $x = 0,25$. Para esto, en un matraz de 250 mL se disolvieron 2,52 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,0087 mol) y 1,35 g de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0,0036 mol) en 10 mL de agua destilada bajo agitación durante 20 minutos, a esta solución se le adicionó 2,91 g de urea y se mantuvo en reflujo bajo agitación constante durante 12 horas a 60 °C. Posteriormente se elevó la temperatura a 100 °C y se mantuvo en agitación por 12 horas. Finalmente se adicionó lentamente una solución alcalina 2M de NaOH y Na_2CO_3 , hasta alcanzar un valor de $\text{pH} = 10$. La mezcla fue añejada durante 24 horas a 140 °C. El precipitado obtenido de color verde, se filtró y lavó con agua desionizada caliente, con el fin de eliminar el exceso de urea y se secó a 80 °C durante toda la noche. El sólido obtenido se describe como HDL-Ni.

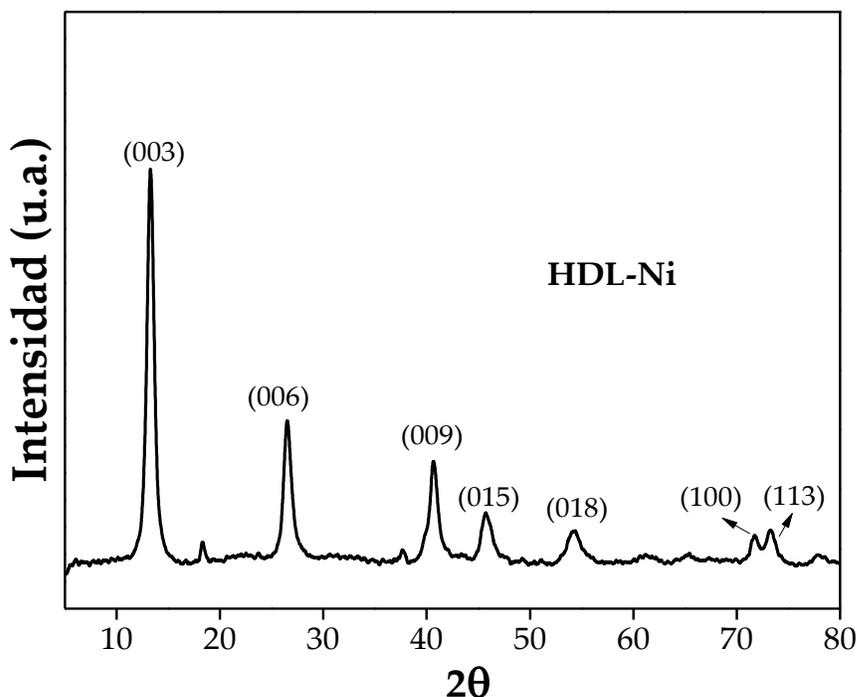


Figura A1. Patrón de DRX para HDL-Ni

Apéndice B. Espectro de masas para el intermediario de la síntesis de uracilos

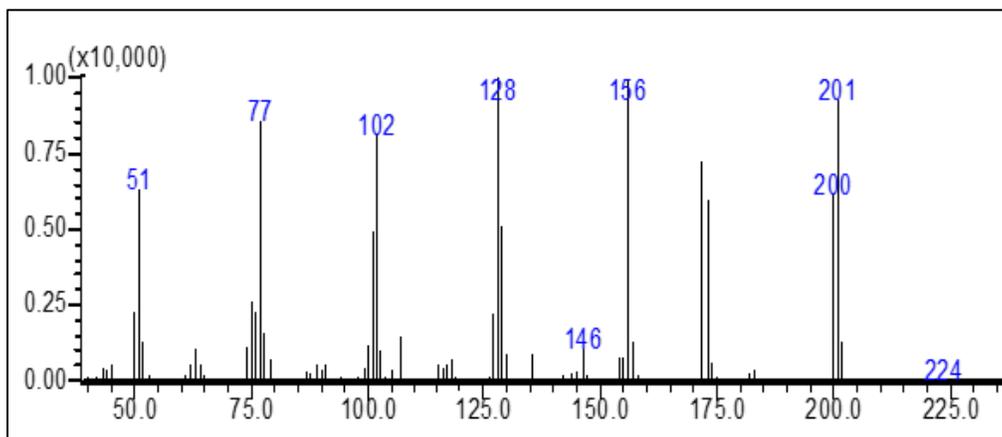


Figura B1. Espectro de masas para el intermediario de Knoevenagel ente benzaldehído y cianoacetato de etilo

Apéndice C. Fundamentos de las técnicas de caracterización

Difracción de rayos X

La Difracción de Rayos-X es una técnica de caracterización básica de todo tipo de material con estructura cristalina (no amorfo) como: metales, minerales, polímeros, catalizadores, plásticos, productos farmacéuticos, recubrimientos de capa fina, cerámicas, semiconductores e incluso fluidos. Esta técnica es no destructiva, lo que permite la recuperación del material estudiado sin ningún tipo de deterioro.

