

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA

TESIS DOCTORAL

“SINTESIS SUSTENTABLE DE FLAVONAS, CROMONAS Y
CUMARINAS, CATALIZADAS POR HETEROPOLIACIDOS”

Daniel Oscar Bennardi

2007

Este trabajo de tesis fue realizado en el
Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas
Dr. Jorge J. Ronco (CINDECA)
y en el
Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR),
dependientes de la Facultad de Ciencias Exactas de la
Universidad Nacional de La Plata,
y en la
Cátedra de Química Orgánica
de la
Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la
Universidad Nacional de La Plata.,
bajo la dirección del **Dr. Juan C. Autino**
y la codirección del **Dr. Gustavo P. Romanelli.**

El mismo se eleva a consideración de las autoridades correspondientes para optar por el
Grado Académico de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas.

***Agradezco a todos aquellos que
de una u otra forma
contribuyeron a la realización de esta tesis doctoral.***

INDICE

3.1.5.3.2. Heteropoliácidos soportados	23
3.1.5.3.3. Reacciones heterogéneas	24
3.2. Sección experimental	26
3.2.1. Reactivos empleados	26
3.2.2. Equipos utilizados	26
3.2.3. Calcinación de los heteropoliácidos tipo Keggin. Caracterización	26
3.2.4. Preparación y caracterización de la sal de Wells-Dawson $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$	27
3.2.5. Preparación del ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$). Caracterización	27
3.2.6. Preparación del ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) soportado sobre sílice. Caracterización	28
3.3. Resultados y discusión	30
3.3.1. Introducción	30
3.3.2. Caracterización de los heteropoliácidos tipo Keggin	30
3.3.3. Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$)	31
3.3.4. Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) soportado sobre sílice	32
3.4. Referencias bibliográficas	35
CAPITULO 4. FLAVONAS Y ARILCROMONAS	
4.1. Antecedentes bibliográficos	37
4.1.1. Estructura y ocurrencia de flavonas y arilcromonas	37
4.1.2. Propiedades biológicas de las flavonas y arilcromonas. Aplicaciones	38
4.1.2.1. Funciones que cumplen en los vegetales	38
4.1.2.2. Nutrición y salud	39
4.1.3. Métodos de síntesis de flavonas y 2-arilcromonas	40
4.1.3.1. Reacción de Simonis	40
4.1.3.2. Acilación de 4-hidroxycumarinas	40
4.1.3.3. Condensación de Allan-Robinson	41
4.1.3.4. Síntesis por formación de chalconas	42
4.1.3.5. Método de Baker-Venkataraman	42
4.1.3.6. Otros métodos de síntesis	42

4.1.4. Síntesis de Baker-Venkataraman	43
4.2. Sección experimental	47
4.2.1. Introducción	47
4.2.2. Reactivos inorgánicos	48
4.2.3. Solventes	49
4.2.4. Reactivos orgánicos	49
4.2.5. Materiales de partida	49
4.2.5.1. Fenoles	49
4.2.5.2. Acetatos de fenilo	50
4.2.5.3. 2-Hidroxiacetofenonas	50
4.2.5.4. Benzoatos de 2-acetilfenilos	51
4.2.5.5. 2-Furoatos de 2-acetilfenilos	52
4.2.5.6. Naftoatos de 2-acetilfenilos	52
4.2.5.7. 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas	53
4.2.5.8. 1-(2-Hidroxifenil)-3-furil-1,3-propanodionas	54
4.2.5.9. 1-(2-Hidroxifenil)-3-naftil-1,3-propanodionas	54
4.2.6. Heteropolicatalizadores utilizados	55
4.2.7. Preparación de flavona (2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)	56
4.2.7.1. Experiencias realizadas con heteropolicatalizadores con estructura Keggin en condiciones homogéneas y heterogéneas	56
4.2.7.1.1. Comparación de la actividad catalítica de los heteropoliácidos utilizados	56
4.2.7.1.2. Optimización de las condiciones de reacción. Reutilización de los catalizadores	59
4.2.7.2. Estudio de la conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)	63
4.2.7.3. Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador empleado: ácido de WD (soportado)	65
4.2.7.4. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizadores empleados: ácido de WD (másico y soportado)	66

4.2.7.5. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)	68
4.2.7.6. Caracterización de la flavona	69
4.2.8. Procedimientos generales para la preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas	69
4.2.8.1. Procedimiento A: reacción llevada a cabo en acetonitrilo (catalizador empleado: AMP calcinado a 100 °C)	69
4.2.8.2. Procedimiento B: reacción llevada a cabo en acetonitrilo (catalizador empleado: AMS calcinado a 100 °C)	70
4.2.8.3. Procedimiento C: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de WD, soportado, 0.4WDSiO ₂)	70
4.2.8.4. Procedimiento D: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento convencional)	71
4.2.8.5. Procedimiento E: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas)	71
4.2.9. Preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas	72
4.2.9.1. 7-Metoxiflavona (2-fenil-7-metoxi-4H-1-benzopiran-4-ona)	72
4.2.9.2. 7-Cloroflavona (7-cloro-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)	72
4.2.9.3. 6-Cloroflavona (6-cloro-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)	73
4.2.9.4. 7-Bromoflavona (7-bromo-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)	74
4.2.9.5. 6-Bromoflavona (6-bromo-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)	75
4.2.9.6. 7-Metilflavona (2-fenil-7-metil-4H-1-benzopiran-4-ona)	76
4.2.9.7. 6-Metilflavona (2-fenil-6-metil-4H-1-benzopiran-4-ona)	77
4.2.9.8. 2-(2-Furil)cromona (2-(2-furil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	77
4.2.9.9. 7-Cloro-2-(2-furil)cromona (7-cloro-2-(2-furil)-4H-1- benzopiran-4-ona)	78
4.2.9.10. 2-(2-Naftil)cromona (2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	79
4.2.9.11. 2-(1-Naftil)cromona (2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	80
4.2.9.12. 7-Metil- 2-(1-naftil)cromona (7-metil-2-(1-naftil)-4H-1- benzopiran-4-ona)	81
4.2.9.13. 7-Cloro-2-(2-naftil)cromona (7-cloro-2-(2-naftil)-4H-1- benzopiran-4-ona)	81

4.2.9.14. 7-Cloro-2-(1-naftil)cromona (7-cloro-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	82
4.2.9.15. 7-Metoxi-2-(1-naftil)cromona (7-metoxi-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	83
4.2.9.16. 7-Metoxi-2-(2-naftil)cromona (7-metoxi-2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	84
4.2.9.17. 7-Bromo-2-(2-naftil)cromona (7-bromo-2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	85
4.2.9.18. 7-Fluoro-2-(1-naftil)cromona (7-fluoro-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)	85
4.3 Resultados y discusión	87
4.3.1. Introducción	87
4.3.2. Ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona. Efecto de la temperatura de calcinación en el comportamiento catalítico de los heteropolicatalizadores con estructura Keggin utilizados	88
4.3.3. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en condiciones homogéneas utilizando heteropolicatalizadores con estructura Keggin	90
4.3.3.1. Preparación de flavona. Optimización de las condiciones de reacción	90
4.3.3.2. Preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas	92
4.3.4. Estudio de la conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo, en condiciones heterogéneas, utilizando heteropolicatalizadores con estructura Wells-Dawson	93
4.3.4.1. Efecto de la cantidad de heteropolicatalizador másico	95
4.3.4.2. Influencia del contenido de HPA en los catalizadores soportados	95
4.3.4.3. Reutilización de los catalizadores	98
4.3.4.4. Efecto de la concentración inicial de reactivo	100
4.3.4.5. Efecto de la temperatura de reacción	100

4.3.5. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en condiciones heterogéneas. Catalizador utilizado: ácido de Wells-Dawson (soportado)	101
4.3.6. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en ausencia de solvente. Catalizador utilizado: ácido de Wells-Dawson (másico)	104
4.3.6.1. Preparación de flavona. Optimización de las condiciones de reacción	104
4.3.6.2. Preparación de algunas flavonas sustituidas y arilcromonas	105
4.3.7. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)	106
4.3.7.1. Preparación de flavona	106
4.3.7.2. Preparación de algunas flavonas sustituidas y arilcromonas	108
4.3.8. Comparación de los métodos estudiados de preparación de flavonas y arilcromonas empleando heteropolicatalizadores con otros métodos citados en la sección 4.1.4	109
4.3.9. Conclusiones	110
4.4. Referencias bibliograficas	112
CAPITULO 5. CUMARINAS	
5.1. Antecedentes bibliográficos	116
5.1.1. ¿Qué son las cumarinas?	116
5.1.2. Propiedades y aplicaciones	117
5.1.2.1. Propiedades fotofísicas y fotoquímicas. Aplicaciones	117
5.1.2.2. Propiedades biológicas. Aplicaciones	118
5.1.3. Métodos de síntesis de cumarinas	120
5.1.3.1. Reacción de Perkin	120
5.1.3.2. Reacción de Knoevenagel	121
5.1.3.3. Reacción de Wittig	121
5.1.3.4. Reacción de Kostanecki-Robinson	122
5.1.3.5. Reacción de Reformatsky	122
5.1.3.6. Reacción de Pechmann	123
5.1.3.7. Otros métodos de síntesis	123

5.1.4. Reacción de Pechmann	124
5.1.4.1. Reactividad de los fenoles	125
5.1.4.2. Reactividad de los β -cetoésteres	125
5.1.4.3. Catalizadores ácidos	126
5.1.4.4. Mecanismo de reacción	127
5.1.4.5. Mejoras realizadas en la reacción de Pechmann	130
5.2. Sección experimental	133
5.2.1. Introducción	133
5.2.2. Reactivos inorgánicos	134
5.2.3. Solventes	134
5.2.4. Materiales de partida	135
5.2.5. Heteropolicatalizadores utilizados	136
5.2.6. Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina (7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona). Optimización de condiciones de reacción.	
Caracterización del producto obtenido	136
5.2.6.1. Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador usado: ácido de Wells-Dawson (másico)	136
5.2.6.2. Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador usado: ácido de Wells-Dawson (soportado)	138
5.2.6.3. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizadores usados: ácido de Wells-Dawson (másico y soportado)	140
5.2.6.4. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores usados: ácido de Wells-Dawson (másico y soportado)	143
5.2.6.5. Caracterización de la 7-hidroxi-4-metilcumarina	144
5.2.7. Procedimientos generales para la preparación de 4-metilcumarinas	144
5.2.7.1. Procedimiento A: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de Wells-Dawson, másico)	144
5.2.7.2. Procedimiento B: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de Wells-Dawson, soportado, 0,4 g/g)	145

5.2.7.3. Procedimiento C: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizador empleado: ácido de Wells-Dawson, másico	145
5.2.7.4. Procedimiento D: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizador empleado: ácido de Wells-Dawson, soportado (0,1 g/g)	146
5.2.8. Preparación de 4-metilcumarinas	146
5.2.8.1. 5-Hidroxi-4,7-dimetilcumarina (5-hidroxi-4,7-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	146
5.2.8.2. Intentos por obtener 8-hidroxi-4-metilcumarina (8-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	147
5.2.8.3. 7,8-Dihidroxi-4-metilcumarina (7,8-dihidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	148
5.2.8.4. 4,7-Dimetilcumarina (4,7-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	148
5.2.8.5. 4,6,7-Trimetilcumarina (4,6,7-trimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	149
5.2.8.6. 4-Metil-7-metoxicumarina (4-metil-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona)	150
5.2.8.7. Intentos por obtener 6-acetil-7-hidroxi-4-metilcumarina (6-acetil-7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	151
5.2.8.8. 5,7-Dihidroxi-4-metilcumarina (5,7-dihidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	151
5.2.8.9. 7,8-Benzo-4-metilcumarina (7,8-benzo-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	152
5.2.8.10. Intentos por obtener 6,7-benzo-4-metilcumarina (6,7-benzo-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	153
5.2.8.11. Intento por obtener 4-metilcumarina (4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	153
5.2.8.12. Intento por obtener 8-isopropil-4,5-dimetilcumarina (8-isopropil-4,5-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	154
5.2.8.13. 7-Hidroxi-3,4-dimetilcumarina (7-hidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	154

5.2.8.14. 5-Hidroxi-3,4,7-trimetilcumarina (5-hidroxi-3,4,7-trimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	155
5.2.8.15. 7,8-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina (7,8-dihidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	155
5.2.8.16. 3,4,7-Trimetilcumarina (3,4,7-trimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	156
5.2.8.17. 3,4,6,7-Tetrametilcumarina (3,4,6,7-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-ona)	157
5.2.8.18. 3,4-Dimetil-7-metoxicumarina (3,4-dimetil-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona)	157
5.2.8.19. 5,7-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina (5,7-dihidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	158
5.2.8.20. 7,8-Benzo-3,4-dimetilcumarina (7,8-benzo-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)	159
5.2.8.21. 3-Fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina (3-fluoro-7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)	159
5.3. Resultados y discusión	161
5.3.1. Introducción	161
5.3.2. Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina. Optimización de las condiciones de reacción	162
5.3.2.1. Experiencias realizadas en tolueno. Catalizador usado: ácido de Wells-Dawson (másico)	163
5.3.2.2. Experiencias realizadas en tolueno. Catalizador usado: ácido de Wells-Dawson (soportado, 0,4 g/g)	165
5.3.2.3. Experiencias realizadas en ausencia de solvente. Catalizador usado: ácido de Wells-Dawson (másico)	167
5.3.2.4. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores empleados: ácido de Wells-Dawson (másico y soportado)	169
5.3.2.5. Reacción ensayada en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizador empleado: ácido de Wells-Dawson (soportado, 0,1 g/g)	170
5.3.2.6. Comparación entre los métodos desarrollados	170

5.3.3. Preparación de 4-metilcumarinas	171
5.3.4. Comparación de los métodos de preparación estudiados de 4- metilcumarinas con otros métodos citados en la sección 5.1.4.5	179
5.3.5. Conclusiones	180
5.4. Referencias bibliográficas	181
CAPITULO 6. RESUMEN Y CONCLUSIONES FINALES	186
PUBLICACIONES	190
APENDICE DE ESPECTROS	191

LISTADO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

AMP	ácido 12-molibdofosfórico ($H_3PMo_{12}O_{40.n} H_2O$)
AMS	ácido 12-molibdosilícico ($H_4SiMo_{12}O_{40.n} H_2O$)
ATP	ácido 12-tungstofosfórico ($H_3PW_{12}O_{40.n} H_2O$)
ATS	ácido 12-tungstosilícico ($H_4SiW_{12}O_{40.n} H_2O$)
CCD	cromatografía en capa delgada
DRX	difracción de rayos X
DMSO	dimetilsulfóxido
δ	desplazamiento químico
HPA, HPAs	heteropoliácido, heteropoliácidos
h	hora, horas
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
lit.	en literatura
min	minuto, minutos
mmol	milimol
p.e.	punto de ebullición
p.f.	punto de fusión
1H -RMN	resonancia magnética nuclear protónica
^{13}C -RMN	resonancia magnética nuclear de carbono 13
^{31}P -RMN	resonancia magnética nuclear de fósforo 31
TGA	análisis termogravimétrico
UV-VIS	ultravioleta-visible
WD	Wells-Dawson
0.1WDSiO ₂	ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice, 0,1 g de heteropoliácido por g de sílice
0.2WDSiO ₂	ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice, 0,2 g de heteropoliácido por g de sílice
0.4WDSiO ₂	ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice, 0,4 g de heteropoliácido por g de sílice
0.6WDSiO ₂	ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice, 0,6 g de heteropoliácido por g de sílice

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 3.1: Estructuras primaria, secundaria y terciaria del HPA con estructura Keggin.	15
FIGURA 3.2: Estructura del heteropolianión Keggin, en su presentación atómica y poliédrica.	16
FIGURA 3.3: Estructura del heteropolianión Wells-Dawson (forma isomérica α).	17
FIGURA 3.4: Tipos de catálisis para HPAs: superficial, másica tipo I y másica tipo II.	23
FIGURA 3.5: Corrimiento químico de ^{31}P obtenido para muestras soportadas de ácido de Wells-Dawson sobre sílice: 0.4WDSiO_2 y 0.6WDSiO_2 .	32
FIGURA 3.6: Espectros IR obtenidos para muestras de ácido de Wells-Dawson, másico (a) y soportado sobre sílice 0.2WDSiO_2 (b).	33
FIGURA 4.1: Recta de calibración Absorbancia versus Concentración de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.	64
FIGURA 4.2: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo empleando diferentes cantidades de catalizador másico: 0,1, 1, 2,5 y 5% mmol.	96
FIGURA 4.3: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo para catalizadores soportados (masa de catalizador: 125 mg) con diferente carga de ácido de Wells-Dawson.	96
FIGURA 4.4: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona versus tiempo para los distintos catalizadores soportados manteniendo constante la relación cantidad de reactivo inicial a masa de ácido de Wells-Dawson.	97
FIGURA 4.5: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Reutilización del catalizador ácido de Wells-Dawson (másico).	98
FIGURA 4.6: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Reutilización del catalizador soportado 0.4WDSiO_2 .	99
FIGURA 4.7: Corrimiento químico de ^{31}P obtenido para el catalizador soportado 0.4WDSiO_2 usado, luego de tres ciclos de reacción.	99

FIGURA 4.8: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Efecto de la concentración inicial de reactivo. 100

FIGURA 4.9: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo, para diferentes temperaturas de reacción. 101

INDICE DE TABLAS

Tabla 4.1: Rendimiento (%) en la obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona usando AMP y AMS con diferentes tratamientos térmicos. Fase homogénea.	89
Tabla 4.2: Rendimiento (%) en la obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona usando AMP y AMS con diferentes tratamientos térmicos. Fase heterogénea.	89
Tabla 4.3: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones homogéneas, empleando AMP calcinado a 100 °C como catalizador.	91
Tabla 4.4: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones homogéneas, empleando AMS calcinado a 100 °C como catalizador.	91
Tabla 4.5: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en condiciones homogéneas.	92
Tabla 4.6: Preparación de flavonas, 2-furilcromonas y 2-naftilcromonas en condiciones homogéneas, empleando AMP y AMS calcinados a 100 °C como catalizadores.	94
Tabla 4.7: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones heterogéneas, empleando 0.4WDSiO ₂ como catalizador.	102
Tabla 4.8: Preparación de flavonas y arilcromonas en condiciones heterogéneas, empleando 0.4WDSiO ₂ como catalizador.	103
Tabla 4.9: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.	104
Tabla 4.10: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en ausencia de solvente.	105
Tabla 4.11: Preparación de flavonas y arilcromonas en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.	106
Tabla 4.12: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas).	107

Tabla 4.13: Preparación de flavonas y arilcromonas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas), empleando 0.1WDSiO ₂ como catalizador.	108
Tabla 5.1: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando tolueno como solvente de reacción. Catalizador utilizado: ácido de WD (másico)	163
Tabla 5.2: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando ácido de WD (másico) como catalizador y tolueno como solvente de reacción	164
Tabla 5.3: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando tolueno como solvente de reacción. Catalizador utilizado: ácido de WD (soportado, 0,4 g/g)	165
Tabla 5.4: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando ácido de WD (soportado, 0,4 g/g) como catalizador y tolueno como solvente de reacción	166
Tabla 5.5: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador	167
Tabla 5.6: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador	168
Tabla 5.7: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas)	169
Tabla 5.8: Preparación de 4-metilcumarinas. Método A	173
Tabla 5.9: Preparación de 4-metilcumarinas. Método B	175
Tabla 5.10: Preparación de 4-metilcumarinas. Método C	176
Tabla 5.11: Preparación de 4-metilcumarinas. Método D	178

CAPITULO 1

Introducción y Objetivos

El desarrollo industrial derivado del avance científico ha tenido grandes beneficios, pero su costo medioambiental ha sido muy alto. Las industrias químicas han producido sustancias para las cuales la Naturaleza no tiene estrategias eficientes de reconversión. La toma de conciencia por parte de la sociedad acerca de la importancia de la salvaguardia del medio ambiente ha dado lugar al desarrollo de la denominada Química Sustentable (Green Chemistry). Esta consiste en el diseño de procesos y productos que sean benignos con el medio ambiente.

La catálisis (y dentro de ésta merecen ser mencionados la biocatálisis, la fotocatalálisis y los métodos electrosintéticos) es una de las soluciones clave para el desarrollo de una nueva industria química eco compatible. Con el reemplazo de los procesos estequiométricos por otros catalíticos, conjuntamente con condiciones de reacción de menor impacto ambiental (como el trabajar con solventes de baja toxicidad o en ausencia de ellos, temperaturas cercanas a la ambiente o procurando el aprovechamiento eficiente de la energía, por ejemplo empleando radiación de microondas), se reduce la generación de efluentes y productos secundarios nocivos para el medio ambiente, conduciendo así a tecnologías más limpias.

Los heteropoliácidos (HPAs) constituyen un grupo de catalizadores ácidos aptos para tal fin; reemplazan con éxito a los catalizadores ácidos convencionales como los ácidos sulfúrico, acético glacial, fosfórico y fluorhídrico, que son corrosivos y no recuperables.

Numerosos desarrollos que involucran catálisis usando HPAs se llevan a cabo tanto en investigación básica como en procesos tecnológicos: reacciones de deshidratación, ciclación o esterificación, oxidación de aminas y epoxidación de olefinas, con importancia significativa para las industrias relacionadas con Química Fina (fragancias, farmacéuticas, alimenticias y de agroquímicos).

Las cumarinas y las 2-arilcromonas (entre las que se encuentran las flavonas) son compuestos heterocíclicos con variada sustitución que han sido sintetizados o aislados a partir de vegetales. Su síntesis ha despertado gran interés debido a sus múltiples aplicaciones, por ejemplo en productos agroquímicos, en las industrias farmacéutica, cosmética y alimenticia. La reacción de Von Pechmann, que consiste en la condensación de un fenol con un β -cetoéster, es uno de los métodos más utilizados para la síntesis de cumarinas 4-sustituidas. Por su parte la ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxifenil)-

1,3-dicetonas es uno de los procedimientos más destacados para la obtención de 2-arilcromonas. Ambas estrategias sintéticas involucran catálisis ácida.

El objetivo principal de este trabajo de tesis fue realizar la síntesis sustentable de flavonas, cromonas y cumarinas por los métodos mencionados, empleando catalizadores a base de HPAs con estructura Keggin y Wells-Dawson.

Además se plantearon los siguientes objetivos particulares:

- Optimizar experimentalmente las condiciones de reacción, de modo que constituyan procedimientos sintéticos más eficientes, simples y económicos en la preparación de estos compuestos heterocíclicos.
- Correlacionar los diferentes aspectos estructurales con la reactividad y otras propiedades de los compuestos y heteropolicatalizadores estudiados.
- Estudiar la reutilización de los heteropolicatalizadores empleados.

Inicialmente se procedió a la obtención y caracterización de los heteropolicatalizadores. Posteriormente se realizó la síntesis de flavonas, cromonas y cumarinas utilizando los heteropolicatalizadores obtenidos, en solvente y en ausencia de este, con calentamiento convencional y por irradiación con microondas.

Este trabajo se desarrolló en seis capítulos, los cuales involucran las etapas enunciadas previamente:

- Capítulo 2: Química Sustentable, Catálisis y Reacciones en Ausencia de Solvente.
- Capítulo 3: Heteropoliácidos. Preparación y Caracterización.
- Capítulo 4: Flavonas y Arilcromonas.
- Capítulo 5: Cumarinas.

Los capítulos 3, 4 y 5 están subdivididos en cuatro secciones: Antecedentes Bibliográficos, Sección Experimental, Resultados y Discusión, y Referencias Bibliográficas.

Para concluir el trabajo se presentan en el Capítulo 6: Resumen y Conclusiones Finales.

CAPITULO 2

Química Sustentable, Catálisis y Reacciones en Ausencia de Solvente

2.1. NECESIDAD DE PROCESOS AMBIENTALMENTE BENIGNOS

Promover el desarrollo industrial de un país es una forma de contribuir a su crecimiento económico. Su producción se hace más competitiva y se aumentan los niveles de ingresos de la población, de modo tal que la mayor parte de ésta puede tener satisfechas sus necesidades mínimas (1).

Casi todo lo que utilizamos ha sido creado, influenciado o preservado por la Química. Importantes avances de la ciencia han proporcionado soluciones a muchos de los problemas de la humanidad, en particular en los campos de la salud, la alimentación, las comunicaciones y los nuevos materiales. Sin embargo, el costo ambiental de estos avances ha sido y continúa siendo muy elevado (2).

La industria química es considerada por la sociedad en general como una de las más contaminantes del planeta. Numerosos compuestos se introducen diariamente al ambiente en grandes cantidades como solventes, detergentes, colorantes y aditivos en plásticos y textiles, compuestos químicos de uso en la construcción, agentes impermeabilizantes, fungicidas, insecticidas, herbicidas, etc.

No obstante, es justamente desde la Química en donde se ha puesto mayor énfasis, principalmente en las dos últimas décadas, para desarrollar nuevas tecnologías que permitan el crecimiento sostenido, generando lo que ha dado en llamarse “Green Chemistry” (Química Verde, término acuñado en los Estados Unidos en la década de los noventa) o “Sustainable Chemistry” (Química Sustentable o Sostenible, nombre adoptado por la Organización Europea para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD) desde octubre de 1999) (1).

Así como la Química está en la base de muchos de nuestros problemas ambientales, también constituye nuestra mejor esperanza para solucionarlos mediante la invención y el desarrollo de procesos industriales ambientalmente benignos (2).

2.2. DEFINICION DE QUIMICA SUSTENTABLE

La Química Sustentable es una forma particular de prevenir la contaminación, diseñando productos químicos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas (1,3). Procura no sólo evitar los productos peligrosos sino tam-

bién considerar otros aspectos de magnitud global tales como: cambios climáticos, producción de energía, disponibilidad de recursos hídricos, producción de alimentos, presencia de sustancias tóxicas en el ambiente.

Una definición dada por la Unión Europea en 2003 es mucho más exigente: “Química Sustentable es el diseño de productos para aplicaciones sustentables, y su producción mediante transformaciones químicas que sean energéticamente eficientes, minimicen o preferiblemente eliminen la formación de residuos y el uso de solventes y reactivos tóxicos o peligrosos y utilicen fuentes renovables de materia prima toda vez que sea posible” (4).

La Química Sustentable utiliza principios químicos que garantizan alcanzar, al mismo tiempo, los objetivos económicos de la industria, los de protección ambiental y los de beneficio social. Cualquier tecnología o descubrimiento ambientalmente benigno no impactará en el mercado si no es ventajoso económicamente. De la misma manera, tampoco prosperará aquella tecnología que ignore las necesidades ambientales y humanas (2).

2.3. LOS DOCE PRINCIPIOS DE LA QUIMICA SUSTENTABLE

Los fundamentos para una Química Sustentable fueron esbozados por Anastas en los Estados Unidos a comienzos de la década del noventa y se presentan a través de doce principios (3):

1. Es mejor *prevenir la contaminación* que tratar los residuos cuando se han formado.
2. Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales usados en el proceso, en el producto final (*economía de átomos*).
3. Las metodologías sintéticas deben ser diseñadas de manera que se usen y generen *sustancias de poca o ninguna toxicidad* para la salud humana y el medio ambiente.
4. Los productos químicos deben ser diseñados de manera que conserven la eficacia de su función, pero *reduciendo al máximo su toxicidad*.

5. *El uso de sustancias auxiliares* (como solventes, agentes de separación, etc.) *debe ser mínimo e inocuo.*
6. *Minimizar los requerimientos energéticos*, evaluándolos por sus impactos ambientales y económicos. Los métodos sintéticos deberían ser realizados a temperatura y presión ambiental.
7. *Utilizar materias primas renovables*, siempre que sea económica y técnicamente posible.
8. *La derivatización innecesaria* (bloqueo de grupos, protección/desprotección) *debería ser evitada*, siempre que sea posible.
9. *Los catalizadores* (tan selectivos como sea posible) *son superiores a los reactivos estequiométricos.*
10. Los productos químicos deben diseñarse de manera tal que al final de su función éstos *no persistan en el medio ambiente* y se degraden a productos inocuos.
11. Deben desarrollarse metodologías analíticas que permitan *el monitoreo y control en tiempo real*, antes de la formación de sustancias peligrosas.
12. Las sustancias deben ser elegidas de manera de *minimizar su potencial riesgo de accidentes químicos*, incluyendo fugas, explosiones e incendios.

Vemos entonces que la Química Sustentable tiene en cuenta en los procesos químicos una serie de temas relevantes: reducción de desechos, economía atómica, uso de reactivos no tóxicos y de insumos renovables, eficiencia energética, reducción del uso de solventes, empleo de métodos catalíticos y realización de reacciones más seguras.

Es obvio que puede ser imposible cumplir todos los principios de la Química Sustentable de manera simultánea. Además, nada es completamente inocuo; todas las sustancias ejercen un impacto debido a su propia naturaleza. Lo que en realidad pretende la Química Sustentable es desarrollar una química lo más benigna posible a la salud humana y el medio ambiente, que tenga en cuenta el mayor número posible de los principios enunciados. Apunta a prevenir la contaminación en su origen. Antes que aceptar la generación y disposición de desechos como inevitables, la Química Sustentable busca nuevas tecnologías que sean más limpias y económicamente competitivas. Da a los químicos la oportunidad de desarrollar una nueva manera de ver la Química (2,5).

2.4. CATALISIS. CATALISIS HOMOGENEA Y HETEROGENEA

Los principios esbozados en la sección 2.3 señalan a la catálisis como una de las herramientas más importantes para implementar la Química Sustentable (constituyendo uno de los pilares fundamentales).

Los procesos catalíticos heterogéneos han sido ampliamente usados en la industria petroquímica durante muchas décadas debido a su alta productividad y selectividad (6).

A su vez, la síntesis convencional de moléculas complejas con propiedades conocidas tales como medicamentos, aditivos alimentarios, agroquímicos especiales, etc. (que constituyen la llamada “Química Fina”) por lo general está basada en reacciones catalizadas en forma homogénea. Produce un importante volumen de desechos en calidad de solventes, catalizadores, sales inorgánicas y productos secundarios tóxicos que necesitan ser regenerados, destruidos y/o dispuestos, consumiendo mucha energía y creando una pesada carga para el medio ambiente (7).

Una medida útil del impacto ambiental de los procesos químicos es el factor E, definido como el cociente de las masas de desecho generado al producto deseado. Mientras que los valores de E para los procesos petroquímicos son usualmente menores a 1, los correspondientes a procesos derivados de la Química Fina son mayores a 5 (6,8).

La clave para la minimización de desechos en la manufactura de productos derivados de la Química Fina es la sustitución de la síntesis orgánica clásica llevada a cabo a través de reacciones catalizadas homogéneamente, por tecnologías limpias y procesos alternativos catalizados heterogéneamente (9,10).

Los catalizadores heterogéneos ofrecen muchas ventajas por encima de sus contrapartes homogéneas. Pueden citarse:

- Reacciones bajo condiciones más suaves y, a menudo, con mayor selectividad.
- Fácil separación del producto y posibilidad de reutilización del catalizador, que resulta no sólo en un proceso menos costoso, derivado de una mayor productividad del catalizador (medida en kilogramos de producto por kilogramo de catalizador), sino también en una considerable reducción del desecho (5,9,11,12).

2.5. CATALISIS ACIDA

2.5.1. Catalizadores ácidos tradicionales

Las reacciones catalizadas por ácidos son las más numerosas y mejor estudiadas en Química (12). Merecen citarse como ejemplos las reacciones de: Friedel-Crafts, esterificación, hidratación, hidrólisis, condensación, etc.

Tradicionalmente se han utilizado como catalizadores, ácidos de Brönsted fuertes como H_2SO_4 y HF y ácidos de Lewis solubles como $AlCl_3$ y BF_3 , entre otros. Estos ácidos tienen muy importantes ventajas: son poco costosos, fácilmente disponibles y muy activos. Desafortunadamente poseen algunas serias desventajas: presentan problemas de corrosión y toxicidad, son difíciles de separar de los productos y su uso conduce a grandes volúmenes de desechos (13-15).

Muchos procesos requieren cantidades estequiométricas o gran exceso de catalizador ácido. Luego de que se completa la reacción se necesita de etapas de neutralización para remover el exceso de ácido, produciendo así sales inorgánicas disueltas en los desechos acuosos. El costo de la disposición de éstos a menudo excede el valor del producto (9,10,12).

Por lo tanto se hace necesario el reemplazo de los catalizadores ácidos tradicionales por catalizadores ácidos sólidos heterogéneos.

2.5.2. Catalizadores ácidos sólidos heterogéneos

La catálisis heterogénea ha encontrado pocas aplicaciones en la síntesis de productos farmacéuticos y relacionados con la Química Fina, si se compara con la industria petroquímica. Sin embargo está recibiendo mayor atención a causa de que es un camino para el diseño de procesos más seguros, más limpios y más sustentables (16).

Como fue mencionado en la sección 2.4, las principales ventajas del uso de estos catalizadores están dadas por una mayor selectividad, condiciones de reacción más suaves, fácil separación, posibilidad de reutilización y reducción del volumen de desechos.

Los sólidos ácidos pueden ser descritos en términos de su acidez Brönsted o Lewis, la fuerza y el número de los sitios ácidos y las propiedades texturales del sólido

(área superficial, tamaño del poro). Para obtener alta selectividad hacia los productos deseados en una reacción sintética, todas estas propiedades deben ser consideradas. Así, algunas reacciones requieren acidez de Lewis pura; otras, acidez de Brønsted pura; y otras, combinación de ambas (9,11).

2.5.2.1. Algunos ejemplos de catalizadores ácidos sólidos heterogéneos

Sólidos inorgánicos con alta área superficial han sido usados como catalizadores ácidos o soportes para dispersar centros activos. Pueden citarse: alúmina, sílice, zeolitas y arcillas (17).

Las zeolitas (polímeros inorgánicos cristalinos formados por aluminosilicatos con estructuras abiertas) han sido ampliamente usadas en la industria petroquímica y ha habido recientes desarrollos para su uso en Química Fina (2,9). Tienen excelente estabilidad térmica y química, pero no son útiles para reacciones orgánicas en las cuales los tamaños moleculares pueden exceder los poros zeolíticos (11).

Las arcillas minerales se encuentran abundantemente en la naturaleza. Son silicatos cristalinos de aluminio y magnesio de muy pequeño tamaño de partícula. Han sido utilizadas en reacciones de adición, deshidratación, eliminación, oxidación, reordenamiento y sustitución. El área superficial y la actividad de la arcilla se reducen debido al calentamiento. La actividad es mejorada con tratamiento con HCl (activación ácida). K10, KSF, KS, Filtrol-24 y KP10 son algunos ejemplos de arcillas de tipo montmorillonita tratadas con ácido comercialmente disponibles (17-19).

También han sido usadas como catalizadores ácidos sólidos, las resinas de intercambio iónico. Pero éstas tienen como desventajas poseer baja actividad e inestabilidad térmica (11,15).

Una forma de convertir ácidos de Lewis corrosivos en catalizadores favorables al medio ambiente es soportándolos sobre diferentes materiales, como por ejemplo: grafito, polímeros, alúmina, sílice, zeolitas y arcillas. Así, FeCl_3 , SbF_5 y haluros de Al pueden ser soportados sobre grafito; haluros de Al y Mn (II), sobre alúmina; ZnCl_2 , sobre arcillas tratadas con ácido; AlCl_3 y BF_3 , sobre sílices mesoporosas y polímeros (12).

Otros sólidos ácidos utilizados como catalizadores son los heteropoliácidos. Su estructura está formada por un heteroátomo central, al que están unidos poliátomos o

átomos “addenda” (en general Mo, W y V) a través de átomos de O. Exhiben acidez de Brønsted muy fuerte, alcanzando la región superácida. Son catalizadores adecuados para reacciones catalizadas por ácido y reacciones de oxidación (9,17). Los heteropoliácidos serán tratados con más detalle en el capítulo 3.

2.6. REACCIONES EN AUSENCIA DE SOLVENTE (SOLVENT-FREE)

Es de remarcar que muchas veces los químicos llevamos a cabo las reacciones en solución, aún cuando no existe una razón especial para el uso del solvente (20).

Los solventes son usados generalmente en cantidades relativamente grandes. Muchos son ecológicamente perjudiciales y su uso debería ser, por lo tanto, minimizado tanto como sea posible o hasta evitados por completo (principio 5 de la Química Sustentable, sección 2.3).

Actualmente se encuentran bajo intensiva investigación para su aplicación en reacciones orgánicas, solventes alternativos como el agua y los fluidos supercríticos (en particular el CO₂).

Desde el punto de vista ecológico el mejor medio de reacción es, sin duda, el sin solvente.

Existe una gran cantidad de reacciones que pueden ser llevadas a cabo en ausencia de solvente: reacciones en fase gaseosa, reacciones entre gases y sólidos, entre sólidos, y reactivos soportados sobre sólidos inorgánicos, que en muchos casos son acelerados y hasta posibilitados a través de la irradiación con microondas. Hay también reacciones en las cuales al menos un reactivo es líquido bajo las condiciones aplicadas, lo que significa que el solvente que normalmente sería empleado puede simplemente ser omitido.

La expresión “ausencia de solvente” se refiere solamente a la reacción propiamente dicha. El aislamiento y purificación del producto, excepto para unos pocos ejemplos, invariablemente involucra el uso de solventes (21).

Las reacciones en ausencia de solvente tienen igual o, en muchos casos, mayor rendimiento y selectividad y, a causa de la mayor concentración de los reactivos (debido a la ausencia de dilución inducida por el solvente), proceden con mayor rapidez (21-23).

Sin embargo, no todas las reacciones orgánicas pueden ser ejecutadas en ausencia de solvente. Algunas reacciones proceden explosivamente en estado sólido. En tales casos, el solvente es útil para moderar la velocidad de la reacción. Finalmente, siempre es importante elegir las mejores condiciones para la síntesis orgánica. Para reacciones que proceden moderadamente en ausencia de solvente, la reacción en estado sólido sería la mejor elección. Para reacciones que proceden vigorosamente en estado sólido, la reacción en solución sería preferible (20).

2.7. SINTESIS ORGANICA ASISTIDA POR MICROONDAS

Como fue mencionado en la sección 2.6, una de las formas de ejecutar una reacción orgánica en ausencia de solvente es reemplazando el calentamiento convencional por irradiación con microondas.

La síntesis orgánica asistida por microondas ha atraído mucha atención en los últimos años, debido a que, entre sus ventajas, los tiempos de reacción son drásticamente reducidos (22,24).

En reacciones orgánicas en ausencia de solvente, el calentamiento usando métodos convencionales (baños de aceite, baños de arena, mantas calefactoras) es lento, ineficiente y no homogéneo. La energía calórica es transferida a través de las paredes del recipiente hasta la mezcla de reacción. Es, por tanto, un calentamiento conductivo, que depende de la conductividad térmica de los materiales que deben ser penetrados. Se desarrolla un gradiente de temperatura dentro de la mezcla de reacción, con sobrecalentamientos en las paredes del recipiente en donde reactivos y productos pueden descomponerse con el paso del tiempo.

En contraste, las microondas pasan a través de las paredes del recipiente y se acoplan directamente con las moléculas de la mezcla de reacción, conduciendo a un rápido aumento de la temperatura de manera uniforme (23-28).

El calentamiento y la aceleración de las reacciones por la exposición a microondas son consecuencias de interacciones onda-materia que conducen a efectos térmicos y específicos (no puramente térmicos). Los efectos térmicos (calentamiento dieléctrico) resultan de interacciones entre moléculas polares (o iones) y el campo electromagnético; la energía se transforma en calor como resultado de agitación y fricción intermolecular

cuando los dipolos cambian su orientación en cada alternancia del campo eléctrico a una muy alta frecuencia (ν : 2450 MHz) (29). Los efectos específicos pueden ser debidos a un incremento en el factor preexponencial A de la ecuación de Arrhenius y a un decrecimiento en la energía libre de activación ΔG^\ddagger (23,26,29,30).

Con respecto al equipamiento utilizado, el equipo más simple es el horno doméstico (sistema multimodo). La distribución del campo eléctrico dentro de la cavidad está dada como consecuencia de múltiples reflexiones en las paredes y mezcla de reacción, y por lo tanto es totalmente heterogénea. No es posible monitorear la temperatura de la reacción de manera confiable y la potencia no es estable. Sin embargo, buen número de reacciones orgánicas pueden ser llevadas a cabo con este equipo económico (23,24,31).

También existen reactores multimodo para síntesis, comercialmente disponibles, que poseen agitadores magnéticos y controles de temperatura y presión (24).

Cuando se requieren resultados más exactos y reproducibles se utilizan reactores monomodo. En éstos las microondas son enfocadas en el recipiente de reacción montado a una distancia fija de la fuente de radiación y, por lo tanto, se tiene una distribución homogénea del campo eléctrico (23,24,31).

En las cavidades multimodo, varios recipientes de reacción pueden ser irradiados simultáneamente (síntesis paralela); en cambio en sistemas monomodo sólo un recipiente puede ser irradiado a la vez.

Cabe señalar que existen reactores de flujo continuo con cavidades monomodo y multimodo que permiten la preparación de kilogramos de materiales usando tecnología de microondas (24).

2.8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nudelman, N. (Ed.) *Química Sustentable*, Ediciones UNL, Santa Fe, 2004.
2. Peiró Muñoz, A. *Nuevas Aportaciones al Desarrollo de Metodologías en Química Verde*, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, España, 2003.
3. Anastas, P.; Kirchhoff, M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
4. Nudelman, N. *Industria y Química* **2004**, *348*, 34-37.
5. Anastas, P.; Kirchhoff, M.; Williamson, T. *Appl. Catal. A: General* **2001**, *221*, 3-13.
6. Kwak, B. *Catal. Surv. Asia* **2005**, *9*, 103-116.
7. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399-1403.
8. Sheldon, R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233-1246.
9. Wilson, K.; Clark, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1313-1319.
10. Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207-1228.
11. Clark, J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 791-797.
12. Corma, A.; García, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307-4365.
13. Clark, J. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1-8.
14. Okuhara, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3641-3666.
15. Mitsutani, A. *Catal. Today* **2002**, *73*, 57-63.
16. Derouane, E. *Cattech* **2001**, *5*, 214-225.
17. Yadav, G. *Catal. Surv. Asia* **2005**, *9*, 117-137.
18. Badathala, V. *Synlett* **2004**, 388-389.
19. Varma, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1235-1255.
20. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074.
21. Metzger, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2975-2978.
22. Strauss, C.; Varma, R. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 199-231.
23. Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Boulet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synlett* **1998**, 1213-1234.
24. Kappe, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
25. Mavandadi, F.; Pilotti, A. *DDT* **2006**, *11*, 165-174.

26. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
27. Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727.
28. Hayes, B. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 66-77.
29. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.
30. Varma, R. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43-55.
31. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2005**, *6*, 139-167.

CAPITULO 3

Heteropoliácidos. Preparación y Caracterización

3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

3.1.1. Clasificación de los polianiones

El molibdeno y el tungsteno (así como otros metales de transición de los grupos V y VI), en sus estados de oxidación más altos, son capaces de formar aniones agrupados (clusters) metal-oxígeno, denominados polianiones o polioxometalatos. Diversas clases de los mismos pueden ser obtenidos por una cuidadosa selección de los reactivos y por el ajuste del pH y la temperatura.

Una forma de clasificarlos es de la siguiente manera:

1. Isopolianiones, de fórmula general $M_xO_y^{q-}$, producidos por condensación ácida de MoO_4^{2-} o WO_4^{2-} , como el $Mo_7O_{24}^{6-}$ (o $W_7O_{24}^{6-}$) y $W_{10}O_{32}^{4-}$.
2. Heteropolianiones, de fórmula general $A_nM_xO_y^{q-}$, producidos por condensación ácida de soluciones mixtas de MoO_4^{2-} o WO_4^{2-} y un heteroátomo A (A: P, Si, As, Fe, Co, etc.). Como ejemplos pueden citarse el $PW_{12}O_{40}^{3-}$ y el $P_2W_{18}O_{62}^{6-}$.

Dentro de esta última categoría pueden incluirse:

- Heteropolianiones mixtos que contienen proporciones variables de Mo y W a partir de una solución que contiene MoO_4^{2-} y WO_4^{2-} y un heteroátomo, por ejemplo $P_2W_{15}Mo_3O_{62}^{6-}$.
- Heteropolianiones sustituidos por metales de transición producidos por remoción de parte de M-O de los heteropolianiones y reemplazados por metales de transición con diversos ligandos, por ejemplo $PW_{11}O_{39}Mn(H_2O)^{6-}$ (1).

3.1.2. Estructura de los heteropoliácidos

Los heteropoliácidos (HPAs) son ácidos protónicos sólidos complejos que incluyen en su composición a los heteropolianiones.

Se conocen numerosos HPAs de diferentes composiciones y estructuras (2). Sólo se abordarán dos de ellos: el que posee estructura tipo Keggin, y el de estructura tipo Wells-Dawson. La fórmula general del primero es $H_{8-m}XM_{12}O_{40}.nH_2O$, donde X es Si,

Ge, P o As; M es Mo o W; m es la valencia de X; n es el número (variable) de moléculas de H₂O (2,3). Por su parte el segundo tiene por fórmula general H₆X₂M₁₈O₆₂·nH₂O, donde X es P o As; M es Mo o W; n es el número (variable) de moléculas de H₂O (3).

Es importante, para la comprensión de las propiedades de los HPAs, distinguir sus tres niveles de estructuras: primaria, secundaria y terciaria.

- Estructura primaria: es la estructura del heteropolianión.
- Estructura secundaria: es la disposición tridimensional como estructuras iónicas, de los heteropolianiones, cationes y agua de hidratación (y hasta moléculas orgánicas).
- Estructura terciaria: representa la manera en la cual la estructura secundaria se ensambla en partículas sólidas; se relaciona con propiedades tales como tamaño de partícula, área específica y estructura de poro (4,5).

En la figura 3.1 se muestran los tres niveles de estructuras para el HPA con estructura tipo Keggin.

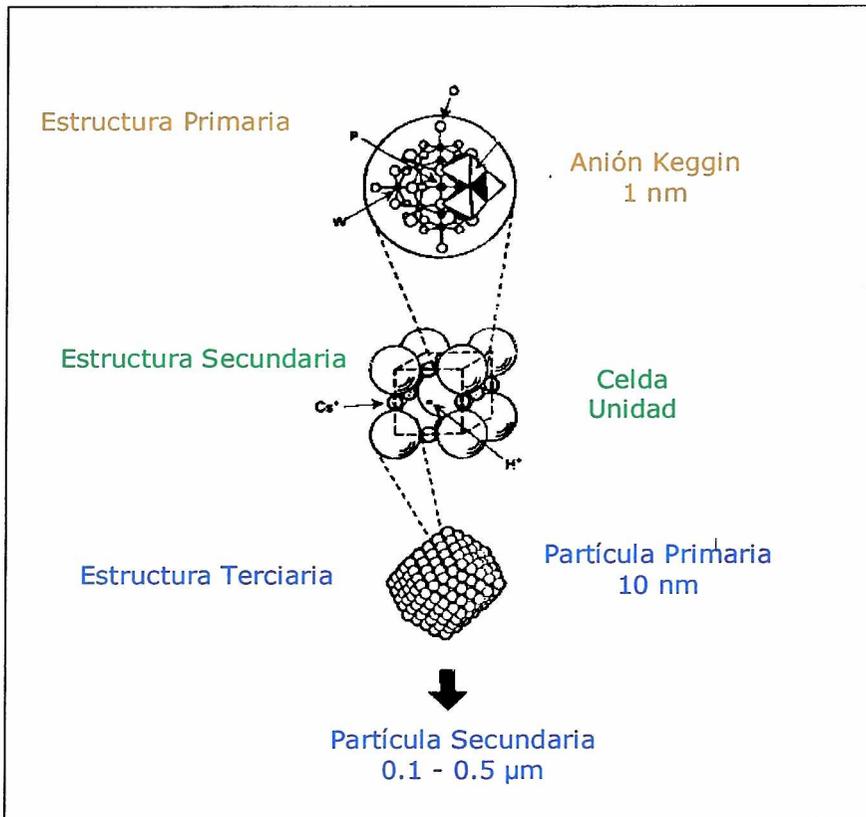


FIGURA 3.1: Estructuras primaria, secundaria y terciaria del HPA con estructura Keggin.

3.1.2.1. Estructura del heteropolianión Keggin

El heteropolianión Keggin tiene la siguiente fórmula general: $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-8}$, donde X es Si, Ge, P, As, etc.; M es Mo o W; y n es la valencia de X.

Su estructura (figura 3.2) está conformada por un heteroátomo central X contenido en un tetraedro de O (XO_4). Este está rodeado por 12 octaedros MO_6 (M se denomina poliátomo o átomo “addenda”) que comparten vértices y aristas. Los octaedros están dispuestos en cuatro grupos (tríadas) M_3O_{13} , que comparten vértices. Cada grupo está formado por tres octaedros que comparten aristas y tienen un átomo de O común que es compartido con el tetraedro central XO_4 (6-9).

En esta estructura los átomos de O se dividen en cuatro clases, con simetría equivalente (que dan cuenta de cuatro de las bandas características del anión Keggin en el espectro de absorción infrarroja (IR)) (6-8,10):

- 4 átomos de O (O_a) internos que unen al heteroátomo con las tríadas X- O_a -M.
- 12 átomos de O (O_b) que unen dos tríadas a través del vértice (M- O_b -M).
- 12 átomos de O (O_c) que unen octaedros MO_6 a través de las aristas (M- O_c -M).
- 12 átomos de O terminales (O_d) que se unen solo a 1 M (O_d -M).

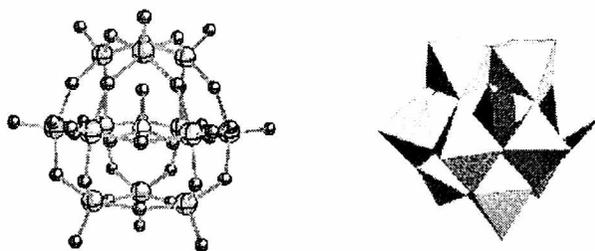


FIGURA 3.2: Estructura del heteropolianión Keggin, en su presentación atómica y poliédrica.

3.1.2.2. Estructura del heteropolianión Wells-Dawson

El heteropolianión Wells-Dawson tiene la siguiente fórmula general: $\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}^{2n-16}$ donde X es P, As, S, F, etc.; M es W o Mo; y n es la valencia de X.

Su estructura consiste en dos “medias unidades” idénticas formadas cada una por el heteroátomo central X rodeado por nueve unidades octaédricas MO_6 (XM_9O_{31}). Ambas se encuentran unidas a través de átomos de O; derivan formalmente de la estructura Keggin en la cual se remueve uno de los octaedros MO_6 de tres de las tríadas M_3O_{13} .

Este anión (como así también el de estructura Keggin) presenta dos formas isoméricas llamadas α (figura 3.3) y β . Esta última se diferencia de la primera en que la mitad de su estructura está rotada 60° con respecto al eje que pasa a través de los átomos de X (3,11).

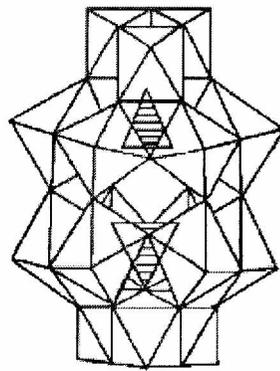


FIGURA 3.3: Estructura del heteropolianión Wells-Dawson (forma isomérica α).

Como en muchos heteropolianiones (por ejemplo el de estructura Keggin), la estructura Wells-Dawson puede ser químicamente manipulada para generar “huecos” por remoción de hasta seis unidades MO_6 . Estos compuestos “no saturados”, llamados especies lacunares, han sido sintetizados por degradación del anión $\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}^{2n-16}$ en un medio básico controlado. Por ejemplo, el anión $\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}$ produce especies $\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}^{10-}$ a $\text{pH} \approx 8.4$ y $\text{P}_2\text{W}_{15}\text{O}_{56}^{12-}$ a $\text{pH} = 9.0$. Los “huecos” de las especies lacunares pueden ser ocupados con una variedad de átomos, tales como Mo, V y otros elementos metálicos, lantánidos, etc. (3).

3.1.2.3. Estructura secundaria de los heteropoliácidos

Los HPAs forman estructuras iónicas discretas y móviles (a diferencia de la estructura reticular de las zeolitas y óxidos metálicos), compuestas por heteropolianiones, protones y agua de hidratación (2,6).

Las moléculas de H₂O están dispuestas como agregados (clusters) de H₂O protonados, H⁺(H₂O)_n, y pueden ser removidas fácilmente por calentamiento. De esta manera se modifica la estructura secundaria, pero la primaria permanece inalterada. El proceso de deshidratación es reversible (3,6,9,11).

Además de H₂O, esta estructura puede contener moléculas orgánicas polares (6,9).

Los protones tienen un papel importante en la constitución de la estructura secundaria, pues unen heteropolianiones vecinos. Por ejemplo, los protones del H₃PW₁₂O₄₀·6H₂O están presentes como especies H₅O₂⁺; cada uno une cuatro heteropolianiones vecinos por enlace de hidrógeno a átomos de O terminales O_d (6).

3.1.3. Propiedades de los heteropoliácidos. Propiedades ácidas

Los HPAs son muy solubles en solventes polares tales como H₂O, alcoholes de bajo peso molecular, cetonas, éteres, ésteres, etc.; en cambio son insolubles en solventes no polares como hidrocarburos (3,6).

Como consecuencia de su estructura secundaria flexible, absorben fácilmente un gran número de moléculas polares o básicas como alcoholes y bases nitrogenadas en el sólido másico. Se expande así la distancia entre polianiones, formándose solvatos. Este comportamiento único se denomina “fase pseudolíquida”. A diferencia de las moléculas polares, las no polares (como hidrocarburos) no son capaces de ser absorbidas por la masa del HPA; sólo interactúan con la superficie (2,4-6,12).

Los HPAs tienen una estabilidad térmica bastante alta, que depende del heteroátomo, del poliátomo y de la estructura del polianión. Para los de estructura Keggin aumenta en la secuencia H₄SiMo₁₂O₄₀ (AMS) < H₃PMo₁₂O₄₀ (AMP) < H₄SiW₁₂O₄₀ (ATS) < H₃PW₁₂O₄₀ (ATP); este último puede descomponerse a temperaturas mayores de 400 °C (6,9). A su vez, todos ellos son más estables que el ácido de Wells-Dawson (4).

Los HPAs poseen una acidez de Brønsted muy fuerte (alcanzando la región superácida), además son oxidantes eficientes, exhibiendo transformaciones redox multi-electrónicas rápidas y reversibles bajo condiciones suaves (6). Constituyen, como fue expresado en la sección 2.5.2.1, catalizadores adecuados para reacciones catalizadas por ácido y para reacciones de oxidación.

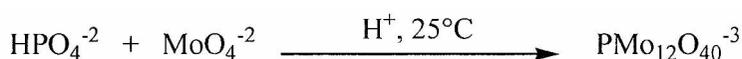
En solución son ácidos más fuertes que los ácidos inorgánicos usuales (HCl, H₂SO₄, HNO₃, HBr, HClO₄) y CF₃SO₃H (2,6). La fuerza ácida varía con la composición del heteropolianión; en general disminuye cuando el átomo de W es reemplazado por Mo o V y/o cuando el heteroátomo P es sustituido por Si (2,6).

Los HPAs son más fuertes que los sólidos ácidos como SiO₂-Al₂O₃, H₃PO₄/SiO₂, las zeolitas y la alúmina sulfatada (2,7). La fuerza y el número de centros ácidos (que constituyen las propiedades relacionadas a su acidez) pueden ser controlados por la estructura y la composición de los heteropolianiones, el grado de hidratación y el pretratamiento térmico, entre otras variables (2,4,5,13). Para aquellos con estructura Keggin, la fuerza ácida decrece en la serie ATP>ATS>AMP>AMS, que es idéntica a la que se verifica en solución (4,6). Estos a su vez tienen una fuerza ácida superior al ácido de Wells-Dawson (4).

Los sitios ácidos pueden ser caracterizados usando medidas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-RMN) y el valor de los corrimientos químicos δ puede relacionarse con la acidez del protón. Un incremento en el valor de δ corresponde a un incremento en la fuerza ácida (a mayor acidez protónica el H tiene menos electrones en su vecindad, por lo tanto está menos protegido y su δ será más positivo) (14).

3.1.4. Preparación de heteropoliácidos

El método comúnmente empleado para la preparación de los HPAs con estructura Keggin o Wells-Dawson consiste en la acidificación, con un ácido mineral, de una solución acuosa que contiene un oxoácido o una sal del heteroátomo y el oxoanión del poliátomo. Por ejemplo:



Es importante realizar un estricto control del pH y de la relación heteroátomo/átomo “addenda” para obtener la estructura deseada.

El aislamiento del HPA se lleva a cabo por extracción con éter etílico. Se agita la solución con éter y se separan tres fases: una etérea, una acuosa y una eterato, que contiene un complejo formado entre el éter y el HPA. Por descomposición de este complejo se obtiene el HPA (3,15).

3.1.5. Catálisis ácida utilizando heteropoliácidos

3.1.5.1. Catálisis homogénea

Los HPAs catalizan un buen número de reacciones en fase líquida homogénea, ofreciendo buenas opciones para que los procesos sean más eficientes y limpios, comparados con los ácidos minerales convencionales (6). Pueden citarse, como ejemplos, hidratación de alquenos, reacciones de esterificación y de condensación (2,6).

La catálisis homogénea utilizando HPAs es en principio similar a aquella empleando ácidos inorgánicos. Sin embargo los primeros, siendo ácidos más fuertes, son capaces de protonar los sustratos y activarlos para reacciones químicas subsiguientes en forma más efectiva que los últimos. Tienen así una actividad catalítica más elevada (2,6).

En medio orgánico, la acción catalítica molar del HPA másico es a menudo 100-1000 veces más alta que la del ácido sulfúrico. Esto posibilita que el proceso catalítico se lleve a cabo empleando una concentración de catalizador más baja y/o una menor temperatura. Además, la catálisis utilizando HPAs carece de reacciones secundarias tales como sulfonación, cloración, nitración, etc., que ocurren con ácidos minerales. Y, como son sustancias estables y relativamente no tóxicas, también son preferidos con respecto a seguridad y facilidad de manejo (6).

En general puede decirse que la actividad catalítica de los HPAs depende de su acidez, la estructura del heteropolianión, sus propiedades redox y el tipo de reacción (la naturaleza de los reactivos) (2,15).

Para reacciones en solución acuosa, la diferencia de fuerza ácida de los HPAs es menos pronunciada debido a que la mayoría se encuentra completamente disociada. La

acción catalítica está influenciada en gran medida por la basicidad del heteropolianión, que permite la estabilización de intermediarios de reacción (2,9).

El mayor problema que limita la utilidad de los procesos catalizados homogéneamente es la dificultad bien conocida en la recuperación del catalizador y el reciclado. Como el costo de los HPAs es mayor que el de los ácidos minerales, el reciclado es un tema clave para su aplicación. Sólo unas pocas reacciones homogéneas lo permiten, por ejemplo, la hidratación de alquenos. En algunos casos, los HPAs pueden ser recuperados de soluciones orgánicas polares sin neutralización, por precipitación con un solvente hidrocarbonado; en otros casos, pueden ser extraídos con un solvente orgánico polar a partir de una solución acuosa acidificada de su sal. Aún cuando la neutralización del HPA es necesaria, la cantidad de álcali que es preciso utilizar y por lo tanto la cantidad de desecho formado, es mucho menor que con los ácidos minerales. Una forma más eficiente de resolver el problema de la separación es el uso de sistemas bifásicos, o de catalizadores HPAs en medio heterogéneo (insolubles o soportados) (6).

3.1.5.2. *Catálisis bifásica*

A menudo, la separación de los productos, la recuperación y reciclado del catalizador se ve facilitada si una reacción catalizada homogéneamente puede ser ejecutada en un sistema bifásico. Este consiste en dos fases líquidas inmiscibles (una fase catalizador y una fase producto/reactivo) con intensa transferencia de masa entre ellas. Los HPAs, debido a que, como ya fuera mencionado, son altamente solubles en solventes polares e insolubles en no polares, son catalizadores adecuados para operar bajo condiciones de transferencia de fase (2,6,12).

Existen dos clases de sistemas bifásicos:

- Inicialmente homogéneo: un sistema de reacción que se separa en dos fases líquidas en el curso de la reacción.
- Un sistema de reacción que es bifásico desde el comienzo.

La fase catalizador, usualmente la inferior, es una solución de HPA en un reactivo polar. La reacción procede predominantemente en esta fase y el producto formado es transferido a la fase producto menos polar. La cantidad de HPA en esta última fase debe ser despreciable para permitir la fácil separación del catalizador (6).

Como ejemplos de reacciones pueden citarse: polimerización de tetrahidrofurano (2,6,12) y esterificación (6).

3.1.5.3. Catálisis heterogénea

3.1.5.3.1. Modelos catalíticos

Existen tres modos diferentes de catálisis para los HPAs sólidos (figura 3.4):

- a) *Superficial*: es la catálisis heterógena convencional donde las reacciones tienen lugar en la superficie bidimensional del sólido (superficie externa y paredes de los poros). La velocidad de reacción es proporcional al área superficial (4,5).
- b) *Másica tipo I*: a diferencia de la anterior, la reacción es tridimensional. Las moléculas reactivas difunden dentro del sólido (difusión dentro del retículo más que en los poros), penetrando entre los polianiones y expandiendo la distancia entre ellos. El sólido forma así una fase pseudolíquida (sección 3.1.3) en donde tiene lugar la reacción; por tal motivo este tipo de catálisis también se la denomina *pseudolíquida*. La velocidad de reacción es proporcional al volumen del catalizador en el caso ideal. En una reacción catalizada por ácidos, como todos los protones del HPA participan de la reacción catalítica, a menudo se obtienen altas actividades y selectividades únicas a temperaturas relativamente bajas (4-6,12).
- c) *Másica tipo II*: es exhibida por ciertas reacciones de oxidación a alta temperatura. Aquí, aunque la reacción principal tiene lugar en la superficie, todo el sólido másico toma parte en la catálisis redox, debido a la rápida migración de los transportadores redox (protones y electrones). La velocidad de reacción es proporcional al volumen del catalizador en el caso ideal (4,5).

Cabe señalar que, como la contribución a la catálisis por parte del sólido másico varía con la velocidad de difusión de reactivos y productos relativa a la de la reacción, casos intermedios entre catálisis superficial y másica tipo I han de tener lugar (5).

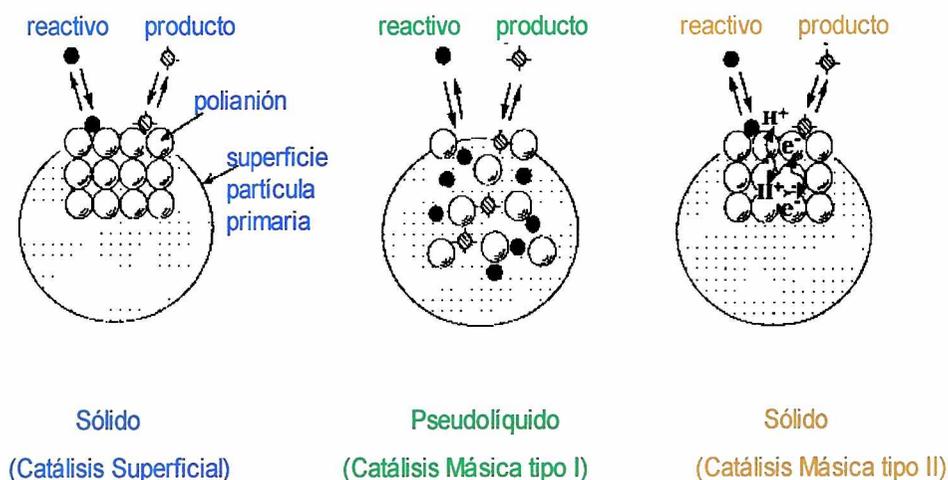


FIGURA 3.4: Tipos de catálisis para HPAs: superficial, másica tipo I y másica tipo II.

3.1.5.3.2. Heteropoliácidos soportados

La dispersión de los HPAs sobre soportes sólidos con alta superficie específica es importante para la aplicación catalítica. El área específica de los HPAs no soportados (HPAs másicos) es baja ($1-5 \text{ m}^2/\text{g}$), lo que significa muy pocos sitios activos en su superficie (1,4,6).

Debe tenerse en cuenta que para el caso de reacciones que involucran sustratos no polares, éstos no son absorbidos por los HPAs para formar una fase pseudolíquida. La reacción sólo tiene lugar en la superficie (catálisis superficial); por lo tanto se hace necesario el soportado de los HPAs para incrementar el área específica y poder aumentar así la actividad catalítica (16).

Entre los métodos utilizados para la preparación de HPAs soportados puede mencionarse el de impregnación del soporte por una solución acuosa del HPA (15,17).

La acidez y acción catalítica dependen del tipo de soporte (carrier), el contenido de HPA y las condiciones de pretratamiento térmico, entre otras variables (6).

Diversos materiales han sido utilizados como soportes; la estabilidad de los HPAs sobre éstos y su firme fijación son puntos claves (5). Sustancias ácidas o neutras como SiO_2 , carbón activado, resinas de intercambio iónico ácidas son adecuadas como soportes; el primero de los nombrados es el más empleado (1,4,6,9,18). Sólidos básicos

como Al_2O_3 y MgO tienden a descomponer los HPAs (lo que es de esperar como consecuencia de la inestabilidad de los HPAs en solución acuosa a alto pH) (5).

En general puede decirse que a bajos niveles de carga, los HPAs interactúan fuertemente con los soportes, descomponiéndose; a altos niveles de carga la estructura del heteropolianión prevalece (como así también las propiedades másicas) (2,4,5).

Entre los diferentes tipos de sílice empleados se encuentran: sílice Davison 62 (área específica: $300 \text{ m}^2/\text{g}$), sílice mesoporosa MCM-41 (área específica: $1200 \text{ m}^2/\text{g}$, tamaño uniforme de poros: 32 \AA) (9). En muchos casos la estabilidad térmica del HPA sobre sílice es más baja que la del HPA másico (6); en el caso del ácido de Wells-Dawson, resultados obtenidos de espectroscopía IR y de RMN indican que es estable sólo hasta los $400 \text{ }^\circ\text{C}$ (3,19).

Ciertos carbones activados pueden fijar firmemente a los HPAs, obteniéndose alta estabilidad contra pérdidas en el solvente desde el soporte, cuando los HPAs son usados en solución (4).

3.1.5.3.3. Reacciones heterogéneas

El reemplazo de catalizadores ácidos inorgánicos convencionales (como HF, HCl, H_2SO_4 , etc.) por HPAs (másicos o soportados) permite la separación, recuperación y reutilización del catalizador, conduciendo a una disminución de desechos indeseables (3). Asimismo, son más efectivos que otros catalizadores sólidos como $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ y zeolitas; ésto se corresponde con sus fuerzas ácidas relativas (2,6).

Se han aplicado tanto en reacciones en fase gaseosa como en fase líquida. Merecen citarse como ejemplos: alquilación de alcanos, reacción de Friedel Crafts, reacciones de esterificación, hidrólisis, etc. (2,3,6).

Los principales factores que gobiernan su actividad catalítica son la acidez, la basicidad del heteropolianión y el comportamiento pseudolíquido (4). Las propiedades ácidas son controladas por: a) la estructura y composición del heteropolianión, b) el grado de hidratación y c) la dispersión sobre soportes (4,6).

En ocasiones se observa la desactivación del catalizador durante el curso de la reacción; entre las posibles causas pueden mencionarse: formación de coque sobre su superficie, adsorción de productos, reducción, descomposición o disolución del catali-

zador (4). Con respecto a la formación de coque, la regeneración convencional por combustión del depósito carbonoso a 500-550°C, que es aplicado en el caso de aluminosilicatos y zeolitas, no es posible para los HPAs. Ello se debe a que su estabilidad térmica no es lo suficientemente alta para realizar tal procedimiento. Sin embargo, el soportado del HPA inhibe la formación de coque (6).

3.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.2.1. Reactivos empleados

- Acido fosfórico 85%: Aldrich.
- Tungstato de sodio dihidratado 99% Aldrich.
- Cloruro de potasio: Anedra p.a.
- Acido clorhídrico 37%: Anedra.
- Éter etílico: Dorwill
- Etanol 96%: Soria
- Acido 12-molibdosilícico (AMS), $H_4SiMo_{12}O_{40}.n H_2O$: Fluka
- Acido 12-molibdofosfórico (AMP), $H_3PMo_{12}O_{40}.n H_2O$: Merck
- Sílice: Grace Davison (Grade 59, área específica: 250 m²/g)

3.2.2. Equipos utilizados

- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear, Bruker 500.
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear, Bruker MSL 300.
- Espectrofotómetro de absorción infrarroja con transformada de Fourier, Bruker IFS 66.
- Analizador termogravimétrico, Shimadzu TGA-50H.
- Difractómetro de rayos X, Philips PW-1390, con radiación Cu K α y filtro de Ni.

3.2.3. Calcinación de los heteropoliácidos tipo Keggin. Caracterización

Se llevó a cabo la calcinación del AMP y AMS, a 100 y 200 °C, durante seis horas en estufa.

Caracterización:

Se obtuvo el espectro de absorción infrarrojo (IR) de los HPAs, sin calcinar y calcinados a ambas temperaturas, en el rango de $1500\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Cada muestra de HPA se diluyó con KBr y se compactó bajo presión en forma de pastilla.

3.2.4. Preparación y caracterización de la sal de Wells-Dawson $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$

Esta sal fue preparada de acuerdo al procedimiento informado por Lyon y col. (20).

En un Erlenmeyer de 125 ml se disolvieron 10 g (0,0303 moles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 35 ml de H_2O , calentando a reflujo. Se agregaron lentamente 15 ml de H_3PO_4 85% (0,0772 moles) y la solución resultante, de color verde claro, se calentó a reflujo por espacio de ocho horas. Luego se adicionaron 10 g de KCl (0,134 moles) y precipitó el producto crudo. Este se purificó por recristalización en H_2O hirviendo. El producto recristalizado fue separado de las aguas madres por filtración (utilizando un embudo con vidrio sinterizado) y lavado con 15 ml (3x5 ml) de H_2O , 15 ml (3x5 ml) de etanol 96% y 15 ml (3x5 ml) de éter etílico. Luego el sólido se secó a vacío a temperatura ambiente durante ocho horas.

Caracterización:

Se registró el espectro de resonancia magnética nuclear de fósforo ^{31}P RMN) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ de una solución acuosa de la sal obtenida (equipo Bruker 500). Los corrimientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto a H_3PO_4 85% (estándar externo).

3.2.5. Preparación del ácido de Wells-Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$). Caracterización

El ácido de Wells-Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$) fue preparado por el método Drechsel (11), a partir de la sal obtenida en la sección 3.2.4. Esta se disolvió en H_2O y fue tratada con éter etílico y HCl concentrado (37%), el cual fue agregado en pequeñas

alícuotas mientras se agitaba vigorosamente. De esta forma se formó un compuesto de adición entre el ácido de Wells-Dawson y el éter. Esta fase se separó de la solución y el éter fue eliminado mediante una corriente de aire seco, bajo campana. La solución remanente fue colocada en un desecador a vacío hasta cristalización.

Caracterización:

- Se registró el espectro ^{31}P RMN del sólido obtenido (equipo Bruker MSL 300) a 25 °C, operando a una frecuencia de 121,496 MHz. Los corrimientos químicos (δ) están expresados en ppm con respecto a H_3PO_4 85%.
- Se obtuvo el espectro IR del HPA a 25 °C, en el rango de 1500-400 cm^{-1} . La muestra de HPA se diluyó con KBr y se compactó bajo presión en forma de pastilla.
- Se llevó a cabo un análisis termogravimétrico (TGA) con el fin de determinar el número de moléculas de H_2O de hidratación. La muestra de HPA (25 mg) fue calentada en una corriente de aire comenzando a 25 °C y finalizando a 1073 K (800 °C), con una velocidad de calentamiento de 10 °/min.

3.2.6. Preparación del ácido de Wells-Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$) soportado sobre sílice. Caracterización

Se prepararon cuatro catalizadores por impregnación de la sílice Grace Davison con soluciones acuosas del ácido de Wells-Dawson obtenido en la sección 3.2.5: 0,1, 0,2, 0,4 y 0,6 g de ácido de Wells-Dawson por gramo de sílice (denominados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente). Después de la impregnación, los catalizadores fueron secados a 25 °C en un desecador a vacío durante ocho horas.

Caracterización:

- Se registraron los espectros de ^{31}P RMN de todos los catalizadores (equipo: Bruker MSL-300) operándose a una frecuencia de 121,496 MHz. Se utilizó un soporte para muestras de 5 mm de diámetro y 17 mm de altura. La velocidad de

rotación fue de 2,1 kHz. Los corrimientos químicos (δ) están expresados en ppm con respecto a H_3PO_4 85%.

- Se obtuvieron los espectros IR de todos los catalizadores, en el rango de 1500 a 600 cm^{-1} .
- Se registraron los difractogramas de todos los catalizadores, para valores de 2θ entre 5 y 45° . Las condiciones de operación utilizadas fueron: 20 mA en la fuente de corriente, 40 kV en la fuente de voltaje y una velocidad del goniómetro de $\Delta(2\theta)$: $2^\circ/\text{min}$.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.3.1. Introducción

En este capítulo se presentan los catalizadores a base de HPAs con estructura Keggin y Wells-Dawson que fueron utilizados en la síntesis de flavonas, cromonas y cumarinas.

Primeramente se calcinaron HPAs tipo Keggin comerciales $H_3PMo_{12}O_{40}\cdot n H_2O$ (AMP) y $H_4SiMo_{12}O_{40}\cdot n H_2O$ (AMS) a 100 y 200 °C, caracterizándoselos por espectroscopia de absorción infrarroja (IR).

Luego se procedió a la obtención de ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62}\cdot 24H_2O$) y se lo caracterizó por espectroscopías IR y de resonancia magnética nuclear de fósforo 31 (^{31}P RMN) y análisis termogravimétrico (TGA). A continuación, se lo empleó para la preparación de catalizadores soportados, que fueron caracterizados por espectroscopías IR y ^{31}P RMN y difracción de rayos X (DRX).

3.3.2. Caracterización de los heteropoliácidos tipo Keggin

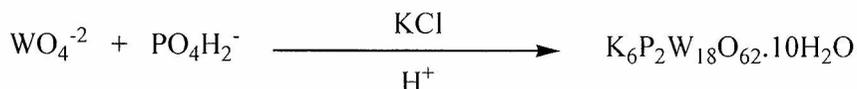
Los HPAs, sin calcinar y calcinados, fueron caracterizados por espectroscopía IR.

En el caso del AMS sin calcinar, en el espectro IR se observaron las bandas de vibración a 957, 904, 855, 770 y 535 cm^{-1} . Las cuatro primeras pueden ser asignadas a las vibraciones de los enlaces Mo-O_d, Si-O_a, Mo-O_b-Mo y Mo-O_c-Mo, respectivamente (21). Estas bandas aparecieron en los espectros IR del AMS calcinado a 100 y 200 °C, indicando que el AMS conservaba su estructura Keggin.

Con respecto al AMP, también se observó que la estructura Keggin se conservaba tras la calcinación a 100 y 200 °C, pues las bandas características del AMP aparecieron en los espectros IR de los HPAs calcinados.

3.3.3. Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$)

El ácido de Wells Dawson ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$) fue preparado por el método Drechsel (11), a partir de la mezcla de sales isoméricas α/β $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Esta se obtuvo siguiendo el procedimiento de Lyon y col. (11,20), mediante el empleo de $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, H_3PO_4 concentrado y KCl .



La mezcla salina obtenida se caracterizó por espectroscopía ^{31}P RMN para determinar la pureza isomérica de los heteropolianiones. El isómero α tiene dos átomos de P equivalentes y en consecuencia muestra solamente un pico en el espectro. En contraste, el isómero β exhibe corrimientos químicos levemente diferentes para sus dos átomos de P. Los valores observados fueron -12,4, -11,6 y -10,9 ppm (lit.: -12,7, -11,6 y -11,0 ppm (11)).

El ácido de Wells-Dawson, una vez obtenido por acidificación de una solución acuosa de la sal α/β $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$, se caracterizó por espectroscopías ^{31}P RMN e IR para confirmar su pureza. Por TGA se determinó el número de moléculas de H_2O de cristalización involucradas en su estructura.

El espectro ^{31}P RMN mostró un solo pico, con un corrimiento químico de -12,8 ppm (lit.: -12,9 ppm (11)).

En el espectro IR se observaron las bandas de vibración fuertes a 1091, 963, 911 y 778 cm^{-1} . La banda a 1091 cm^{-1} puede ser asignada a la frecuencia de estiramiento del PO_4 tetraédrico ($\text{P}-\text{O}_a$), y por comparación con la estructura Keggin, la banda a 963 cm^{-1} corresponde a $\text{W}=\text{O}_d$. Las bandas a 911 y 778 cm^{-1} , pueden asignarse a los puentes $\text{W}-\text{O}_b-\text{W}$ y $\text{W}-\text{O}_c-\text{W}$ de los grupos W_3O_{13} , respectivamente (11).

Por TGA se obtuvo una pérdida de peso del 10%, lo que corresponde a 24 moléculas de H_2O de cristalización.

3.3.4. Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) soportado sobre sílice

Una vez obtenido el ácido de Wells-Dawson se lo utilizó para la preparación de catalizadores soportados. El soporte elegido fue sílice Grace Davison (Grade 59, área específica: $250 \text{ m}^2/\text{g}$). El método empleado fue el de impregnación.

Se prepararon cuatro catalizadores soportados: 0,1, 0,2, 0,4 y 0,6 g/g (denominados $0.1WDSiO_2$, $0.2WDSiO_2$, $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$, respectivamente). Todos ellos fueron caracterizados por espectroscopías ^{31}P RMN e IR, y DRX.

En la figura 3.5 se muestran, a modo de ejemplo, los espectros ^{31}P RMN de los catalizadores $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$. En ambos casos se observa un pico principal con un corrimiento químico de $-12,7 \text{ ppm}$. También pueden verse dos pequeñas señales a -12 y -11 ppm , aproximadamente. Estas podrían estar relacionadas a la presencia de diferentes especies Dawson, tales como $H_6P_2W_{18}O_{62}$ interactuando fuertemente con los grupos Si-OH (silanoles) del soporte y a especies como $P_2W_{21}O_{71}^{6-}$, respectivamente (19). Los otros catalizadores $0.1WDSiO_2$ y $0.2WDSiO_2$ presentaron espectros similares a los anteriores con un pico principal ubicado en $-12,7 \text{ ppm}$, confirmándose lo observado por Baronetti y col. (19). Todo esto indica que luego de la impregnación y secado, el HPA mantiene su estructura Dawson, independientemente de la carga (en el rango de $0,1$ a $0,6 \text{ g/g}$).

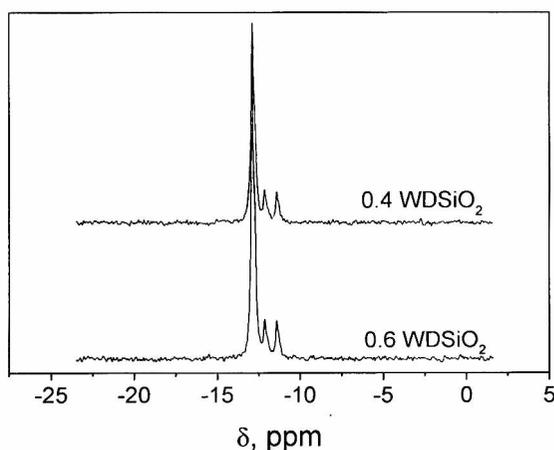


FIGURA 3.5: Corrimiento químico de ^{31}P obtenido para muestras soportadas de ácido de Wells-Dawson sobre sílice: $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$.

La espectroscopía IR también muestra que luego de la impregnación el HPA mantiene su estructura Dawson. En la figura 3.6 aparecen los espectros IR del ácido de Wells-Dawson, másico y, a modo de ejemplo, el soportado 0.2WDSiO_2 (en este caso luego de sustraer el espectro correspondiente al soporte). En éste se observan las cuatro bandas características del HPA másico. Sin embargo, se ve un ensanchamiento de la banda a 1091 cm^{-1} . Esto podría deberse a una pérdida de la simetría tetraédrica como consecuencia de la interacción entre octaedros WO_6 y grupos silanoles del soporte. Además se observa un leve corrimiento de la banda a 778 cm^{-1} que podría ser atribuido al mismo motivo. Los demás catalizadores soportados dieron espectros similares.

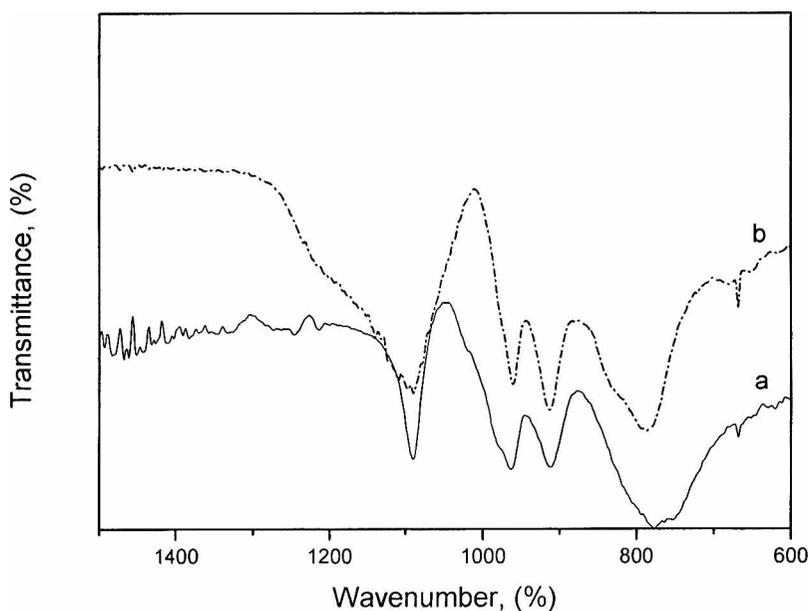


FIGURA 3.6: Espectros IR obtenidos para muestras de ácido de Wells-Dawson, másico (a) y soportado sobre sílice 0.2WDSiO_2 (b)

Además se compararon los difractogramas de RX de la sílice empleada, el ácido de Wells-Dawson y los catalizadores soportados. Estos últimos observaron difractogramas similares al de la sílice, sin las líneas de difracción características del HPA. Considerando los resultados obtenidos por espectroscopías ^{31}P RMN e IR que concluyeron

que el HPA conservaba su estructura sobre el soporte, los resultados de DRX indicaron que el ácido de Wells-Dawson se encontraba bien disperso, de manera que su estructura no se detectaba.

3.4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guo, Y.; Hu, C. *Journal of Cluster Science* **2003**, *14*, 505-526.
2. Timofeeva, M. *Appl. Catal. A: General* **2003**, *256*, 19-35.
3. Briand, L.; Baronetti, G.; Thomas, H. *Appl. Catal. A: General* **2003**, *256*, 37-50.
4. Mizuno, N.; Misono, M.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199-217.
5. Misono, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1141-1152.
6. Kozhevnikov, I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171-198.
7. Dias, J.; Osegovic, J.; Drago, R. *Journal of Catalysis* **1999**, *183*, 83-90.
8. Bardin, B.; Davis, R. *Appl. Catal. A: General* **1999**, *185*, 283-292.
9. Yadav, G. *Catal. Surv. Asia* **2005**, *9*, 117-137.
10. Pizzio, L.; Vázquez, P. en *Química Sustentable*, N. Nudelman, Ed.; Ediciones UNL, Sta. Fe, Argentina, **2004**; 241-268.
11. Baronetti, G.; Briand, L.; Sedran, U.; Thomas, H. *Appl. Catal. A: General* **1998**, *173*, 265-272.
12. Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G.; Aoshima, A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1305-1311.
13. Essayem, N.; Coudurier, G.; Vedrine, J.; Habermacher, D.; Sommer, J. *Journal of Catalysis* **1999**, *183*, 292-299.
14. Sambeth, J.; Baronetti, G.; Thomas, H. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2002**, *3624*, 1-9.
15. Villabrille, P. *Heteropolícompuestos como catalizadores para reacciones sustentables de oxidación de fenoles en fase líquida*, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, 2006.
16. Dias, J.; Caliman, E.; Dias, S.; Paulo, M.; Souza, A. *Catal. Today* **2003**, *85*, 39-48.
17. Soled, S.; Miseo, S.; Mc Vicker, G.; Gates, W.; Gutiérrez, A.; Paes, J. *Catal. Today* **1997**, *36*, 441-450.
18. Pizzio, L.; Vázquez, P.; Cáceres, C.; Blanco, M. *Appl. Catal. A: General* **2003**, *256*, 125-139.
19. Baronetti, G.; Thomas, H.; Querini, C. *Appl. Catal. A: General* **2001**, *217*, 131-141.

