

## Uso de MnOx y CeO<sub>2</sub> en la reacción de Hantzsch: resultados sorprendentes.

**Oriana D'Alessandro<sup>a</sup>, Gabriel Sathicq<sup>b</sup>, Horacio Thomas<sup>c</sup>, Gustavo Romanelli<sup>d</sup>, Jorge Sambeth<sup>e\*</sup>**

<sup>a,b,c,d,e</sup> Centro de Investigaciones y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco", (CINDECA), Universidad Nacional de La Plata, CONICET, CCT La Plata. Calle 47 No 257, La Plata, Argentina (1900).

Email: <sup>a</sup>oriana@quimica.unlp.edu.ar, <sup>b</sup>agsathicq@quimica.unlp.edu.ar; <sup>c</sup>cindeca@quimica.unlp.edu.ar, <sup>d</sup>gpr@quimica.unlp.edu.ar; <sup>e</sup>sambeth@quimica.unlp.edu.ar

### Resumen

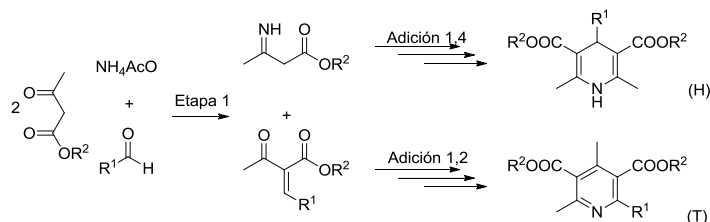
El estudio de la reacción de Hantzsch en ausencia de solvente y utilizando catalizadores basados en MnOx, CeO<sub>2</sub> con y sin Cu ha sido analizada en función de la temperatura. Mientras que en catalizadores ácidos se obtiene como único producto la 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP), la utilización de estos óxidos ha permitido detectar la presencia de dos productos 2-Arilpiridina y 1,4-DHP cuya selectividad es función de la temperatura. El diferente comportamiento de estos catalizadores es atribuido a la presencia de pares redox Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup> y Mn<sup>3+</sup>/Mn<sup>4+</sup>.

**Palabras clave: MnOx; CeO<sub>2</sub>; Hantzsch; 2-Arilpiridinas**

### 1. Introducción

La síntesis de derivados de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) resulta de gran interés ya que proporciona heterociclos con propiedades terapéuticas. Compuestos como Nifedipina, Felodipina y Amlodipina, pertenecientes a la familia de las 1,4-DHP, se comercializan actualmente y se utilizan en los tratamientos de hipertensión y angina de pecho (1). Presentan a su vez propiedades como: antituberculosas, antitumorales, analgésicas y antiinflamatorias (2). El método clásico para obtener 1,4-DHP es mediante la reacción de Hantzsch (Esquema 1), una reacción de tipo multicomponente, que consiste en la condensación de un aldehído, un β-cetoéster y amoníaco

utilizando el ácido acético como catalizador o a reflujo de alcohol durante largos tiempos de reacción (3).



**Esquema 1:** Reacción de Hantzsch

Se han reportado diversos métodos tendientes a mejorar los rendimientos de dicha reacción, entre los que se pueden citar el uso de microondas, radiación infrarroja y el uso de catalizadores ácidos tales como sílica y heteropoliácidos del tipo Wells-Dawson (4).

Tradicionalmente los  $MnO_x$  han sido utilizados como fase activa principalmente para el tratamiento de VOC's (5),  $NO_x$  (6) y en menor medida para COPROX (7) por otra parte el  $CeO_2$  ha sido utilizado como soporte catalítico en la oxidación preferencial de CO (8) y para la eliminación de  $NO_x$  (9). Asimismo compositos Mn-Ce obtenidos por diversas técnicas han sido usados como catalizadores de oxidación tanto en fase líquida como en fase gaseosa (10 – 12) debido a la capacidad de almacenar oxígeno del  $CeO_2$  y la formación de pares redox superficiales  $Ce^{3+}/Ce^{4+}$  y  $Mn^{3+}/Mn^{4+}$ . El objetivo de este trabajo es presentar los resultados obtenidos para la reacción de Hantzsch utilizando catalizadores  $MnO_x$  [Mn(Na)] y  $CeO_2$  [Ce(Na)] sin y con impregnación con una sal de Cobre como función de la temperatura de reacción, debido a que estos tipos de óxidos poseen diferentes sitios activos.