Un compuesto cristalino puede considerarse como una agrupación periódica y ordenada de átomos, que cuando es alcanzado por un haz de radiación cuya longitud de onda es de similar magnitud a la distancia interatómica, éste se difunde dando lugar a diferentes tipos de interferencias que son constructivas en varias direcciones. Así la intensidad del haz difractado depende de la disposición geométrica de los átomos y de la clase de átomos presentes. Esto hace que cada sustancia cristalina presente su propio espectro de difracción y éste sea una auténtica “huella dactilar” del mismo, permitiendo su identificación en cualquier mezcla donde esté presente.

Para la mayoría de las aplicaciones, la cantidad de información que es posible extraer depende principalmente de tres factores:

- La naturaleza de la microestructura de la muestra (cristalinidad, imperfecciones estructurales, tamaño cristalino, textura),
- La complejidad de la estructura del cristal (número de átomos en la celda unidad asimétrica, volumen de la celda unidad)
- La calidad de los datos experimentales (funcionamiento del instrumento, conteo estadístico).

Cuando un haz de Rayos x incide sobre la superficie de un sólido ordenado regularmente se produce una difracción descrita por Ley de Bragg [9]. La intensidad del haz difractado depende de: la intensidad y la longitud de onda del haz incidente, de la estructura del cristal, es decir, el arreglo de los átomos en la celda unitaria, el volumen de los cristales que difracten, el ángulo de incidencia, la absorción de Rayos x por el cristal y del arreglo experimental utilizado.

Los perfiles de líneas de difracción observados en un diagrama de difracción son distribuciones de intensidades $I(2\Theta)$ definidas por varios parámetros:

- La posición del ángulo de reflexión $2\Theta_0$ a la máxima intensidad, que hace referencia al espaciado de la red (d) del plano de difracción hkl y a la longitud de onda λ , que según la ley de Bragg está dada por: $\lambda = 2 d \sin\Theta$
- La dispersión de la distribución
- El factor de forma de la línea y la intensidad integrada (proporcional al cuadrado de la amplitud del factor estructural).

Una red cristalina es una distribución tridimensional regular de átomos en el espacio. Éstos se arreglan generando planos paralelos separados unos de otros por la distancia d , la que varía de acuerdo a la naturaleza del material. Para cualquier cristal, los planos existen en un número de diferentes orientaciones, cada una con su espaciado d específico. Cuando un haz de rayos X monocromático con una longitud de onda λ incide sobre los planos de una red en un cristal a un ángulo Θ , la difracción ocurre sólo cuando la distancia atravesada por los rayos reflejados desde los sucesivos planos difiere en un número entero n de longitudes de onda. Variando el ángulo Θ , las condiciones de la ley de Bragg se cumplen para diferentes espaciados d en materiales policristalinos.

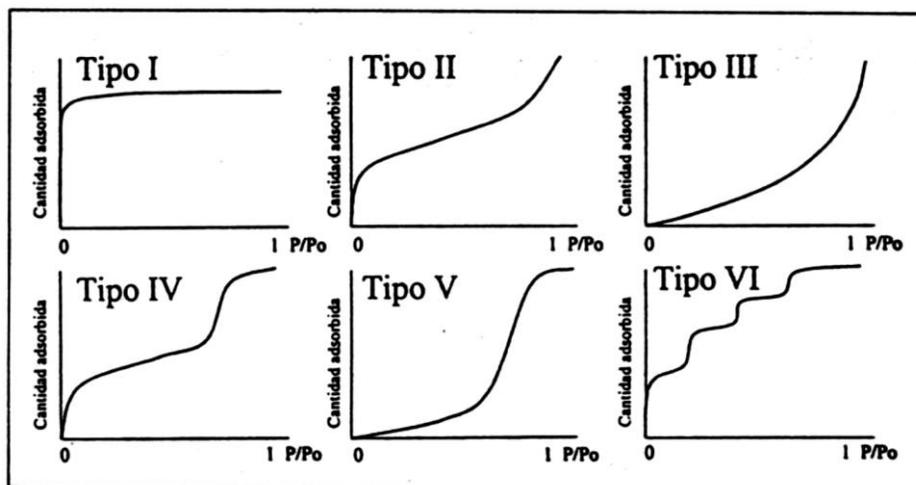
La representación gráfica de las posiciones angulares y las intensidades de los picos de difracción resultantes produce un diagrama que es característico de la muestra. Cuando una mezcla de diferentes fases está presente, el difractograma está formado por la suma de los diagramas individuales. La representación gráfica de las posiciones angulares y de las intensidades de los picos de difracción resultantes genera un difractograma característico del material de análisis. La identificación de las fases cristalinas se basa en la comparación de datos observados que se recopilan en diferentes bases de datos. La más reconocida es Powder Diffraction File (PDF)