20. Lyon, D.; Miller, W.; Novet, T.; Domaille, P.; Evitt, E.; Johnson, D.; Finke, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7209-7221.
21. Villabrille, P.; Vázquez, P.; Blanco, M.; Cáceres, C. *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, *251*, 151-159.

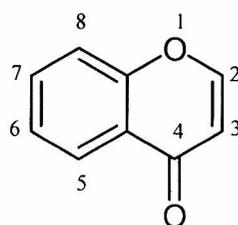
CAPITULO 4

Flavonas y Arilcromonas

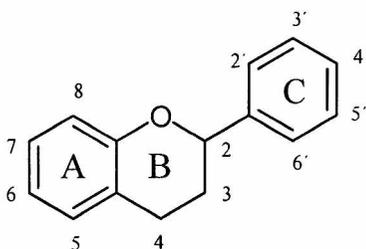
4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

4.1.1. Estructura y ocurrencia de flavonas y arilcromonas

Las flavonas (2-fenilcromonas) y otras arilcromonas, como las 2-naftilcromonas y 2-furilcromonas, constituyen un grupo de compuestos que contienen el esqueleto benzo- γ -pirona (o cromona).



Las flavonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza (a diferencia de las 2-naftilcromonas y 2-furilcromonas), en su mayoría conteniendo grupos OH y CH₃O como sustituyentes (1,2). Forman parte de la familia de productos naturales denominada flavonoides. Dentro de estos pueden citarse, además, las isoflavonas (3-fenilcromonas), las flavanonas (2,3-dihidroderivados de las flavonas), los flavonoles (3-hidroxisflavonas), las antocianinas y las catequinas. Con excepción de las isoflavonas, todos estos compuestos tienen el mismo esqueleto básico. La característica clave que distingue uno de otro es el estado de oxidación de los carbonos del anillo heterocíclico (1,3,4).



Las flavonas se hallan distribuidas en el reino vegetal, en muchos casos como glicósidos. Son metabolitos secundarios que se encuentran en tallos, hojas, brotes, cor-

teza, espinas, raíces, rizomas, flores, polen, frutos, semillas y también en exudados de raíz y hoja o resina (4).

4.1.2. Propiedades biológicas de las flavonas y arilcromonas. Aplicaciones

4.1.2.1. Funciones que cumplen en los vegetales

Las flavonas (así como otros flavonoides) tienen un impacto significativo en diversos aspectos biológicos de los vegetales.

Poseen la capacidad de absorber la dañina radiación UV-B (λ : 280-315 nm), actuando así como protectores o filtros UV (4,5).

Están relacionadas con interacciones entre los vegetales y diversos microorganismos, insectos y otros vegetales. Esto ha dado lugar al desarrollo de agentes agroquímicos (6).

Las flavonas actúan como co-pigmentos en las flores, proporcionando colores atractivos para los agentes polinizantes y dispersores de frutos y semillas (5,7).

También afectan a los insectos inhibiendo la alimentación de las larvas o actuando como disuasivo alimentario (4). Ohmura y col. realizaron estudios acerca de la actividad antialimentaria contra la termita subterránea *Coptotermes sp* (8). Por su parte, Morimoto y col. determinaron que la flavona, la 6-metilflavona, la 6-metoxiflavona y la 7-metoxiflavona poseen una importante acción antialimentaria contra la oruga común *Spodoptera litura* (6).

Además de su efectividad contra los insectos, algunas flavonas exhiben actividades bactericidas y fungicidas (4). *Verticillium albo-atrum* es un importante hongo patógeno que causa marchitamiento en muchos vegetales de cultivo, como es el caso de la alfalfa. Picman y col. estudiaron el efecto de la flavona y varias flavonas sustituidas en la inhibición del crecimiento de este hongo. Encontraron que la flavona poseía mayor efecto inhibitorio que las flavonas sustituidas con sustituyentes como el OH y otros grupos polares (7).

4.1.2.2. *Nutrición y salud*

Además de sus destacadas funciones en la bioquímica, fisiología y ecología de los vegetales, las flavonas son compuestos importantes para la nutrición humana y salud. Se los puede encontrar en vegetales comestibles, frutas, nueces, semillas y bebidas derivadas de vegetales, como jugos y té. Un alto consumo de flavonoides, incluidas las flavonas, sirve para la prevención de ciertas enfermedades humanas como algunos carcinomas, enfermedades coronarias, inflamación crónica y osteoporosis (4). Las flavonas tienen actividades bioquímicas y farmacológicas beneficiosas para la salud humana, que dependen de sus estructuras individuales. Su ingestión produce ninguna o muy poca toxicidad (4,9).

Las flavonas tienen capacidad para actuar como antioxidantes, es decir, eliminar radicales libres derivados del oxígeno (5,10). Esta actividad es altamente influenciada por la presencia de sustituyentes oxigenados (como el OH y el CH₃O) en los anillos aromáticos (11).

Han sido llevadas a cabo síntesis de flavonas (2,12-14), furilcromonas (15), y naftilcromonas (16,17), con el objeto de estudiar su uso como agentes bactericidas y fungicidas. Lin y col. sintetizaron flavonas halogenadas con el fin de evaluar sus actividades contra la tuberculosis (18).

Se han realizado diversos estudios acerca de las propiedades anticancerígenas de las flavonas. Estas regulan la función macrófaga en la eliminación de células cancerígenas y son potenciales inhibidores de la proliferación de células (19). Por ejemplo, se ha encontrado que la flavona es un potente y selectivo inhibidor de la proliferación de células cancerígenas de colon (4).

Realizando un estudio estructura-actividad, Cos y col. han encontrado que las flavonas tienen una actividad inhibitoria de la enzima xantina oxidasa (que cataliza la oxidación de la xantina e hipoxantina a ácido úrico) más alta que los flavonoles (20).

Ciertas flavonas, como la flavona, la 7-metilflavona y la 7-metoxiflavona poseen propiedades gastroprotectoras, es decir, previenen el desarrollo de úlceras gástricas causadas por ciertas sustancias como las drogas antiinflamatorias no esteroideas (21).

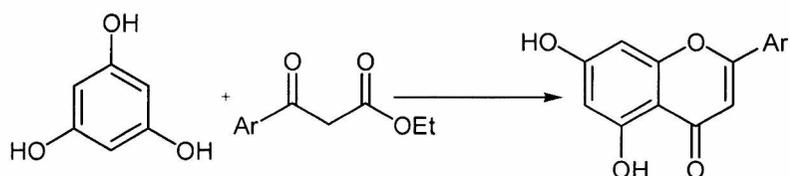
Medina y col. han informado que algunas flavonas con sustituyentes electronegativos como Br, Cl o NO₂ en la posición 6 exhiben actividad ansiolítica con bajos efectos sedantes. En algunos casos esta actividad es comparable a la del diazepam (22,23).

Por último, Wu y col. evaluaron la capacidad de las flavonas como agentes anti HIV (24), mientras que Yano y col. examinaron el efecto de estas en el tratamiento de enfermedades alérgicas (25).

4.1.3. Métodos de síntesis de flavonas y 2-arilcromonas

4.1.3.1. Reacción de Simonis

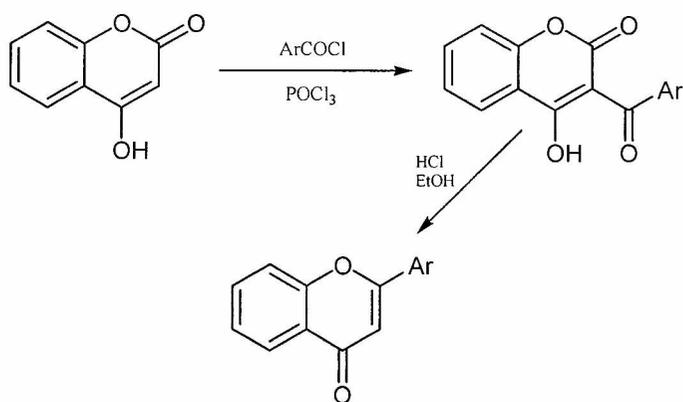
En esta síntesis las flavonas y 2-arilcromonas se obtienen por condensación de un polihidroxifenol con un éster de un ácido aroilacético. La reacción es ejecutada en ausencia de catalizador, por calentamiento de la mezcla de reactivos a presión reducida, eliminándose agua y etanol. Bajo estas condiciones de reacción no tiene lugar la condensación alternativa en la cual se obtiene una cumarina (1).



Recientemente, Seijas y col. han reemplazado el calentamiento convencional por irradiación con microondas, reduciendo así los tiempos de reacción y obteniendo mayores rendimientos (26).

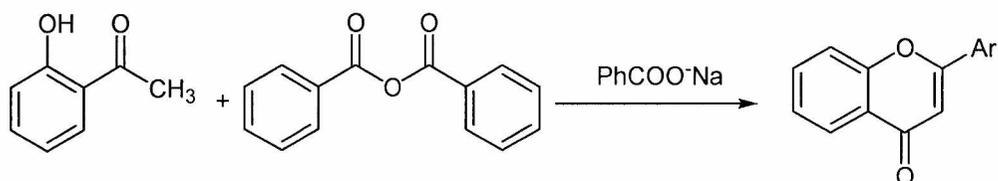
4.1.3.2. Acilación de 4-hidroxicumarinas

Por acilación de 4-hidroxicumarinas se obtienen 3-aroil-4-hidroxicumarinas. Posteriormente estas sufren la apertura del anillo heterocíclico, formándose un dicetoácido que se descarboxila a una 1,3-dicetona. Finalmente, por ciclodeshidratación de ésta, se obtiene la 2-arilcromona (1).



4.1.3.3. Condensación de Allan-Robinson

Este método es una adaptación de la estrategia de preparación de cromonas de Kostanecki-Robinson. Consiste en la obtención de una 2-arilcromona por calentamiento de una mezcla de 2-hidroxiacetofenona con el anhídrido de un ácido aromático, en presencia de la sal sódica del mismo (1).

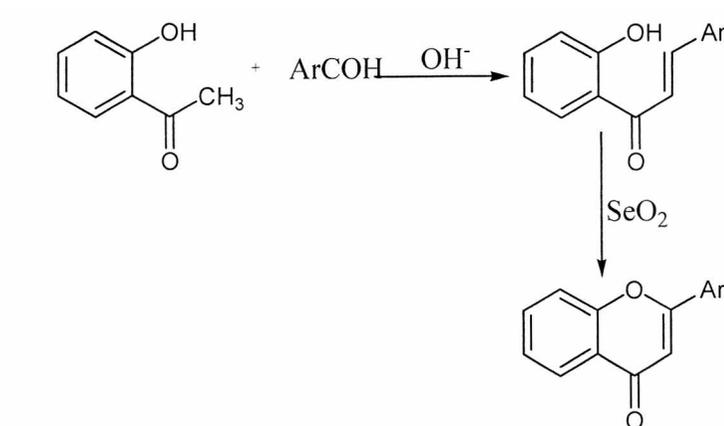


El curso más probable de esta reacción es la acilación inicial del hidroxilo fenólico para formar una 2-aroiloxiacetofenona, seguido de un reordenamiento a una 1,3-dicetona. Esta última, por ciclodeshidratación, forma la arilcromona (27). El empleo de elevadas temperaturas permite la acilación, el reordenamiento y la ciclación en un solo paso experimental (los intermediarios mencionados no pueden ser aislados) (27,28).

Una variante de este método es el empleo de K_2CO_3 en lugar de la sal del ácido y en reflujo de acetona; de esta manera se evita la formación de productos 3-acilados (27).

4.1.3.4. Síntesis por formación de chalconas

Esta estrategia sintética se desarrolla en general en dos etapas. En la primera, una 2-hidroxiacetofenona reacciona con un arenocarbaldehído, en medio alcalino, para formar una 2'-hidroxichalcona. Esta, en la segunda etapa, sufre una ciclación oxidante, obteniéndose una 2-arilcromona (13).



La segunda etapa se ha llevado a cabo mediante el empleo de SeO₂ (1,27) y otros reactivos como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), I₂/dimetilsulfóxido, disulfuros (13), NaIO₄/dimetilsulfóxido (29), y haluros de In (III) (30).

Esta ruta sintética ha sido utilizada por Vibhute y col. para la síntesis de 2-naftilcromonas (17,31), y por Thakar y col. para la obtención de 2-furilcromonas (15).

4.1.3.5. Método de Baker-Venkataraman

Puesto que este método sintético es el que se ha empleado en esta tesis para la obtención de flavonas y 2-arilcromonas, será tratado en detalle en la sección 4.1.4.

4.1.3.6. Otros métodos de síntesis

Además de los procedimientos ya citados, las flavonas y 2-arilcromonas pueden sintetizarse de la siguiente manera:

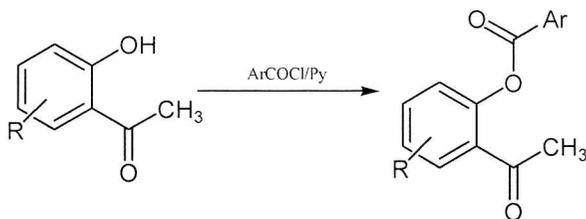
- Por medio de una reacción intramolecular de Wittig, de bromuros de 2-acetoxifenacilo con cloruros de benzoilo (32).
- Cicloacilaciones de fenoles sustituidos (con OH y CH₃O) con ácidos aril y alquilpropínicos, en presencia de reactivo de Eaton (solución al 10% de P₂O₅ en ácido metansulfónico) (33).
- A partir de 2-hidroxi-1-acetonaftona y cinamonitrilos (síntesis de benzoflavonas) (34).
- Carbonilación de 2-iodofenoles con acetilenos terminales, catalizada por Pd (35,36).
- Partiendo de flavonas o cromonas sencillas pueden obtenerse otras más complejas o con otros sustituyentes. Ares y col. han sintetizado metoxiflavonas tratando hidroxiflavonas con un haluro de alquilo y CO₃K₂ en acetona (21). 3-Bromoflavonas han sido obtenidas por bromación de las correspondientes flavonas (23,37). Pal y col. han llevado a cabo una reacción, catalizada por Pd, de acoplamiento de 3-iodoflavonas (obtenidas por iodación de flavonas) con alquinos terminales, obteniendo 3-alquinilflavonas (38). Göker y col. han partido de flavonas sustituidas con Br, CH₃O y CHO para formar flavonas conteniendo amidinobenzimidazoles (14). Fitzmaurice y col. han empleado el calentamiento por irradiación con microondas para convertir bromoflavonas en flavonas funcionalizadas, utilizando Pd como catalizador (39).

4.1.4. Síntesis de Baker-Venkataraman

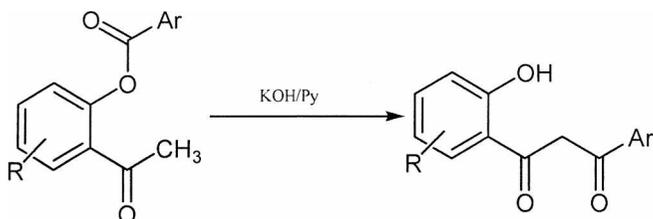
Este método, de gran importancia y aplicación para la síntesis de flavonas y arilcromonas, usualmente comprende tres etapas (en su forma más general) (40,41):

- *Primera etapa:* una 2-hidroxiacetofenona es acilada con un cloruro de ácido en presencia de una base (piridina).
- *Segunda etapa:* el éster resultante experimenta, por tratamiento con una base (KOH/piridina), una condensación Claisen intramolecular (reordenamiento Baker-Venkataraman), formándose una 1,3-dicetona.
- *Tercera etapa:* bajo condiciones ácidas la dicetona sufre una ciclodeshidratación, obteniéndose la flavona o arilcromona.

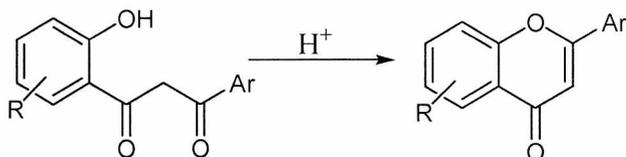
Primera etapa



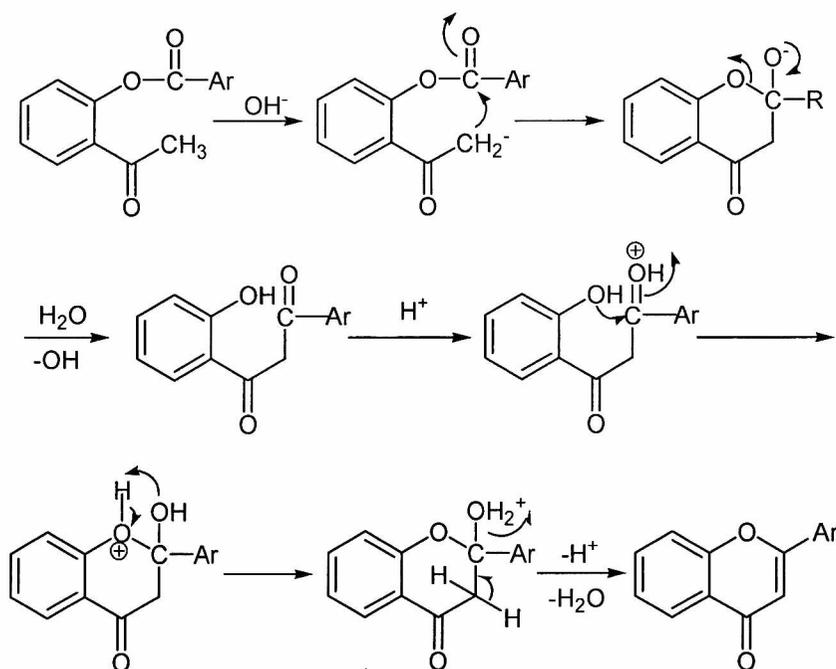
Segunda etapa



Tercera etapa



En la segunda etapa la función éster de la aroiloxiacetofenona es atacada por el carbanión generado por la base en el grupo acetilo. De esta manera tiene lugar una adición-eliminación a través de un intermedio aniónico cíclico (con estructura de 2-oxi-2-arilcromanona), que reordena a una 1,3-dicetona (27). Esta última puede adoptar la forma enólica que se estabiliza por formación de un enlace hidrógeno. Por lo tanto es necesario un fuerte tratamiento ácido para romper esta unión hidrógeno y así permitir la formación del conformero requerido para la ciclación (40). Esta ocurre como consecuencia de un ataque nucleofílico y posterior eliminación de agua (27). Se forma así la 2-arilcromona.



En la obtención de la 1,3-dicetona, en lugar de KOH/piridina, se han empleado otros reactivos. Por ejemplo: sulfato ácido de tetrabutilamonio (como catalizador de transferencia de fase) (42,43); reactivos organolíticos como diisopropilamidurol (LDA) (28,44) y bis (trimetilsilil) amiduro de litio (45); *tert*-butóxido de potasio (46) y carbonato de potasio (40).

La ciclocondensación de la 1,3-dicetona a 2-arilcromona ha sido llevada a cabo en diferentes medios. El más comúnmente utilizado es el ácido acético glacial conteniendo H_2SO_4 como catalizador, empleando calentamiento convencional (47) o también, más recientemente, por irradiación con microondas (48). Entre otros reactivos que también se han empleado se encuentran el ácido *p*-toluensulfónico (42), H_2SO_4 concentrado y soluciones acuosas de CO_3K_2 (43). Makrandi y col. han ensayado el uso de yodo en dimetilsulfóxido, obteniendo rendimientos de 87 a 95% (49).

Asimismo, para llevar a cabo esta ciclación, se han hecho intentos por emplear catalizadores más favorables al cuidado del medio ambiente.

Se ha estudiado el uso de resinas de intercambio catiónicas como Amberlyst 15. Esta tiene la ventaja de ser fácilmente separable del medio de reacción y reutilizable; pero es inestable por encima de los $120\text{ }^\circ\text{C}$ y, a pesar de los muy buenos rendimientos (67-90%), los tiempos de reacción son largos (hasta 19 horas) (50).

Ciertas sales han sido empleadas como catalizadores ácidos, como el sulfato ácido de sodio soportado sobre silicagel (51) y el cloruro de cobre (II) (52). En este último caso se logra acortar drásticamente los tiempos de reacción (a 5 minutos) mediante el calentamiento por irradiación con microondas, obteniéndose excelentes rendimientos (la mayoría superiores a 90%); sin embargo el catalizador no es reciclable.

Varma y col. también han realizado la ciclación en horno a microondas, pero en ausencia de solvente (53). Han utilizado la arcilla montmorillonita K10 como catalizador ácido, con buenos rendimientos (72-80%) y tiempos de reacción cortos (1,5 minutos). Sin embargo, nada informan acerca de la posibilidad de la reutilización del catalizador.

Los líquidos iónicos son sales de cationes orgánicos y aniones inorgánicos en estado líquido a temperatura ambiente, que cumplen la doble función de solvente y catalizador ácido, evitándose así el uso de solventes tóxicos. Sarda y col. han estudiado el empleo del líquido iónico $[\text{EtNH}_3]^+\text{NO}_3^-$. Los rendimientos obtenidos han sido muy buenos (80-90%) y los tiempos de reacción cortos (22-50 segundos, empleando calentamiento por irradiación con microondas), siendo factible su reutilización (54).

Por último, han sido ensayados con éxito como catalizadores los heteropoliácidos (HPAs) con estructura tipo Keggin, máxicos y soportados sobre sílice, en condiciones homogéneas y heterogéneas (55).

4.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.2.1. Introducción

Todos los reactivos y solventes utilizados en la preparación de los productos fueron de origen comercial. Cuando fue necesario se los purificó por destilación o por cristalización.

Los materiales de partida fueron de origen comercial o preparados de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura (lo cual será indicado oportunamente).

Los agentes desecantes empleados fueron previamente activados por calentamiento a presión reducida.

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona con control de temperatura y agitación magnética. Asimismo se ejecutaron experiencias en horno a microondas doméstico (marca Global Home, potencia máxima: 1200 w).

El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por espectrofotometría UV-VIS (espectrofotómetro Metrolab 1700, simple haz), o por cromatografía en capa delgada (CCD). En este último caso se utilizaron cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck, y el revelado de los cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV de longitud de onda de 254 nm.

En muchos casos fue necesario el empleo de estándares de las flavonas y 2-arilcromonas. Estas fueron preparadas según un método general de síntesis de flavona descrito en la referencia 56, e identificadas por comparación de sus puntos de fusión con respecto a los valores publicados.

Las reacciones se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción (excepto en los casos indicados).

La evaporación del solvente para concentrar extractos o mezclas de reacción fue realizada en evaporador rotatorio a presión reducida (trompa de agua). El secado de los productos de reacción, crudos o purificados, se efectuó en tambor desecador a vacío con temperatura controlada.

En algunos casos los productos fueron aislados por cromatografía en columna. Las columnas se prepararon compactando una suspensión del adsorbente (silicagel 60,

de 230-400 mesh) con el solvente apropiado. El producto se aplicó en todos los casos en forma de cabeza de columna, adsorbido sobre la misma fase estacionaria, tomada a razón de tres a cinco veces el peso de material a separar. Las relaciones entre las dimensiones de las columnas utilizadas fueron: altura/diámetro 15:1 a 20:1. Para la elución se usaron mezclas de solventes, aplicadas según su polaridad creciente. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por CCD.

Una vez aislados los productos, en general se los purificó por cristalización. Cuando esta se realizó en pequeña escala se emplearon tubos de Craig. El control de pureza de los materiales obtenidos se efectuó por CCD.

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Buchi-Tottoli y no fueron corregidos.

Los espectros de absorción infrarrojos (IR) correspondientes a los productos obtenidos fueron realizados en un espectrofotómetro FTIR Bruker IFS 66, a 25 °C.

Los espectros de masas fueron efectuados en un espectrómetro Micromass LCT.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-RMN) se obtuvieron a 200, 250 y 400 MHz a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200, Bruker AC-250 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C-RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50, 62,5 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 5 a 120 mg) fue disuelta en 0,3-0,4 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están en Hz.

4.2.2. Reactivos inorgánicos

- Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.
- Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.
- Hidróxido de sodio: Merck, calidad analítica
- Cloruro de aluminio anhidro: Carlo Erba, calidad analítica.
- Hidróxido de potasio: Merck, calidad analítica.
- Acido clorhídrico: Anedra, calidad analítica.

4.2.3. Solventes

- Tolueno: secado sobre CaCl_2 anhidro y destilado (p.e. 109-110 °C).
- Diclorometano: Anedra, sin purificar.
- Metanol: Anedra, sin purificar.
- Acetona: Merck, calidad analítica, sin purificar.
- Benceno: Aldrich, sin purificar.
- Acetonitrilo: MCB, uso espectroscópico.
- Piridina: Fluka Puro, fue secada sobre KOH y rectificada, p.e. 115-116 °C.

4.2.4. Reactivos orgánicos

- Cloruro de benzoílo: Carlo Erba RPE.
- Cloruro de 1-naftoílo: Aldrich, 97% de pureza.
- Cloruro de 2-naftoílo: Aldrich, 98% de pureza.
- Cloruro de 2-furoílo: Aldrich, 95% de pureza.
- Anhídrido acético: Aldrich, 99% de pureza.

4.2.5. Materiales de partida

4.2.5.1. Fenoles

- m-Cresol (3-metilfenol): Carlo Erba, puro.
- p-Cresol (4-metilfenol): Carlo Erba, puro.
- 4-Bromofenol: Aldrich, 99% de pureza.
- 3-Clorofenol: Fluka, puro.
- 3-Bromofenol: Acros, 99% de pureza.
- 4-Clorofenol: Fluka, puro.

4.2.5.2. Acetatos de fenilo

Se prepararon por esterificación con anhídrido acético a partir del correspondiente fenol, siguiendo el procedimiento detallado en la referencia 56.

- Acetato de 3-bromofenilo: Rendimiento obtenido: 81%; p.e.: 145-147 °C a 40 torr (lit.: p.e. 149 °C a 40 torr (57)).
- Acetato de 3-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 89%; p.e.: 96-98 °C a 10 torr (lit.: p.e. 99-101 °C a 12 torr (58)).
- Acetato de 3-metilfenilo: Rendimiento obtenido: 79%; p.e.: 103-105 °C a 15 torr (lit.: p.e. 99 °C a 13 torr (59)).
- Acetato de 4-bromofenilo: Rendimiento obtenido: 91%; p.e.: 125-126 °C a 15 torr (lit.: p.e. 129 °C a 15 torr (60)).
- Acetato de 4-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 85%; p.e.: 103-104 °C a 10 torr (lit.: p.e. 108 °C a 12.5 torr (61)).
- Acetato de 4-metilfenilo: Rendimiento obtenido: 82%; p.e.: 208-209 °C a 760 torr (lit.: p.e. 212,5 °C a 760 torr (62)).
- Acetato de 3-fluorofenilo: Rendimiento obtenido: 90%; p.f.: 86-87 °C (lit.: p.f. 87 °C (58)).

4.2.5.3. 2-Hidroxiacetofenonas

- 2-Hidroxiacetofenona: Aldrich, 99% de pureza.
- 2-Hidroxi-4-metoxiacetofenona: Aldrich, 99% de pureza.

Las siguientes 2-hidroxiacetofenonas fueron preparadas por transposición de Fries, a partir del correspondiente acetato de fenilo, siguiendo el procedimiento enunciado en la referencia 63.

- 5-Bromo-2-hidroxiacetofenona: Rendimiento obtenido: 88%, p.f.: 58-59 °C (lit.: p.f. 58-61 °C (58)).
- 2-Hidroxi-4-metilacetofenona: Rendimiento obtenido: 89%, p.e.: 121-122 °C a 20 torr (lit.: p.e. 126 °C a 20 torr (64)).

- 2-Hidroxi-5-metilacetofenona: Rendimiento obtenido: 91%, p.f.: 46-47 °C (lit.: p.f. 45-48 °C (58)).
- 5-Cloro-2-hidroxiacetofenona: Rendimiento obtenido: 83%, p.f.: 54-55 °C (lit.: p.f. 54-56 °C (58)).
- 4-Cloro-2-hidroxiacetofenona: Rendimiento obtenido: 86%, p.e.: 120-122 °C a 20 torr (lit.: p.e.121-124 °C a 15 torr (65)).
- 4-Bromo-2-hidroxiacetofenona: Rendimiento obtenido: 90%, p.f.: 43-44 °C (lit.: p.f. 42-43 °C (65)).
- 4-Fluoro-2-hidroxiacetofenona: Rendimiento obtenido: 89%, p.f.: 35-37 °C (lit.: p.f. 31-35 °C (58)).

4.2.5.4. Benzoatos de 2-acetilfenilos

Se prepararon a partir de cloruro de benzoilo y la correspondiente 2-hidroxiacetofenona, siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 56.

- Benzoato de 2-acetilfenilo: Rendimiento obtenido: 88%, p.f.: 86-87 °C (lit.: p.f. 87-88 °C (56)).
- Benzoato de 2-acetil-5-metilfenilo: Rendimiento obtenido: 85%, p.f.: 66-67 °C (lit.: no se encontró el dato correspondiente al p.f.).
- Benzoato de 2-acetil-4-bromofenilo: Rendimiento obtenido: 91%, p.f.: 53-55 °C (lit.: p.f. 56 °C (66)).
- Benzoato de 2-acetil-5-metoxifenilo: Rendimiento obtenido: 86%, p.f.: 51-53 °C (lit.: p.f. 49-50 °C (67)).
- Benzoato de 2-acetil-4-metilfenilo: Rendimiento obtenido: 89%, p.f.: 64-65 °C (lit.: p.f. 65 °C (68)).
- Benzoato de 2-acetil-5-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 92%, p.f.: 73-75 °C (lit.: p.f. 77 °C (69)).
- Benzoato de 2-acetil-5-bromofenilo: Rendimiento obtenido: 87%, p.f.: 75-77 °C (lit.: no se encontró el dato correspondiente al p.f.).
- Benzoato de 2-acetil-4-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 90%, p.f.: 70-71 °C (lit.: p.f. 71 °C (66)).

4.2.5.5. 2-Furoatos de 2-acetilfenilos

- 2-Furoato de 2-acetilfenilo: fue preparado a partir de 2-hidroxiacetofenona y cloruro de 2-furoilo, siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 70.
Rendimiento obtenido: 92%, p.f.: 90-91 °C (lit.: p.f. 92 °C (70)).
Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 230 (M⁺, 1%), 121 (21%), 95 (100%).
- 2-Furoato de 2-acetil-5-clorofenilo: fue preparado a partir de 4-cloro-2-hidroxiacetofenona y cloruro de 2-furoilo, según el procedimiento detallado en la referencia 15.
Rendimiento obtenido: 45%, p.f.: 123-124,5 °C (lit.: p.f. 125 °C (15)).

4.2.5.6. Naftoatos de 2-acetilfenilos

Fueron obtenidos a partir de la correspondiente 2-hidroxiacetofenona y cloruro de naftoilo, de acuerdo al procedimiento descrito en la referencia 71.

- 1-Naftoato de 2-acetilfenilo: Rendimiento obtenido: 91%, p.f.: 104-106 °C (lit.: p.f. 108 °C (72)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 290 (M⁺, 4%), 155 (100%), 127 (82%), 92 (10%), 77 (11%).
- 2-Naftoato de 2-acetilfenilo: Rendimiento obtenido: 90%, p.f.: 118-119 °C (lit.: p.f. 119 °C (72)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 290 (M⁺, 12%), 155 (100%), 127 (100%), 92 (16%), 77 (18%).
- 2-Naftoato de 2-acetil-5-bromofenilo: Rendimiento obtenido: 87%, p.f.: 108-109 °C (lit.: p.f. 109-109,5 °C (73)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 368 (M⁺, 1%), 155 (100%), 127 (60%), 77 (5%).
- 1-Naftoato de 2-acetil-5-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 85%, p.f.: 92-94 °C (lit.: p.f. 93,0-94,5 °C (73)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 324 (M⁺, 2%), 155 (100%), 127 (67%), 77 (9%).
- 1-Naftoato de 2-acetil-5-metilfenilo: Rendimiento obtenido: 84%, p.f.: 93-95 °C (lit.: p.f. 93,5-94,5 °C (73)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 304 (M⁺, 18%), 155 (100%), 128 (24%), 127 (100%), 101 (15%), 77 (42%).

- 2-Naftoato de 2-acetil-5-metoxifenilo: Rendimiento obtenido: 90%, p.f.: 57-58 °C (lit.: p.f. 55-56 °C (71)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 320 (M^+ , 4%), 155 (100%), 127 (100%), 107 (11%), 77 (10%).
- 1-Naftoato de 2-acetil-5-metoxifenilo: Rendimiento obtenido: 93%, p.f.: 91-92 °C (lit.: p.f. 93-94 °C (71)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 320 (M^+ , 4%), 155 (100%), 127 (69%), 107 (5%), 77 (6%).
- 2-Naftoato de 2-acetil-5-clorofenilo: Rendimiento obtenido: 91%, p.f.: 87-88 °C (lit.: p.f. 86,0-88,0 °C (73)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 324 (M^+ , 3%), 155 (100%), 127 (73%), 77 (10%).
- 1-Naftoato de 2-acetil-5-fluorofenilo: Rendimiento obtenido: 82%, p.f.: 112-113 °C (lit.: p.f. 112,0-112,5 °C (73)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 308 (M^+ , 12%), 155 (100%), 138 (11%), 127 (100%), 101 (15%), 77 (27%).

4.2.5.7. 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas

Se prepararon según un método general descrito en la literatura (56), a partir del correspondiente benzoato de 2-acetilfenilo.

- 1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 82%, p.f.: 117-118 °C (lit.: p.f. 121 °C (56)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 240 (M^+ , 13%), 121 (24%), 105 (100%), 77 (36%).
- 1-(2-Hidroxifenil)-4-metilfenil-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 78%, p.f.: 88-89 °C (lit.: p.f. 87 °C (66)).
- 1-(2-Hidroxifenil)-4-metoxifenil-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 74%, p.f.: 103-104 °C (lit.: p.f. 105 °C (72)).
- 1-(2-Hidroxifenil)-5-metilfenil-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 77%, p.f.: 89-90 °C (lit.: p.f. 92-94 °C (58)).
- 1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 80%, p.f.: 127-129 °C (lit.: p.f. 132 °C (69)).
- 1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 81%, p.f.: 131-133 °C (lit.: no fue encontrado el dato correspondiente al p.f.).
- 1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 75%, p.f.: 111-114 °C (lit.: p.f. 107-110 °C (58)).

- 1-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 76%, p.f.: 118-119 °C (lit.: p.f. 120 °C (66)).

4.2.5.8. 1-(2-Hidroxifenil)-3-furil-1,3-propanodionas

- 1-(2-Hidroxifenil)-3-(2-furil)-1,3-propanodiona: fue preparada de acuerdo al procedimiento detallado en la referencia 70, a partir de 2-furoato de 2-acetilfenilo.
Rendimiento obtenido: 70%, p.f.: 76-77 °C (lit.: p.f. 76 °C (70)).
- 1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-furil)-1,3-propanodiona: se obtuvo a partir de 2-furoato de 2-acetil-5-clorofenilo, según el procedimiento descrito en la referencia 15.
Rendimiento obtenido: 57%, p.f.: 78-80 °C (lit.: p.f. 77 °C (15)).

4.2.5.9. 1-(2-Hidroxifenil)-3-naftil-1,3-propanodionas

Se prepararon según un método general detallado en la literatura (71), a partir del correspondiente naftoato de 2-acetilfenilo.

- 1-(2-Hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 83%, p.f.: 139-140 °C (lit.: p.f. 141 °C (72)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 290 (M^+ , 4%), 155 (100%), 127 (63%), 92 (7%), 77 (7%).
- 1-(2-Hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 70%, p.f.: 121-122 °C (lit.: p.f. 124 °C (72)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 290 (M^+ , 16%), 155 (100%), 127 (55%), 77 (9%).
- 1-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 80%, p.f.: 185-187 °C (lit.: p.f. 188-189 °C (74)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 368 (M^+ , 5%), 155 (100%), 127 (45%), 77 (6%).
- 1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 81%, p.f.: 165-167 °C (lit.: p.f. 166-167 °C (74)).
- 1-(2-Hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 85%, p.f.: 132-134 °C (lit.: p.f. 132-133 °C (74)). Espectro de Masas, m/z (in-

tensidad relativa): 304 (M^+ , 14%), 155 (100%), 135 (31%), 127 (52%), 77 (19%).

- 1-(2-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 59%, p.f.: 139-141 °C (lit.: p.f. 139-140 °C (71)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 320 (M^+ , 15%), 155 (100%), 127 (51%), 77 (6%).
- 1-(2-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 78%, p.f.: 117-118 °C (lit.: p.f. 119-120 °C (71)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 320 (M^+ , 13%), 155 (100%), 127 (56%), 77 (7%).
- 1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 87%, p.f.: 189-190 °C (lit.: p.f. 188-189 °C (74)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 324 (M^+ , 7%), 155 (100%), 128 (15%), 127 (46%), 77 (6%).
- 1-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento obtenido: 81%, p.f.: 103-105 °C (lit.: p.f. 105,5-106,0 °C (74)). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 308 (M^+ , 12%), 169 (12%), 155 (100%), 139 (42%), 127 (55%).

4.2.6. Heteropolicatalizadores utilizados

- Acido 12-molibdofosfórico (AMP), $H_3PMo_{12}O_{40}.n H_2O$: Merck.
- Acido 12-molibdosilícico (AMS), $H_4SiMo_{12}O_{40}.n H_2O$: Fluka.
- Acido 12-molibdofosfórico (AMP) y ácido 12-molibdosilícico (AMS), calcinados a 100 °C y a 200 °C: los procedimientos de las calcinaciones y sus correspondientes caracterizaciones fueron detallados en la sección 3.2.3.
- Acido de Wells-Dawson (WD): su preparación y caracterización fueron descritos en la sección 3.2.5.
- Acido de Wells-Dawson (WD), soportado sobre sílice Grace Davison Grade 59, 0,1 g/g, 0,2 g/g, 0,4 g/g y 0,6 g/g (denominados: 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente): preparados y caracterizados como se indicó en la sección 3.2.6.

4.2.7. Preparación de flavona (2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona)

4.2.7.1. Experiencias realizadas con heteropolicatalizadores con estructura Keggin en condiciones homogéneas y heterogéneas

4.2.7.1.1. Comparación de la actividad catalítica de los heteropoliácidos utilizados

Se llevaron a cabo una serie de experiencias de ciclación de la 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona para la obtención de flavona, utilizando como catalizadores los heteropoliácidos (HPAs) AMP y AMS, en condiciones homogéneas y heterogéneas. Se empleó una relación molar porcentual catalizador/sustrato de 5 y tiempos de reacción de 0,5 y 20 horas, respectivamente. Se determinó el rendimiento de la reacción para diferentes temperaturas de calcinación de los HPAs mencionados.

En condiciones homogéneas:

Experiencia 1: Se disolvieron 0,5 mmoles de la dicetona y 5% mmol de AMP (46 mg) en 2,5 ml de acetonitrilo. Se calentó a reflujo (T: 80 °C) con agitación por espacio de 0,5 horas. Luego se evaporó el solvente y a la mezcla sólida formada se agregaron 4 ml de CH₂Cl₂, con el fin de disolver el producto y el material de partida no convertido. Se separó el catalizador por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2x2 ml); luego se secó a vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) para recuperar la dicetona no convertida, y después con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cristalización en metanol. Se obtuvo un rendimiento de 69%.

La dicetona no convertida se recuperó de la fase acuosa alcalina neutralizando ésta con HCl 3M hasta un pH de 3. Posteriormente se extrajo con dos porciones de CH₂Cl₂ (2x4 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida.

Experiencia 2: se procedió como en la experiencia 1, pero reemplazando el AMP por AMS (empleándose 46 mg). El rendimiento fue de 65%.

Experiencia 3: como en la experiencia 1, pero empleando AMP calcinado a 100 °C como catalizador (46 mg). El rendimiento obtenido fue de 77%.

Experiencia 4: de igual manera que en la experiencia 1, pero utilizando AMS calcinado a 100 °C como catalizador (46 mg). El rendimiento fue de 70%.

Experiencia 5: se procedió como en la experiencia 1, pero utilizando AMP calcinado a 200 °C como catalizador (46 mg). Se alcanzó un rendimiento de 76%.

Experiencia 6: se procedió de igual manera que en la experiencia 1, pero utilizando AMS calcinado a 200 °C como catalizador (46 mg). Se logró un rendimiento de 70%.

En condiciones heterogéneas:

Experiencia 7: se disolvieron 0,5 mmoles de la dicetona en 2,5 ml de tolueno. Luego se agregó 5% mmol de AMP (46 mg) y se calentó a reflujo (T: 110 °C) con agitación durante 20 horas; el HPA permaneció en suspensión en la mezcla de reacción. A continuación se separó el catalizador por filtración; se lavó con tolueno (2x2 ml) y se secó a vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) para recuperar la dicetona no convertida, y posteriormente con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido que fue purificado por cristalización en metanol. El rendimiento fue de 56%.

La dicetona no convertida se recuperó de la fase acuosa alcalina neutralizando ésta con HCl hasta un pH de 3. Posteriormente se extrajo con dos porciones de tolueno (2x4 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida.

Experiencia 8: se procedió de igual manera que en la experiencia 7, pero sustituyendo el AMP por AMS (empleándose 46 mg). El rendimiento alcanzado fue de 50%.

Experiencia 9: se procedió como en la experiencia 7, pero utilizando AMP calcinado a 100 °C como catalizador (46 mg). El rendimiento obtenido fue de 62%.