## 2. Sección experimental

### 2.1. Preparación de los catalizadores y Caracterización

Los sólidos fueron preparados por precipitación de solución de  $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  y solución comercial de  $Mn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  2M en NaOH respectivamente, los precipitados obtenidos Mn(Na) y Ce(Na) fueron secados a  $100^\circ C$  y posteriormente calcinados a  $350^\circ C$  en atmósfera de aire (10). Los materiales Cu/Mn(Na) y Cu/Ce(Na) fueron preparados por precipitación en NaOH seguida de

impregnación húmeda, utilizando solución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . La caracterización de los sólidos se realizó mediante varias técnicas. Difracción de rayos X con un equipo Philips PW 1390 con radiación  $K_\alpha$  a una velocidad de  $1^\circ/\text{min}$ , Espectroscopia FTIR con un equipo Bruker IFS 66 con una fuente Global acumulando 32 scans a una resolución de  $4\text{cm}^{-1}$  y Espectroscopia XPS con un sistema de equipamiento multitécnica PHOIBOS 150, Sortometría de  $\text{N}_2$  mediante un equipo Micromeritics ASAP 2020.

## 2.2. Evaluación catalítica

Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de vidrio en modo batch. Se pusieron en contacto 1 mmol de acetoacetato de metilo, 0,5 mmol de benzaldehído, 0,6 mmoles de acetato de amonio y 0,0250 g de catalizador con agitación magnética y calentamiento ( $T = 80, 60$  y  $40^\circ \text{C}$ ). Luego se procedió a la toma de muestras a diferentes tiempos y se las analizó por cromatografía gaseosa con detección FID.

## 3. Resultados y discusión

Los resultados de la caracterización mediante DRX indican que en la muestra Mn(Na) se encuentran presentes las fases  $\text{Mn}_2\text{O}_3$  (JCPDS # 06-0540),  $\text{MnO}_2$  (JCPDS # 39-0375),  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  (JCPDS # 18-0803) y  $\text{Mn}_5\text{O}_8$  (JCPDS # 39-1218), en la muestra Ce (Na) la fase de  $\text{CeO}_2$  con estructura Fluorita (JCPDS # 43-1002). En la muestra Cu/Mn(Na) se detectan similares fases a las de Mn(Na) junto a la formación de la espinela  $\text{Cu}_{1,5}\text{Mn}_{1,5}\text{O}_4$  (JCPDS # 70-0262). Finalmente, en la muestra Cu/Ce(Na) presenta los picos correspondientes al  $\text{CeO}_2$  (JCPDS # 43-1002).

A través del estudio FTIR se observa para las muestras Mn(Na) con y sin impregnación dos bandas intensas una a  $515\text{cm}^{-1}$  y otra a  $620\text{cm}^{-1}$ , las cuales están asociadas a las tensiones antisimétricas de O-Mn-O y para las muestras Ce(Na) con y sin impregnación se observan las bandas correspondientes a las tensiones O-Ce-O y O-Ce-OH a  $850$  y  $1050\text{cm}^{-1}$  respectivamente.