Isotermas de adsorción -desorción de N₂

Las medidas de adsorción de gases se utilizan ampliamente para la caracterización de una amplia variedad de sólidos porosos, como óxidos, carbones, zeolitas o polímeros orgánicos. A medida que disminuye el tamaño del poro aumenta el potencial de adsorción. En el caso de que el poro sea suficientemente ancho las moléculas se adsorben formando una monocapa, y a medida que aumenta la cantidad adsorbida, el adsorbato se ordena en capas sucesivas en forma de multicapas.

Existe una gran variedad de adsorbatos: N₂, O₂, Ar, Kr, CO₂ y algunos hidrocarburos como el benceno, algunos alcanos y alcoholes de cadena corta. Sin embargo, la adsorción de N₂ a 77 K cubre todo el rango de porosidad e interacciona débilmente con la mayoría de sólidos, por lo que es la que más se utiliza en este análisis.

La adsorción se produce debido a las fuerzas de interacción entre el sólido y las moléculas del gas. Básicamente, estas fuerzas pueden ser de dos clases, físicas y químicas, las que dan lugar a la fisisorción y a la quimisorción respectivamente. En la adsorción física, las interacciones predominantes son del tipo Van der Waals, con entalpías que presentan valores de alrededor 20 kJ/mol. La cantidad de gas adsorbido a una temperatura dada, para distintas presiones relativas de gas se conoce como isoterma de adsorción y se muestran a continuación:



Isotermas de adsorción-desorción

- ✓ La isoterma tipo I se caracteriza porque la adsorción se produce a presiones relativas bajas y es característica de los sólidos microporosos. Una vez que se ha completado todo

el volumen de los microporos la isoterma permanece en un valor casi constante sobre un amplio rango de presiones, lo que produce el plateau.

- ✓ **La isoterma tipo II** es característica de sólidos macroporosos o no porosos, tales como residuos de carbón. A bajas presiones es cóncava respecto al eje de la presión relativa (P/P_0), luego, aumenta linealmente y finalmente se vuelve convexa. Puede ser interpretada como la formación de una capa adsorbida cuyo espesor es incrementado progresivamente a medida que aumenta la presión.
- ✓ **La isoterma tipo III** ocurre cuando la interacción adsorbato-adsorbente es baja y es convexa respecto al eje de la presión relativa (P/P_0) en todo el rango de presión. Esta característica es indicativa de interacciones débiles entre el adsorbato y el adsorbente. En la práctica no es común encontrarse con este tipo de isothermas.
- ✓ **La isoterma tipo IV** es característica de sólidos mesoporosos. Presenta un importante incremento de la cantidad adsorbida a presiones relativas intermedias, y ocurre mediante un mecanismo de llenado en multicapas. A bajas presiones se comporta como la isoterma del Tipo II, siendo el rasgo distintivo de esta isoterma su lazo de histéresis. La histéresis que aparece en el rango de multicapa de las isothermas de fisisorción se asocia normalmente con la condensación capilar en la estructura de los mesoporos.
- ✓ **La isoterma tipo V**, al igual que la isoterma tipo III, es característica de interacciones adsorbato-adsorbente débiles, pero se diferencia de la anterior en que el tramo final no es asintótico.
- ✓ **La isoterma tipo VI** es poco frecuente. Este tipo de adsorción en escalones y ocurre sólo para sólidos con una superficie no porosa muy uniforme. Ejemplo: adsorción de gases nobles en carbón grafitizado.