Experiencia 10: de igual manera que en la experiencia 7, pero empleándose AMS calcinado a 100 °C como catalizador (46 mg). Se obtuvo un rendimiento de 59%.

Experiencia 11: se procedió como en la experiencia 7, pero utilizando AMP calcinado a 200 °C como catalizador (46 mg). Se logró un rendimiento de 76%.

Experiencia 12: se procedió de igual manera que en la experiencia 7, pero empleándose AMS calcinado a 200 °C como catalizador (46 mg). El rendimiento fue de 68%.

En condiciones heterogéneas. Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea

Experiencia 13: a 46 mg de AMP se agregaron 2,5 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 20 horas. Luego se separó el catalizador por filtración y en el solvente filtrado se disolvieron 0,5 mmoles de dicetona. Se calentó a reflujo con agitación durante 20 horas. Mediante el empleo de CCD (utilizándose CH₂Cl₂ como solvente de desarrollo), no se observó la formación de productos, recuperándose el material de partida (por evaporación del solvente a presión reducida).

El catalizador recuperado se secó a vacío. Luego se lo utilizó para realizar la reacción de ciclación, siguiendo el procedimiento de la experiencia 7. Se obtuvo un rendimiento de 57%.

Experiencia 14: se procedió como en la experiencia 13, pero empleándose AMS (cantidad: 46 mg) en lugar de AMP. No se observó la formación de productos cuando se intentó realizar la reacción empleando el solvente filtrado sin catalizador, recuperándose el material de partida. Al llevar a cabo la ciclación mediante el uso del catalizador separado por filtración, se obtuvo un rendimiento de 52%.

Experiencia 15: se procedió de igual manera que en la experiencia 13, pero se utilizó AMP calcinado a 100 °C (cantidad: 46 mg) en reemplazo de AMP. Tampoco se observó la formación de productos cuando se intentó realizar la reacción utilizando el solvente filtrado sin catalizador, recuperándose el material de partida. Al llevar a cabo la ciclación mediante el uso del catalizador separado por filtración, el rendimiento fue de 60%.

Experiencia 16: se procedió como en la experiencia 13, pero se reemplazó el AMP por AMS calcinado a 100 °C (cantidad: 46 mg). No se observó la formación de productos cuando se intentó realizar la reacción empleando el solvente filtrado sin catalizador, recuperándose el material de partida. Al llevar a cabo la ciclación mediante el uso del catalizador separado por filtración, se logró un rendimiento de 58%.

Experiencia 17: de igual manera que en la experiencia 13, pero se empleó AMP calcinado a 200 °C (cantidad: 46 mg) en lugar de AMP. No se observó la formación de productos cuando se intentó realizar la reacción empleando el solvente filtrado sin catalizador, recuperándose el material de partida. Al llevar a cabo la ciclación mediante el uso del catalizador separado por filtración, se alcanzó un rendimiento de 76%.

Experiencia 18: se procedió como en la experiencia 13, pero se sustituyó el AMP por AMS calcinado a 200 °C (cantidad: 46 mg). No se observó la formación de productos cuando se intentó efectuar la reacción empleando el solvente filtrado sin catalizador, recuperándose el material de partida. Al llevar a cabo la ciclación mediante el empleo del catalizador separado por filtración, se obtuvo un rendimiento de 66%.

4.2.7.1.2. Optimización de las condiciones de reacción. Reutilización de los catalizadores

En la siguiente serie de experiencias se utilizaron como catalizadores AMP y AMS, ambos calcinados a 100 °C, en condiciones homogéneas. Se optimizaron las condiciones de reacción: temperatura, tiempo y relación molar catalizador/sustrato, y se ensayó la reutilización de los catalizadores.

Optimización del tiempo de reacción (catalizador: AMP calcinado a 100 °C)

Experiencia 1: se disolvieron 0,5 mmoles de la dicetona y 1% mmol de AMP calcinado a 100° C (46 mg) en 2,5 ml de acetonitrilo. Se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando CH₂Cl₂ como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción se evaporó el solvente y a la mezcla sólida formada se agregaron 4 ml de CH_2Cl_2 , con el objeto de disolver el producto y el material de partida no convertido. Se separó el catalizador por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H_2O (1x4 ml). Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cristalización en metanol, obteniéndose un rendimiento de 87%.

El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 2: se procedió como en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Se obtuvo un rendimiento de 68 %.

Experiencia 3: ejecutada igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 4 horas. Se alcanzó un rendimiento de 86%.

Optimización de la temperatura de la reacción (catalizador: AMP calcinado a 100 °C)

Experiencia 4: realizada igual que la experiencia 1, pero la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 8 horas. El rendimiento logrado en estas condiciones fue de 18%.

Experiencia 5: se llevó a cabo como la experiencia 1, pero la mezcla de reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 3 horas. El rendimiento fue de 51%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada (catalizador: AMP calcinado a 100 °C)

Experiencia 6: de igual forma que la experiencia 1, pero se varió la relación molar catalizador a reactivo: 0,1%. Tras 10 horas de calentamiento a reflujo sólo se obtuvo un rendimiento de 6%.

Experiencia 7: se ejecutó como la experiencia 1, pero la relación molar catalizador a reactivo fue de 3%. La reacción finalizó al cabo de 2 horas, con un rendimiento de 88%.

Experiencia 8: de manera similar a la experiencia 1, pero en este caso la relación molar catalizador a reactivo fue de 5%. La reacción finalizó al cabo de 0,8 horas. El rendimiento fue de 86%.

Reutilización del catalizador AMP calcinado a 100 °C

Experiencia 9: realizada como la experiencia 1, utilizándose el catalizador que había sido separado por filtración en dicha experiencia. El rendimiento fue de 86%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 10: igual que la experiencia 1, empleándose el catalizador separado por filtración en la experiencia 9. El rendimiento fue de 86%. También en este caso, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Optimización del tiempo de reacción (catalizador: AMS calcinado a 100 °C)

Experiencia 11: fue ejecutada de igual manera que la experiencia 1, pero aquí se utilizó AMS calcinado a 100 °C (46 mg) como catalizador. La reacción finalizó al cabo de 3 horas, obteniéndose un rendimiento de 85%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 12: realizada como la experiencia 11, pero el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Se logró un rendimiento de 60 %.

Experiencia 13: ejecutada igual que la experiencia 11, pero el tiempo de la reacción fue de 4 horas. El rendimiento alcanzado fue de 83%.

Optimización de la temperatura de la reacción (catalizador: AMS calcinado a 100 °C)

Experiencia 14: se realizó de manera similar a la experiencia 11, pero la mezcla de reacción se agitó a 20 °C por espacio de 8 horas. El rendimiento conseguido en estas condiciones fue de 12%.

Experiencia 15: fue llevada a cabo como la experiencia 11, pero la mezcla de reacción se calentó a 50°C con agitación por espacio de 3 horas. El rendimiento logrado fue de 42%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada (catalizador: AMS calcinado a 100 °C)

Experiencia 16: como en la experiencia 11, pero modificándose la relación molar catalizador a reactivo: 0,1%. Después de 10 horas de calentamiento a reflujo sólo se consiguió un rendimiento de 8%.

Experiencia 17: se ejecutó como la experiencia 11, pero la relación molar catalizador a reactivo fue de 3%. La reacción finalizó al cabo de 2 horas, alcanzándose un rendimiento de 83%.

Experiencia 18: se procedió como en la experiencia 11, pero en este caso la relación molar catalizador a reactivo fue de 5%. La reacción concluyó al cabo de 1 hora, con un rendimiento de 84%.

Reutilización del catalizador AMS calcinado a 100 °C

Experiencia 19: efectuada como la experiencia 11, empleándose el catalizador que había sido separado por filtración en dicha experiencia. El rendimiento alcanzado fue de 83%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 20: igual que la experiencia 11, empleándose el catalizador separado por filtración en la experiencia 19. El rendimiento fue de 85%. Aquí también el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

4.2.7.2. Estudio de la conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)

Se llevaron a cabo una serie de experiencias en las cuales se estudió la velocidad de conversión de la dicetona, en condiciones heterogéneas.

Se emplearon los siguientes catalizadores: ácido de WD másico y soportado (0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂) y sílice Grace Davison (Grade 59, superficie específica: 250 m²/g), esta última sin HPA. Se investigó la influencia del contenido de ácido de WD, temperatura de reacción y concentración inicial de sustrato en la velocidad de conversión. Además, se evaluó la reutilización del catalizador, luego de varios ciclos de reacción.

Procedimiento general de la reacción de ciclación

Las reacciones fueron realizadas en tubos de reacción de 10 ml o en balones de 100 ml. Inicialmente se disolvieron 0,5 mmoles de la dicetona en tolueno (volumen \geq 3 ml), con agitación, a la temperatura de trabajo (rango: 65-110 °C). Luego se agregó el catalizador, continuándose la agitación. Por medio de una jeringa se extrajeron alícuotas (de aproximadamente 30 μ l) de la mezcla de reacción, sin catalizador, a diferentes tiempos (5-1800 minutos). Cada alícuota se diluyó con tolueno, llevándose a un volumen de 10 ml (dilución de las alícuotas).

Al término del ensayo el catalizador fue separado por filtración, se lavó con tolueno (2x2 ml) y se secó en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Cuantificación del sustrato remanente

La dicetona remanente en cada dilución de las alícuotas se determinó cuantitativamente por espectrofotometría UV-VIS.

Previamente se prepararon dos soluciones en tolueno: a) 0,10 mg/ml de la dicetona, b) 0,10 mg/ml de flavona. Con ellas se obtuvieron los respectivos espectros de absorción UV-VIS entre 200 y 800 nm, con el fin de hallar una longitud de onda de trabajo (λ) en donde sólo absorbiera la dicetona. Se escogió así la λ de 420 nm.

Posteriormente se prepararon soluciones patrones de dicetona en tolueno con las siguientes concentraciones (C): 0,02, 0,04, 0,10 y 0,20 mg/ml. Se midieron sus absorbancias (A) a λ : 420 nm. Luego se construyó la recta de calibración A versus C (figura 4.1).

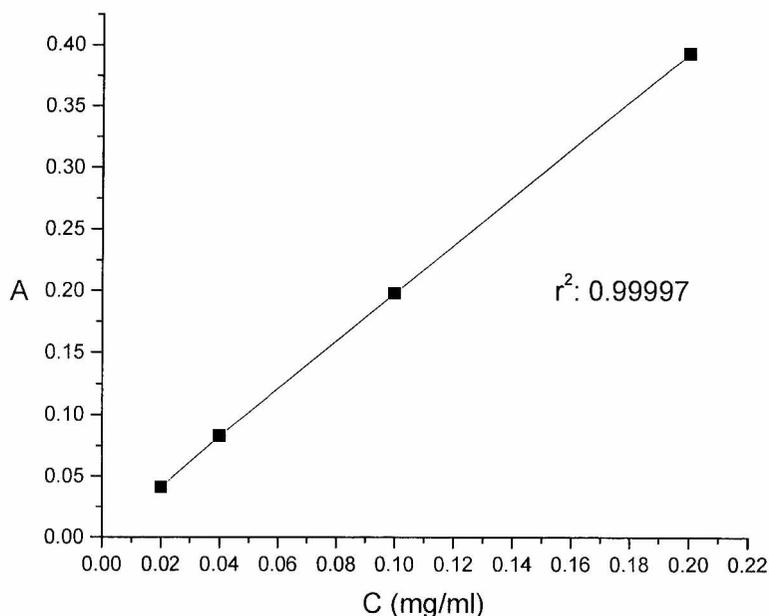


FIGURA 4.1: Recta de calibración Absorbancia versus Concentración de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona. (λ : 420 nm).

A continuación se midió la A para cada dilución de las alícuotas. Interpolando en la recta de calibración se obtuvo la concentración de la dicetona en la dilución. Teniendo en cuenta el volumen de la dilución (10 ml), el de cada alícuota, el de la mezcla de reacción y la masa de dicetona inicial, se obtuvo el % de conversión del sustrato en función del tiempo.

Verificación de la ausencia de catálisis homogénea

A 125 mg de ácido de WD soportado 0.4WDSiO₂ se agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 5 horas. Luego se separó

el catalizador por filtración y en el solvente filtrado se disolvieron 0,5 mmoles de dicetona. Se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas, no observándose disminución de la cantidad de sustrato de partida.

El catalizador recuperado se secó a vacío. Luego se lo utilizó para realizar la reacción de ciclación, siguiendo el procedimiento general ya descrito. No se observó pérdida de actividad catalítica.

4.2.7.3. *Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador empleado: ácido de WD (soportado)*

Optimización del tiempo de la reacción

Experiencia 1: Se disolvieron 0,5 mmoles de la dicetona en 3 ml de tolueno. Luego se agregaron 60 mg de ácido de WD soportado sobre sílice Grace Davison 0.4WDSiO₂ (equivalente a 1% mmol de HPA). Se calentó a reflujo con agitación durante 4,5 horas; el grado de avance de la reacción se controló por CCD.

Finalizada la reacción, se separó el catalizador por filtración y se lo lavó con tolueno (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido que fue purificado por cristalización en metanol, obteniéndose un rendimiento de 91%.

Experiencia 2: se siguió el mismo procedimiento que en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 3,5 horas. Se obtuvo un rendimiento de 77%.

Experiencia 3: realizada igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 5 horas. El rendimiento fue de 90%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Experiencia 4: se procedió igual que en la experiencia 1, pero aquí se varió la relación molar catalizador a reactivo: 3%. La reacción finalizó al cabo de 3 horas. El rendimiento fue de 92%.

Experiencia 5: se procedió como en la experiencia 1, pero la relación molar catalizador a reactivo empleada fue de 5%. La reacción concluyó al cabo de 2,5 horas. El rendimiento alcanzado fue de 90%.

4.2.7.4. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento convencional).

Catalizadores empleados: ácido de WD (másico y soportado)

Optimización de la temperatura de la reacción

Experiencia 1: se mezclaron íntimamente 0,5 mmoles de la dicetona con 1% mmol de ácido de WD (24 mg). Se calentó a 110 °C durante 30 minutos; el grado de avance de la reacción se controló por CCD.

Tras el término de la reacción, se añadieron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido que fue purificado por cristalización en metanol, obteniéndose un rendimiento de 87%.

El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 2: se procedió como en la experiencia 1, pero se varió la temperatura de la reacción a 100 °C. La reacción finalizó al cabo de 90 minutos, alcanzándose un rendimiento de 86%.

Experiencia 3: similar a la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 130 °C. La reacción concluyó luego de 25 minutos y se obtuvo un rendimiento de 84%.

Optimización del tiempo de la reacción

Experiencia 4: se efectuó igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 20 minutos. Se logró un rendimiento de 61 %.

Experiencia 5: se procedió en forma similar a la experiencia 1, pero en este caso el tiempo de la reacción fue de 60 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 87%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Experiencia 6: siguiendo el mismo procedimiento que en la experiencia 1, pero se varió la relación molar catalizador a reactivo: 3%. La reacción concluyó al cabo de 25 minutos. El rendimiento alcanzado fue de 86%.

Experiencia 7: ejecutada como la experiencia 1, pero empleándose una relación molar catalizador a reactivo de 5%. La reacción se completó al cabo de 20 minutos y se obtuvo un rendimiento de 87%.

Reutilización del catalizador

Experiencia 8: se procedió igual que en la experiencia 1, utilizándose el catalizador separado por filtración en dicha experiencia. La reacción finalizó al cabo de 30 minutos y el rendimiento fue de 88%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 9: igual que la experiencia 1, utilizándose el catalizador separado por filtración en la experiencia 8. La reacción se completó al cabo de 30 minutos, con un rendimiento de 88%. También aquí, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Reemplazo del catalizador másico por soportado

Experiencia 10: se realizó de la misma manera que la experiencia 1, pero se reemplazó el ácido de WD, másico, por el mismo soportado sobre sílice 0.1WDSiO₂ (240 mg equivalentes a 1% mmol de HPA). La reacción se completó al cabo de 30 minutos y el rendimiento fue de 86%.

4.2.7.5. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)

Experiencia 1: se mezclaron íntimamente 0,5 mmoles de la dicetona con 1% mmol de ácido de WD (24 mg). Se calentó irradiándose con microondas con una potencia de 840 w durante 10 minutos; el control del grado de avance de la reacción se realizó por CCD.

Tras el término de la reacción, se añadieron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido fue purificado por cristalización en metanol, obteniéndose un rendimiento de 56%.

Experiencia 2: se procedió de la misma manera que en la experiencia 1, pero se reemplazó el ácido de WD, másico, por el mismo soportado sobre sílice 0.1WDSiO₂ (240 mg equivalentes a 1% mmol de HPA). La reacción se completó al cabo de 5 minutos y el rendimiento alcanzado fue de 88 %.

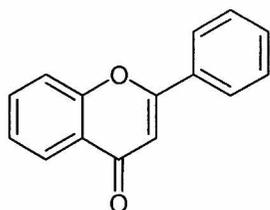
El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Reutilización del catalizador soportado

Experiencia 3: se efectuó como la experiencia 2, utilizándose el catalizador que había sido separado por filtración en dicha experiencia. La reacción finalizó al cabo de 5 minutos. El rendimiento fue de 86%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 4: se llevó a cabo como la experiencia 2, empleándose el catalizador separado por filtración en la experiencia 3. La reacción tuvo una duración de 5 minutos y el rendimiento obtenido fue de 87%. También aquí, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

4.2.7.6. Caracterización de la flavona.



P.f. obtenido: 97-98 °C (metanol) (lit. p.f.: 98 °C (56))

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 1647.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 222 (M^+ , 92%), 194 (93%), 165 (31%), 120 (88%), 102 (30%), 92 (100%), 76 (22%), 63 (28%).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz): δ 177,9 (C-4), 163,1 (C-2), 155,9 (C-8a), 133,5 (C-7), 131,8 (C-1'), 131,5 (C-4'), 129,0 (C-3'), 126,0 (C-2'), 125,5 (C-5), 124,9 (C-6), 123,7 (C-4a), 117,9 (C-8), 107,3 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,23 (1H, dd, J: 8,2, J: 1,8, H-5), 7,92-7,95 (2H, m, H-2', H-6'), 7,68 (1H, ddd, J: 8,3, J: 7,2, J: 1,7, H-7), 7,49-7,56 (4H, m, H-8, H-3', H-4', H-5'), 7,41 (1H, ddd, J: 8,2, J: 7,2, J: 1,0, H-6), 6,82 (1H, s, H-3).

4.2.8. Procedimientos generales para la preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas

4.2.8.1. Procedimiento A: reacción llevada a cabo en acetonitrilo (catalizador empleado: AMP calcinado a 100 °C)

Se disolvieron 0,5 mmoles de la correspondiente dicetona y 1% mmol de AMP calcinado a 100 °C (46 mg) en 2,5 ml de acetonitrilo. Se calentó a reflujo con agitación

durante 3 horas; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando CH_2Cl_2 como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción, se evaporó el solvente y a la mezcla sólida formada se agregaron 4 ml de CH_2Cl_2 , con el objeto de disolver el producto y el material de partida no convertido. Se separó el catalizador por filtración, lavándose éste con CH_2Cl_2 (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H_2O (1x4 ml). Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido fue tratado como se expresa en cada preparación, a fin de obtenerlo en estado de pureza.

4.2.8.2. Procedimiento B: reacción llevada a cabo en acetonitrilo (catalizador empleado: AMS calcinado a 100 °C)

Este procedimiento difiere del A en que se sustituye el AMP por AMS calcinado a 100 °C (46 mg).

4.2.8.3. Procedimiento C: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de WD, soportado, 0.4WDSiO₂)

Se disolvieron 0,5 mmoles de la correspondiente dicetona en 3 ml de tolueno. Luego se agregaron 60 mg de ácido de WD soportado sobre sílice 0.4WDSiO₂ (equivalentes a 1% mmol de HPA). Se calentó a reflujo con agitación durante el tiempo indicado en cada caso; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando CH_2Cl_2 como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción, se separó el catalizador por filtración y se lo lavó con tolueno (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H_2O (1x4 ml). Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido que fue manipulado como se expresa en cada preparación, con el objeto de obtenerlo en estado de pureza.

4.2.8.4. Procedimiento D: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento convencional)

Se mezclaron íntimamente 0,5 mmoles de la correspondiente dicetona con 1% mmol de ácido de WD (24 mg). Se calentó a 110 °C durante el tiempo indicado en cada caso; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando CH₂Cl₂ como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción, se agregaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador, lavándose éste con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido fue manipulado como se indica para cada caso, con el objeto de obtenerlo en estado de pureza.

4.2.8.5. Procedimiento E: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas)

Se mezclaron íntimamente 0,5 mmoles de la correspondiente dicetona con 240 mg de ácido de WD soportado sobre sílice 0.1WDSiO₂ (equivalentes a 1% mmol de HPA). Se calentó irradiándose con microondas con una potencia de 840 w durante el tiempo indicado en cada caso; el control del grado de avance de la reacción se realizó por CCD, empleando CH₂Cl₂ como solvente de desarrollo.

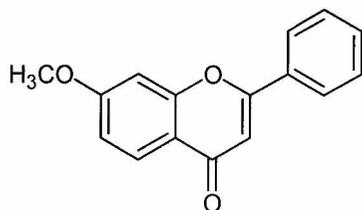
Concluida la reacción, se adicionaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador, lavándose éste con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se lavó con NaOH 3M (2x4 ml) y luego con H₂O (1x4 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido que fue manipulado como se indica para cada caso, con el fin de obtenerlo en estado de pureza.

4.2.9. Preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas

4.2.9.1. 7-Metoxiflavona (2-fenil-7-metoxi-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: el producto obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 91%.



P.f. obtenido: 109-110 °C (metanol) (lit. p.f.: 110 °C (72)).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 176,6 (C-4), 164,1 (C-7), 162,3 (C-2), 157,7 (C-8a), 131,8 (C-1'), 131,3 (C-4'), 129,3 (C-3'), 126,4 (C-5), 126,3 (C-2'), 117,3 (C-4a), 114,9 (C-6), 106,9 (C-3), 101,1 (C-8), 56,3 (CH₃O).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,05-8,12 (2H, m, H-2', H-6'), 7,94 (1H, d, J: 8,8, H-5), 7,58-7,60 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7,32 (1H, d, J: 2,4, H-8), 7,07 (1H, dd, J: 8,8, J: 2,4, H-6), 6,97 (1H, s, H-3), 3,92 (3H, s, CH₃O).

4.2.9.2. 7-Cloroflavona (7-cloro-2-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

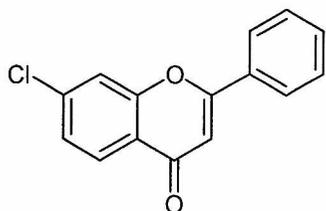
Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 82%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 60%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas. El producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 85%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 30 minutos. El producto obtenido luego de la etapa de aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 86%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas durante 5 minutos. Posteriormente a la etapa de aislamiento, se realizó la purificación del producto obtenido de la misma manera que en A. Rendimiento: 93%.



P.f. obtenido: 159-160 °C (metanol) (lit. p.f.: 156-157 °C (65)).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 177,9 (C-4), 163,2 (C-2), 156,0 (C-8a), 139,6 (C-7), 131,7 (C-1'), 131,3 (C-4'), 129,0 (C-3'), 126,8 (C-5), 126,3 (C-2'), 126,0 (C-6), 122,4 (C-4a), 118,2 (C-8), 107,2 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,22 (1H, d, J: 8,4, H-5), 7,90-7,93 (2H, m, H-2', H-6'), 7,61 (1H, d, J: 1,9, H-8), 7,52-7,55 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7,42 (1H, dd, J: 8,4, J: 1,9, H-6), 6,82 (1H, s, H-3).

4.2.9.3. 6-Cloroflavona (6-cloro-2-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

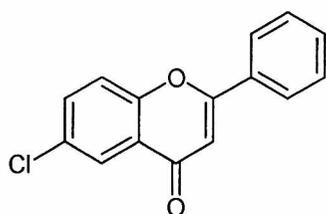
Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 80%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se ejecutó de la forma indicada en A. Rendimiento: 72%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 4,5 horas. Tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó como en A. Rendimiento: 86%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 40 minutos. El producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 87%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas durante 8 minutos. Tras la etapa de aislamiento, se realizó la purificación del producto obtenido de igual manera que en A. Rendimiento: 96%.



P.f. obtenido: 185-186 °C (metanol) (lit. p.f.: 183-184 °C (75)).

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 256 (M⁺, 42%), 154 (100%), 126 (77%), 102 (43%), 63 (36%).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 177,2 (C-4), 163,6 (C-2), 154,5 (C-8a), 134,0 (C-7), 131,9 (C-1'), 131,4 (C-4'), 131,2 (C-6), 129,1 (C-3'), 126,3 (C-2'), 125,2 (C-5), 125,0 (C-4a), 119,9 (C-8), 107,5 (C-3).

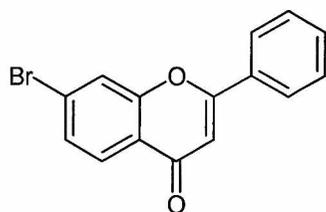
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (1H, d, J: 2,6, H-5), 7,91-7,94 (2H, m, H-2', H-6'), 7,65 (1H, dd, J: 8,8, J: 2,5, H-7), 7,54-7,56 (4H, m, H-8, H-3', H-4', H-5'), 6,84 (1H, s, H-3).

4.2.9.4. 7-Bromoflavona (7-bromo-2-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, se purificó el producto obtenido por cristalización en metanol. Rendimiento: 78%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se ejecutó de la forma indicada en A. Rendimiento: 71%.



P.f. obtenido: 164-165 °C (metanol) (lit. p.f.: 167-168 °C (65)).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177,0 (C-4), 163,5 (C-2), 155,3 (C-8a), 131,5 (C-1'), 131,3 (C-4'), 128,9 (C-3'), 128,6 (C-6), 128,1 (C-7), 126,4 (C-5), 126,0 (C-2'), 122,4 (C-4a), 121,1 (C-8), 107,5 (C-3).

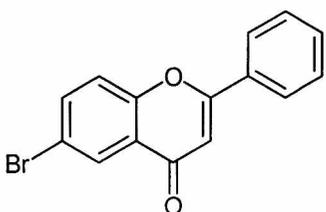
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,18 (1H, d, J: 8,2, H-5), 7,91-7,94 (2H, m, H-2', H-6'), 7,80 (1H, d, J: 1,5, H-8), 7,62 (1H, dd, J: 8,2, J: 1,5, H-6), 7,53-7,57 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6,85 (1H, s, H-3).

4.2.9.5. 6-Bromoflavona (6-bromo-2-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: el producto que se obtuvo después de la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 78%.

Procedimiento B: la purificación del producto obtenido tras la etapa de aislamiento se efectuó de igual manera que en A. Rendimiento: 64%.



P.f. obtenido: 190-191 °C (metanol) (lit. p.f.: 189-190 °C (76)).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178,0 (C-4), 163,8 (C-2), 154,6 (C-8a), 136,2 (C-7), 131,9 (C-1'), 131,1 (C-4'), 129,1 (C-3'), 128,1 (C-5), 126,3 (C-2'), 125,1 (C-4a), 119,9 (C-8), 119,5 (C-6), 107,5 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,35 (1H, d, J: 2,4, H-5), 7,89-7,92 (2H, m, H-2', H-6'), 7,83 (1H, dd, J: 8,3, J: 2,4, H-7), 7,52-7,55 (4H, m, H-8, H-3', H-4', H-5'), 6,82 (1H, s, H-3).

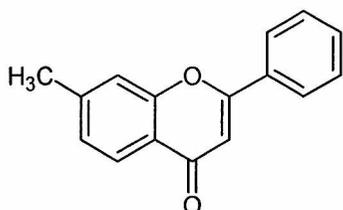
4.2.9.6. 7-Metilflavona (2-fenil-7-metil-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxi-4-metilfenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras la etapa de aislamiento el producto obtenido se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 87%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 30 minutos. El producto obtenido luego de la etapa de aislamiento se purificó como en C. Rendimiento: 86%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas durante 5 minutos. Posteriormente a la etapa de aislamiento, se realizó la purificación del producto obtenido de la misma manera que en C. Rendimiento: 88%.



P.f. obtenido: 122-124 °C (metanol) (lit. p.f.: 120 °C (77)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 1652.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz): δ 178,2 (C-4), 163,2 (C-2), 156,3 (C-8a), 145,1 (C-7), 132,0 (C-1'), 131,7 (C-4'), 129,0 (C-3'), 127,2 (C-6), 126,8 (C-5), 126,0 (C-2'), 122,0 (C-4a), 118,0 (C-8), 107,5 (C-3), 22,0 (CH_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,10 (1H, d, J: 10, H-5), 7,91-7,97 (2H, m, H-2', H-6'), 7,40-7,55 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7,30 (1H, s, H-8), 7,20 (1H, d, J: 10, H-6), 6,75 (1H, s, H-3), 2,45 (3H, s, CH_3).

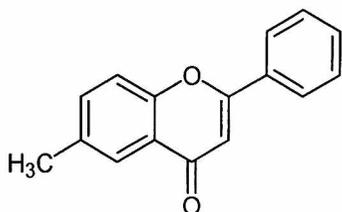
4.2.9.7. 6-Metilflavona (2-fenil-6-metil-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenil-1,3-propanodiona.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. Después de la etapa de aislamiento el producto obtenido se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 86%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 30 minutos. El producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se purificó como en C. Rendimiento: 86%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas por espacio de 5 minutos. A continuación de la etapa de aislamiento se realizó la purificación del producto obtenido de la forma indicada en C. Rendimiento: 89%.



P.f. obtenido: 120-121 °C (metanol) (lit. p.f.: 122-123 °C (78)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 1656.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 236 (M^+ , 56%), 208 (27%), 134 (100%), 105 (39%), 102 (28%), 78 (33%).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178,5 (C-4), 163,1 (C-2), 154,4 (C-8a), 135,1 (C-7), 134,9 (C-6), 131,8 (C-1'), 131,4 (C-4'), 128,9 (C-3'), 126,2 (C-2'), 124,9 (C-5), 123,5 (C-4a), 117,7 (C-8), 107,3 (C-3), 20,9 (CH_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (1H, s, H-5), 7,92-7,94 (2H, m, H-2', H-6'), 7,46-7,54 (5H, m, H-7, H-8, H-3', H-4', H-5'), 6,82 (1H, s, H-3), 2,47 (3H, s, CH_3).

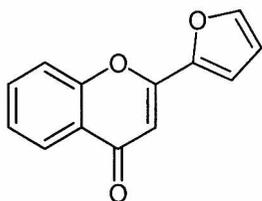
4.2.9.8. 2-(2-Furil)cromona (2-(2-furil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxifenil)-3-furil-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en hexano. Rendimiento: 86%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se ejecutó de acuerdo a lo indicado en A. Rendimiento: 66%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 4,5 horas. Tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó como en A. Rendimiento: 87%.



P.f. obtenido: 134-135 °C (metanol) (lit. p.f.: 135 °C (70)).

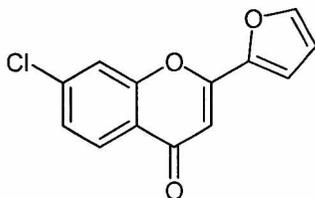
^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 177,6 (C-4), 155,8 (C-8a), 155,1 (C-2), 146,4 (C-2'), 145,7 (C-5'), 133,6 (C-7), 125,7 (C-5), 125,1 (C-6), 124,2 (C-4a), 117,8 (C-8), 112,9 (C-4'), 112,4 (C-3'), 105,5 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,19 (1H, dd, J: 7,5, J: 1,2, H-5), 7,61-7,69 (2H, m, H-7, H-5'), 7,47 (1H, d, J: 8,3, H-8), 7,38 (1H, m, H-6), 7,11 (1H, d, J: 3,4, H-3'), 6,71 (1H, s, H-3), 6,58-6,60 (1H, m, H-4').

4.2.9.9. 7-Cloro-2-(2-furil)cromona (7-cloro-2-(2-furil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-furil-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: con posterioridad a la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en etanol. Rendimiento: 70%.



P.f. obtenido: 208-209 °C (etanol) (lit. p.f.: 208 °C (15)).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 176,4 (C-4), 155,3 (C-2), 154,1 (C-8a), 146,1 (C-2'), 146,0 (C-5'), 133,8 (C-5), 131,1 (C-7), 125,3 (C-6), 125,2 (C-4a), 119,6 (C-8), 113,4 (C-4'), 112,6 (C-3'), 105,4 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,16 (1H, d, J: 2,7, H-5), 7,63 (1H, s, H-8), 7,59 (1H, d, J: 2,7, H-6), 7,45 (1H, d, J: 8,8, H-5'), 7,13 (1H, d, J: 3,4, H-3'), 6,72 (1H, s, H-3), 6,59-6,63 (1H, m, H-4').

4.2.9.10. 2-(2-Naftil)cromona (2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona.

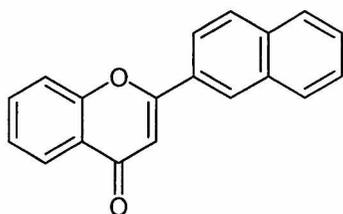
Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en hexano. Rendimiento: 88%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se ejecutó de la forma indicada en A. Rendimiento: 82%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. El producto obtenido luego de la etapa de aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 87%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 40 minutos. El producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento fue purificado como en A. Rendimiento: 88%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas durante 8 minutos. Posteriormente a la etapa de aislamiento, se realizó la purificación del producto obtenido procediendo como en A. Rendimiento: 92%.



P.f. obtenido: 162-163 °C (metanol) (lit. p.f.: 164-165 °C (72)).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178,3 (C-4), 163,4 (C-2), 156,3 (C-8a), 134,5 (C-4a'), 133,8 (C-7), 132,9 (C-8a'), 129,1 (C-1'), 128,7 (C-8'), 128,7 (C-2'), 128,0 (C-4'), 127,6

(C-5'), 126,9 (C-6'), 126,7 (C-7'), 125,7 (C-5), 125,2 (C-6), 124,0 (C-4a), 122,3 (C-3'), 118,1 (C-8), 107,9 (C-3).

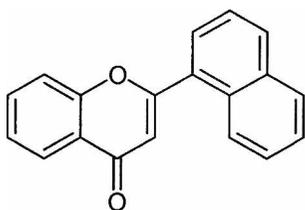
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,46 (1H, s, H-1'), 8,23 (1H, dd, J: 7,9, J: 1,5, H-5), 7,87-8,05 (4H, m, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7,72 (1H, ddd, J: 7,9, J: 6,6, J: 1,6, H-7), 7,63 (1H, d, J: 8,0, H-8), 7,54-7,60 (2H, m, H-6', H-7'), 7,43 (1H, ddd, J: 7,9, J: 6,6, J: 1,6, H-6), 6,94 (1H, s, H-3).

4.2.9.11. 2-(1-Naftil)cromona (2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en hexano. Rendimiento: 91%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se realizó de la forma expresada en A. Rendimiento: 63%.



P.f. obtenido: 142-143 °C (metanol) (lit. p.f.: 138-139 °C (72)).

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 271 (M^+ , 27%), 255 (22%), 152 (100%), 126 (12%), 92 (26%), 63 (11%).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178,2 (C-4), 165,4 (C-2), 156,7 (C-8a), 133,8 (C-7), 133,7 (C-4a'), 131,5 (C-4'), 130,7 (C-8a'), 130,3 (C-1'), 128,7 (C-2'), 127,9 (C-8'), 127,4 (C-5'), 126,6 (C-7'), 125,8 (C-5), 125,3 (C-6'), 125,0 (C-3'), 124,8 (C-6), 124,0 (C-4a), 118,2 (C-8), 113,1 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,34 (1H, dd, J: 7,9, J: 1,5, H-5), 8,15-8,18 (1H, m, H-8'), 8,05 (1H, d, J: 8,3, H-4'), 7,96-7,99 (1H, m, H-5'), 7,79 (1H, dd, J: 7,2, J: 1,2, H-2'), 7,74 (1H, dt, J: 7,8, J: 1,8, H-7), 7,55-7,63 (4H, m, H-8, H-3', H-6', H-7'), 7,49 (1H, dt, J: 7,6, J: 0,9, H-6), 6,72 (1H, s, H-3).

4.2.9.12. 7-Metil- 2-(1-naftil)cromona (7-metil-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

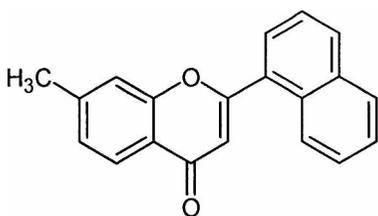
Compuesto nuevo

Material de partida: 1-(2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 88%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo después de la etapa de aislamiento se efectuó de la forma indicada en A. Rendimiento: 76%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. El producto obtenido luego de la etapa de aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 88%.



P.f. obtenido: 162-163 °C (metanol)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 178,1 (C-4), 165,1 (C-2), 156,9 (C-8a), 145,2 (C-7), 133,8 (C-4a'), 131,4 (C-4'), 130,9 (C-8a'), 130,5 (C-1'), 128,7 (C-2'), 127,8 (C-5'), 127,3 (C-8'), 126,8 (C-7'), 126,5 (C-6), 125,6 (C-5), 125,0 (C-6'), 124,9 (C-3'), 121,9 (C-4a), 118,0 (C-8), 113,0 (C-3), 21,8 (CH_3).

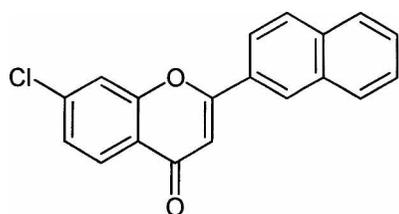
^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,18 (1H, d, J: 8,1, H-5), 8,11-8,15 (1H, m, H-8'), 8,01 (1H, d, J: 8,3, H-4'), 7,92-7,96 (1H, m, H-5'), 7,75 (1H, dd, J: 6,7, J: 0,8, H-2'), 7,54-7,60 (3H, m, H-3', H-6', H-7'), 7,32 (1H, s, H-8), 7,27 (1H, d, J: 9,3, H-6), 6,65 (1H, s, H-3), 2,50 (3H, s, CH_3).

4.2.9.13. 7-Cloro-2-(2-naftil)cromona (7-cloro-2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Compuesto nuevo

Material de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: a continuación de la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en hexano. Rendimiento: 77%.



P.f. obtenido: 219-220 °C (hexano)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 177,4 (C-4), 163,5 (C-2), 156,5 (C-8a), 139,8 (C-7), 134,8 (C-4a'), 133,0 (C-8a'), 129,1 (C-1'), 129,1 (C-8'), 128,7 (C-2'), 128,2 (C-4'), 127,9 (C-5'), 127,2 (C-5), 127,2 (C-6'), 127,0 (C-7'), 126,1 (C-6), 122,7 (C-4a), 122,4 (C-3'), 118,2 (C-8), 108,1 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,45 (1H, s, H-1'), 8,18 (1H, d, J: 8,6, H-5), 7,86-7,98 (4H, m, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7,66 (1H, d, J: 2,0, H-8), 7,55-7,63 (2H, m, H-6', H-7'), 7,39 (1H, dd, J: 8,6, J: 2,0, H-6), 6,93 (1H, s, H-3).

4.2.9.14. 7-Cloro-2-(1-naftil)cromona (7-cloro-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

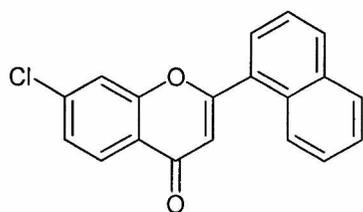
Compuesto nuevo

Material de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en hexano. Rendimiento: 80%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó por espacio de 50 minutos. El producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento fue purificado como en A. Rendimiento: 85%.

Procedimiento E: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas durante 12 minutos. Tras la etapa de aislamiento, se realizó la purificación del producto obtenido procediendo como en A. Rendimiento: 95%.



P.f. obtenido: 198-199 °C (metanol)

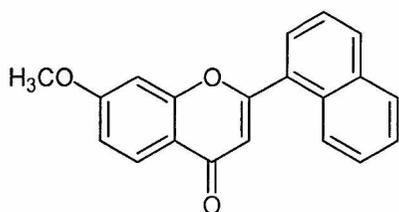
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177,4 (C-4), 165,6 (C-2), 156,8 (C-8a), 139,9 (C-7), 133,7 (C-4a'), 131,7 (C-4'), 130,3 (C-8a'), 130,2 (C-1'), 128,8 (C-2'), 128,0 (C-5'), 127,6 (C-8'), 127,2 (C-7'), 126,7 (C-5), 126,2 (C-6), 125,1 (C-6'), 124,7 (C-3'), 122,5 (C-4a), 118,3 (C-8), 113,3 (C-3).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,26 (1H, d, J: 8,6, H-5), 8,12-8,14 (1H, m, H-8'), 8,06 (1H, d, J: 8,2, H-4'), 7,97-7,99 (1H, m, H-5'), 7,78 (1H, dd, J: 7,2, J: 1,1, H-2'), 7,58-7,63 (4H, m, H-8, H-3', H-6', H-7'), 7,46 (1H, dd, J: 8,5, J: 1,9, H-6), 6,70 (1H, s, H-3).

4.2.9.15. 7-Metoxi-2-(1-naftil)cromona (7-metoxi-2-(1-naftil)-4H-1-benzopirán-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto que se obtuvo fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 81%.



P.f. obtenido: 129-130 °C (metanol) (lit. p.f.: 128-129 °C (71)).

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 302 (M^+ , 55%), 152 (100%), 51 (46%), 39 (30%).

^{13}C RMN (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 176,4 (C-4), 164,6 (C-2), 164,2 (C-7), 158,2 (C-8a), 133,4 (C-4a'), 131,5 (C-4'), 130,2 (C-1'), 130,0 (C-8a'), 128,8 (C-2'), 128,4 (C-5'),

127,8 (C-8'), 126,8 (C-7'), 126,5 (C-5), 125,5 (C-6'), 124,9 (C-3'), 117,3 (C-4a), 115,1 (C-6), 112,5 (C-3), 101,1 (C-8), 56,3 (CH₃O).