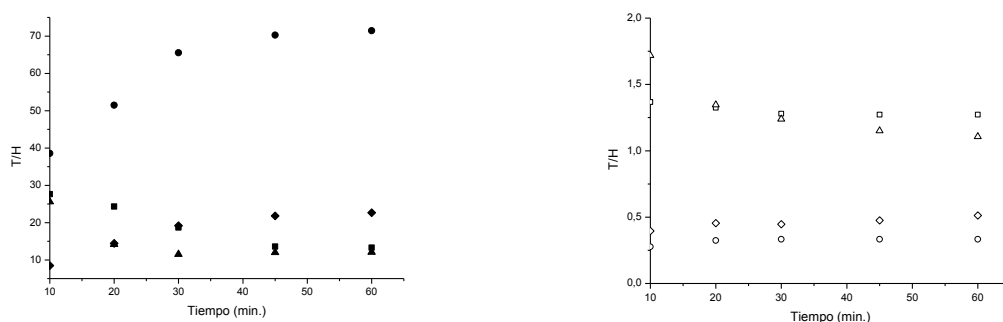
Mediante el análisis XPS de la región Mn 2p se observa para las muestras que contienen Mn una banda ancha a alrededor de  $640,7\text{eV}$  denominada Mn 2p<sub>3/2</sub> asociada a los diferentes estados de oxidación del Mn. La impregnación con la sal de Cu provoca un corrimiento en la energía de enlace (EE) de  $1\text{eV}$ , lo que se puede asociar a una interacción Mn-Cu. La determinación del estado de

oxidación promedio (EOP) del manganeso se realiza mediante una correlación lineal entre la diferencia de energía del pico Mn 3s y su satélite con los estados de oxidación de los diferentes óxidos de Manganeso entregando un valor de 3,69 para la muestra sin impregnar y 3,62 para la muestra con impregnación. El estudio de la región O 1s permite diferenciar dos especies superficiales diferentes, los O<sup>2-</sup> de la red denominados O<sub>α</sub> y los O<sub>β</sub> asociados a la presencia de grupos OH<sup>-</sup> o a defectos del óxido. Todas las muestras tienen una mayor proporción de O<sub>α</sub> que de O<sub>β</sub> con un promedio del 55,8%. El análisis de la región Ce 3d permite evaluar la cantidad relativa de Ce<sup>4+</sup> mediante la integración de la envolvente ubicada a 918 eV característica este estado de oxidación. La relación  $Ce_{\text{impregnada}} / Ce_{\text{sin impregnación}}$  de dicha envolvente arroja un valor de 0,22, lo cual significa que hay una disminución de la concentración de Ce<sup>4+</sup> en superficie al impregnar. Este resultado coincide con lo señalado por Peng y col. (13) quienes determinan que la concentración de Ce<sup>4+</sup> disminuye a causa de la incorporación de Cu<sup>+1</sup> en la red de CeO<sub>2</sub> originando una fuerte interacción Cu-Ce. El estudio de la región Cu 2p presenta una banda a 934 eV asociada a la presencia de Cu<sup>2+</sup> en la muestra Cu/Mn(Na) la cual no se observa para la muestra Cu/Ce(Na). Estos catalizadores presentan una estructura mesoporosa con superficie específica  $S_{\text{BET}}\text{Mn(Na)}=22 \text{ m}^2/\text{g}$ ,  $S_{\text{BET}}\text{Ce(Na)}= 137 \text{ m}^2/\text{g}$ ,  $S_{\text{BET}}\text{Cu/Mn(Na)}= 29 \text{ m}^2/\text{g}$  y  $S_{\text{BET}}\text{Cu/Ce(Na)}= 138 \text{ m}^2/\text{g}$ . La reacción de Hantzsch se llevó a cabo a tres temperaturas diferentes 80, 60 y 40 °C, en la Tabla 1 se pueden ver las conversiones alcanzadas luego de 60 minutos de reacción. Los valores de conversión son altos aún a temperaturas moderadas y solo a 40 °C es apreciable alguna diferencia entre los catalizadores, siendo en este caso el de Ce(Na) el que muestra menor actividad, mientras que los otros tres presentan actividades comparables.