Se han desarrollado numerosos métodos de análisis de los valores representados en las isothermas de adsorción, con el objetivo de estimar algunas de las propiedades relacionadas con la porosidad como la superficie específica, el volumen de poros y la distribución de tamaño de poros. El método BET desarrollado por Brunauer, Emmet y Teller es reconocido mundialmente como estándar. Se basa en la técnica desarrollada por Langmuir, extendida a la formación de multicapas y presupone que el calor de adsorción de la monocapa es distinto al de las otras capas, pero todas las siguientes capas presentan el mismo calor de adsorción.

Las consideraciones generales de la teoría BET son:

- No existen sitios preferenciales de adsorción (es decir, todos los sitios tienen la misma energía superficial).
- No existen interacciones laterales entre moléculas adsorbidas
- Las fuerzas de condensación son las fuerzas impulsoras en la adsorción

Este método de cálculo se basa en la representación de la isoterma BET en su forma linealizada, según la ecuación:

$$\frac{P}{P(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C - 1}{V_m C} * \frac{P}{P_0}$$

donde V es el volumen de gas adsorbido en condiciones normales (760 mmHg y 273,15 K), a una presión parcial P del adsorbato, P₀ es la presión de saturación del N₂ a 77 K, V_m es el volumen de gas requerido para formar una monocapa y C es una constante relacionada con la energía de adsorción. Una vez conocido el volumen de gas adsorbido en la monocapa (V_m), se obtiene el área de la superficie (S) de la muestra a partir de la ecuación:

$$S = \frac{V_m A N}{M}$$

donde A es el número de Avogadro, M es el volumen molar del gas y N es el área ocupada por cada molécula de N₂ adsorbida.

Análisis de Temperatura Programada de Desorción de CO₂

Esta técnica estudia la caracterización de la basicidad y acidez de un sólido mediante la desorción a temperatura programada (TPD). La técnica TPD está basada en la quimisorción de un gas sobre un sólido y la posterior desorción del gas mediante un aumento progresivo de la temperatura. La cantidad de especies desorbidas a cada temperatura se puede determinar con diferentes tipos de detectores, siendo el de conductividad térmica y el espectrómetro de masas los más utilizados

En la superficie de los sólidos generalmente los centros sobre los que tiene lugar la quimisorción no son todos iguales, de forma que cada uno de ellos interacciona con el adsorbato con diferente fuerza. Por tanto, la desorción desde los diferentes centros ocurre a diferente temperatura. La quimisorción tiene lugar entre la primera capa de gas y la superficie del sustrato. Las otras capas están fisisorbidas y por tanto están débilmente enlazadas. Esto implica que antes de hacer un experimento se deben eliminar todas las capas fisisorbidas, para lo cual se utiliza un sistema de bombas de vacío o calentando a bajas temperaturas. Mediante un monitor se observa una gráfica con las diferentes cantidades de adsorbato en función de la temperatura.

La TPD permite determinar el tipo de centros activos que posee un determinado sólido, así como la cantidad relativa de ellos. Dependiendo de las características del sólido a analizar se pueden caracterizar diferentes tipos de centros mediante la utilización de varias moléculas sonda:

- ✓ Para determinar centros activos metálicos se utilizan habitualmente como moléculas sonda H₂ o CO
- ✓ Para determinar centros básicos se utiliza CO₂
- ✓ Para determinar centros ácidos se utiliza NH₃ o piridina.

Microscopia Electrónica de Barrido SEM

El microscopio electrónico de barrido (SEM) es un instrumento que permite la observación y caracterización superficial de materiales inorgánicos y orgánicos, entregando información morfológica del material analizado. A partir de este análisis se producen distintos tipos de señales que se generan desde la muestra y se utilizan para examinar muchas de sus características. Con este análisis se pueden realizar estudios de los aspectos morfológicos de zonas microscópicas de distintos materiales. Las principales utilidades del SEM son la alta resolución ($\sim 100 \text{ \AA}$), la gran profundidad de campo que resuelve una imagen tridimensional de la muestra y la relativa sencillez de la preparación de las muestras.

La microscopia electrónica se fundamenta en el bombardeo mediante un haz de electrones de la superficie a visualizar. Este haz de electrones, enfocado por las lentes electromagnéticas a través de una columna con alto vacío, se proyecta sobre la superficie de la muestra donde los electrones rebotan o provocan la emisión de electrones secundarios de la muestra. Estos electrones dispersados o emitidos son recogidos por unos detectores y proyectados sobre una pantalla que proporciona una imagen tridimensional del objeto.