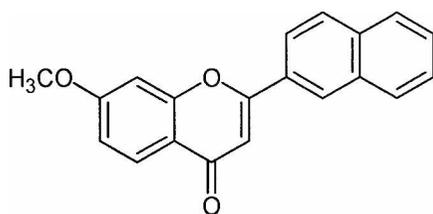
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,17 (1H, d, J: 8,9, H-5), 8,02-8,11 (3H, m, H-4', H-5', H-8'), 7,87 (1H, dd, J: 7,1, J: 1,0, H-2'), 7,63-7,69 (3H, m, H-3', H-6', H-7'), 7,21 (1H, d, J: 2,4, H-8), 7,13 (1H, dd, J: 8,9, J: 2,4, H-6), 6,60 (1H, s, H-3), 3,90 (3H, s, CH₃O).

4.2.9.16. 7-Metoxi-2-(2-naftil)cromona (7-metoxi-2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Material de partida: 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: posteriormente a la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 79%.

Procedimiento B: la purificación del producto obtenido tras la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 70%.



P.f. obtenido: 181-182 °C (metanol) (lit. p.f.: 182-183 °C (71)).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 177,7 (C-4), 164,3 (C-7), 162,9 (C-2), 158,1 (C-8a), 134,5 (C-4a'), 132,9 (C-8a'), 128,8 (C-1'), 128,7 (C-8'), 128,7 (C-2'), 127,7 (C-5'), 127,7 (C-4'), 126,9 (C-6'), 126,9 (C-7'), 126,5 (C-5), 122,3 (C-3'), 117,8 (C-4a), 114,4 (C-6), 107,9 (C-3), 100,4 (C-8), 55,9 (CH₃O).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,39 (1H, s, H-1'), 8,11 (1H, d, J: 8,9, H-5), 7,82-8,00 (4H, m, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7,49-7,60 (2H, m, H-6', H-7'), 6,99 (1H, d, J: 1,5, H-8), 6,94 (1H, dd, J: 8,9, J: 1,7, H-6), 6,85 (1H, s, H-3), 3,91 (3H, s, CH₃O).

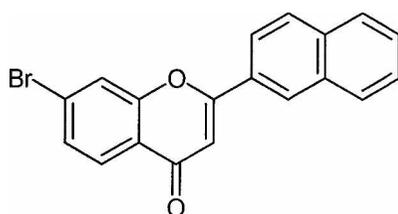
4.2.9.17. 7-Bromo-2-(2-naftil)cromona (7-bromo-2-(2-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Compuesto nuevo

Material de partida: 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: después de la etapa de aislamiento, el producto obtenido fue purificado por cristalización en hexano. Rendimiento: 81%.

Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo tras la etapa de aislamiento se realizó de la forma expresada en A. Rendimiento: 73%.



P.f. obtenido: 234-235 °C (metanol)

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 62,5 MHz): δ 176,3 (C-4), 162,5 (C-2), 155,8 (C-8a), 134,2 (C-4a'), 132,3 (C-8a'), 128,8 (C-8'), 128,8 (C-1'), 128,6 (C-6), 128,6 (C-2'), 128,0 (C-7), 128,0 (C-4'), 127,6 (C-5'), 127,0 (C-6'), 126,9 (C-7'), 126,5 (C-5), 122,5 (C-4a), 122,4 (C-3'), 121,3 (C-8), 107,4 (C-3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 8,80 (1H, s, H-1'), 7,98-8,22 (6H, m, H-5, H-8, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7,62-7,73 (3H, m, H-6, H-6', H-7'), 7,23 (1H, s, H-3).

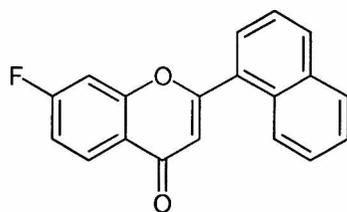
4.2.9.18. 7-Fluoro-2-(1-naftil)cromona (7-fluoro-2-(1-naftil)-4H-1-benzopiran-4-ona)

Compuesto nuevo

Material de partida: 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona.

Procedimiento A: el sólido obtenido fue resuelto mediante cromatografía en columna construida utilizando 40 veces el peso de silicagel y CH_2Cl_2 como solvente. Luego el producto fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 78%.

Procedimiento B: el aislamiento y la purificación del producto obtenido se efectuaron de la forma expresada en A. Rendimiento: 69%.



P.f. obtenido: 165-166 °C (metanol)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 177,1 (C-4), 166,0 (d, J: 256,3, C-7), 165,6 (C-2), 157,8 (d, J: 12,5, C-8a), 133,8 (C-4a'), 131,6 (C-4'), 130,4 (C-8a'), 130,4 (C-1'), 128,8 (C-2'), 128,4 (d, J: 6,3, C-5), 127,9 (C-5'), 127,5 (C-8'), 126,6 (C-7'), 125,0 (C-6'), 124,8 (C-3'), 121,0 (C-4a), 114,1 (d, J: 25,0, C-6), 113,2 (C-3), 104,9 (d, J: 25,0, C-8).

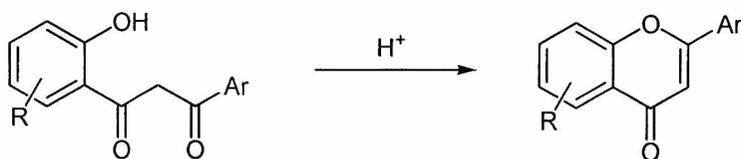
^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): δ 8,29-8,35 (1H, m, H-5), 8,07-8,14 (1H, m, H-8'), 8,03 (1H, d, J: 8,3, H-4'), 7,92-7,99 (1H, m, H-5'), 7,75 (1H, dd, J: 7,1, J: 1,2, H-2'), 7,55-7,61 (3H, m, H-3', H-6', H-7'), 7,16-7,26 (2H, m, H-6, H-8), 6,67 (1H, s, H-3).

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1. Introducción

El objetivo principal de este capítulo fue la preparación de flavonas y 2-arilcromonas, como las 2-furil y 2-naftilcromonas, a través de procedimientos sustentables.

Entre los diferentes métodos de síntesis de esta clase de compuestos heterocíclicos se escogió el de Baker-Venkataraman, que como fue explicado en la sección 4.1.4, una 2-hidroxiacetofenona se aroila para formar el correspondiente éster de aroilo. El mismo se trata con una base (KOH, piridina), produciéndose la migración del grupo acilo (reordenamiento Baker-Venkataraman) y la formación de una 1,3-dicetona. El último paso sintético, objeto de estudio del presente capítulo, consiste en la ciclocondensación de la dicetona para formar la flavona o arilcromona, en presencia de un catalizador ácido.



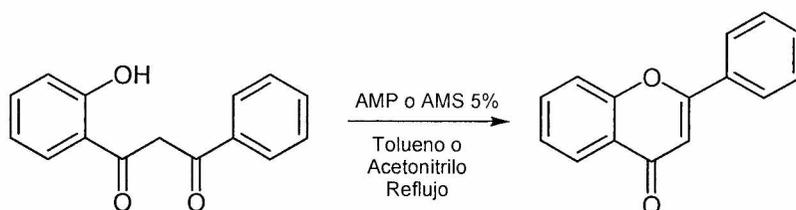
Con el fin de reemplazar los catalizadores ácidos tradicionales mencionados en la sección 4.1.4, se estudió la utilización de heteropoliácidos (HPAs) con estructura Keggin y Wells-Dawson. Estos presentan varias ventajas con respecto a aquellos: elevada actividad catalítica, no generan problemas de corrosión y polución ambiental, fácil manejo, relativo bajo costo y fácil separación de la mezcla de reacción (especialmente cuando se los emplea en medio heterogéneo).

Los heteropolicatalizadores con estructura Keggin utilizados fueron el ácido 12-molibdofosfórico (AMP, H₃PMo₁₂O₄₀.nH₂O) y el ácido 12-molibdosilícico (AMS, H₄SiMo₁₂O₄₀.nH₂O), ambos másicos, con y sin tratamiento térmico. Mientras que los heteropolicatalizadores con estructura Wells-Dawson (WD) empleados fueron H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O másico y soportado sobre sílice Grace Davison.

En la mayoría de los ensayos realizados se logró obtener los productos deseados con alta selectividad, prácticamente libres de productos secundarios y se recuperó casi todo el material de partida no convertido.

4.3.2. Ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona. Efecto de la temperatura de calcinación en el comportamiento catalítico de los heteropolicatalizadores con estructura Keggin utilizados

Se llevó a cabo un conjunto de experiencias de obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona con el fin de estudiar el comportamiento catalítico de los HPAs: AMP y AMS. Estos fueron empleados sin calcinación y calcinados a 100 y 200 °C. Las reacciones se efectuaron en condiciones homogéneas y heterogéneas. En el primer caso se trabajó en acetonitrilo, a reflujo (T: 80 °C), y en el segundo caso, en tolueno (solvente en el cual los HPAs no son solubles), también a reflujo (T: 110 °C). En todos los casos ensayados se utilizó la misma cantidad de catalizador (5% en mmoles con respecto al sustrato de partida).



Se observó que las reacciones realizadas en fase homogénea concluían al cabo de aproximadamente 1 hora, mientras que las efectuadas en fase heterogénea eran más lentas, completándose en tiempos superiores a las 24 horas. Por lo tanto, con el objeto de comparar la actividad catalítica de los diferentes catalizadores, se fijó el tiempo de reacción: 30 minutos para los ensayos realizados en condiciones homogéneas y 20 horas para los efectuados en condiciones heterogéneas.

En las tablas 4.1 y 4.2 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 4.1: Rendimiento (%) en la obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona usando AMP y AMS con diferentes tratamientos térmicos. Fase homogénea.

Entrada	Tratamiento térmico	AMP	AMS
1	Sin tratamiento térmico	69%	65%
2	100 °C	77%	70%
3	200 °C	76%	70%

Solvente: acetonitrilo. Temperatura de reacción: 80 °C. Tiempo de reacción: 30 minutos.

Tabla 4.2: Rendimiento (%) en la obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona usando AMP y AMS con diferentes tratamientos térmicos. Fase heterogénea.

Entrada	Tratamiento térmico	AMP	AMS
1	Sin tratamiento térmico	56%	50%
2	100 °C	62%	59%
3	200 °C	76%	68%

Solvente: tolueno. Temperatura de reacción: 110 °C. Tiempo de reacción: 20 horas.

En ambas tablas puede verse que:

- Los rendimientos obtenidos para los ensayos realizados empleando AMP son mayores que los logrados utilizando AMS, tanto para los HPAs que fueron calcinados como para los que no tuvieron tratamiento térmico alguno. La mayor actividad catalítica podría deberse a que, como ya fue expresado en la sección 3.1.3, el AMP tiene mayor fuerza ácida que el AMS, tanto en fase homogénea como en medio heterogéneo.
- En general los rendimientos correspondientes a los casos en los que se empleó HPA calcinado fueron mayores que los obtenidos en los ensayos con HPA sin tratamiento térmico. Cuando los HPAs son calcinados, el número de moléculas de agua en la estructura secundaria disminuye, aumentando la fuerza ácida y en consecuencia la actividad catalítica (79).

En las reacciones llevadas a cabo en tolueno, para verificar la ausencia de catálisis homogénea en las condiciones de reacción establecidas, se realizó un ensayo de reflujo de tolueno con catalizador y, posteriormente, se intentó realizar la reacción de ciclación en ese solvente, tras separar el catalizador. Luego de 20 horas de calentamiento a reflujo no se observó formación de flavona, recuperándose cuantitativamente la dicetona de partida. Asimismo el catalizador separado, al ser utilizado posteriormente en una reacción de ciclación, no acusó pérdida de actividad catalítica.

4.3.3. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en condiciones homogéneas utilizando heteropolicatalizadores con estructura Keggin

4.3.3.1. Preparación de flavona. Optimización de las condiciones de reacción

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la sección 4.3.2, se seleccionaron el AMP y el AMS, calcinados a 100 °C, como catalizadores ácidos para realizar una serie de experiencias de obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona, en condiciones homogéneas (acetonitrilo como solvente de reacción).

Inicialmente se optimizaron las condiciones de reacción: tiempo, temperatura y cantidad de catalizador empleada. En las tablas 4.3 y 4.4 se presentan los resultados obtenidos.

En ambas tablas, en las entradas 2, 7 y 8 la reacción se llevó a cabo hasta que la dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En las entradas 4, 5 y 6 de ambas tablas la reacción se detuvo antes de concluir, debido a que su avance era muy lento. Cantidades de catalizador mayores al 1% (entradas 7 y 8 de ambas tablas) no mejoraron los resultados (aunque la reacción procedió más rápidamente).

Puede concluirse entonces que las condiciones óptimas de reacción son (entrada 2 de ambas tablas):

- Cantidad de catalizador: 1% mmol.
- Temperatura: 80 °C.
- Tiempo: 3 horas (mayores o menores tiempos dieron rendimientos más bajos, entradas 1 y 3 de ambas tablas).

Tabla 4.3: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones homogéneas, empleando AMP calcinado a 100 °C como catalizador.

Entrada	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1	80	2	68
2	1	80	3	87
3	1	80	4	86
4	1	20	8	18
5	1	50	3	51
6	0,1	80	10	6
7	3	80	2	88
8	5	80	0,8	86

Solvente de reacción: acetonitrilo.

Tabla 4.4: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones homogéneas, empleando AMS calcinado a 100 °C como catalizador.

Entrada	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1	80	2	60
2	1	80	3	85
3	1	80	4	83
4	1	20	8	12
5	1	50	3	42
6	0,1	80	10	8
7	3	80	2	83
8	5	80	1	84

Solvente de reacción: acetonitrilo.

Empleando estas condiciones se estudió la posibilidad de la reutilización de ambos catalizadores. Los resultados se muestran en la tabla 4.5. Como puede verse, en ambos casos no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica al cabo de tres ciclos de reacción. Por espectroscopia IR se observó que ambos catalizadores conservaban la estructura Keggin luego de los tres ciclos catalíticos.

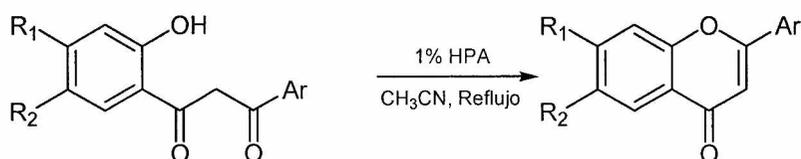
Tabla 4.5: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en condiciones homogéneas.

Ciclo catalítico	Catalizador	Rendimiento (%)
1	AMP calcinado a 100 °C	87
2	AMP calcinado a 100 °C	86
3	AMP calcinado a 100 °C	86
1	AMS calcinado a 100 °C	85
2	AMS calcinado a 100 °C	83
3	AMS calcinado a 100 °C	85

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Solvente de reacción: acetonitrilo. Temperatura de reacción: 80 °C. Tiempo de reacción: 3 h.

4.3.3.2. Preparación de flavonas sustituidas y arilcromonas

Se llevó a cabo la preparación de dieciséis flavonas, 2-furilcromonas y 2-naftilcromonas por ciclación de 1,3-propanodionas, en condiciones homogéneas, utilizando acetonitrilo como solvente de reacción y AMP y AMS calcinados a 100 °C como catalizadores.



donde Ar es fenilo, 2-furilo, 1-naftilo y 2-naftilo; R₁ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl y Br y R₂ es H, Br y Cl. Cinco 2-naftilcromonas fueron sintetizadas por primera vez.

Las condiciones de reacción óptimas determinadas para la preparación de la flavona fueron utilizadas para ejecutar estas preparaciones. Todas las reacciones fueron desarrolladas hasta que la correspondiente dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción (en todos los casos el tiempo fue de 3 horas).

En la tabla 4.6 se presentan los resultados obtenidos. Las 2-naftilcromonas correspondientes a las entradas 10, 11, 12, 15 y 16 son compuestos nuevos. La mayoría de los rendimientos alcanzados fueron muy buenos, más elevados utilizando AMP; esto podría deberse a que, como ya fue expresado, la fuerza ácida del AMP es mayor que la del AMS. Debido a esta diferencia en los rendimientos, algunas flavonas y cromonas fueron preparadas empleando únicamente AMP como catalizador. También puede observarse que los valores correspondientes a las flavonas fueron similares a los de las furilcromonas y naftilcromonas. No se aprecia efecto alguno del sustituyente del anillo bencénico en los resultados conseguidos para cada uno de los heteropolicatalizadores.

4.3.4. Estudio de la conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo, en condiciones heterogéneas, utilizando heteropolicatalizadores con estructura Wells-Dawson

A continuación se realizó un estudio del comportamiento de diferentes tipos de heteropolicatalizadores con estructura WD, tomando como reacción test la ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona, en condiciones heterogéneas, utilizándose tolueno como solvente de reacción. La conversión en función del tiempo se evaluó por espectrofotometría UV-VIS.

En los diferentes ensayos que se llevaron a cabo se emplearon catalizadores mássico y soportados (sílice Grace Davison Grade 59 como soporte) y se evaluaron: influencia de la cantidad de catalizador en la reacción y de HPA sobre el soporte y reutilización del catalizador. Asimismo se examinó el efecto de la temperatura de la reacción y el de la concentración inicial de sustrato en la velocidad de conversión.

Previamente a los ensayos catalíticos se verificó la ausencia de catálisis homogénea. Para ello se efectuó el lavado de uno de los catalizadores soportados (0,4 g/g) con el solvente de reacción (calentamiento a reflujo durante 5 horas de una suspensión

Tabla 4.6: Preparación de flavonas, 2-furilcromonas y 2-naftilcromonas en condiciones homogéneas, empleando AMP y AMS calcinados a 100 °C como catalizadores.

Entrada	Flavona/Cromona	AMP	AMS
		Rendimiento (%)	Rendimiento (%)
1	7-Metoxiflavona	91	-
2	7-Cloroflavona	82	60
3	6-Cloroflavona	80	72
4	7-Bromoflavona	78	71
5	6-Bromoflavona	78	64
6	2-(2-Furil)cromona	86	66
7	7-Cloro-2-(2-furil)cromona	70	-
8	2-(2-Naftil)cromona	88	82
9	2-(1-Naftil)cromona	91	63
10	7-Metil-2-(1-naftil)cromona	88	76
11	7-Cloro-2-(2-naftil)cromona	77	-
12	7-Cloro-2-(1-naftil)cromona	80	-
13	7-Metoxi-2-(1-naftil)cromona	81	-
14	7-Metoxi-2-(2-naftil)cromona	79	70
15	7-Bromo-2-(2-naftil)cromona	81	73
16	7-Fluoro-2-(1-naftil)cromona	78	69

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Solvente de reacción: acetonitrilo. Temperatura de reacción: 80 °C. Tiempo de reacción: 3 horas.

de catalizador en tolueno). Posteriormente se intentó realizar la ciclación en el solvente utilizado (tras separar el catalizador), empleando una concentración inicial de dicetona de 0,167 M. Luego de 24 horas de calentamiento a reflujo no se observó disminución de la cantidad de sustrato de partida. Además se comprobó, mediante un ensayo de ciclación (T: 110 °C), que el catalizador separado no había sufrido pérdida de su actividad catalítica.

4.3.4.1. Efecto de la cantidad de heteropolicatalizador másico

Este efecto se estudió (a una temperatura de reacción de 110 °C, y empleando una concentración inicial de dicetona de 0,167 M) con las siguientes cantidades de ácido de WD: 0,1%, 1%, 2,5% y 5% mmol. En la figura 4.1 puede notarse que la velocidad de la conversión aumenta a medida que se incrementa la cantidad de HPA empleada. Para 0,1% mmol la actividad catalítica es escasa. Un aumento de 2,5% a 5% mmol produce sólo un pequeño incremento en la velocidad de la conversión; posiblemente se deba a que ésta esté comenzando a ser controlada por la velocidad de transferencia de masa. Para el ensayo efectuado con 5% mmol de HPA, una conversión mayor a 90% se alcanza tras 30 horas de reacción.

4.3.4.2. Influencia del contenido de HPA en los catalizadores soportados

En la figura 4.2 se muestran los resultados obtenidos al efectuar la reacción (temperatura: 110 °C y concentración inicial de dicetona: 0,167 M) utilizando heteropolicatalizadores soportados (0,1, 0,2, 0,4 y 0,6 g/g, denominados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente). La cantidad de catalizador empleada fue siempre la misma (125 mg).

Cabe aclarar que en un ensayo adicional empleando solamente soporte como catalizador (temperatura: 110 °C y concentración inicial de dicetona: 0,167 M) se observó una conversión de sólo 20% al cabo de 20 horas atribuible a la adsorción del material de partida, ya que no se detectó producto por CCD.

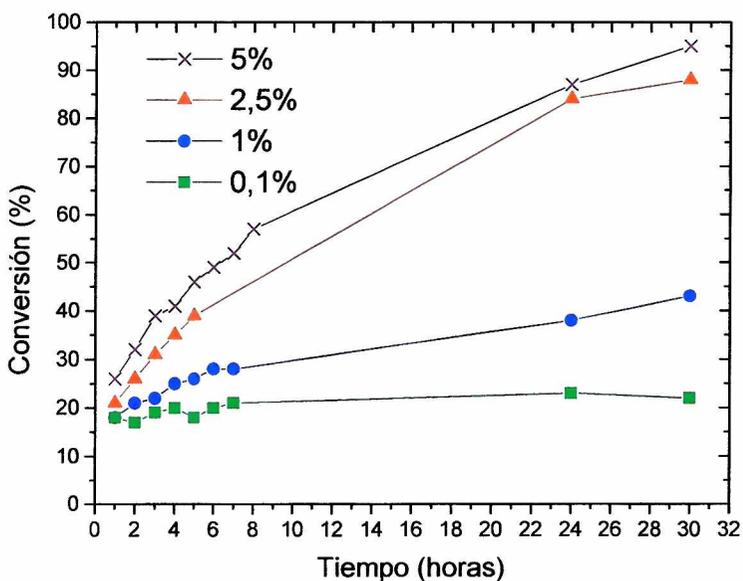


FIGURA 4.2: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo empleando diferentes cantidades de catalizador másico: 0,1, 1, 2,5 y 5% mmol. (T: 110 °C. Concentración inicial de dicetona: 0,167 M).

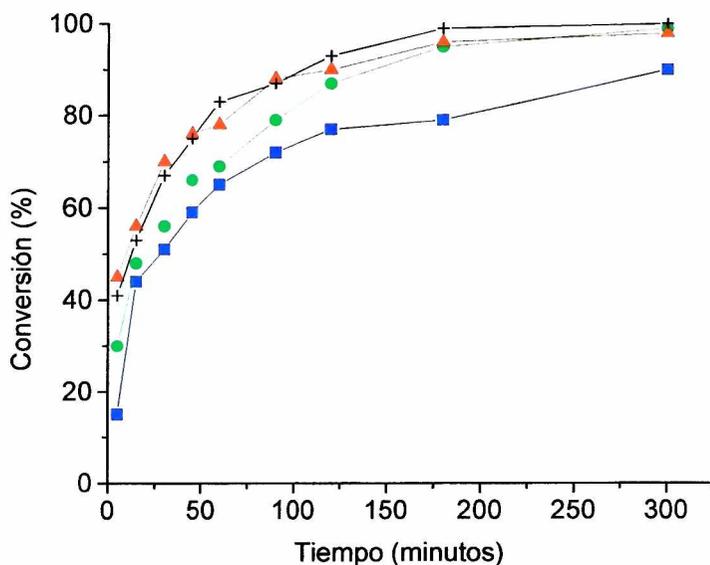


FIGURA 4.3: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo para catalizadores soportados (masa de catalizador: 125 mg) con diferente carga de ácido de Wells-Dawson. ((■) 0.1, (●) 0.2; (▲) 0.4 y (+) 0.6WDSiO₂. T: 110 °C. Concentración inicial de dicetona: 0.167 M).

En la figura 4.3 puede observarse un notable incremento de la velocidad de conversión (alcanzándose conversiones superiores al 80% al cabo de 5 horas de reacción) al utilizar catalizadores soportados en lugar de másicos, debido a que los primeros presentan mayor área específica.

Asimismo, puede notarse que mayor contenido de fase activa en los catalizadores soportados implica un incremento en su actividad catalítica. En efecto, la conversión obtenida sigue la siguiente secuencia: $0.1\text{WDSiO}_2 < 0.2\text{WDSiO}_2 < 0.4\text{WDSiO}_2$. Sin embargo, un aumento de la carga a $0,6\text{ g/g}$ no produce un incremento en la conversión, debido probablemente a que en el catalizador 0.6WDSiO_2 , a pesar del mayor contenido de fase activa, podría tener una dispersión similar a la de la muestra 0.4WDSiO_2 .

Por otro lado se realizaron ensayos (temperatura de reacción: $110\text{ }^\circ\text{C}$ y concentración inicial de dicetona: $0,167\text{ M}$) empleando los catalizadores soportados manteniendo constante la relación cantidad de reactivo inicial a masa de ácido de WD, para lo cual se utilizaron masas variables de catalizador. En la figura 4.4 se observa claramente que la conversión para bajos contenidos de fase activa ($0,1-0,2$) presenta valores similares entre sí, sucediendo lo mismo para altos contenidos ($0,4-0,6$), siendo mayor la conversión para bajas cargas de HPA.

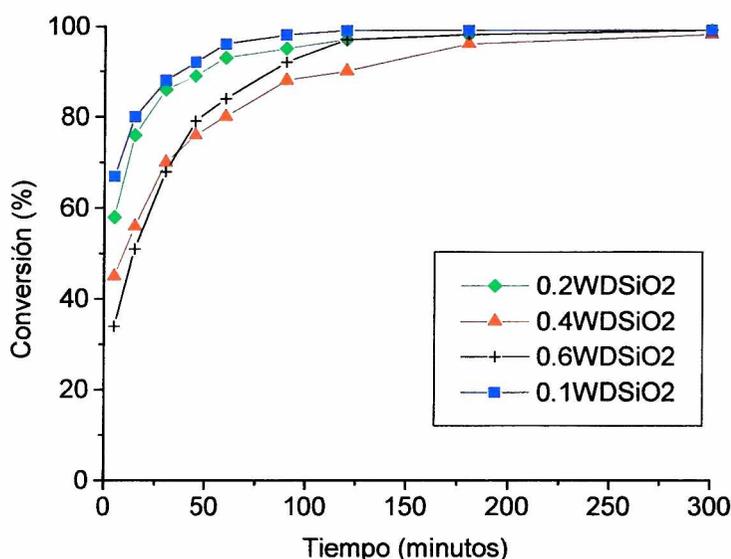


FIGURA 4.4: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona versus tiempo para los distintos catalizadores soportados manteniendo constante la relación cantidad de reactivo inicial a masa de ácido de Wells-Dawson. (T: $110\text{ }^\circ\text{C}$. Concentración inicial de dicetona: $0,167\text{ M}$).

4.3.4.3. Reutilización de los catalizadores

Debido a que el catalizador soportado 0.4WDSiO_2 presentó la mayor conversión por gramo de catalizador (figura 4.3), se seleccionó para estudiar la posibilidad de su reutilización; se procedió a realizar lo mismo con el catalizador másico. Se llevaron a cabo tres ciclos de reacción en cada caso (es decir se usaron tres veces consecutivas), siguiendo el procedimiento general descrito en la sección experimental (sección 4.2.7.2), a una temperatura de reacción de $110\text{ }^\circ\text{C}$, empleándose una concentración inicial de dicetona de $0,167\text{ M}$. Se emplearon 60 mg de ácido de WD y 125 mg del catalizador soportado 0.4WDSiO_2 .

En las figuras 4.5 y 4.6 pueden observarse los resultados obtenidos. Como puede apreciarse, para ambos catalizadores, no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica luego de tres ciclos de reacción. Asimismo el catalizador 0.4WDSiO_2 se caracterizó mediante ^{31}P RMN a fin de determinar si el ácido de WD mantenía su estructura luego de la reutilización del mismo. Como puede observarse en la figura 4.7, se obtuvo un único pico en -12.6 ppm ; este valor del corrimiento químico obtenido indica que la estructura WD se mantiene intacta luego de los tres ciclos catalíticos.

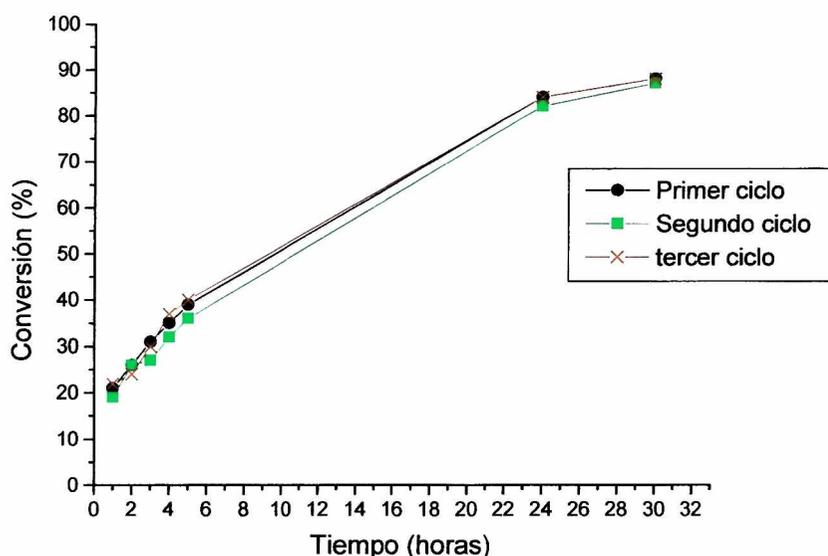


FIGURA 4.5: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Reutilización del catalizador ácido de Wells-Dawson (másico). (T: $110\text{ }^\circ\text{C}$. Concentración inicial de dicetona: $0,167\text{ M}$).

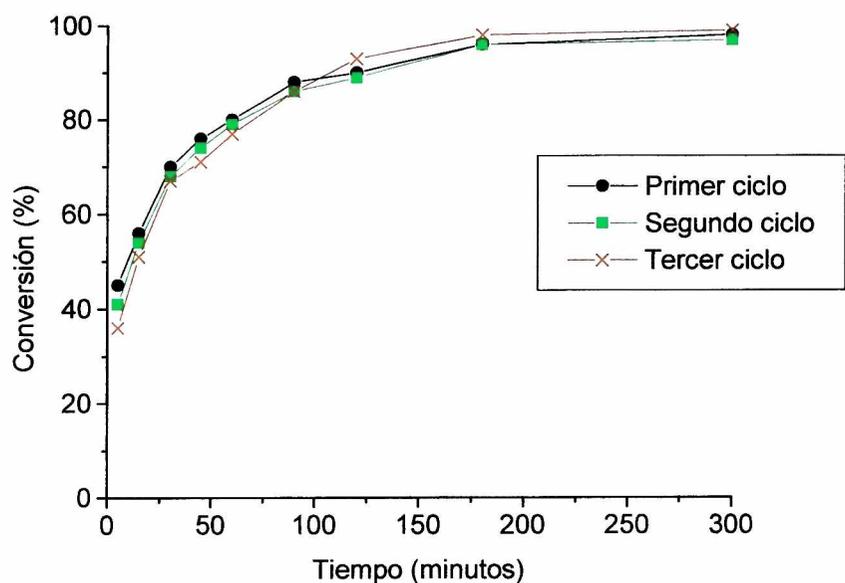


FIGURA 4.6: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Reutilización del catalizador soportado 0.4WDSiO₂. (Masa de catalizador: 125 mg. T: 110 °C. Concentración inicial de dicetona: 0,167 M).

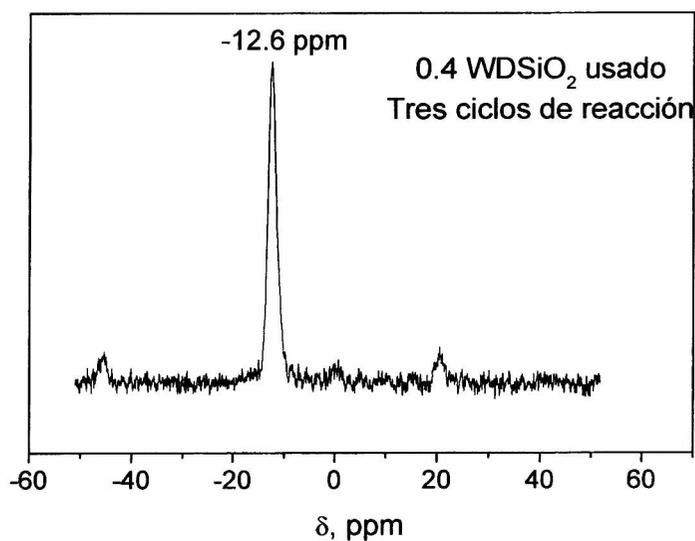


FIGURA 4.7: Corrimiento químico de ³¹P obtenido para el catalizador soportado 0.4WDSiO₂ usado, luego de tres ciclos de reacción.

4.3.4.4. Efecto de la concentración inicial de reactivo

Este efecto fue estudiado variando la concentración inicial de dicetona (Ci): $0,25 \times 10^{-2}$, $1,02 \times 10^{-2}$, $1,33 \times 10^{-2}$, $4,17 \times 10^{-2}$ y $8,33 \times 10^{-2}$ M. Se empleó el catalizador soportado 0.4WDSiO_2 (125 mg) y se trabajó a una temperatura de 110°C . En la figura 4.8 se observa que a medida que aumenta Ci mayor es la velocidad de conversión. Además se encontró que para concentraciones mayores a $4,17 \times 10^{-2}$ M el efecto no es apreciable.

4.3.4.5. Efecto de la temperatura de reacción

Este efecto fue investigado llevando a cabo la reacción a las siguientes temperaturas: 65 , 70 , 80 , 95 y 110°C , utilizándose el catalizador soportado 0.4WDSiO_2 (125 mg) y una concentración inicial de dicetona de $0,167$ M. En la figura 4.9 se presentan los resultados que se obtuvieron. Claramente puede observarse que a mayor temperatura de reacción, mayor es la velocidad de conversión a flavona. Trabajando a una temperatura de tolueno a reflujo (T: 110°C) se alcanzan conversiones mayores a 90% en 3 horas de reacción.

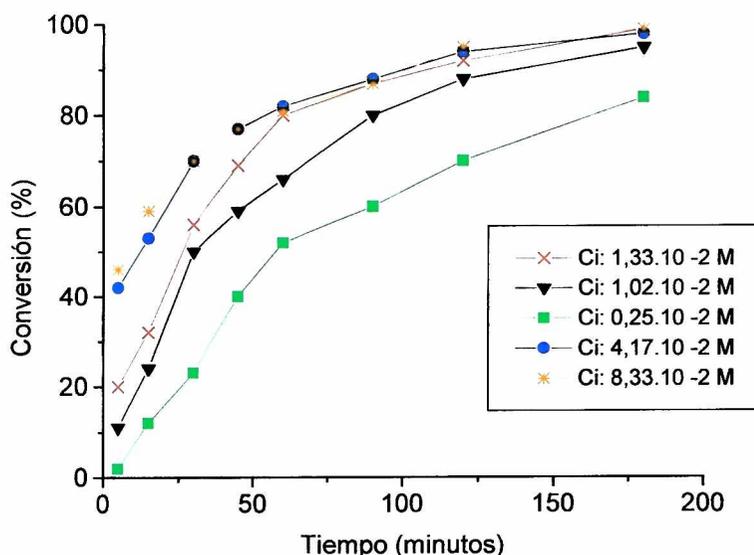


FIGURA 4.8: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo. Efecto de la concentración inicial de reactivo. (Catalizador soportado empleado: 0.4WDSiO_2 (125 mg). T: 110°C).

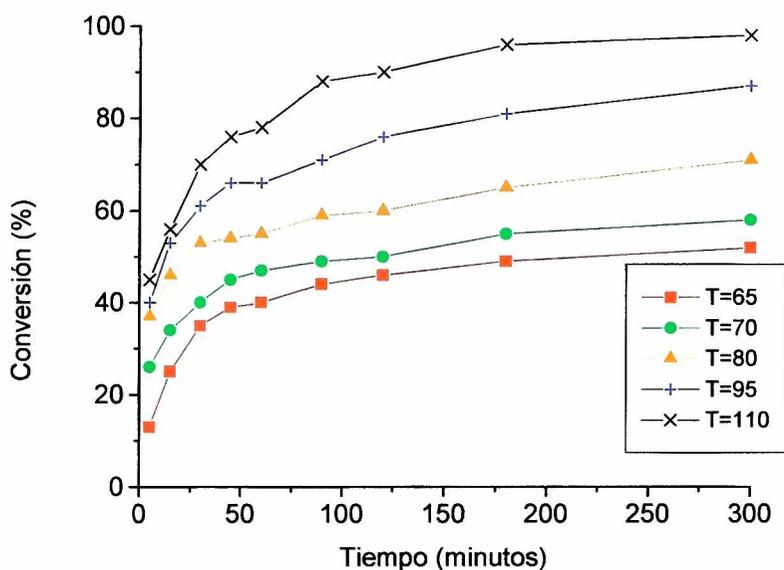


FIGURA 4.9: Conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo, para diferentes temperaturas de reacción. (Catalizador soportado empleado: 0.4WDSiO₂ (125 mg). Concentración inicial de dicetona: 0,167 M).

4.3.5. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en condiciones heterogéneas. Catalizador utilizado: ácido de Wells-Dawson (soportado)

Tras los resultados alcanzados en los ensayos de conversión de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona en función del tiempo empleando ácido de WD soportado como catalizador, se procedió a la preparación de algunas flavonas y arilcromonas.

Todas las reacciones se efectuaron en tolueno a reflujo, utilizando como catalizador ácido de WD soportado 0.4WDSiO₂.

Inicialmente se empleó la reacción de ciclación de la 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona para optimizar las siguientes condiciones de reacción: tiempo y cantidad de catalizador empleada. En la tabla 4.7 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 4.7: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en condiciones heterogéneas, empleando 0.4WDSiO₂ como catalizador.

Entrada	Cantidad de catalizador (% mmol)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1	3,5	77
2	1	4,5	91
3	1	5	90
4	3	3	92
5	5	2,5	90

Temperatura de reacción: 110 °C. Solvente de reacción: tolueno.

En las entradas 2, 4 y 5 la reacción se llevó a cabo hasta que la dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. Cantidades de catalizador mayores al 1% (entradas 4 y 5) prácticamente no mejoraron los resultados (pese a que la reacción procedió con mayor velocidad). Por lo tanto las condiciones óptimas de reacción son (entrada 2):

- Cantidad de catalizador: 1% mmol
- Tiempo de reacción: 4,5 horas (mayores o menores tiempos dieron rendimientos más bajos)

Empleando estas condiciones, a continuación se procedió a la preparación de siete flavonas sustituidas y arilcromonas. Todas las reacciones se desarrollaron hasta que la dicetona correspondiente se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción.

En la tabla 4.8 se exhiben los resultados logrados. Los rendimientos alcanzados fueron muy buenos; los que corresponden a las flavonas similares a los de las arilcromonas. Tal similitud puede ser observada también en los tiempos de reacción obtenidos. No se aprecia efecto alguno del sustituyente del anillo bencénico en los resultados logrados.

Si comparamos los rendimientos obtenidos para la flavona (tabla 4.7 entrada 2) y las flavonas sustituidas y arilcromonas de las entradas 1, 2, 5, 6 y 7 (tabla 4.8) con aquellos logrados empleando el heteropolicatalizador con estructura tipo Keggin, AMP calcinado a 100 °C (tabla 4.6), puede notarse lo siguiente. Son prácticamente iguales en

algunos casos (2-(2-furil)cromona, 2-(2-naftil)cromona y 7-metil-2-(1-naftil)cromona) y levemente superiores en otros (flavona, 6-cloroflavona y 7-cloroflavona). En la sección 3.1.3 se expresó que la fuerza ácida del ácido de WD es menor que la de los HPAs tipo Keggin, por lo que se hubiera esperado rendimientos menores al ser utilizado el primero como catalizador ácido. El porqué se obtuvieron resultados mayores a los esperados podría ser explicado de la siguiente forma. Para reacciones en donde intervienen moléculas polares (como es en este caso), además de la fuerza ácida, la actividad catalítica de los HPAs puede ser incrementada por la velocidad de absorción del sustrato en el interior de los mismos, con la formación de la llamada “fase pseudolíquida” (80) (ver sección 3.1.5.3). Esta se ve favorecida para el caso del ácido de WD, con la configuración elipsoidal del heteropolianión, que hace que su estructura secundaria sea amorfa y flexible. En cambio, en el caso de los HPAs tipo Keggin, a causa de la configuración esférica del heteropolianión, la estructura secundaria es cristalina y como consecuencia forma pseudolíquidos menos activos (81,82).

Tabla 4.8: Preparación de flavonas y arilcromonas en condiciones heterogéneas, empleando 0.4WDSiO₂ como catalizador.

Entrada	Flavona/Cromona	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	7-Cloroflavona	4,5	85
2	6-Cloroflavona	4,5	86
3	7-Metilflavona	5	87
4	6-Metilflavona	5	86
5	2-(2-Furil)cromona	4,5	87
6	2-(2-Naftil)cromona	5	87
7	7-Metil-2-(1-naftil)cromona	5	88

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 110 °C. Solvente de reacción: tolueno.

4.3.6. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en ausencia de solvente. Catalizador utilizado: ácido de Wells-Dawson (másico)

4.3.6.1. Preparación de flavona. Optimización de las condiciones de reacción

Se llevó a cabo una serie de experiencias de obtención de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona, en ausencia de solvente. Como catalizador se utilizó ácido de WD, másico. Inicialmente se optimizaron las condiciones de reacción: tiempo, temperatura y cantidad de catalizador empleada. En la tabla 4.9 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 4.9: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de flavona en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.

Entrada	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	1	100	90	86
2	1	110	30	87
3	1	130	25	84
4	1	110	20	61
5	1	110	60	87
6	3	110	25	86
7	5	110	20	87

Excepto en las entradas 4 y 5, la reacción se dio por finalizada cuando la dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. Comparando con las experiencias realizadas en tolueno en la sección 4.3.5, se observa una notable disminución de los tiempos de reacción como consecuencia de la ausencia de dilución inducida por el solvente (como fue expresado en la sección 2.6). Cantidades de catalizador mayores al 1% mmol no mejoraron los rendimientos (entradas 6 y 7), aunque la reacción transcurrió más rápidamente.