**Tabla1:** Conversiones en función de la temperatura luego de 60 min. de reacción.

| Temp (°C) | Conv.(%) Mn(Na) | Conv.(%) Ce(Na) | Conv.(%) Cu/Mn(Na) | Conv.(%) Cu/Ce(Na) |
|-----------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| 80        | 100             | 100             | 100                | 100                |
| 60        | 95              | 92              | 97                 | 97                 |
| 40        | 84              | 71              | 83                 | 80                 |

La influencia de la temperatura sobre la selectividad de la reacción con los diferentes catalizadores se puede apreciar en la Figura 1, en el cual se compararon las mismas como una relación entre los dos productos obtenidos, 2-Arilpiridina (T) y 1,4-DHP (H) en función del tiempo. A 40 °C se observa un aumento de la selectividad para todos los catalizadores destacándose el Ce(Na).



**Figura 1:** Influencia de la temperatura sobre la selectividad de la reacción. Evolución de la relación de productos T y H en función del tiempo de reacción a 40 y 80 °C.: - 40°C (■) Mn(Na), (●) Ce(Na), (▲) Cu/Mn(Na), (◆) Cu/Ce(Na) ; - 80° C (□) Mn(Na), (○) Ce(Na), (△) Cu/Mn(Na), (◇) Cu/Ce(Na),

Los resultados indican que existe un compromiso entre la naturaleza del catalizador y la temperatura de reacción sobre la selectividad. Desde el punto de vista de los sólidos, a partir de los resultados de XPS se observa que la impregnación con Cu afecta el estado de oxidación tanto del Mn como del Ce, aumentando la concentración superficial de  $Mn^{3+}$  y disminuyendo la de  $Ce^{4+}$ , razón por la cual es probable que la selectividad a H este relacionada a la presencia de los pares redox  $Mn^{+3}/Mn^{+4}$  y  $Ce^{+3}/Ce^{4+}$ . El efecto de la temperatura puede ser explicado mediante el mecanismo propuesto para la reacción (Esquema 1), en el se puede apreciar que el paso donde se define la selectividad de la reacción es una adición de tipo Michael, siendo la adición 1-4 la más común y la que conduce al la formación de H (este tipo de adiciones se ve favorecido al incrementar la temperatura). En cambio el camino que conduce a T es una adición 1-2, las cuales se favorecen a temperaturas bajas. El uso de estos catalizadores nos ha permitido obtener con muy buenos rendimientos y elevada selectividad compuestos de la familia de las 2-Arilpiridinas mediante una técnica sencilla y limpia.

#### 4. Conclusiones

Los resultados señalan que los óxidos de Mn y Ce podrían ser buenos catalizadores en reacciones de este tipo debido a que presentan sitios pares redox que favorecen la formación de subproductos. En este caso el estudio de la reacción de Hantzsch en ausencia de solvente ha mostrado la formación de 1,4-dihidropiridinas y 2-Arildipiridina la cual depende de la temperatura de reacción

#### 5. Agradecimientos

Los autores le agradecen al CONICET y a la Universidad Nacional de La Plata por su apoyo financiero.

#### 6. Referencias

1. S. Cosconati et al, *J. Med. Chem.* **50**, 1504 (2007)
2. R. A. Coburn et al, *J. Med. Chem.* **31**, 2103 (1988)
3. A Hantzsch, *Jusfus Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1 (1882)
4. A. G. Sathicq et al, *Lett. Org. Chem.* **7**, 511 (2010)
5. M. A. Peluso et al, *Catal. Today* **133–135**, 487 (2008)
6. X. Tang et al, *Catal. Commun.* **8**, 329 (2007)
7. J. L. Ayastuy et al, *App. Catal. B: Environmental* **70**, 532 (2007)
8. M. Jobbagy et al, *Chem. Mat.* **18**, 1945 (2006)
9. M. Machida et al, *Chem. Mat.* **12**, 3158 (2000)
10. F. Larachi et al, *Appl. Surf. Sci.* **195**, 236 (2002).
11. O. D'Alessandro, H. J. Thomas, J. E. Sambeth, *React. Kin., Mech. Catal.* **107**, 295 (2012).
12. E. Poggio Fraccari, O. D'Alessandro et al *Fuel Proc. Tech.*, **119**, 67 (2014).
13. Ch. Peng, H. Lia, B. Liaw, Y. Chen *Chem. Eng. J.* **172(1)**, 452 (2011).