Para llevar a cabo la observación se necesita poca cantidad de muestra, la cual es depositada sobre un porta-muestras que contiene una capa de doble adhesión de grafito. Así, las partículas quedan adheridas a él. Las muestras conductoras son las más fáciles de estudiar, aunque se han desarrollado muchas técnicas que permiten obtener imágenes SEM de muestras no conductoras. El procedimiento habitual consiste en el recubrimiento de la superficie de la muestra con una película delgada, normalmente de oro o grafito. El grosor de esta película debe ser el adecuado para que sea conductor y no enmascare los detalles de la superficie.

Para el estudio de catalizadores las interacciones más importantes entre el haz de electrones primarios y la muestra son las que involucran electrones secundarios y retrodispersados, que proveen información sobre la topografía superficial y aquellas que involucren rayos X, electrones Auger, iones secundarios, que proporcionan información acerca de la composición química de la superficie. El detector utilizado para los electrones secundarios es el centellador fotomultiplicador, que produce una señal eléctrica que posibilitará la formación de la imagen. El sistema de visualización de imágenes cuenta con dos tubos de rayos catódicos, uno para la observación directa y otro para el registro fotográfico o digital. Un sistema de bobinas deflectoras barren el haz de electrones sobre la superficie de la muestra, sincronizado con el haz

de electrones del tubo de rayos catódicos del sistema de visualización de imágenes, existiendo una correspondencia punto a punto entre la superficie de la muestra barrida por el haz de electrones y la pantalla fluorescente del tubo. Un sistema de alto vacío mantiene a la columna electrónica y cámara porta muestra a valores que alcanzan hasta 10^{-5} Torr.

El EDAX es un sistema que se acopla al microscopio de barrido electrónico y se puede utilizar para identificar de manera semi cuantitativa la composición elemental de materiales [25], mediante espectrometría de dispersión de longitudes de onda. Los electrones incidentes excitan los átomos de la muestra y provocan la emisión de rayos X, cuya longitud de onda (λ) es característica para los distintos elementos presentes en la muestra y cuya intensidad para una determinada longitud de onda es proporcional a la concentración relativa del elemento.

Espectroscopia Infrarroja con transformada de Fourier

Esta técnica se fundamenta en la absorción de la radiación infrarroja por las moléculas en vibración. Una molécula absorbe la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente es igual a la necesaria para que se dé una transición vibracional de la molécula. Es decir, la molécula comienza a vibrar de una determinada manera, gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja.

En principio, cada molécula presenta un espectro infrarrojo característico, debido a que todas las moléculas (excepto las especies diatómicas homonucleares) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo. En la zona del espectro electromagnético con longitudes de onda del infrarrojo medio (entre 4000 y 1300 cm^{-1}) se suelen observar una serie de bandas de absorción provocadas por las vibraciones entre únicamente dos átomos de la molécula. Estas vibraciones derivan de grupos que contienen hidrógeno o de grupos con dobles o triples enlaces aislados. De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.

Estos modos normales son por tanto movimientos particulares del colectivo de átomos que conforman la molécula, independientes unos de otros y con su frecuencia de vibración característica. Aunque estos movimientos sean colectivos, en muchos casos es posible identificar estas vibraciones principalmente del tipo estiramiento (stretching) o de tipo flexión (bending).

En teoría, se podría alterar cada enlace de la molécula, por lo que el número máximo de modos vibracionales de estiramiento para un enlace esta dado por el número de enlaces de ese tipo en la molécula. En el caso del H_2O tenemos dos enlaces O-H que darían lugar a dos modos stretching ν (O-H). En realidad, los dos enlaces no vibran de forma independiente, sino que sus movimientos se acoplan y vibran en fase o en oposición de fase, dando lugar a un modo simétrico y otro asimétrico. En general, las absorciones correspondientes a los estiramientos de los enlaces aparecen a frecuencias más altas que las correspondientes a las flexiones.

El conocimiento de la simetría de la molécula como un todo y de la simetría de cada modo normal es crucial a la hora de racionalizar el estudio de las vibraciones moleculares. La Teoría de Grupos aborda en profundidad el conocimiento de la simetría y es una herramienta imprescindible para la comprensión teórica de la espectroscopia vibracional. Los espectros

infrarrojos están asociados a transiciones entre niveles de energía de vibraciones (tensión-contracción) y flexiones de los enlaces y otros movimientos complejos de las moléculas.