Se puede concluir entonces que las condiciones óptimas de reacción son (entrada 2):

- Cantidad de catalizador: 1% mmol
- Temperatura: 110 °C
- Tiempo: 30 minutos (menores o mayores tiempos no mejoraron los rendimientos, entradas 4 y 5).

En base a estas condiciones, posteriormente se examinó la posibilidad de la reutilización del catalizador. Los resultados son presentados en la tabla 4.10. Como puede verse, no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica luego de tres ciclos de reacción. Por espectroscopia IR se observó que el mismo conservaba su estructura WD al cabo de los tres ciclos catalíticos.

Tabla 4.10: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en ausencia de solvente.

Ciclo catalítico	Rendimiento (%)
1	87
2	88
3	88

Catalizador empleado: ácido de WD (másico) (1% mmol). Temperatura de reacción: 110 °C. Tiempo de reacción: 30 minutos.

4.3.6.2. Preparación de algunas flavonas sustituidas y arilcromonas

Empleando las condiciones óptimas de reacción determinadas en la sección 4.3.6.1, se procedió a preparar seis flavonas sustituidas y arilcromonas. Todas las reacciones fueron desarrolladas hasta que la correspondiente dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción.

En la tabla 4.11 se muestran los resultados obtenidos. Los rendimientos logrados fueron muy buenos, similares a los obtenidos en la sección 4.3.5. Sin embargo, tal como sucedió en la preparación de flavona empleando este método, los tiempos de reacción se

redujeron sustancialmente; los que corresponden a las cromonas son levemente superiores a los de las flavonas.

Tabla 4.11: Preparación de flavonas y arilcromonas en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.

Entrada	Flavona/Cromona	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	7-Cloroflavona	30	86
2	6-Cloroflavona	40	87
3	7-Metilflavona	30	86
4	6-Metilflavona	30	86
5	2-(2-Naftil)cromona	40	88
6	7-Cloro-2-(1-naftil)cromona	50	85

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 110 °C

4.3.7. Preparación de flavona, flavonas sustituidas y arilcromonas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores utilizados: ácido de WD (másico y soportado)

4.3.7.1. Preparación de flavona

En vista de los resultados alcanzados en la sección 4.3.6 se procedió a repetir el conjunto de experiencias de obtención de flavonas y cromonas en ausencia de solvente, reemplazando el calentamiento convencional por irradiación con microondas.

Primeramente se llevó a cabo la preparación de flavona por ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona empleando 1% mmol de ácido de WD, másico, como catalizador. Se irradió con una potencia de 840 w durante 10 minutos hasta que no hubo más cambios en la mezcla de reacción. Se obtuvo un rendimiento de 56%, más bajo que el obtenido mediante calentamiento convencional, utilizando las condiciones óptimas de reacción (87%).

Debido a que se supuso que el menor rendimiento podría deberse a la descomposición del HPA (a causa de la alta temperatura generada por la radiación), se decidió repetir el ensayo empleando como catalizador ácido de WD soportado 0.1WDSiO_2 . En este caso el tiempo de reacción se redujo a 5 minutos y el rendimiento se incrementó a 88%.

A continuación se estudió la posibilidad de la reutilización de este catalizador. Los resultados se visualizan en la tabla 4.12.

Tabla 4.12: Reutilización del catalizador en la preparación de flavona en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas).

Ciclo catalítico	Rendimiento (%)
1	88
2	86
3	87

Catalizador empleado: 0.1WDSiO_2 (1% mmol). Potencia empleada: 840 w. Tiempo de reacción: 5 minutos.

Como puede observarse, prácticamente no existe pérdida de actividad catalítica al reutilizar el catalizador soportado.

Si comparamos los resultados logrados empleando este método con los obtenidos en la sección 4.3.6.1, vemos que los rendimientos son prácticamente iguales, pero se nota una marcada disminución de los tiempos de reacción.

A fin de observar si el reemplazo del catalizador másico por el soportado 0.1WDSiO_2 tenía incidencia sobre el tiempo de reacción y el rendimiento, se ensayó una experiencia en ausencia de solvente, empleando calentamiento convencional y 1% mmol de dicho catalizador soportado, a una temperatura de $110\text{ }^\circ\text{C}$. El tiempo de reacción que se obtuvo fue de 30 minutos y el rendimiento de 86%, similares a los obtenidos trabajando con el catalizador másico.

Puede afirmarse entonces que el empleo del catalizador soportado en lugar del másico no varía el rendimiento y el tiempo de reacción, para una reacción en ausencia de solvente con calentamiento convencional. Y además, que el menor tiempo de reac-

ción observado (5 minutos) se debió exclusivamente al calentamiento por irradiación con microondas. Como fue expresado en la sección 2.7, las interacciones onda-materia conducen a efectos térmicos y específicos (no puramente térmicos) que ocasionan un calentamiento homogéneo de la mezcla sustrato-catalizador y un acortamiento del tiempo de reacción.

4.3.7.2. Preparación de algunas flavonas sustituidas y arilcromonas

Tras las experiencias de obtención de la flavona y con el objeto de comparar resultados, se procedió a la preparación de las seis flavonas sustituidas y arilcromonas preparadas en la sección 4.3.6.2, en ausencia de solvente, empleando calentamiento por irradiación con microondas. Se utilizó 1% mmol de 0.1WDSiO_2 como catalizador y se irradió con una potencia de 840 w. Las reacciones fueron desarrolladas hasta que la correspondiente dicetona se consumió o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En la tabla 4.13 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 4.13: Preparación de flavonas y arilcromonas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas), empleando 0.1WDSiO_2 como catalizador.

Entrada	Flavona/Cromona	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	7-Cloroflavona	5	93
2	6-Cloroflavona	8	96
3	7-Metilflavona	5	88
4	6-Metilflavona	5	89
5	2-(2-Naftil)cromona	8	92
6	7-Cloro-2-(1-naftil)cromona	12	95

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Potencia empleada: 840 w.

Al igual que en el caso de la preparación de la flavona, puede apreciarse una reducción importante en los tiempos de reacción con respecto a los resultados conseguidos en los ensayos en ausencia de solvente aplicando calentamiento convencional (tabla

4.11). En general, los tiempos correspondientes a las flavonas son menores que los que corresponden a las cromonas.

Además se observa un aumento en los rendimientos; en algunos casos con valores superiores al 90%. Esto podría ser explicado en base al mecanismo de la reacción de ciclación de la 1,3-dicetona a flavona o cromona, a través de un estado de transición más polar que el reactivo de partida (26). De esta manera tendrían lugar efectos específicos de las microondas (ver sección 2.7) que serían responsables del incremento en los rendimientos.

4.3.8. Comparación de los métodos estudiados de preparación de flavonas y arilcromonas empleando heteropolicatalizadores con otros métodos citados en la sección 4.1.4

Los métodos estudiados en este capítulo de preparación de flavonas y arilcromonas empleando heteropolicatalizadores con estructura Keggin y WD presentan varias ventajas con respecto a aquellos procedimientos de ciclación citados en la sección 4.1.4, en donde se utilizan ácido acético glacial, sulfúrico concentrado y p-toluensulfónico como catalizadores y/o solventes de reacción. Los HPAs se emplearon en pequeña cantidad (1% mmol) y, en todos los casos, pudieron ser recuperados al término de la reacción y reutilizados sin necesidad de tratamiento alguno, minimizando la cantidad de residuos. Los rendimientos alcanzados fueron muy buenos y los tiempos de reacción se redujeron notablemente cuando los ensayos se llevaron a cabo en ausencia de solvente, especialmente cuando se empleó calentamiento por irradiación con microondas.

Las resinas de intercambio catiónicas como la Amberlyst 15 también pueden ser recuperadas del medio de reacción y reutilizadas como los HPAs, pero a diferencia de estos, son inestables por encima de los 120 °C y, a pesar de poder obtenerse buenos rendimientos, los tiempos de reacción son más largos.

Mediante el empleo de catalizadores como el cloruro de cobre (II) y la arcilla montmorillonita K10 y calentamiento por irradiación con microondas se obtienen muy buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos (similar a lo sucedido empleando ácido de WD como catalizador). Sin embargo no existe información acerca de la posibilidad de la reutilización de tales catalizadores.

Con el empleo del líquido iónico $[\text{EtNH}_3]^+\text{NO}_3^-$ se obtienen rendimientos similares a los logrados mediante el uso de HPAs. Como éstos, puede reutilizarse sin pérdida de actividad catalítica. Pero para ello previamente debe ser purificado por destilación.

4.3.9. Conclusiones

Los HPAs con estructura Keggin y WD mostraron actividad catalítica para la reacción de ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-aril-1,3-propanodiona a flavona y/o arilcromona.

Se prepararon un total de diecinueve compuestos; cinco 2-naftilcromonas fueron preparadas por primera vez: 7-metil- 2-(1-naftil)cromona, 7-cloro-2-(1-naftil)cromona, 7-cloro-2-(2-naftil)cromona, 7-bromo-2-(2-naftil)cromona, 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona.

En general se obtuvieron muy buenos rendimientos, sin formación de productos secundarios, recuperándose el material de partida no convertido. Para cada uno de los heteropolicalizadores empleados, los valores correspondientes a las flavonas fueron similares a los de las furilcromonas y naftilcromonas, no apreciándose efecto alguno del sustituyente del anillo bencénico en los resultados conseguidos.

Los HPAs tipo Keggin AMP y AMS, calcinados, mostraron mayor actividad catalítica que los mismos sin tratamiento térmico, tanto en condiciones homogéneas como heterogéneas.

Se alcanzaron mayores rendimientos empleando AMP como catalizador que con AMS (ambos calcinados a 100 °C), en condiciones homogéneas.

El ácido de WD soportado mostró mayor actividad catalítica que el mismo sin soportar. Asimismo, en el caso de los diferentes catalizadores soportados, un aumento del contenido de fase activa implicó una mayor actividad catalítica, siguiendo la siguiente secuencia: $0.1\text{WDSiO}_2 < 0.2\text{WDSiO}_2 < 0.4\text{WDSiO}_2$. Sin embargo, un aumento de la carga a 0,6 g/g no produjo un incremento en la conversión.

Utilizando ácido de WD soportado como catalizador se consiguieron rendimientos levemente superiores a los obtenidos con AMP calcinado a 100 °C en condiciones homogéneas.

Cuando los ensayos se practicaron en ausencia de solvente (utilizando ácido de WD como catalizador) los tiempos de reacción se redujeron sustancialmente, especialmente cuando el calentamiento se efectuó por irradiación con microondas. En este último caso los rendimientos logrados fueron superiores a los obtenidos empleando calentamiento convencional.

Todos los heteropolicatalizadores empleados en la preparación de flavonas y arilcromonas poseen la ventaja de que pueden ser separados de la mezcla de reacción y reutilizados (sin necesidad de tratamiento previo alguno, a diferencia de otros catalizadores ácidos reciclables), no observándose pérdida de actividad catalítica.

El uso de estos heteropolicatalizadores evita la producción de grandes volúmenes de efluentes ácidos, lo que representa una alternativa limpia para la industria química.

4.4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barton, D.; Ollis, W. *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Vol. 4, Pergamon, Oxford, 1979, 659-692.
2. Thakar, K.; Gill, C. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 668-670.
3. Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Izzo, A.; Capasso, F. *Life Sciences* **1999**, *65*, 337-353.
4. Martens, S.; Mithöfer, A. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2399-2407.
5. Harborne, J.; Williams, C. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481-504.
6. Morimoto, M.; Tanimoto, K.; Nakano, S.; Ozaki, T.; Nakano, A.; Komai, K. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 389-393.
7. Picman, A.; Schneider, E.; Picman, J. *Biochemical Systematics and Ecology* **1995**, *23*, 683-693.
8. Ohmura, W.; Doi, S.; Aoyama, M.; Ohara, S. *J. Wood Sci.* **2000**, *46*, 149-153.
9. Havsteen, B. *Pharmacology and Therapeutics* **2002**, *96*, 67-202.
10. Nijveldt, R.; Van Nood, E.; Van Hoorn, D.; Boelens, P.; Van Norren, K.; Van Leeuwen, P. *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 418-425.
11. Chu, H.; Wu, H.; Lee, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2647-2655.
12. Hogale, M.; Pawar, B.; Nikam, B. *J. Indian Chem. Soc.* **1987**, *64*, 486-487.
13. Alam, S. *J. Chem. Sci.* **2004**, *116*, 325-331.
14. Göker, H.; Boykin, D.; Yildiz, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1707-1714.
15. Thakar, K.; Goswami, D.; Pachpor, D. *J. Indian Chem. Soc.* **1973**, *50*, 420-423.
16. Vibhute, Y. *J. Indian Chem. Soc.* **1976**, *53*, 736-738.
17. Subbanwad, G.; Vibhute, Y. *J. Indian Chem. Soc.* **1992**, *69*, 337-338.
18. Lin, Y.; Zhou, Y.; Flavin, M.; Zhou, L.; Nie, W.; Chen, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2795-2802.
19. Kosmider, B.; Osiecka, R. *Drug Development Research* **2004**, *63*, 200-211.
20. Cos, P.; Ying, L.; Calomme, M.; Berghe, D. *Journal of Natural Products* **1998**, *61*, 71-76.
21. Ares, J.; Outt, P.; Randall, J.; Murray, P.; Parkinson, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4937-4943.
22. Medina, J.; Viola, H.; Wolfman, C.; Marder, M.; Wasowski, C.; Calvo, D.; Paladini, A. *Neurochemical Research* **1997**, *22*, 419-425.

23. Marder, M.; Zinczuk, J.; Colombo, M.; Wasowski, C.; Viola, H.; Wolfman, C.; Medina, J.; Rúveda, E.; Paladini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2003-2008.
24. Wu, J.; Wang, X.; Yi, Y.; Lee, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1813-1815.
25. Yano, S.; Tachibana, H.; Yamada, K. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1812-1817.
26. Seijas, J.; Vázquez-Tato, M.; Carballido-Reboredo, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2855-2858.
27. Jíos, J. *Naftilcromonas, Sulfonilbis (naftilcromonas) y Compuestos Relacionados*, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, 1996.
28. Banerji, A.; Goomer, N. *Synthesis* **1980**, 874-875.
29. Hans, N.; Grover, S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1021-1023.
30. Ahmed, N.; Ali, H.; Van Lier, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 253-256.
31. Subbanwad, G.; Vibhute, Y. *J. Indian Chem. Soc.* **1991**, *68*, 570-571.
32. LeFloc'h, Y.; LeFeuvre, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2751-2752.
33. McGarry, L.; Detty, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4349-4356.
34. Refat, H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1429-1436.
35. Miao, H.; Yang Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765-1768.
36. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097-6100.
37. Joo, Y.; Kim, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4287-4293.
38. Pal, M.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563-9570.
39. Fitzmaurice, R.; Etheridge, Z.; Jumel, E.; Woolfson, D.; Caddick, S. *Chem. Commun.* **2006**, 4814-4816.
40. Bois, F.; Beney, C.; Mariotte A.; Boumendjel, A. *Synlett* **1999**, 1480-1482.
41. Ganguly, A.; Kaur, S.; Mahata, P.; Biswas, D.; Pramanik, B.; Chan, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4119-4122.
42. Jain, P.; Makrandi, J.; Grover, S. *Synthesis* **1982**, 221-222.
43. Saxena, S.; Makrandi, J.; Grover, S. *Synthesis* **1985**, 697.
44. Lee, J.; Son, H.; Park, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1945-1947.
45. Nagarathnam, D.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4884-4887.

46. Ares, J.; Outt, P.; Kakodkar, S.; Buss, R.; Geiger, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7903-7905.
47. Wheeler, T. *Organic Syntheses*, **1952**, *32*, 72-76.
48. Mumtazuddin, S. *J. Indian Chem. Soc.* **2006**, *83*, 835-837.
49. Makrandi, J.; Kumari, V. *Chem. Ind.* **1988**, 630.
50. Hoshino, Y.; Takeno, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1919-1920.
51. Kucukislamoglu, M.; Nebioglu, M.; Zengin, M.; Arslan, M.; Yayli, N. *J. Chem. Research* **2005**, 556-557.
52. Kabalka, G.; Mereddy, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6315-6317.
53. Varma, R.; Saini, R.; Kumar, D. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 348-349.
54. Sarda, S.; Pathan, M.; Paik, V.; Pachmase, P.; Jadhav, W.; Pawar, R. *Arkivoc* **2006**, *16*, 43-48.
55. Vázquez, P.; Pizzio, L.; Romanelli, G.; Autino, J.; Cáceres, C.; Blanco, M.; *Appl. Catal. A: General* **2002**, *235*, 233-240.
56. Furniss, B.; Hannaford, A.; Rodgers, V.; Smith, P.; Tatchell, A. *Vogel's Text-book of Practical Organic Chemistry*; Longman: New York, 1978.
57. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, VI, 198.
58. Catálogo Aldrich, 2003-2004.
59. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, VI, 379, II 352.
60. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, VI, 200.
61. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, VI, 187.
62. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. R. Weast (Editor), CRC Press, Inc., Boca Raton, FL. 78^o Ed., 1997-1998, Section 3.
63. Blatt, A. *Org. React.* **1942**, *1*, 342-369.
64. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, VIII, 112.
65. Chen, F.; Chang, C. *J. Chem. Soc.* **1958**, 146-150.
66. Aktiebolag Hassle, Apotekare Paul Nordstroms Fabriker. Neth. Appl. 6413996 (Cl. C 07d), Jun. 3, 1965; Swed. Appl. Dic. 2, 1963; 34 pág.; *Chem. Abstracts* **63**, 18044 (1965).
67. Schmid, H.; Banholzer, K. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1706-1716; *Chem. Abstracts* **49**, 11636 (1955).
68. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, IX, I 82.
69. Bryan, J.; Goldberg, A.; Wragg, A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 258, 1279-1281.

70. Ollis, W.; Weight, D. *J. Chem. Soc.* **1952**, 732, 3826-3830.
71. Jíos, J.; Autino, J.; Pomilio, A. *An. Asoc. Quím. Argent.* **1995**, 83, 183-189.
72. Virkar, V.; Shah, R. *J. Univ. Bombay* **1942**, 11, 140-143; *Chem. Abstracts* **37**, 2374 (1943).
73. Jíos, J.; Duddeck, H. *Z. Naturforsch* **2000**, 55b, 189-192.
74. Jíos, J.; Duddeck, H. *Z. Naturforsch* **2000**, 55b, 193-202.
75. Ruhemann, S. *Ber.* **1921**, 54b, 912-924; *Chem. Abstracts* **15**, 3108 (1921).
76. Chang, C.; Cheng, F. *J. Chem. Soc.* **1961**, 664, 3414-3417.
77. Robertson, A.; Waters, R.; Jones, E. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1681-1688.
78. Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, XVII, I 206, II 400.
79. Pizzio, L.; Vázquez, P.; Cáceres, C.; Blanco, M. *XVII Simp. Iberoam. Catálisis* **2000**.
80. Timofeeva, M. *Appl. Catal. A: General* **2003**, 256, 19-35.
81. Mizuno, N.; Misono, M.; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199-217.
82. Misono, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1141-1152.

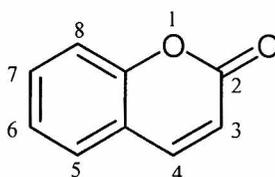
CAPITULO 5

Cumarinas

5.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

5.1.1. ¿Qué son las cumarinas?

El nombre de esta familia de compuestos se deriva de *Coumarouna odorata Aubé* (*Dipterix odorata*), de la cual fue aislado, por primera vez hace unos 200 años, el miembro más simple de esta clase: la cumarina. Su estructura y numeración es la siguiente:



La cumarina es un metabolito secundario que se encuentra naturalmente en diversas clases de vegetales (como el trébol de olor y las habas tongas) y en aceites esenciales. Posee un aroma agradable asociado con la dulce fragancia del heno recién cortado. Ha sido usada en cosméticos y en alimentos como sustancia saborizante, particularmente en chocolate, pero el paulatino ajuste de los controles en el uso de aditivos para alimentos, ha llevado a que deje de usarse por razones de toxicidad (1,2).

El núcleo cumarina corresponde a benzo- α -pirona (2H-1-benzopiran-2-ona) cuya nomenclatura sistemática fue establecida por la IUPAC. El nombre genérico de cumarina ha sido aplicado a todos los compuestos que tienen la unidad benzo- α -pirona, en lugar de emplearse la nomenclatura sistemática. Sus nombres se derivan de este nombre trivial o del nombre de sus derivados naturales (derivados de especies vegetales) considerados importantes. A los nombres triviales se les agrega sufijos o prefijos conforme el tipo de sustituyente y su posición en el núcleo cumarina (3).

Más de 1000 cumarinas han sido aisladas de cientos de especies vegetales o sintetizadas en el laboratorio (1). En las plantas usualmente se hallan como metabolitos secundarios presentes en semillas, raíces y hojas, en muchos casos combinadas con azúcares formando glicósidos (2,4).

Teniendo en cuenta su estructura las cumarinas han sido categorizadas de la siguiente manera (1,3):

- Cumarinas simples: poseen un solo núcleo o unidad cumarina, con diversos sustituyentes en el anillo benceno o en el anillo pirona.
- Furanocumarinas: un anillo furano se encuentra unido al núcleo cumarina.
- Piranocumarinas: los miembros de este grupo son análogos a las furanocumarinas, pero contienen un anillo pirano en lugar del furano.
- Biscumarinas: formadas por dos núcleos cumarinas.
- Triscumarinas: formadas por tres núcleos cumarinas.

5.1.2. Propiedades y aplicaciones

Las cumarinas ocupan un lugar especial dentro del estudio de los productos naturales y la síntesis orgánica debido a sus múltiples e importantes usos y propiedades fotofísicas, fotoquímicas y biológicas. Han sido usadas como componentes activos en la formulación de agroquímicos y aditivos en la manufactura de productos farmacéuticos, alimentos y cosméticos (5). Tal es el caso de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, que se utiliza como ingrediente aromatizante del insecticida Hymecromone (6).

Asimismo las cumarinas han sido empleadas como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos. Sen y col. han sintetizado el sesquiterpeno marino helianano empleando la condensación de Bargellini, luego de convertir la 4,7-dimetilcumarina en un diácido funcionalizado (7). Otras 4-metilcumarinas han sido utilizadas como material de partida para la síntesis de flavanos (8) y cromonas tetracíclicas (9).

5.1.2.1. Propiedades fotofísicas y fotoquímicas. Aplicaciones

Las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de las cumarinas han sido intensamente estudiadas.

Son interesantes fluoróforos; su fluorescencia cambia drásticamente con los sustituyentes y sus posiciones en donde están introducidos. Grupos donantes de electrones en las posiciones 4, 6 y 7 o grupos aceptores en la posición 3 incrementan la fluorescencia.

metil-7-sustituidas y la 7-(3-piperidinopropoxi)-8-benzoil-4-metilcumarina muestran una marcada actividad fungicida (1,18,22).

Utilizando como material de partida la 5,7-dihidroxi-4-propilcumarina, Flavin y col. sintetizaron la cumarina calanolide A, importante inhibidora del virus HIV (23).

Existen diversos informes sobre el uso de las cumarinas en la prevención y el tratamiento de diversos carcinomas. Se las ha empleado en el tratamiento de cáncer de mama, próstata, riñón, melanoma, así como agente protector contra carcinógenos (17,24). Las 7,8-dihidroxi-4-metilcumarina, 7-hidroxi-4-metilcumarina y 5,7-dihidroxi-4-metilcumarina han sido utilizadas como materiales de partida para la obtención de cumarinas más complejas con el fin de estudiar su actividad anticancerígena (25). Algunas acetoxi-4-metilcumarinas tienen la habilidad de inhibir los cambios genotóxicos debidos a la aflatoxina B₁ (un potente hepatocarcinógeno) (26,27). Sulfamatos de cumarinas obtenidos a partir de 4-metilcumarinas han sido ensayados como inhibidores de la estrona sulfatasa (relacionada con el cáncer de mama) (1,28). La 7-hidroxi-4-metilcumarina, la 6,7-dihidroxi-4-metilcumarina y la 5,7-dihidroxi-4-metilcumarina tienen capacidad para inhibir la formación de hialuronano (polisacárido de alto peso molecular presente en muchos tejidos), cuyo incremento está relacionado con el cáncer de páncreas (29).

La 7-hidroxi-4-metilcumarina ha sido empleada como material de partida para la síntesis de cumarinas funcionalizadas más complejas que inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa (involucrada en la enfermedad de Alzheimer) (30). La 7,8-diacetoxi-4-metilcumarina tiene capacidad para inhibir la actividad de la enzima citocromo P450 (31,32).

Las 4-metilcumarinas conteniendo grupos dihidroxi, diacetoxi y hidroxiamino en el anillo bencenoide tienen muy buenas propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales libres (33-36).

Se han sintetizado 3-cinamoilcumarinas sustituidas en la posición 4 con el propósito de estudiar su actividad antialérgica (18). Gleye y col. evaluaron el empleo de ciertas cumarinas como agentes acaricidas (37).

En un estudio QSAR para la optimización del diseño de cumarinas como potentes agentes antiinflamatorios no esteroideos, se encontró que sustituyentes en las posiciones 4 y 7 contribuían a la alta actividad antiinflamatoria (1).

Tripathi y col. investigaron sobre el uso de 4-metilcumarinas para el tratamiento de la filariasis (38).

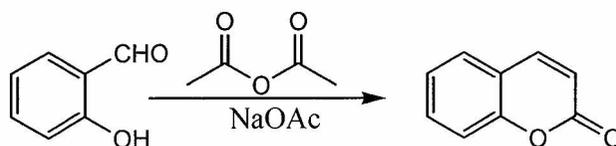
4-Fenoxicumarinas y sus tioderivados han sido preparados para su empleo como herbicidas para el control de malezas monocotiledóneas en cereales (18).

5.1.3. Métodos de síntesis de cumarinas

Las interesantes propiedades y usos de las cumarinas las han hecho muy atractivas para la síntesis orgánica. La historia de la obtención de estos compuestos comenzó a mediados del siglo XIX, con el descubrimiento por Perkin de la famosa síntesis de cumarina, reacción que aún en estos días lleva su nombre. Desde entonces, hasta la fecha, muchas estrategias sintéticas por obtener cumarinas han sido desarrolladas (1).

5.1.3.1. Reacción de Perkin

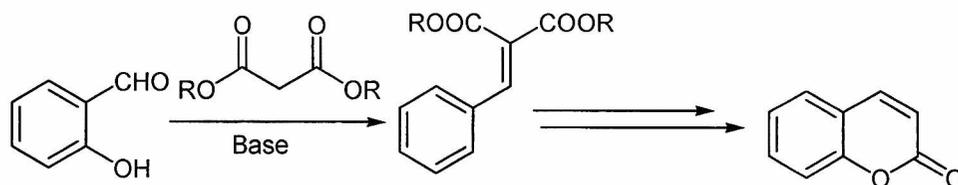
Consiste en la formación de una cumarina por condensación aldólica de un o-hidroxibenzaldehído y un anhídrido de ácido, en presencia de una sal alcalina del ácido (1,2):



Este método de obtención ha sido mejorado por el uso de fluoruro de sodio anhidro como catalizador o dibenzo-18-corona-6 (39).

5.1.3.2. Reacción de Knoevenagel

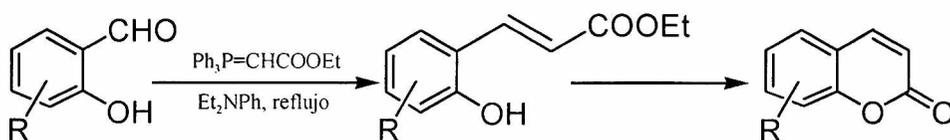
Consiste en la condensación de salicilaldehidos con ésteres malónicos, en presencia de una base (amoníaco o aminas). Cuando se usa el ácido malónico y piridina (con o sin trazas de piperidina), la reacción se la denomina modificación Doebner (1):



Se han propuesto modificaciones a este método. Bogdal reemplazó el éster malónico por derivados del acetato de etilo y realizó la reacción en ausencia de solvente (4). Ramani y col. y Angelescu y col. utilizaron hidrotalcitas calcinadas en lugar de las bases convencionales (40,41). Sartori y col. emplearon arcillas montmorillonita como catalizadores y agua como solvente (10). Song y col. sintetizaron ácidos cumarín-3-carboxílicos a partir de o-hidroxibenzaldehidos y ácido de Meldrum, en presencia de acetato de piperidinio (en etanol) (42).

5.1.3.3. Reacción de Wittig

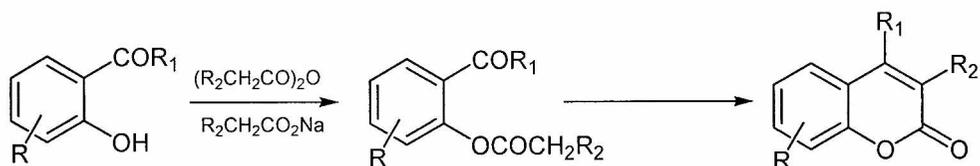
Salicilaldehidos reaccionan con carboximetilentrifenilfosforano (fosforano, reactivo de Wittig) en dietilanilina, a reflujo, para dar cumarinas (1,43).



Desai y col. han obtenido cumarinas a partir de salicilaldehidos y cloruro de cloroacetilo en presencia de piridina, seguido por la adición de trifenilfosfina (reacción de Wittig intramolecular) (44).

5.1.3.4. Reacción de Kostanecki-Robinson

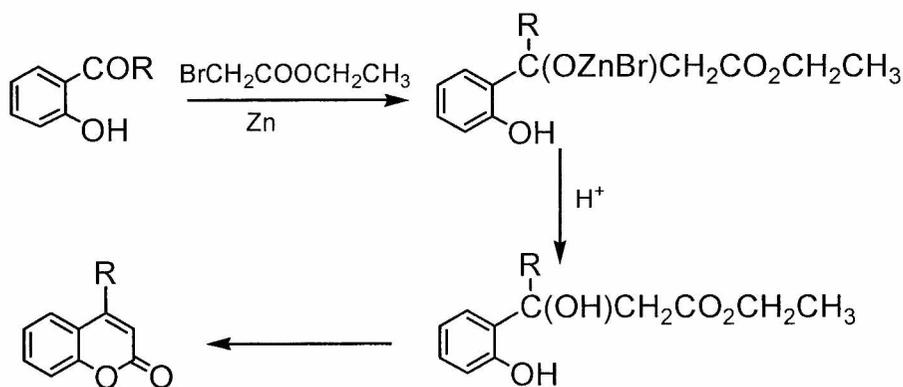
Consiste en la formación de cumarinas sustituidas en las posiciones 3 y 4 a partir de la acilación de o-hidroxiarilcetonas con anhídridos de ácido alifáticos (en presencia de la sal sódica del ácido), seguido por ciclación (1).



Este método tiene la desventaja de que una ciclación alternativa del intermedio es formar una cromona. Usualmente, mediante una adecuada elección del reactivo, es posible asegurar que la cumarina deseada sea el producto mayoritario. Además, el problema de separar la cumarina de la cromona es fácil por la solubilidad de la primera en álcali (2).

5.1.3.5. Reacción de Reformatsky

Se denomina así a la condensación de aldehídos o cetonas con derivados orgánicos de α -halo ésteres para producir β -hidroxiésteres. En condiciones de reacción apropiadas, puede ocurrir la lactonización con la formación de cumarinas (1).



5.1.3.6. *Reacción de Pechmann*

Puesto que este es el método que fue utilizado para la obtención de las 4-metilcumarinas, será tratado en detalle en la sección 5.1.4.

5.1.3.7. *Otros métodos de síntesis*

La reacción entre haluros de arilo y alquinos funcionalizados (catalizada por Pd), a temperatura ambiente, seguida por una rápida reacción intramolecular, produce cumarinas (45).

Otro método sintético, usando un complejo de Pd como catalizador, consiste en la ciclación intramolecular de 3-butenato de o-iodofenilo, para obtener 4-alquilmumarinas (46).

Yavari y col. sintetizaron 4-carboximetilmumarinas por medio de una reacción de sustitución electrofílica aromática entre fenoles sustituidos y una sal de viniltrifenilfosfonio (47).

Benzocumarinas han sido preparadas por medio de una ciclación, catalizada por Ni, de alquenos tricíclicos con propiolatos de alquilo (48).

3-Tiocumarinas fueron obtenidas a partir de la condensación de salicilaldehído con rodamina en medio básico (1).

Trost y col. desarrollaron una nueva síntesis de economía de átomos de cumarinas, basada en la reacción de fenoles con alquinoatos, en presencia de catalizadores de Pd en ácido fórmico (49). Oyamada y col. llevaron a cabo este procedimiento empleando catalizadores de Pt (50).

Li y col. obtuvieron cumarinas por cicloisomerización electrofílica, catalizada por Pd, de propiolatos de bromoarilo (51).

Compuestos de telurio fueron utilizados por Dittmer y col. en la síntesis de cumarinas. Los ésteres formados a partir de fenoles sustituidos y ácidos α -halocarboxílicos ciclan mediante el empleo de telururo de sodio o litio (52).

Van y col. sintetizaron cumarinas por metátesis de anillo, utilizando catalizador de Grubbs de segunda generación. Se realizó la orto alilación de fenoles, seguida de un

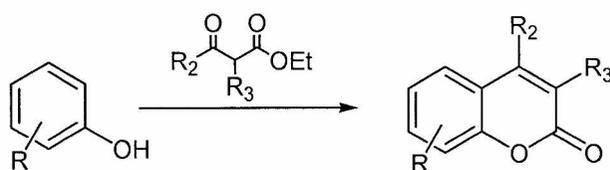
reordenamiento Claisen, isomerización inducida por base, acilación y, finalmente, metátesis de anillo (53).

Rong y col. llevaron a cabo la preparación de derivados de cumarinas por medio de una reacción de un solo paso (“one pot”) de aldehidos aromáticos con 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona y 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona), en ausencia de solvente (54).

También existen otros métodos de obtención de cumarinas, en los que se emplea cumarinas simples como material de partida. A partir de la sulfonación de la 7-hidroxi-4-metilcumarina se han obtenido sulfamatos de cumarina (1). Las 5,7-dihidroxi-4-metilcumarinas y 4,7-dimetil-5-hidroxicumarinas fueron empleadas por Naik y col. en la obtención de formilcumarinas (mediante el uso de N-metilformalinida) (55). Ilyas y col. obtuvieron biscumarinas a partir de 4-metil-7-metoxicumarinas por oxidación con $Mn(AcO)_3/HClO_4$ (56).

5.1.4. Reacción de Pechmann

En su forma más general, consiste en la condensación de fenoles sustituidos con β -cetoésteres, en presencia de catalizadores ácidos. De esta manera, se obtienen cumarinas con sustituyentes en el anillo bencénico, en el anillo pirona o en ambos.



Cuando se utilizan ésteres acetoacéticos y sus derivados, a menudo se la denomina reacción de Pechmann-Duisberg (1).

La facilidad de la reacción es dependiente de los sustituyentes en el fenol, en el tipo de β -cetoéster y del catalizador ácido usado.

5.1.4.1. Reactividad de los fenoles

El fenol reacciona con acetoacetato de etilo en presencia de ácido sulfúrico como catalizador, con un rendimiento de tan sólo 3% (57).

En el caso de los fenoles monosustituídos, se encuentra que la reactividad depende de la naturaleza y la posición del sustituyente en el fenol. Aquellos que tienen grupos donores de electrones en la posición meta (como por ejemplo hidroxilo y alcoxi) reaccionan más rápidamente; el β -cetoéster desplaza un H activado que se encuentra ubicado en posición orto con respecto al OH y en para con respecto al otro grupo. En cambio, grupos similares en posición orto o para confieren a los fenoles la misma reactividad que presenta el fenol (12,57,58).

La presencia de un sustituyente aceptor de electrones en el resorcinol lo hace menos reactivo. La desactivación es mínima si se encuentra en la posición 2 y máxima si se halla en la 4. Por ejemplo, 2-acetilresorcinol forma cumarinas (con ácido sulfúrico como catalizador) mientras que 4-acetilresorcinol (resacetofenona) no lo hace. Esta diferencia de reactividad podría ser debida en parte a quelación y en parte a un impedimento estérico (12).

Las ideas de quelación e impedimento estérico a menudo son útiles con resorcinoles sustituidos para predecir o justificar la orientación de la cumarina, donde dos o más configuraciones son posibles. Grupos alquílicos en la posición 5 cambian el curso de la reacción, y en lugar de dar 7-hidroxycumarina se obtienen 5-hidroxi isómeros. De esta forma, el orcinol y otros 5-alkilresorcinoles reaccionan con acetoacetato de etilo para dar 5-hidroxiderivados (12,57).

5.1.4.2. Reactividad de los β -cetoésteres

El acetoacetato de etilo probablemente reacciona en su forma enólica con los fenoles. Los β -cetoésteres con sustituyentes que incrementan la enolización o estabilizan la forma enólica deberían por lo tanto ser más reactivos que el acetoacetato de etilo, y aquellos con sustituyentes que tienden a decrecer la enolización o conducen a una forma enólica menos estable deberían ser menos reactivos (57).

Los sustituyentes pueden estar unidos al carbono α o al γ , y de esa manera se obtienen cumarinas con diferentes sustituyentes en el anillo pirona. En los α -alquil y α -arilacetoacetatos de etilo la reactividad varía con la naturaleza del sustituyente en α . Con grupos metilos, etilos, propilos, butilos, alilos, fenilos y bencilos como α -sustituyentes, la reacción con fenoles reactivos es satisfactoria, pero con fenoles menos reactivos, los rendimientos son más bajos (tanto más cuanto más grande es el tamaño del grupo α presente) (12,57).

β -Cetoésteres con grupos distintos que el metilo en la posición γ , como por ejemplo γ -etilacetoacetato y γ -fenilacetoacetato, reaccionan con fenoles reactivos para dar 4-etil y 4-bencilcumarina, respectivamente; pero no reaccionan con fenoles menos reactivos.

Esteres β -cetónicos cíclicos y con anillos heterocíclicos también reaccionan con fenoles para dar cumarinas (57).

5.1.4.3. *Catalizadores ácidos*

El rol del catalizador ácido (llamado también agente de condensación) en la reacción de Pechmann es muy importante. La reacción entre un fenol y un β -cetoéster que no es posible en presencia de un catalizador, puede ser posible en presencia de otro. También los rendimientos con diferentes catalizadores pueden variar marcadamente. En ocasiones, un catalizador efectuará la formación de un tipo de producto y otro, un producto enteramente diferente.

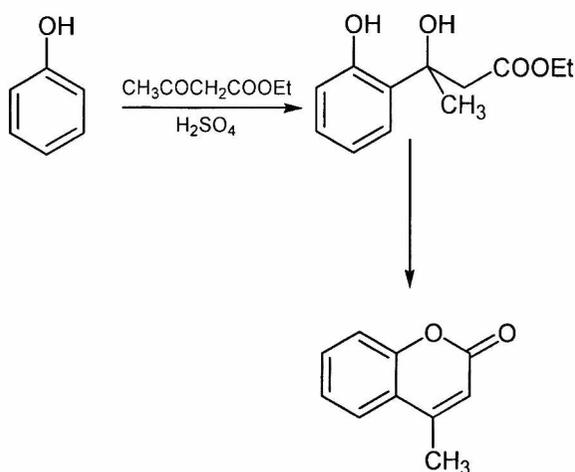
Han sido utilizados como catalizadores: ácido sulfúrico concentrado, ácido sulfúrico (73%), pentóxido de fósforo, oxiclورو de fósforo, cloruro de hidrógeno, cloruro de zinc, cloruro de aluminio, cloruro férrico, tetracloruro de estaño, ácido polifosfórico, ácido trifluoroacético. En general, a todos ellos se los ha empleado en cantidades elevadas con respecto a los reactivos.

Setenta y tres por ciento de ácido sulfúrico es preferible al ácido concentrado cuando la sulfonación puede tener lugar preferencialmente. El cloruro de zinc es muy buen catalizador para la reacción con aminofenoles. Cloruro de hidrógeno, ácido fosfórico y oxiclورو de fósforo dan mejores rendimientos que el ácido sulfúrico con resorcinol y alquilresorcinol. Fenoles que son reactivos y dan buenos rendimientos de cu-

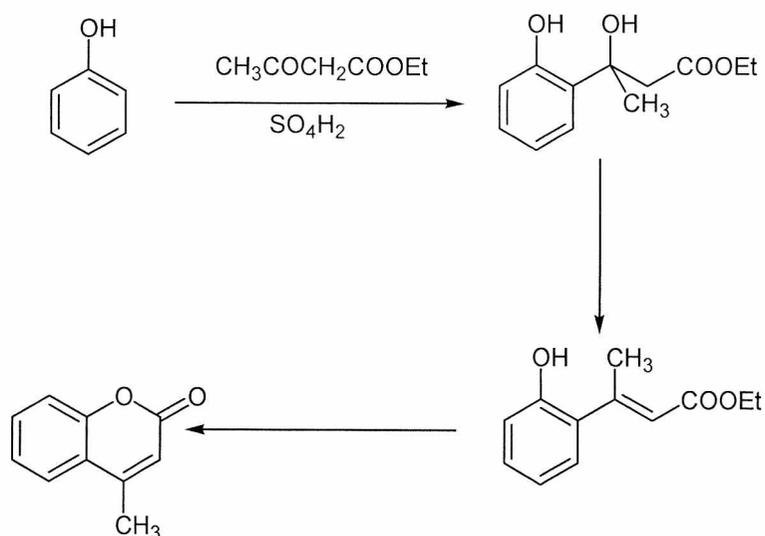
marinas con ácido sulfúrico, también dan cumarinas con pentóxido de fósforo. Los fenoles que reaccionan con dificultad o no lo hacen en absoluto para formar cumarinas empleando ácido sulfúrico, dan cromonas con pentóxido de fósforo (reacción de Simonis). El cloruro de aluminio promueve la reacción con compuestos como el o-cresol y la resacetofenona que fallan con otros catalizadores; la actividad mejorada probablemente se deba a la mayor quelación producida por el cloruro de aluminio (12,57-60).