Análisis Termogravimétrico TGA

La termogravimetría es una técnica basada en la medida de la variación de la masa de una muestra cuando es sometida a un cambio de temperatura en una atmósfera controlada. Esta variación puede ser una pérdida o una ganancia de masa. Los análisis registran el cambio producido en el sólido debido principalmente a volatilizaciones o descomposiciones térmicas. Es frecuente el uso de esta técnica en catalizadores en condiciones de post-reacción, utilizando oxígeno para quemar los posibles depósitos carbonosos depositados sobre el catalizador.

La representación de la masa o porcentaje de masa en función del tiempo o de la temperatura se denomina termograma o curva de descomposición térmica. Al mismo tiempo se suele representar la curva DTG, que es la primera derivada del termograma frente al tiempo o a la temperatura, es decir, la velocidad de pérdida o ganancia de peso. Es una técnica cuantitativa ya que los cambios que se producen en la muestra se derivan en variaciones de peso que son registradas directamente, además no solo provee información sobre la estabilidad térmica de la muestra, sino también de su pureza y grado de hidratación.

La temperatura a la que ocurre una transformación térmica se define de manera más clara al representar la primera derivada de la curva termogravimétrica (DTG), además permite distinguir la presencia de procesos solapados. La calorimetría diferencial de barrido (DSC, differential scanning calorimetry) es un método calorimétrico que consiste en proporcionar un flujo de calor a la muestra y a un material de referencia. Tanto la muestra como la referencia se encuentran en celdas con un sensor y una resistencia de calentamiento independiente.

Resonancia Magnética Nuclear RMN

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las herramientas más importantes que existen en la actualidad para dilucidar estructuras de moléculas, principalmente moléculas orgánicas. Para esto, y como su nombre lo indica, esta técnica se basa en una característica intrínseca de los núcleos: sus propiedades magnéticas.

La palabra *spin* significa *girar* y hace referencia a una propiedad macroscópica de las cargas eléctricas: cualquier cuerpo macroscópico cargado en rotación genera un campo magnético perpendicular al plano de giro. Se les atribuyó inicialmente a los núcleos la propiedad de ser cargas que giran y, por eso, se le dio a su momento magnético el nombre de *spin nuclear*. Por lo tanto, los núcleos están dotados de un momento magnético que apunta en alguna dirección, sin preocuparnos por las causas que lo generan.

Los momentos magnéticos que crean los núcleos con espín pueden verse como pequeños dipolos que, en condiciones normales (sin aplicación de un campo externo), tienen direcciones aleatorias. Al aplicarles un campo magnético externo y estático, con la potencia necesaria, los dipolos se van a alinear en la dirección del campo, sin embargo, el sentido va a quedar determinado por el sentido del giro del núcleo, dando lugar a dos configuraciones posibles y diferentes. Cuando los vectores del campo son antiparalelos al sentido de los dipolos, el estado es de alta energía, y se conoce como alfa espín, mientras que, cuando los vectores del campo son paralelos a la dirección de los dipolos, se define como estado de baja energía, y se llama de beta espín.

Dependiendo del entorno químico local, los diferentes núcleos en una molécula resuenan a frecuencias ligeramente diferentes. Dado que tanto este desplazamiento como la frecuencia de resonancia fundamental son directamente proporcionales a la fuerza del campo magnético, el desplazamiento de frecuencia se convierte en un campo independiente de valor adimensional conocido como desplazamiento químico. Este, se reporta como una medida relativa de algunas frecuencias de resonancia de referencia (para los núcleos ^1H , ^{13}C , y ^{29}Si , se usa como referencia el tetrametilsilano o TMS.), mientras que en el caso del ^{31}P se utiliza, en general, ácido fosfórico y para el ^{51}V se pueden utilizar varios como pentóxido de vanadio, sulfato de vanadilo, vanadato de amonio, entre otros. Esta diferencia entre la frecuencia de la señal y la frecuencia de la referencia se divide por la frecuencia de la señal de referencia para obtener el desplazamiento químico. Los desplazamientos de frecuencia son muy pequeños en comparación con la

frecuencia RMN fundamental. Un desplazamiento de frecuencia típico podría ser de 100 Hz, en comparación con una frecuencia RMN fundamental de 100 MHz, por lo que el desplazamiento químico se expresa generalmente en partes por millón (ppm). Mediante la comprensión de los diferentes entornos químicos, el desplazamiento químico (δ) puede ser utilizado para obtener información estructural sobre la molécula en una muestra la forma y el tamaño de los picos son indicadores de la estructura química.