5.1.4.4. Mecanismo de reacción

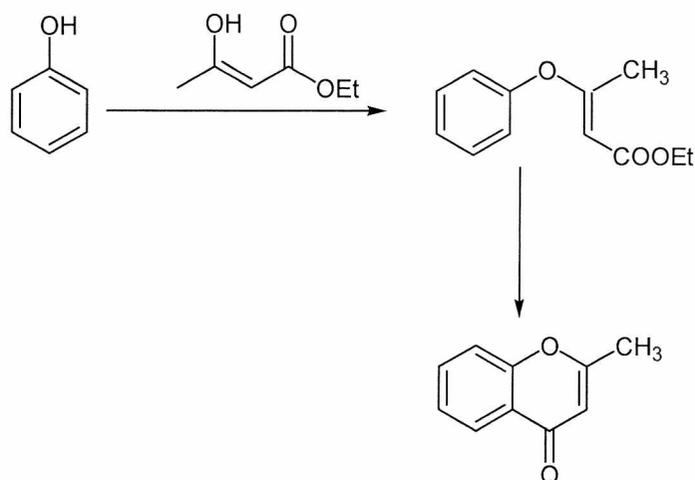
Para explicar la formación de cumarinas, Pechmann y Duisberg sugirieron el siguiente mecanismo de reacción, en donde se forma un hidroxiéster intermediario, que a continuación cicla con eliminación de una molécula de agua y una de etanol.



A partir de evidencias experimentales, Robertson y col. concluyeron que se forma un derivado del ácido cinámico como intermediario. El mecanismo anterior queda modificado de la siguiente manera (57):

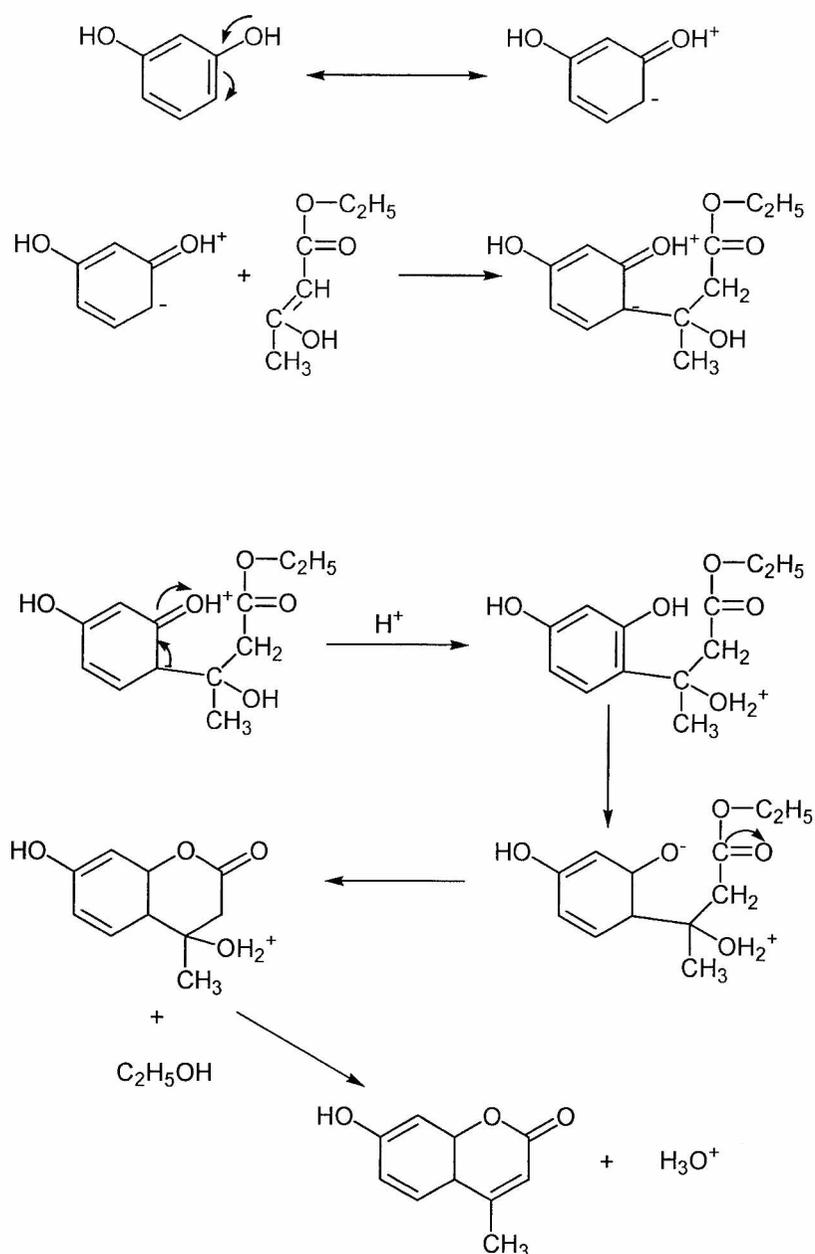


También ellos propusieron un mecanismo para los casos en los que se forma una cromona. La primera etapa comprende la formación de un fenoxiéter intermediario por reacción del fenol y la forma enólica del éster. Luego, el fenoxi intermediario cicla para formar una cromona.



Como apoyo a este mecanismo, ellos citaron la síntesis de cromonas a partir de ácido fenoxifumárico y ácido β -fenoxicinámico, por Ruhemann y col. (57,61).

Por su parte, John e Israelstam sostuvieron que sólo es necesaria una pequeña cantidad de catalizador ácido para que se produzca la reacción. Sugirieron entonces el siguiente mecanismo, para la formación de 7-hidroxi-4-metilcumarina (62):



Este mecanismo también ha sido propuesto por Palaniappan y col. (63) y por Selvakumar y col. (64). Como resultado de un efecto de resonancia, el resorcinol tiene un centro de alta densidad electrónica en la posición orto al grupo hidroxilo. Es aquí entonces en donde ocurre la sustitución electrofílica, uniéndose la forma enólica del β -cetoéster al resorcinol. Según John e Israelstam los protones producidos por el catalizador ácido provocarían deshidratación y producirían un enlace olefínico, al mismo tiempo que una molécula de etanol se eliminaría con el cierre del anillo (62).

La reacción procede pues, a través de una hidroxialquilación y transesterificación intramolecular, seguido por una deshidratación.

5.1.4.5. Mejoras realizadas en la reacción de Pechmann

Como ya fue mencionado en la sección 5.1.4.3, los catalizadores ácidos citados han sido empleados en grandes cantidades; como además no son recuperables, su uso incrementa la contaminación del medio ambiente, a causa de la disposición de los residuos. Por ejemplo, en un conocido texto de Química Orgánica Experimental, se establece el uso de 1,1 l de ácido sulfúrico concentrado para preparar 1 mol de 7-hidroxi-4-metilcumarina (65). Por otro lado, en muchos casos, los tiempos de reacción son muy largos (hasta varios días), se debe calentar la mezcla de reacción por encima de 150 °C, se obtienen bajos rendimientos, se forman productos secundarios indeseables y se presentan problemas de corrosión (57,66).

Por todos estos motivos se han hecho intentos por desarrollar rutas sintéticas alternativas, reemplazando los catalizadores ácidos tradicionales por otros más favorables al cuidado del medio ambiente.

Grieg-Gass, Barris e Israelstam han sostenido que grandes cantidades de catalizador ácido son innecesarias, puesto que pueden obtenerse iguales rendimientos utilizando cantidades relativamente pequeñas de ácido (62).

Se ha investigado el uso de resinas de intercambio catiónicas como Duolite C-20, Zeokarb 225, Amberlite IR-120 y Amberlyst. Son fácilmente separables, se pueden recuperar y volver a usar; pero tienen la desventaja de que son inestables por encima de los 120 °C, y en algunos casos, los tiempos de reacción son largos y los rendimientos son bajos (62,67-69). De la Hoz y col., estudiando el empleo de resinas de intercambio catiónicas, realizaron la preparación de cumarinas en horno a microondas, acortando así los tiempos de reacción. Pero además, modificaron el método sintético, reemplazando el β -cetoéster por ácido propinoico (es decir, emplearon un ácido carboxílico α,β -insaturado). Este es uno de los pocos caminos para preparar cumarinas que no tienen un sustituyente 4-alquilo, compuestos que son imposibles de obtener por una reacción de Pechmann normal (70).

Otros catalizadores ácidos sólidos estudiados fueron: Nafion-H (resina perfluorada de ácido sulfónico) (71), Nafion soportado sobre sílice (66), zeolitas (69,72), arcillas montmorillonita (73), arcillas montmorillonita soportadas sobre grafito (74), tungsteno soportado sobre óxido de zirconio (75), óxido de zirconio y cerio sulfatado (76), ácido perclórico soportado sobre sílice (77), ácido bencilsulfónico soportado sobre óxido de zirconio mesoporoso (64) y sulfato de polianilina (63). La mayoría tienen la ventaja de poder reutilizarse sin pérdida de actividad catalítica, pero la desventaja, en algunos casos, de bajos rendimientos y/o tiempos de reacción prolongados. Para solucionar esto último, Frére y col. realizaron la preparación en horno a microondas (74).

Las reacciones también han sido llevadas a cabo en líquidos iónicos (78-82). Estos son sales de cationes orgánicos y aniones inorgánicos en estado líquido a temperatura ambiente. Cumplen la doble función de solvente y catalizador ácido de Lewis, evitándose de esta forma el uso de solventes tóxicos. En general los rendimientos son muy buenos; las temperaturas a las que se ejecutan las reacciones son más bajas y los tiempos más cortos comparados con aquellas realizadas con los catalizadores ácidos sólidos mencionados en el párrafo anterior. Pero los líquidos iónicos suelen ser sensibles a la humedad y en general no son reutilizables (Potdar y col. han estudiado el uso de un líquido iónico neutro que puede ser reutilizado, pero para ello debe ser sometido a un tratamiento previo (82)). Además generalmente se requiere el uso de ácido clorhídrico para detener la reacción, haciendo que este proceso sea costoso y riesgoso para el medio ambiente.

Ciertas sales han sido empleadas como catalizadores ácidos: cloruro de indio (III) (83), nitrato de samario (III) hexahidratado (84), cloruro de zirconio (IV) (85,86), sulfato ácido de potasio (87), cloruro de titanio (IV) (88), nitrato de bismuto (III) pentahidratado (89), cloruro de bismuto (III) (90,91), cloruro de vanadio (III) (92), cloruro de cobre (II) dipiridina (93) y cloruro de zirconio (94). Las reacciones han sido ejecutadas en la mayoría de los casos en ausencia de solvente, a temperaturas relativamente bajas, obteniéndose en general tiempos de reacción cortos y muy buenos rendimientos. Pero estos catalizadores no son reutilizables. Patil y col. han empleado ultrasonidos para aumentar la velocidad de la reacción realizada en presencia de cloruro de bismuto (III) (91).

El ácido sulfámico ha sido utilizado como catalizador por Singh y col. (95), realizándose la reacción en ausencia de solvente, con buenos rendimientos. Pero también en este caso el catalizador tiene la desventaja de que no es reutilizable.

5.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.2.1. Introducción

Los reactivos empleados en la preparación de los productos fueron de origen comercial; cuando fue necesario se los purificó (por cristalización u otra técnica que se indicará oportunamente).

Los solventes usados también fueron comerciales, purificados por destilación sólo en los casos indicados.

Los agentes desecantes usados (sulfato de sodio y sulfato de magnesio) fueron previamente activados por calentamiento a presión reducida.

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona con control de temperatura y agitación magnética. Además se realizaron experiencias en horno a microondas doméstico (marca Global Home, potencia máxima: 1200 w).

El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), utilizando cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck. El revelado de los cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV de longitud de onda de 254 nm.

En la mayoría de los casos fue necesario el uso de estándares de los productos obtenidos. Los mismos fueron preparados por un método general de preparación de 4-metilcumarinas descrito en la referencia 65 e identificados por comparación de sus puntos de fusión con respecto a los valores publicados.

Las reacciones se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción (excepto en los casos indicados).

La evaporación del solvente en las etapas de aislamiento de los productos de reacción fue realizada en evaporador rotatorio a presión reducida. El secado de los mismos, crudos o purificados, se efectuó en tambor desecador a vacío o pistola de secado Abderhalden.

La purificación de los productos sólidos se realizó por cristalización en pequeña escala mediante el empleo de tubos de Craig. Su control de pureza se efectuó por CCD.

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un aparato Buchi-Tottoli y no fueron corregidos.

Los espectros de absorción infrarrojos (IR) correspondientes a los productos obtenidos fueron realizados en un espectrofotómetro FTIR Bruker IFS 66, a 25 °C.

Los espectros de masas fueron efectuados en un espectrómetro Micromass LCT.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-RMN) se obtuvieron a 200, 250 y 400 MHz a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200, Bruker AC-250 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C-RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50, 62.5 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 5 a 120 mg) fue disuelta en 0.3-0.4 ml del solvente deuterado elegido (dimetilsulfóxido). Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están en Hz.

5.2.2. Reactivos inorgánicos

- Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.
- Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.
- Hidróxido de sodio: Merck, calidad analítica.

5.2.3. Solventes

- Hexano: purificado realizando reflujos sucesivos con H₂SO₄ concentrado y posterior reposo sobre NaOH. Se destiló, p.e. 69,0-69,5 °C.
- Tolueno: secado sobre CaCl₂ anhidro y destilado (p.e. 109-110 °C).
- Diclorometano: Anedra, sin purificar.
- Metanol: Anedra, sin purificar.
- Acetona: Merck, calidad analítica, sin purificar.
- Benceno: Aldrich, sin purificar.

5.2.4. Materiales de partida

- Fenol: Aldrich, puro.
- Resorcinol (1,3-dihidroxibenceno): Codex, Rhone Poulenc, puro. Purificado por sublimación a presión reducida (p: 10 torr); p.f. obtenido: 109-112 °C (p.f. literatura: 109-111 °C (96)).
- Hidroquinona (1,4-dihidroxibenceno): Aldrich, puro.
- Catecol (1,2-dihidroxibenceno): Aldrich, puro.
- Floroglucinol (1,3,5-trihidroxibenceno): M & B. Se le eliminó el agua por pasaje del reactivo por una columna con silicagel; p.f. obtenido: 214-216 °C (lit: p.f. 216-219 °C (anhidro) (96)).
- m-Metoxifenol: Fluka, puro.
- Resacetofenona (2,4-dihidroxifenil metil cetona): Fluka, puro.
- 1-Naftol: Carlo Erba, puro.
- 2-Naftol: Aldrich, puro.
- 3,4-Dimetilfenol: Aldrich, puro.
- m-Cresol (3-metilfenol): Carlo Erba, puro.
- Pirogalol (1,2,3-trihidroxibenceno): Aldrich. Purificado por cristalización en benceno; p.f. obtenido: 132-133 °C (lit: p.f. 133-134 °C (97)).
- Orcinol (1,3-dihidroxi-5-metilbenceno): Aldrich, puro.
- m-Aminofenol: Fluka, puro.
- Timol (2-hidroxi-1-isopropil-4-metilbenceno): Carlo Erba, puro.
- Acetoacetato de etilo: Fluka. Purificado por destilación a presión reducida (p: 15 torr); p.e. obtenido: 74-76 °C (lit. p.e.: 74 °C a 14 torr (97)).
- Acetoacetato de metilo: Aldrich, puro.
- 2-Metilacetoacetato de etilo: Aldrich, puro.
- 2-Fluoroacetoacetato de etilo: Aldrich, puro.

5.2.5. Heteropolicatalizadores utilizados

- Acido de Wells-Dawson (WD): su preparación y caracterización fueron descritos en la sección 3.2.5.
- Acido de Wells-Dawson (WD), soportado sobre sílice Grace Davison Grade 59, 0,1 g/g y 0,4 g/g; preparados y caracterizados como se indicó en la sección 3.2.6.

5.2.6. Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina (7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona). Optimización de condiciones de reacción. Caracterización del producto obtenido

5.2.6.1. Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador usado: ácido de WD (másico).

Experiencia 1: se disolvieron 1 mmol de resorcinol y 1 mmol de acetoacetato de etilo en 3 ml de tolueno. A la solución obtenida se agregó 1% de ácido de WD en mmoles respecto a los reactivos de partida (48 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (T: 110 °C) con agitación durante 4,5 horas; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose una mezcla de CH₂Cl₂-CH₃OH (relación 10:1) como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción, se agregaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente con el fin de separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización en metanol obteniéndose un rendimiento de 82%.

El catalizador filtrado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea.

Experiencia 2: a 48 mg de catalizador se agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 4,5 horas. Luego se separó el catalizador por filtración y en el solvente filtrado se disolvieron 1 mmol de resorcinol y 1 mmol de

acetoacetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 4,5 horas. Mediante el empleo de CCD no se observó formación de producto alguno, recuperándose los materiales de partida (por evaporación del solvente a presión reducida).

El catalizador recuperado se secó a vacío. Luego se lo utilizó para repetir la experiencia 1, obteniéndose un rendimiento de 83%.

Optimización de la temperatura de la reacción

Experiencia 3: procediendo como en la experiencia 1, pero la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 8 horas. No se observó formación de productos y se recuperaron los materiales de partida.

Experiencia 4: se procedió como en la experiencia 1, pero la mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación durante 8 horas. El rendimiento fue de 8%.

Optimización del tiempo de reacción

Experiencia 5: se procedió igual que en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Se obtuvo un rendimiento de 42 %.

Experiencia 6: realizada igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 6 horas. Se alcanzó un rendimiento de 78%.

Optimización de la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo

Experiencia 7: igual que la experiencia 1, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:3. La reacción se completó al cabo de 4 horas. El rendimiento fue de 83%.

Experiencia 8: como en la experiencia 1, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:5. La reacción se completó al cabo de 3,5 horas, obteniéndose un rendimiento de 85%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Experiencia 9: similar a la experiencia 1, pero se varió la relación molar catalizador a reactivo: 3%. La reacción finalizó al cabo de 3,5 horas. El rendimiento fue de 80%.

Experiencia 10: realizada como la experiencia 1, pero la relación molar catalizador a reactivo fue de 5%. La reacción terminó al cabo de 3 horas y el rendimiento fue de 80%.

Reemplazo del acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo

Experiencia 11: se procedió igual que en la experiencia 1, reemplazando el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo. La reacción se completó al cabo de 3 horas, con un rendimiento de 84%.

Reutilización del catalizador

Experiencia 12: realizada como la experiencia 1, utilizándose el catalizador que había sido recuperado por filtración en dicha experiencia. El rendimiento fue de 80%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 13: igual que la experiencia 1, empleándose el catalizador recuperado por filtración en la experiencia 12. El rendimiento fue de 83%. También en este caso, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

5.2.6.2. Experiencias realizadas en tolueno a reflujo. Catalizador usado: ácido de WD (soportado).

Experiencia 14: se disolvieron 1 mmol de resorcinol y 1 mmol de acetoacetato de etilo en 3 ml de tolueno. A la solución obtenida se agregaron 120 mg de ácido de WD soportado sobre sílice 0,4 g/g (equivalente a 1% de heteropoliácido en mmoles respecto a los reactivos de partida). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (T: 110 °C) con agitación durante 2,5 horas; el grado de avance de la reacción se controló por CCD.

Tras la finalización de la reacción, se agregaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente con el fin de separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización en metanol obteniéndose un rendimiento de 83%.

El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Optimización de la temperatura de la reacción

Experiencia 15: se procedió como en la experiencia 14, pero la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 8 horas. No se observó formación de productos y se recuperaron los materiales de partida.

Experiencia 16: igual que en la experiencia 14, pero la mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación durante 8 horas. El rendimiento obtenido fue de 15%.

Optimización del tiempo de reacción

Experiencia 17: se siguió el mismo procedimiento que en la experiencia 14, pero el tiempo de la reacción fue de 1 hora. Se obtuvo un rendimiento de 55 %.

Experiencia 18: realizada igual que la experiencia 14, pero el tiempo de la reacción fue de 3,5 horas. Se logró un rendimiento de 82%.

Optimización de la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo

Experiencia 19: se llevó a cabo como la experiencia 14, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:3. La reacción se completó al cabo de 2,3 horas. El rendimiento fue de 83%.

Experiencia 20: se siguió el mismo procedimiento que en la experiencia 14, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:5. La reacción se completó al cabo de 1,8 horas, obteniéndose un rendimiento de 85%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Experiencia 21: realizada como la experiencia 14, pero se varió la relación molar catalizador a reactivo: 3%. La reacción finalizó al cabo de 1,1 horas. El rendimiento que se obtuvo fue de 82%.

Experiencia 22: efectuada como la experiencia 14, pero la relación molar catalizador a reactivo fue de 5%. La reacción concluyó al cabo de 0,7 horas y el rendimiento fue de 82%.

Reutilización del catalizador

Experiencia 23: se realizó como la experiencia 14, utilizándose el catalizador que había sido recuperado por filtración en dicha experiencia. La reacción se completó al cabo de 4 horas. El rendimiento fue de 85%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 24: se llevó a cabo como la experiencia 14, empleándose el catalizador recuperado por filtración en la experiencia 23. La reacción se completó al cabo de 7,5 horas y el rendimiento fue de 56%. También en este caso, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

5.2.6.3. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento convencional).

Catalizadores usados: ácido de WD (másico y soportado).

Experiencia 25: se mezclaron íntimamente 1 mmol de resorcinol y 1 mmol de acetoacetato de etilo. Se agregó entonces 1% de ácido de WD en mmoles respecto a los reactivos de partida (48mg). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 40 minutos; el grado de avance de la reacción se controló por CCD.

Posteriormente se añadieron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se

concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de metanol, obteniéndose un rendimiento de 87%.

El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Optimización de la temperatura de la reacción

Experiencia 26: igual que la experiencia 25, pero se varió la temperatura de la reacción a 110 °C. La reacción finalizó al cabo de 60 minutos y el rendimiento fue de 69%.

Experiencia 27: similar a la experiencia 25, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 150 °C. La reacción tuvo una duración de 40 minutos, obteniéndose un rendimiento de 82%.

Optimización del tiempo de la reacción

Experiencia 28: se realizó de manera similar a la experiencia 25, pero el tiempo de la reacción fue de 25 minutos, alcanzándose un rendimiento de 64 %.

Experiencia 29: se procedió en forma similar a la experiencia 25, pero aquí el tiempo de la reacción fue de 60 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 86%.

Optimización de la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo

Experiencia 30: efectuada como la experiencia 25, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:3. La reacción se completó al cabo de 35 minutos. El rendimiento fue de 86%.

Experiencia 31: realizada como la experiencia 25, pero la relación molar resorcinol-acetoacetato de etilo fue de 1:5. La reacción se completó al cabo de 30 minutos, obteniéndose un rendimiento de 88%.

Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Experiencia 32: siguiendo el mismo procedimiento que en la experiencia 25, pero se varió la relación molar catalizador a reactivo: 3%. La reacción finalizó al cabo de 30 minutos. El rendimiento que se obtuvo fue de 88%.

Experiencia 33: efectuada como la experiencia 25, pero la relación molar catalizador a reactivo fue de 5%. La reacción se completó al cabo de 25 minutos y se obtuvo un rendimiento de 87%.

Reemplazo del acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo

Experiencia 34: se procedió como en la experiencia 25, reemplazándose el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo. La reacción finalizó al cabo de 60 minutos, obteniéndose un rendimiento de 87%.

Reutilización del catalizador

Experiencia 35: se procedió como en la experiencia 25, utilizándose el catalizador recuperado por filtración en dicha experiencia. La reacción finalizó al cabo de 40 minutos y el rendimiento fue de 86%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 36: se efectuó como la experiencia 25, utilizándose el catalizador recuperado por filtración en la experiencia 35. La reacción se completó al cabo de 40 minutos, con un rendimiento de 87%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Reemplazo del catalizador másico por soportado

Experiencia 37: se realizó de la misma manera que la experiencia 25, pero se reemplazó el ácido de WD, másico, por el mismo soportado sobre sílice 0,1 g/g (480 mg equiva-

lentes a 1% de heteropoliácido en mmoles respecto a los reactivos de partida). La reacción se completó al cabo de 40 minutos y el rendimiento fue de 86%.

5.2.6.4. Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores usados: ácido de WD (másico y soportado).

Experiencia 38: se mezclaron íntimamente 1 mmol de resorcinol, 1 mmol de acetoacetato de etilo y 1% de ácido de WD en mmoles respecto a los reactivos de partida (48mg). La mezcla de reacción se calentó irradiándose con microondas con una potencia de 360 w durante 30 minutos; el control del grado de avance de la reacción se realizó por CCD.

Luego se agregaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador, lavándose éste con dicho solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización de metanol. Se obtuvo un rendimiento de 52%.

Experiencia 39: se procedió de la misma manera que en la experiencia 38, pero se reemplazó el ácido de WD, másico, por el mismo soportado sobre sílice 0,1 g/g (480 mg equivalentes a 1% de heteropoliácido en mmoles respecto a los reactivos de partida). La reacción se completó al cabo de 20 minutos y el rendimiento obtenido fue de 87 %.

El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

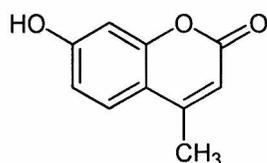
Reutilización del catalizador soportado

Experiencia 40: se realizó como la experiencia 39, utilizándose el catalizador que había sido recuperado por filtración en dicha experiencia. La reacción finalizó al cabo de 25 minutos. El rendimiento fue de 74%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

Experiencia 41: se llevó a cabo como la experiencia 39, empleándose el catalizador recuperado por filtración en la experiencia 40. La reacción tuvo una duración de 33 mi-

nutos y el rendimiento fue de 49%. También aquí, el catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío hasta peso constante.

5.2.6.5. Caracterización de la 7-hidroxi-4-metilcumarina



P.f. obtenido: 186-188 °C (metanol) (lit. p.f.:185-187 °C (84))

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 3080, 1690.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 176 (M^+ , 73%), 148 (100%), 147 (48%), 92 (16%).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 162,6 (C-7), 161,7 (C-2), 155,4 (C-8a), 155,0 (C-4), 127,5 (C-5), 114,1 (C-4a), 113,2 (C-6), 110,8 (C-3), 103,1 (C-8), 18,9 (CH_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,55 (1H, s, OH), 7,44 (1H, d, J: 8,8, H-5), 6,70 (1H, dd, J: 8,8, J: 2,3, H-6), 6,57 (1H, d, J: 2,3, H-8), 5,97 (1H, d, J: 1,1, H-3), 2,23 (3H, d, J: 1,0, CH_3).

5.2.7. Procedimientos generales para la preparación de 4-metilcumarinas

5.2.7.1. Procedimiento A: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de WD, másico)

Se disolvieron 1 mmol del correspondiente fenol y 1 mmol del β -cetoéster en 3 ml de tolueno. Se agregó 1% de ácido de WD en mmoles respecto a los reactivos de partida (48mg). Se calentó a reflujo con agitación durante el tiempo indicado en cada caso. El grado de avance de la reacción se controló por CCD (utilizándose mezclas de composición variable de CH_2Cl_2 - CH_3OH como solventes de desarrollo).

Luego se realizó la etapa de aislamiento del producto obtenido: a la mezcla de reacción se adicionaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el cataliza-

dor, lavándose éste con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida.

El producto crudo que se obtuvo fue purificado como se expresa para cada preparación.

5.2.7.2. Procedimiento B: reacción llevada a cabo en tolueno (catalizador empleado: ácido de WD, soportado, 0,4 g/g)

Se disolvieron 1 mmol del correspondiente fenol y 1 mmol de acetoacetato de etilo en 3 ml de tolueno. Se agregaron 120 mg de ácido de WD soportado sobre sílice 0,4 g/g (equivalente a 1% de heteropoliácido en mmoles respecto a los reactivos de partida). Se calentó a reflujo con agitación durante el tiempo indicado en cada caso. El grado de avance de la reacción se controló por CCD (utilizándose mezclas de composición variable de CH₂Cl₂-CH₃OH como solventes de desarrollo).

Luego se realizó la etapa de aislamiento del producto obtenido: a la mezcla de reacción se adicionaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador, lavándose éste con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida.

El producto crudo que se obtuvo fue purificado como se expresa para cada preparación.

5.2.7.3. Procedimiento C: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizador empleado: ácido de WD, másico

Se mezclaron íntimamente 1 mmol del correspondiente fenol y 1 mmol del β-cetoéster. Luego se agregó 1% mmol (48 mg) de ácido de WD. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante el tiempo indicado en cada caso. El grado de avance de la reacción se controló por CCD (utilizándose mezclas de composición variable de CH₂Cl₂-CH₃OH como solventes de desarrollo).

Luego se efectuó la etapa de aislamiento del producto obtenido: a la mezcla de reacción se agregaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador;

este se lavó con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida.

El producto crudo que se obtuvo fue purificado como se indica para cada caso.

5.2.7.4. Procedimiento D: reacción llevada a cabo en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizador empleado: ácido de WD, soportado (0,1 g/g)

Se mezclaron íntimamente 1 mmol del correspondiente fenol, 1 mmol del β -cetoéster y 480 mg de ácido de WD soportado sobre sílice 0,1 g/g (equivalente a 1% de heteropoliácido en mmoles respecto a los reactivos de partida). La mezcla de reacción se calentó por irradiación con microondas durante el tiempo y con la potencia que se indica en cada caso. El grado de avance de la reacción se controló por CCD (utilizándose mezclas de composición variable de CH_2Cl_2 - CH_3OH como solventes de desarrollo).

Luego se procedió a aislar el producto obtenido, agregando 5 ml de tolueno y filtrando en caliente con el fin de separar el catalizador. Este se lavó con el mencionado solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida.

El producto crudo se purificó por cristalización con el solvente indicado para cada caso.

5.2.8. Preparación de 4-metilcumarinas

5.2.8.1. 5-Hidroxi-4,7-dimetilcumarina (5-hidroxi-4,7-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

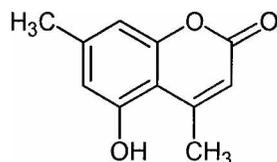
Materiales de partida: orcinol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 83%.

Procedimiento B: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El producto crudo que se obtuvo luego del aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 81%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 40 minutos. El producto crudo se purificó como en A. Rendimiento: 86%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas con una potencia de 360 w durante 20 minutos. La purificación del producto crudo obtenido se efectuó de la misma manera que en A. Rendimiento: 72%.



P.f. obtenido: 249-251 °C (metanol) (lit. p.f.: 248 °C (57)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 3159, 1665.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 190 (M^+ , 35%), 162 (100%), 161 (21%), 105 (12%), 91 (16%), 77 (12%).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 159,7 (C-2), 156,4 (C-5), 154,8 (C-4), 154,5 (C-8a), 142,7 (C-7), 111,9 (C-8), 107,6 (C-3), 107,0 (C-6), 106,5 (C-4a), 23,4 (CH_3 (C-4)), 21,0 (CH_3 (C-7)).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,5 (1H, s, OH), 6,62 (1H, s, H-8), 6,58 (1H, s, H-6), 6,05 (1H, s, H-3), 2,54 (3H, s, 7- CH_3), 2,28 (3H, s, 4- CH_3).

5.2.8.2. Intentos por obtener 8-hidroxi-4-metilcumarina (8-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopirán-2-ona)

No fueron exitosos. Materiales de partida empleados: catecol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. No se observó formación de productos.

Procedimiento A': se procedió igual que en A, pero en este caso, variando la masa de catalizador utilizado (5%). También se calentó a reflujo durante 8 horas, no observándose formación de productos.

5.2.8.3. 7,8-Dihidroxi-4-metilcumarina (7,8-dihidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)

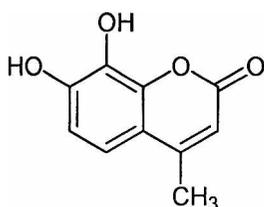
Materiales de partida: pirogalol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 62%.

Procedimiento B: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El producto crudo que se obtuvo luego del aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 62%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 60 minutos. El producto crudo se purificó como en A. Rendimiento: 56%.

Procedimiento C': la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 60 minutos, en atmósfera inerte (N₂) y al abrigo de la luz. La purificación del producto obtenido se efectuó de la forma indicada en A. Rendimiento: 68%.



P.f. obtenido: 235-236 °C (metanol) (lit. p.f.: 233 °C (71)).

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 3228, 1647.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 192 (M⁺, 100%), 164 (65%), 147 (12%), 136 (21%), 107 (14%), 89 (16%), 79 (20%), 65 (16%).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 160,1 (C-2), 153,8 (C-4), 149,3 (C-7), 143,3 (C-8a), 132,1 (C-8), 115,4 (C-5), 112,7 (C-4a), 112,0 (C-6), 110,1 (C-3), 18,1 (CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,10 (1H, d, J: 8,7, H-5), 6,83 (1H, d, J: 8,7, H-6), 6,13 (1H, d, J: 1,0, H-3), 2,36 (3H, d, J: 0,9, CH₃).

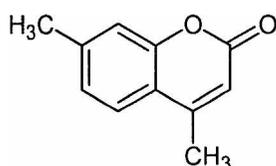
5.2.8.4. 4,7-Dimetilcumarina (4,7-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: m-cresol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 7 horas. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y luego fue secada con Na₂SO₄ anhidro. Luego se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en etanol. Rendimiento: 39%.

Procedimiento B: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 3 horas. El aislamiento y purificación del producto obtenido se realizó como en A. Rendimiento: 38%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 110 minutos. El aislamiento y purificación del producto obtenido se efectuó como en A. Rendimiento: 71%.



P.f. obtenido: 129-130 °C (etanol) (lit. p.f.: 134 °C (71)).

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): 1685.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 174 (M⁺, 100%), 146 (82%), 145 (82%), 131 (15%), 115 (16%), 91 (7%).

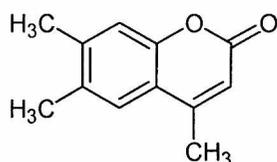
¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 7,63-7,13 (3H, m, H-5, H-8, H-6), 6,32 (1H, s, H-3), 2,53 (3H, s, 7-CH₃), 2,41 (3H, s, 4-CH₃).

5.2.8.5. 4,6,7-Trimetilcumarina (4,6,7-trimetil-2H-1-benzopirán-2-ona)

Materiales de partida: 3,4-dimetilfenol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 6,5 horas. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y luego fue secada con Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en etanol. Rendimiento: 6%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C por espacio de 90 minutos. El aislamiento y purificación del producto obtenido se realizó como en A. Rendimiento: 82%.



P.f. obtenido: 168-169 °C (etanol) (lit. p.f.: 169-170 °C (98)).

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 188 (M⁺, 69%), 159 (83%), 145 (100%), 115 (55%), 91 (42%), 77 (18%).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 160,0 (C-2), 153,1 (C-4), 151,2 (C-8a), 141,6 (C-7), 132,6 (C-6), 125,2 (C-5), 117,2 (C-4a), 116,7 (C-8), 113,2 (C-3), 19,5 (4-CH₃), 18,7 (6-CH₃), 17,9 (7-CH₃).

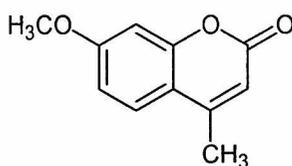
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,52 (1H, s, H-5), 7,20 (1H, s, H-8), 6,29 (1H, d, J: 1,1, H-3), 2,40 (3H, d, J: 1,2, 4-CH₃), 2,32 (3H, s, 6-CH₃), 2,29 (3H, s, 7-CH₃).

5.2.8.6. 4-Metil-7-metoxicumarina (4-metil-7-metoxi-2H-1-benzopirán-2-ona)

Materiales de partida: m-metoxifenol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 5 horas. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y luego fue secada con Na₂SO₄ anhidro. Después se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 28%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 60 minutos. El aislamiento y purificación del producto obtenido se realizó como en A. Rendimiento: 86%.



P.f. obtenido: 157-158 °C (metanol) (lit. p.f.: 157-158 °C (99)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 1685.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 190 (M^+ , 99%), 162 (79%), 147 (100%), 118 (13%), 91 (26%), 77 (12%).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 162,3 (C-7), 160,0 (C-2), 154,7 (C-8a), 153,3 (C-4), 126,4 (C-5), 113,0 (C-4a), 112,0 (C-6), 111,0 (C-3), 100,6 (C-8), 55,8 (CH_3O), 18,0 (CH_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,69 (1H, d, J: 8,6, H-5), 6,96-7,00 (2H, m, H-6, H-8), 6,21 (1H, d, J: 1,1, H-3), 3,86 (3H, s, CH_3O), 2,40 (3H, d, J: 1,1, CH_3).

5.2.8.7. Intentos por obtener 6-acetil-7-hidroxi-4-metilcumarina (6-acetil-7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)

No fueron exitosos. Materiales de partida empleados: resacetofenona, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. No se observó formación de productos y se recuperaron los materiales de partida.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 180 minutos. No se observó formación de productos, recuperándose los materiales de partida.

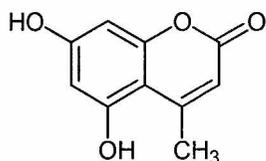
5.2.8.8. 5,7-Dihidroxi-4-metilcumarina (5,7-dihidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: floroglucinol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 78%.

Procedimiento B: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El producto crudo que se obtuvo luego del aislamiento se purificó como en A. Rendimiento: 80%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C por espacio de 50 minutos. El producto crudo se purificó como en A. Rendimiento: 97%.



P.f. obtenido: 285-287 °C (metanol) (lit. p.f.: 284-285 °C (73)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 3473, 3158, 1669.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 192 (M^+ , 83%), 164 (100%), 135 (36%), 121 (31%), 108 (25%), 94 (20%).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 162,5 (C-2), 161,7 (C-7), 159,5 (C-5), 158,8 (C-4), 157,2 (C-8a), 109,5 (C-3), 103,5 (C-8), 100,3 (C-4a), 95,6 (C-6), 24,3 (CH_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,54 (7-OH), 10,31 (5-OH), 6,26 (1H, d, J: 2,2, H-8), 6,16 (1H, d, J: 2,2, H-6), 5,85 (1H, d, J: 1,1, H-3), 2,49 (3H, d, J: 0,9, CH_3).

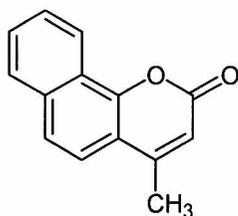
5.2.8.9. 7,8-Benzo-4-metilcumarina (7,8-benzo-4-metil-2H-1-benzopirán-2-ona)

Materiales de partida: 1-naftol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 5 horas. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H_2O (2x4 ml) y luego fue secada con Na_2SO_4 anhidro. A continuación se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en etanol. Rendimiento: 7%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 50 minutos. El aislamiento y purificación del producto obtenido se efectuó como en A. Rendimiento: 75%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas con una potencia de 360 w durante 20 minutos. Tanto el aislamiento como la purificación del producto obtenido se realizaron como en A. Rendimiento: 77%.



P.f. obtenido: 155-156 °C (etanol) (lit. p.f.: 153-154 °C (79)).

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): 1670.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 210 (M^+ , 61%), 182 (100%), 181 (26%), 153 (15%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,38-8,41 (1H, m, H-4'), 8,06-8,08 (1H, m, H-1'), 7,90 (1H, d, J: 8,8, H-5), 7,83 (1H, d, J: 8,8, H-6), 7,72-7,75 (2H, m, H-2', H-3'), 6,53 (1H, d, J: 1,2, H-3), 2,56 (3H, d, J: 1,1, CH_3)

5.2.8.10. Intentos por obtener 6,7-benzo-4-metilcumarina (6,7-benzo-4-metil-2H-1-benzopirán-2-ona)

No fueron exitosos. Materiales de partida empleados: 2-naftol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. No se observó formación de productos y se recuperaron los materiales de partida.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 120 minutos. No se observó formación de productos, recuperándose los materiales de partida.

5.2.8.11. Intento por obtener 4-metilcumarina (4-metil-2H-1-benzopirán-2-ona)

No fue exitoso. Materiales de partida empleados: fenol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 90 minutos. No se observó formación de productos, recuperándose los materiales de partida.

5.2.8.12. *Intento por obtener 8-isopropil-4,5-dimetilcumarina (8-isopropil-4,5-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)*

No fue exitoso. Materiales de partida empleados: timol, acetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 150 minutos. No se observó formación de productos, recuperándose los materiales de partida.

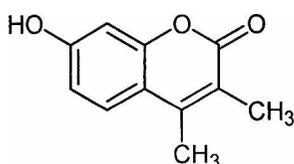
5.2.8.13. *7-Hidroxi- 3,4-dimetilcumarina (7-hidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)*

Materiales de partida: resorcinol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 9 horas. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 84%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C por espacio de 30 minutos. El producto crudo obtenido se purificó como en A. Rendimiento: 87%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas con una potencia de 360 w durante 23 minutos. La purificación del producto crudo obtenido se efectuó de la misma manera que en A. Rendimiento: 87%.



P.f. obtenido: 255-256 °C (metanol) (lit. p.f.: 256 °C (67)).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 62,5 MHz): δ 161,1 (C-2), 159,8 (C-7), 152,9 (C-8a), 146,6 (C-4), 125,9 (C-5), 116,7 (C-3), 112,5 (C-6), 112,3 (C-4a), 101,7 (C-8), 14,5 (4-CH₃), 12,5 (3-CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 10,35 (1H, s, 7-OH), 7,54 (1H, d, J: 8,5, H-5), 6,75 (1H, dd, J: 8,5, J: 2,1, H-6), 6,65 (1H, d, J: 2,1, H-8), 2,29 (3H, s, 4-CH₃), 2,02 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.14. 5-Hidroxi-3,4,7-trimetilcumarina (5-hidroxi-3,4,7-trimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: orcinol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento A: la mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 9 horas. El producto crudo que se obtuvo tras la etapa de aislamiento fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 74%.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 80 minutos. El producto crudo obtenido se purificó como en A. Rendimiento: 74%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas con una potencia de 360 w durante 23 minutos. La purificación del producto crudo obtenido se realizó de la misma manera que en A. Rendimiento: 71%.



P.f. obtenido: 249-251 °C (metanol) (lit. p.f.: 249 °C (62)).

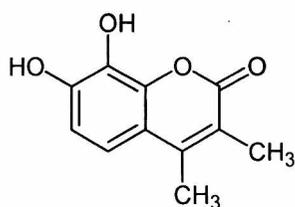
¹³C RMN (DMSO-d₆, 62,5 MHz): δ 160,6 (C-2), 155,5 (C-5), 152,9 (C-8a), 148,0 (C-4), 140,8 (C-7), 117,9 (C-3), 111,9 (C-8), 107,3 (C-6), 106,8 (C-4a), 20,7 (7-CH₃), 18,8 (4-CH₃), 12,5 (3-CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 10,30 (1H, s, 5-OH), 6,55 (2H, s, H-6, H-8), 2,50 (3H, s, 7-CH₃), 2,25 (3H, s, 4-CH₃), 2,02 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.15. 7,8-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina (7,8-dihidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: pirogalol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 50 minutos. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 50%.



P.f. obtenido: 272-276 °C (descompone) (metanol) (lit. p.f.: 272-273 °C (62)).

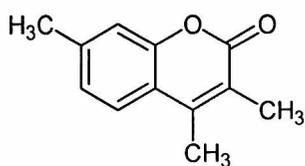
^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 62,5 MHz): δ 161,1 (C-2), 148,0 (C-7), 147,1 (C-4), 141,8 (C-8a), 131,7 (C-8), 116,6 (C-3), 114,8 (C-5), 113,2 (C-6), 111,9 (C-4a), 14,7 (4- CH_3), 12,6 (3- CH_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 9,49 (2H, s, 7-OH, 8-OH), 7,05 (1H, d, J: 8,8, H-5), 6,77 (1H, d, J: 8,8, H-6), 2,28 (3H, s, 4- CH_3), 2,04 (3H, s, 3- CH_3).

5.2.8.16. 3,4,7-Trimetilcumarina (3,4,7-trimetil-2H-1-benzopirán-2-ona)

Materiales de partida: m-cresol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C por espacio de 60 minutos. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H_2O (2x4 ml) y luego fue secada con Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 38%.



P.f. obtenido: 109 °C (metanol) (lit. p.f.: 114 °C (100)).

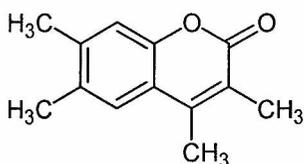
^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 62,5 MHz): δ 160,8 (C-2), 151,3 (C-8a), 146,3 (C-4), 141,0 (C-7), 125,1 (C-5), 124,5 (C-6), 119,9 (C-4a), 117,5 (C-8), 116,0 (C-3), 20,6 (7- CH_3), 14,6 (4- CH_3), 12,8 (3- CH_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 7,65 (1H, d, J: 8,6, H-5), 7,18 (1H, s, H-8), 7,16 (1H, d, J: 8,6, H-6), 2,39 (3H, s, 7- CH_3), 2,37 (3H, s, 4- CH_3), 2,09 (3H, s, 3- CH_3).

5.2.8.17. 3,4,6,7-Tetrametilcumarina (3,4,6,7-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: 3,4-dimetilfenol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C por espacio de 60 minutos. La fase orgánica reunida tras la separación del catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y luego fue secada con Na₂SO₄ anhidro. A continuación se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 41%.



P.f. obtenido: 130-132 °C (metanol) (lit. p.f.: 134-135 °C (98)).

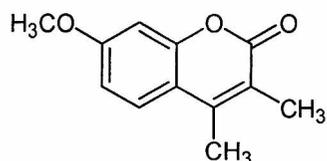
¹³C RMN (DMSO-d₆, 62,5 MHz): δ 160,9 (C-2), 149,6 (C-8a), 146,2 (C-4), 139,8 (C-7), 132,2 (C-6), 124,8 (C-5), 119,8 (C-4a), 117,5 (C-8), 116,3 (C-3), 19,2 (6-CH₃), 18,6 (7-CH₃), 14,5 (4-CH₃), 12,8 (3-CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 7,47 (1H, s, H-5), 7,11 (1H, s, H-8), 2,33 (3H, s, 4-CH₃), 2,27 (3H, s, 6-CH₃), 2,26 (3H, s, 7-CH₃), 2,06 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.18. 3,4-Dimetil-7-metoxicumarina (3,4-dimetil-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: m-metoxifenol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 40 minutos. La fase orgánica reunida luego de separar el catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y fue secada con Na₂SO₄ anhidro. Después se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 82%.



P.f. obtenido: 138-140 °C (metanol) (lit. p.f.: 142-143 °C (101)).

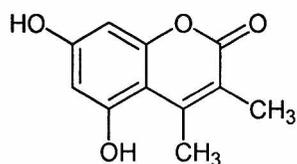
^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 62,5 MHz): δ 161,1 (C-2), 161,0 (C-7), 152,8 (C-8a), 146,5 (C-4), 125,8 (C-5), 117,6 (C-3), 113,4 (C-6), 111,6 (C-4a), 100,2 (C-8), 55,6 (CH₃O), 14,6 (4-CH₃), 12,6 (3-CH₃).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 7,63 (1H, d, J: 6,7, H-5), 6,88-6,92 (2H, m, H-6, H-8), 3,83 (3H, s, CH₃O), 2,32 (3H, s, 4-CH₃), 2,04 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.19. 5,7-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina (5,7-dihidroxi-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: floroglucinol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 94%.



P.f. obtenido: 286-288 °C (metanol) (lit. p.f.: 288 °C (62)).

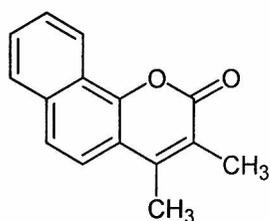
^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 62,5 MHz): δ 160,9 (C-2), 159,5 (C-7), 157,0 (C-5), 154,4 (C-8a), 148,6 (C-4), 114,7 (C-3), 102,3 (C-8), 99,3 (C-6), 94,0 (C-4a), 18,7 (4-CH₃), 12,2 (3-CH₃).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 10,39 (1H, s, 7-OH), 10,13 (1H, s, 5-OH), 6,25 (1H, d, J: 2,4, H-8), 6,13 (1H, d, J: 2,4, H-6), 2,50 (3H, s, 4-CH₃), 1,99 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.20. 7,8-Benzo-3,4-dimetilcumarina (7,8-benzo-3,4-dimetil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: 1-naftol, 2-metilacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 80 minutos. La fase orgánica reunida luego de separar el catalizador se lavó con NaOH 1M (2x4 ml), H₂O (2x4 ml) y fue secada con Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 77%.



P.f. obtenido: 198-199 °C (metanol) (lit. p.f.: 203-204 °C (102)).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 62,5 MHz): δ 160,6 (C-2), 152,9 (C-8a), 147,2 (C-4), 133,5 (C-7), 127,9 (C-1'), 127,6 (C-3'), 127,0 (C-2'), 123,6 (C-8), 122,0 (C-5), 121,2 (C-4'), 121,1 (C-6), 120,8 (C-3), 115,3 (C-4a), 15,1 (4-CH₃), 12,9 (3-CH₃).

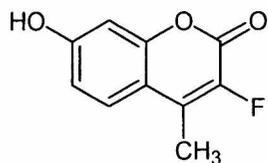
¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 8,33-8,37 (1H, m, H-4'), 7,98-8,04 (1H, m, H-1'), 7,82 (1H, H-5), 7,79 (1H, H-6), 7,67-7,72 (2H, m, H-2', H-3'), 2,50 (3H, s, 4-CH₃), 2,17 (3H, s, 3-CH₃).

5.2.8.21. 3-Fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina (3-fluoro-7-hidroxi-4-metil-2H-1-benzopiran-2-ona)

Materiales de partida: resorcinol, 2-fluoroacetoacetato de etilo.

Procedimiento C: la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento fue purificado por cristalización en metanol. Rendimiento: 89%.

Procedimiento D: la mezcla de reacción se calentó irradiando con microondas con una potencia de 360 w durante 20 minutos. El producto crudo obtenido tras la etapa de aislamiento se purificó por cristalización en metanol. Rendimiento: 88%.



P.f. obtenido: 233-234 °C (metanol) (lit. p.f.: no encontrado).

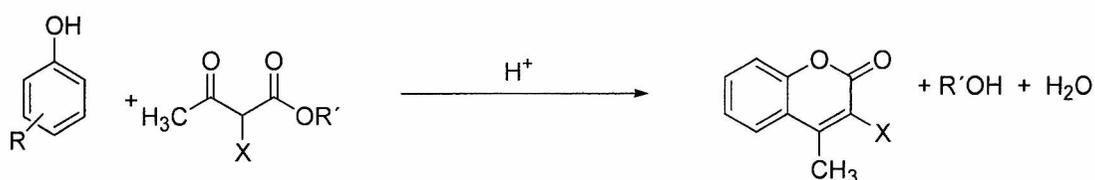
¹³C RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): δ 160,9 (C-7), 155,0 (C-8a), 152,1 (d, J: 2,3, C-2), 144,3 (C-5), 132,6 (d, J: 13,0, C-3), 127,1 (d, J: 5,35, C-4), 114,2 (C-6), 111,6 (d, J: 2,3, C-4a), 102,9 (C-8), 10,5 (d, J: 3,85, CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 10,4 (1H, s, OH), 7,49 (1H, d, J: 8,8, H-5), 6,79 (1H, dd, J: 8,8, J: 2,4, H-6), 6,67 (1H, d, J: 2,4, H-8), 2,25 (3H, d, J: 3,0, CH₃).

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1. Introducción

El objetivo de este capítulo fue la preparación de compuestos heterocíclicos pertenecientes a la familia de las cumarinas a través de procedimientos sustentables. En particular se planteó como meta la obtención de 4-metilcumarinas por medio de la reacción de Pechmann, que como ya fue mencionado en la sección 5.1.4, consiste en la condensación de un fenol sustituido con un β -cetoéster, en presencia de un catalizador ácido:



donde X es H o CH₃ y R' es CH₃ o CH₃CH₂.

Se estudió el uso de un heteropoliácido con estructura de Wells-Dawson (WD) (H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O) como catalizador, en reemplazo de los catalizadores ácidos tradicionales citados en la sección 5.1.4.3. El ácido de WD, utilizado en medio heterogéneo (másico o soportado), presenta varias ventajas: elevada actividad, no presenta problemas de corrosión, fácil de manejar, bajo costo y fácil separación de la mezcla de reacción, lo que haría factible su reutilización.

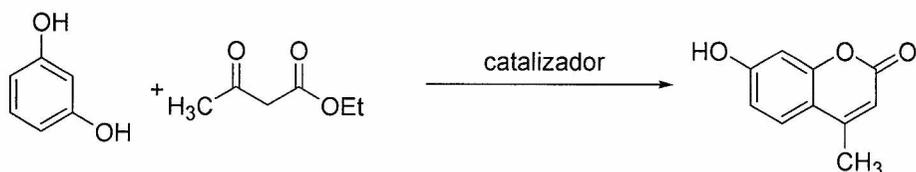
En primer término se realizaron una serie de experiencias de obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina, con el fin de optimizar las condiciones de reacción.

A continuación, se prepararon dieciséis 4-metilcumarinas, con sustituyentes de diferente naturaleza.

En la mayoría de los casos ensayados se logró obtener las cumarinas deseadas con alta selectividad, prácticamente sin formación de productos secundarios; y se recuperó casi todo el material de partida no transformado.

5.3.2. Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina. Optimización de las condiciones de reacción

La 7-hidroxi-4-metilcumarina se obtuvo por reacción de resorcinol (1,3-dihidroxibenceno) con acetoacetato de etilo:



Se utilizaron tres tipos de heteropolicatalizadores con estructura WD: másico y soportado sobre sílice Grace Davison Grade 59, 0,4 g/g y 0,1 g/g. Se llevaron a cabo un conjunto de experiencias con el fin de:

- Optimizar las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de la misma, relación molar entre reactivos y cantidad de catalizador empleada), cuando se utiliza ácido de WD másico o soportado (0,4 g/g), y cuando se desarrolla la reacción en solvente y en ausencia de éste.
- Comprobar la ausencia de catálisis homogénea cuando se realiza la reacción en solvente.
- Estudiar el comportamiento de la reacción al reemplazar el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo.
- Comparar los resultados que se obtienen cuando se ensaya la reacción: a) empleando ácido de WD másico y soportado (0,4 g/g); b) en solvente y en ausencia de éste; c) con calentamiento térmico (o convencional) y con irradiación con microondas.
- Estudiar la reutilización del catalizador.

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en presencia de aire y luz. En aquellas realizadas en solvente se empleó tolueno.

5.3.2.1. Experiencias realizadas en tolueno. Catalizador usado: ácido de WD (másico)

En la tabla 5.1 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 5.1: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando tolueno como solvente de reacción. Catalizador utilizado: ácido de WD (másico).

Entrada	Relación molar resorcinol/β-cetoéster	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1:1	1	20	8	-
2	1:1	1	60	8	8
3	1:1	1	110	4,5	82
	1:1	1	110	3	84*
4	1:1	1	110	2	42
5	1:1	1	110	6	78
6	1:3	1	110	4	83
7	1:5	1	110	3,5	85
8	1:1	3	110	3,5	80
9	1:1	5	110	3	80

* Rendimiento logrado al reemplazar el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo.

En las entradas 3, 6, 7, 8 y 9 la reacción se llevó a cabo hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En las entradas 1 y 2 la reacción se detuvo al cabo de 8 horas, debido a que su avance era muy lento. Trabajando con una relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo de 1:5 (entrada 7) sólo se logró aumentar el rendimiento en un 4%, con respecto al obtenido con una relación 1:1 (de 82 a 85%). Cantidades de catalizador mayores al 1% (entradas 8 y 9) no mejoraron prácticamente el rendimiento (aunque la reacción procedió más rápidamente).

El reemplazo de acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo (entrada 3) acortó el tiempo de reacción; según lo expresado por John y col. (62), el primero es menos reactivo que el segundo debido a un posible efecto estérico derivado del mayor tamaño del grupo etilo. Sin embargo, los rendimientos fueron similares.

Puede concluirse entonces que las condiciones óptimas de reacción son (entrada 3):

- Relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo: 1:1
- Cantidad de catalizador: 1% mmol.
- Temperatura: 110 °C (tolueno a reflujo)
- Tiempo de reacción: 4,5 horas (mayores o menores tiempos dieron rendimientos más bajos, entradas 4 y 5)

Empleando estas condiciones se ensayó la reutilización del catalizador. Los resultados se exponen en la tabla 5.2. Como puede verse, no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica luego de tres ciclos de reacción. Por espectroscopia IR se observó que el catalizador conservaba su estructura WD al cabo de los tres ciclos catalíticos.

Tabla 5.2: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando ácido de WD (másico) como catalizador y tolueno como solvente de reacción.

Ciclo catalítico	Rendimiento (%)
1	82
2	80
3	83

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 110 °C. Tiempo de reacción: 4,5 h.

Asimismo, para verificar la ausencia de catálisis homogénea en las condiciones de reacción establecidas, se realizó un ensayo de reflujo de tolueno con catalizador y, posteriormente, se intentó realizar la reacción en ese solvente tras separar el catalizador. Luego de 4,5 horas de calentamiento a reflujo no se observó formación de producto, recuperándose los materiales de partida. Además, el catalizador separado, al ser utili-

zado posteriormente en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina, no acusó pérdida de actividad catalítica.

5.3.2.2. *Experiencias realizadas en tolueno. Catalizador usado: ácido de WD (soportado, 0,4 g/g)*

En la tabla 5.3 se observan los resultados obtenidos.

Tabla 5.3: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando tolueno como solvente de reacción. Catalizador utilizado: ácido de WD (soportado, 0,4 g/g).

Entrada	Relación molar resorcinol/β-cetoéster	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1:1	1	20	8	-
2	1:1	1	60	8	15
3	1:1	1	110	2,5	83
4	1:1	1	110	1	55
5	1:1	1	110	3,5	82
6	1:3	1	110	2,3	83
7	1:5	1	110	1,8	85
8	1:1	3	110	1,1	82
9	1:1	5	110	0,7	82

En las entradas 3, 6, 7, 8 y 9 la reacción se ejecutó hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En las entradas 1 y 2 la reacción se detuvo al cabo de 8 horas, debido a que su avance era muy lento. Empleando una relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo de 1:5 (entrada 7), el rendimiento tuvo sólo un ligero aumento con respecto al obtenido con

con una relación 1:1 (de 83 a 85%). Cantidades de catalizador mayores al 1% (entradas 8 y 9) no mejoraron el rendimiento (aunque la reacción procedió más rápidamente).

Se concluye entonces que las condiciones óptimas de reacción son (entrada 3):

- Relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo: 1:1
- Cantidad de catalizador: 1% mmol.
- Temperatura: 110 °C (tolueno a reflujo)
- Tiempo de reacción: 2,5 horas (mayores o menores tiempos dieron rendimientos más bajos, entradas 4 y 5).

En base a estas condiciones de reacción, a continuación se estudió la reutilización del catalizador. Los resultados se muestran en la tabla 5.4.

Tabla 5.4: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando ácido de WD (soportado, 0,4 g/g) como catalizador y tolueno como solvente de reacción.

Ciclo catalítico	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	2,5	83
2	4	85
3	7,5	56

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 110 °C.

Como puede apreciarse, en el segundo ciclo catalítico el rendimiento no disminuye, pero se prolonga el tiempo de reacción, con respecto al primer ciclo. En el tercero puede verse que el rendimiento cae abruptamente y el tiempo de reacción se alarga aún más. Se concluye entonces que existe pérdida de actividad catalítica y, por lo tanto, este catalizador no sería reutilizable en forma directa (al menos sin realizar alguna reactivación).

Para investigar esta disminución de la acción catalítica se compararon los espectros IR del catalizador antes de su empleo y después del primer y segundo ciclo catalítico. Se pudo observar que la estructura WD se mantenía al cabo de los dos primeros ciclos de reacción (por la presencia de las cuatro bandas características descritas en las secciones 3.3.3 y 3.3.4). Sin embargo, en los dos espectros correspondientes al catali-

zador usado se notó además la existencia de bandas adicionales a 1690 y 3080 cm^{-1} , características de la 7-hidroxi-4-metilcumarina. Por lo tanto la pérdida de actividad catalítica podría ser atribuida a la adsorción del producto sobre la superficie del catalizador.

5.3.2.3. Experiencias realizadas en ausencia de solvente. Catalizador usado: ácido de WD (másico)

En la tabla 5.5 se muestran los resultados logrados.

Tabla 5.5: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.

Entrada	Relación molar resorcinol/β-cetoéster	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	1:1	1	110	60	69
2	1:1	1	130	40	87
	1:1	1	130	60	87*
3	1:1	1	150	40	82
4	1:1	1	130	25	64
5	1:1	1	130	60	86
6	1:3	1	130	35	86
7	1:5	1	130	30	88
8	1:1	3	130	30	88
9	1:1	5	130	25	87

* Rendimiento logrado al reemplazar el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo.

En todos los casos (excepto en las entradas 4 y 5) la reacción se desarrolló hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. Trabajando con una relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo de 1:5 (entrada 7) prácticamente no mejoró el rendimiento, con respecto al obtenido con una relación 1:1 (de 87 a 88%). Cantidades de catalizador mayores al 1% tampoco mejoraron el rendimiento (entradas 8 y 9).

Al reemplazar el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo (entrada 2), tanto los tiempos de reacción como los rendimientos tuvieron valores casi idénticos a los obtenidos empleando el primero.

Se puede concluir pues, que las condiciones óptimas de reacción son (entrada 2):

- Relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo: 1:1
- Cantidad de catalizador: 1% mmol.
- Temperatura: 130 °C
- Tiempo de reacción: 40 minutos (mayores o menores tiempos dieron rendimientos más bajos, entradas 4 y 5).

En base a estas condiciones, se investigó la reutilización del catalizador. Los resultados pueden verse en la tabla 5.6.

Tabla 5.6: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente, empleando ácido de WD (másico) como catalizador.

Ciclo catalítico	Rendimiento (%)
1	87
2	86
3	87

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 130 °C. Tiempo de reacción: 40 minutos.

Como puede apreciarse, no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica luego de tres ciclos de reacción. Por espectroscopia IR se observó que el mismo conservaba su estructura WD al cabo de los tres ciclos catalíticos.

5.3.2.4. *Experiencias realizadas en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas). Catalizadores empleados: ácido de WD (másico y soportado)*

Tras los resultados obtenidos en la sección 5.3.2.3, se llevó a cabo la reacción reemplazando el calentamiento convencional por irradiación con microondas.

Primeramente se hizo una experiencia empleando una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, másico. Se irradió con una potencia de 360 w durante 30 minutos, hasta que no hubo más cambios en la mezcla de reacción. Se obtuvo un rendimiento de 52%, más bajo que el obtenido con calentamiento convencional (87%, tabla 5.5, entrada 2) empleando las condiciones óptimas de reacción.

Como se supuso que el menor rendimiento podría deberse a la descomposición del HPA (a causa de la alta temperatura generada por la radiación), se decidió repetir la experiencia utilizando como catalizador ácido de WD soportado sobre sílice (0,1 g/g). En este caso el tiempo de reacción fue de 20 minutos y el rendimiento de 87%.

A continuación se estudió la reutilización del catalizador soportado utilizado. Los resultados se visualizan en la tabla 5.7.

Tabla 5.7: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de solvente (calentamiento por irradiación con microondas).

Ciclo catalítico	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
1	20	87
2	25	74
3	33	49

Catalizador empleado: ácido de WD (soportado, 0,1 g/g) (1% mmol). Potencia empleada: 360 w.

Puede verse que en el segundo y tercer ciclo catalítico, los rendimientos disminuyen y los tiempos de reacción se alargan. Se concluye pues que existe pérdida de actividad catalítica y por lo tanto el catalizador soportado no es reutilizable.

5.3.2.5. Reacción ensayada en ausencia de solvente (calentamiento convencional). Catalizador empleado: ácido de WD (soportado, 0,1 g/g).

A fin de observar si el reemplazo del catalizador másico por el soportado 0,1 g/g (utilizado en la sección 5.3.2.4) tenía incidencia sobre el tiempo de reacción y el rendimiento, se ensayó una experiencia en ausencia de solvente, con calentamiento convencional, a una temperatura de 130° C y una relación molar de reactivos de 1:1. La cantidad de catalizador utilizada fue de 1% mmol. El tiempo de reacción que se obtuvo fue de 40 minutos y el rendimiento de 86%, similares a los obtenidos trabajando con el catalizador másico (tabla 5.5, entrada 2).

Puede afirmarse entonces que el empleo del catalizador soportado en lugar del másico no modifica el rendimiento y el tiempo de reacción, para una reacción en ausencia de solvente con calentamiento convencional. Y además, que el menor tiempo de reacción observado en la sección anterior (20 minutos) se debió exclusivamente al calentamiento por irradiación con microondas. Como fue expresado en las secciones 2.7 y 4.3.7.1, las interacciones onda-materia conducen a efectos térmicos y específicos (no puramente térmicos) que ocasionan un calentamiento homogéneo de la mezcla sustrato-catalizador y un acortamiento del tiempo de reacción.

5.3.2.6. Comparación entre los métodos desarrollados

El rendimiento de la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina a partir de resorcinol y acetoacetato de etilo en tolueno no mejoró cuando se reemplazó el ácido de WD, másico, por el soportado 0,4 g/g; sin embargo se redujo sustancialmente el tiempo de reacción. Esto podría ser atribuido a la mayor área específica que presenta el catalizador soportado.

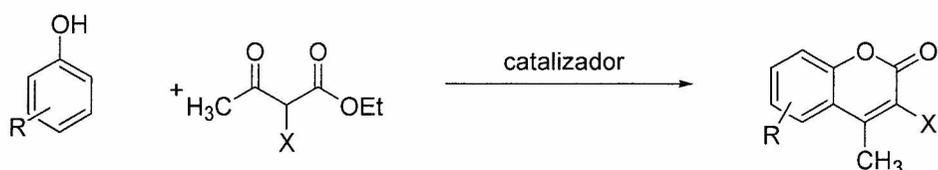
No se apreció pérdida de actividad catalítica al reutilizar el catalizador másico tanto cuando la reacción se ensayó en tolueno como cuando se realizó en ausencia de solvente. Pero sí hubo pérdida de actividad catalítica en el caso del catalizador soportado 0,4 g/g, lo que no haría posible su reutilización.

Los tiempos de reacción se acortaron notablemente al ensayar la reacción en ausencia de solvente, especialmente cuando el calentamiento fue por irradiación con mi-

croondas. Por su parte, los rendimientos obtenidos fueron similares a aquellos en los que la reacción se llevó a cabo en tolueno.

5.3.3. Preparación de 4-metilcumarinas

Las 4-metilcumarinas (con o sin sustituyente en la posición 3) fueron preparadas a partir de fenoles sustituidos con grupos de distinta naturaleza electrónica, y un β -cetoéster (acetoacetato de etilo, 2-metilacetoacetato de etilo o 2-fluoroacetoacetato de etilo):



donde X es H, CH₃ o F.

Las preparaciones de 4-metilcumarinas sin sustituyente en la posición 3 fueron llevadas a cabo:

- *Método A* (aplicado a casi todos los casos ensayados): reacción en tolueno a reflujo (T: 110 °C), con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, másico.
- *Método B* (sólo empleado en algunos casos): reacción en tolueno a reflujo, con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, soportado, 0,4 g/g.
- *Método C* (utilizado en la mayoría de los casos estudiados): reacción en ausencia de solvente con calentamiento convencional a una temperatura de 130 °C, con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, másico.
- *Método D* (sólo utilizado en algunos casos): reacción en ausencia de solvente con calentamiento por irradiación con microondas, con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, soportado, 0,1 g/g.

Por otro lado, las preparaciones de las 3,4-dimetilcumarinas fueron efectuadas según los métodos A (aplicado en dos casos), C (utilizado en todos los casos) y D (en dos casos).

La preparación de la 3-fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina se llevó a cabo aplicando los métodos C y D.

Las condiciones de reacción en los diferentes métodos fueron elegidas a partir de los resultados obtenidos de las experiencias de preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina de la sección 5.3.2. En todos los casos estudiados, las reacciones fueron desarrolladas hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción.

En las tablas 5.8 a 5.11 se muestran los resultados obtenidos.

Con el *método A* (tabla 5.8) se obtuvieron buenos rendimientos con fenoles sustituidos con grupos donores de electrones en posición meta (es decir, en posición para con respecto al sitio de la sustitución electrofílica), como por ejemplo los resorcinoles sustituidos (entradas 1, 2, 6, 8 y 9). Otros fenoles menos activados que éstos condujeron a rendimientos más bajos: m-cresol (3-metilfenol), 3,4-dimetilfenol, 3-metoxifenol y 1-naftol (entradas 3, 4, 5 y 7); un grupo alquilo es poco activante del anillo aromático, y en el caso del 1-naftol, la presencia de un anillo bencénico fusionado al anillo en donde tiene lugar la sustitución electrofílica lo hace menos reactivo (58,78).

El catecol (1,2-dihidroxibenceno), la resacetofenona (2,4-dihidroxifenil metil cetona) y el 2-naftol no dieron las cumarinas esperadas. En el primero, los hidroxilos están en posición orto y no en meta (es decir, el segundo hidroxilo queda en posición meta con respecto al sitio reactivo en la ciclación). En la resacetofenona, el grupo acilo desactiva el anillo y además, estando en la posición 4, podría existir un efecto de quelación e impedimento estérico que imposibilita la reacción (como fue expresado en la sección 5.1.4.1). El 2-naftol es menos reactivo aún que el 1-naftol para una reacción de sustitución electrofílica.

La reactividad del pirogalol (1,2,3-trihidroxibenceno) (entrada 2) es algo menor que la del resorcinol puesto que el hidroxilo unido al carbono número 2 desactiva por efecto inductivo la posición meta a este para un reactivo electrofílico (y prácticamente no la activa por resonancia). El menor rendimiento obtenido para la 5,7-dihidroxi-4-metilcumarina (entrada 6) comparado con la 7-hidroxi-4-metilcumarina (tabla 5.1

Tabla 5.8: Preparación de 4-metilcumarinas. *Método A.*

Entra- da	Fenol	β -Cetoéster	Cumarina	Tiem- po (h)	Rendi- miento (%)
1	1,3-Dihidroxi-5- metilbenceno (orcinol)	Acetoacetato de etilo	5-Hidroxi-4,7- dimetilcumarina	5	83
2	1,2,3- Trihidroxibenceno (pirogalol)	Acetoacetato de etilo	7,8-Dihidroxi-4- metilcumarina	5	62
3	3-Metilfenol (m-cresol)	Acetoacetato de etilo	4,7- Dimetilcumarina	7	39
4	3,4-Dimetilfenol	Acetoacetato de etilo	4,6,7- Trimetilcumarina	6,5	6
5	3-Metoxifenol	Acetoacetato de etilo	4-Metil-7- metoxicumarina	5	28
6	1,3,5- Trihidroxibenceno (floroglucinol)	Acetoacetato de etilo	5,7-Dihidroxi-4- metilcumarina	5	78
7	1-Naftol	Acetoacetato de etilo	7,8-Benzo-4- metilcumarina	5	7
8	1,3- Dihidroxibenceno (resorcinol)	2- Metilacetoacetato de etilo	7-Hidroxi-3,4- dimetilcumarina	9	84
9	1,3-Dihidroxi-5- metilbenceno (orcinol)	2- Metilacetoacetato de etilo	5-Hidroxi-3,4,7- trimetilcumarina	9	74

Reacciones en tolueno a reflujo (T: 110 °C), con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, másico.

entrada 3) se debe probablemente a un efecto estérico causado por el tercer hidroxilo del floroglucinol (1,3,5-trihidroxibenceno). En el caso del orcinol (1,3-dihidroxi-5-metilbenceno) (entradas 1 y 9), como ya fue expresado en la sección 5.1.4.1, el metilo en la posición 5 permite que se obtenga la 5-hidroxicumarina y no el 7-hidroxi isómero (que es lo que se esperaría en base al mecanismo sugerido por John e Israelstam descrito en la sección 5.1.4.4) como consecuencia de un efecto estérico del metilo.

Al reemplazar el acetoacetato de etilo por 2-metilacetoacetato de etilo para obtener las 3,4-dimetilcumarinas (entradas 8 y 9), los tiempos de reacción fueron mayores que los correspondientes a la obtención de las 4-metilcumarinas. La sustitución del átomo de H en el carbono α por metilo decrece la reactividad del β -cetoéster; la enolización de este (sección 5.1.4.2) tiene lugar en una menor extensión cuando los H son reemplazados por grupos donores de electrones (62).

Con respecto al *método B* (tabla 5.9) se obtuvieron rendimientos similares a aquellos obtenidos con el *método A*, pero se observa una importante disminución de los tiempos de reacción. Esto podría ser atribuido a la mayor área específica que presenta el catalizador soportado.

Empleando el *método C* (tabla 5.10) en la preparación de las 4-metilcumarinas sin sustituyente en la posición 3, se redujeron sustancialmente los tiempos de reacción, comparando con los valores obtenidos con el *método A*, a causa de la mayor concentración de los reactivos (debido a la ausencia de dilución inducida por el solvente), como fue expresado en las secciones 2.6 y 4.3.6.1. En algunos casos aumentaron notablemente los rendimientos (reacciones ejecutadas con fenoles menos activados, entradas 3, 4, 5 y 7). Esto motivó a que la mayoría de las 3,4-dimetilcumarinas y la 3-fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina se prepararan con este método y no con el *A*.

En el caso de la preparación de 7,8-dihidroxi-4-metilcumarina (entrada 2), cuando se llevó a cabo al abrigo de la luz y en atmósfera inerte (N_2), el rendimiento tuvo un incremento del 12%.

Tampoco con este método dieron las esperadas cumarinas, la resacetofenona y el 2-naftol, como así también el fenol y el timol (2-isopropil-5-metilfenol). En el caso del fenol, se debió probablemente a que el anillo aromático no está lo suficientemente activado para la sustitución electrofílica, pues carece de un grupo donador en meta. En el timol, la posición para el grupo metilo está ocupada por el isopropilo y esto haría imposible la sustitución electrofílica.

Con fenoles menos reactivos (m-cresol y 3,4-dimetilfenol, entradas 11 y 12) los rendimientos obtenidos en la preparación de 3,4-dimetilcumarinas fueron más bajos (a tiempos de reacción similares) que los obtenidos usando este método para preparar las 4-metilcumarinas sin sustituyente en la posición 3. Como ya fue expresado, la enolización del β -cetoéster tiene lugar en una menor extensión cuando los H son reemplazados por grupos donores de electrones.

Tanto el rendimiento como el tiempo de reacción correspondientes a la preparación de la 3-fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina (entrada 16) fueron similares a los de la 7-hidroxi-4-metilcumarina (tabla 5.5 entrada 2). El flúor es aceptor de electrones y por lo tanto favorece la enolización del β -cetoéster (sección 5.1.4.2).

Tabla 5.9: Preparación de 4-metilcumarinas. *Método B.*

Entrada	Fenol	Cumarina	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (orcinol)	5-Hidroxi-4,7-dimetilcumarina	2,5	81
2	1,2,3-Trihidroxibenceno (pirogalol)	7,8-Dihidroxi-4-metilcumarina	2,5	62
3	m-Metilfenol	4,7-Dimetilcumarina	3	38
4	1,3,5-Trihidroxibenceno (floroglucinol)	5,7-Dihidroxi-4-metilcumarina	2,5	80

Reacciones en tolueno a reflujo (T: 110 °C), con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, soportado (0,4 g/g).

Tabla 5.10: Preparación de 4-metilcumarinas. *Método C.*

En-trada	Fenol	β -Cetoéster	Cumarina	Tiem-po (min)	Rendi-miento (%)
1	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (orcinol)	Acetoacetato de etilo	5-Hidroxi-4,7-dimetilcumarina	40	86
2	1,2,3-Trihidroxibenceno (pirogalol)	Acetoacetato de etilo	7,8-Dihidroxi-4-metilcumarina	60 60*	56 68*
3	3-Metilfenol	Acetoacetato de etilo	4,7-Dimetilcumarina	110	71
4	3,4-Dimetilfenol	Acetoacetato de etilo	4,6,7-Trimetilcumarina	90	82
5	3-Metoxifenol	Acetoacetato de etilo	4-Metil-7-metoxicumarina	60	86
6	1,3,5-Trihidroxibenceno (floroglucinol)	Acetoacetato de etilo	5,7-Dihidroxi-4-metilcumarina	50	97
7	1-Naftol	Acetoacetato de etilo	7,8-Benzo-4-metilcumarina	50	75
8	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (resorcinol)	2-Metilacetoacetato de etilo	7-Hidroxi-3,4-dimetilcumarina	30	87
9	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (orcinol)	2-Metilacetoacetato de etilo	5-Hidroxi-3,4,7-trimetilcumarina	80	74
10	1,2,3-Trihidroxibenceno (pirogalol)	2-Metilacetoacetato de etilo	7,8-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina	50	50

(Continúa en la página siguiente)

(Continuación)

En-trada	Fenol	β -Cetoéster	Cumarina	Tiem-po (min)	Rendi-miento (%)
11	3-Metilfenol	2-Metilacetoacetato de etilo	3,4,7-Trimetilcumarina	60	38
12	3,4-Dimetilfenol	2-Metilacetoacetato de etilo	3,4,6,7-Tetrametilcumarina	60	41
13	3-Metoxifenol	2-Metilacetoacetato de etilo	3,4-Dimetil-7-metoxicumarina	40	82
14	1,3,5-Trihidroxibenceno (floroglucinol)	2-Metilacetoacetato de etilo	5,7-Dihidroxi-3,4-dimetilcumarina	30	94
15	1-Naftol	2-Metilacetoacetato de etilo	7,8-Benzo-3,4-dimetilcumarina	80	77
16	1,3-Dihidroxibenceno (resorcinol)	2-Fluoroacetoacetato de etilo	3-Fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina	30	89

Reacciones en ausencia de solvente con calentamiento convencional a una temperatura de 130 °C, con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, másico.

* Reacción efectuada al abrigo de la luz y en atmósfera inerte (N₂).

Si se compara el *método D* (tabla 5.11) con el *método C*, los tiempos de reacción son aún más cortos, aunque no se observa incremento en los rendimientos. Esto último podría ser explicado en base al mecanismo de reacción, a través de un estado de transición no más polar que los reactivos de partida (103). De esta manera no tendrían lugar ciertos efectos específicos de las microondas (sección 2.7) que serían responsables del incremento en los rendimientos que ocurre en otras reacciones como la ciclodeshidratación de una 1,3-dicetona a 2-arilcromona (sección 4.3.7.2).

Tabla 5.11: Preparación de 4-metilcumarinas. *Método D*.

En-trada	Fenol	β -Cetoéster	Cumarina	Tiem-po (min)	Rendi-miento (%)
1	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (orcinol)	Acetoacetato de etilo	5-Hidroxi-4,7-dimetilcumarina	20	72
2	1-Naftol	Acetoacetato de etilo	7,8-Benzo-4-metilcumarina	20	77
3	1,3-Dihidroxibenceno (resorcinol)	2-Metilacetoacetato de etilo	7-Hidroxi-3,4-dimetilcumarina	23	87
4	1,3-Dihidroxi-5-metilbenceno (orcinol)	2-Metilacetoacetato de etilo	5-Hidroxi-3,4,7-trimetilcumarina	23	71
5	1,3-Dihidroxibenceno (resorcinol)	2-Fluoroacetoacetato de etilo	3-Fluoro-7-hidroxi-4-metilcumarina	20	88

Reacciones en ausencia de solvente con calentamiento por irradiación con microondas (Potencia empleada: 360 w), con una relación molar de reactivos de 1:1 y 1% mmol de ácido de WD, soportado (0,1 g/g).

5.3.4. Comparación de los métodos de preparación estudiados de 4-metilcumarinas con otros métodos citados en la sección 5.1.4.5

Los métodos de preparación estudiados de 4-metilcumarinas presentan varias ventajas con respecto a aquellos en los cuales se han empleado los catalizadores ácidos tradicionales mencionados en la sección 5.1.4.3. El ácido de WD fue empleado en pequeña cantidad (1% mmol) y, en el caso del heteropolicatalizador másico, pudo ser recuperado al término de la reacción y reutilizado sin pérdida de actividad catalítica, sin necesidad de tratamiento alguno, minimizando los residuos. Además, la temperatura a la cual se llevó a cabo la reacción fue más baja, con tiempos más cortos y mejores rendimientos, sin formación de productos secundarios como las cromonas.

Las resinas de intercambio catiónicas como Duolite C-20, Zeokarb 225, Amberlite IR-120 y Amberlyst, también pueden ser recuperadas y reutilizadas como el ácido de WD, pero a diferencia de este, son inestables por encima de los 120° C y, en algunos casos, los rendimientos de las reacciones son más bajos y los tiempos más largos (tal es así que ha sido conveniente el uso de microondas para acelerar la reacción).

Los catalizadores sólidos mencionados en la sección 5.1.4.5 (Nafion-H, zeolitas, arcillas montmorillonita, tungsteno soportado, óxido de zirconio y cerio sulfatado, ácido perclórico soportado, ácido bencilsulfónico soportado y sulfato de polianilina) también son, en su mayoría, recuperables y reutilizables. Sin embargo, su empleo ocasiona en muchos casos menores rendimientos y/o tiempos de reacción más prolongados. Además, el tungsteno soportado sobre óxido de zirconio y el ácido perclórico soportado sobre sílice son los únicos que pueden ser reutilizados sin necesidad de tratamiento alguno.

El empleo de líquidos iónicos evita el uso de solventes tóxicos. Los rendimientos de las reacciones en los que se los utiliza son, en general, mejores que los que se obtuvieron con el uso del ácido de WD; se trabaja a menor temperatura y los tiempos son más cortos. Pero los líquidos iónicos tienen la desventaja de que no son, en general, reutilizables (en la sección 5.1.4.5 se mencionó un líquido iónico neutro que puede ser reutilizado, pero para ello debe ser sometido a un tratamiento previo). Además, generalmente, se requiere el uso de ácido clorhídrico para detener la reacción, haciendo que este proceso sea costoso y riesgoso para el medio ambiente.

En cuanto al empleo de sales como cloruro de indio (III), cloruro de zirconio (IV) y otras mencionadas en la sección 5.1.4.5, las reacciones en las que se las ha empleado en general han tenido mejores rendimientos, temperaturas más bajas y tiempos más cortos, comparando con los métodos usando ácido de WD, además de evitarse el uso de solventes tóxicos. Pero estas sales tienen la desventaja de que constituyen catalizadores no reutilizables.

5.3.5. Conclusiones

El catalizador con estructura WD mostró actividad catalítica para la reacción de fenoles con β -cetoésteres para obtener 4-metilcumarinas.

Los mayores rendimientos tuvieron lugar con fenoles activados, en ausencia de solvente, observándose también los tiempos de reacción más cortos (especialmente cuando el calentamiento fue por irradiación con microondas).

No se observó incremento en los rendimientos cuando las reacciones se llevaron a cabo con calentamiento por irradiación con microondas.

En la reacción no se observó la formación de productos secundarios (como así sucede cuando se emplean algunos catalizadores ácidos convencionales), pudiéndose recuperar el material de partida no convertido.

El catalizador másico fue fácilmente separable de la mezcla de reacción y, además, fue posible su reutilización (sin necesidad de tratamiento previo, a diferencia de otros catalizadores ácidos reciclables), no comprobándose pérdida de actividad catalítica.

La utilización de este catalizador sólido elimina la producción de grandes volúmenes de efluentes ácidos. Además, la catálisis heterogénea ofrece la ventaja de simplificar el aislamiento y la purificación del producto de reacción y la fácil separación y recuperación del catalizador, lo que representa una alternativa limpia para la industria química.

5.4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, *12*, 887-916.
2. Barton, D.; Ollis, W. *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Vol. 4, Pergamon, Oxford, 1979, 629-658.
3. Murray, R.; Méndez, J.; Brown, S. *The Natural Coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry*; John Wiley and Sons: Chichester, 1982.
4. Bogdal, D. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 468-469.
5. O'Kennedy, R.; Zhorenes, R. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action*; John Wiley and Sons: Chichester, 1997.
6. Singh, V.; Singh, J.; Kaur, K.; Kad, G. *J. Chem. Research (S)* **1997**, 58-59.
7. Sen, P.; Biswas, B.; Venkateswaran, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8741-8743.
8. Kamat, V.; Asolkar, R.; Kirtany, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4581-4587.
9. Chen, N.; Jain, N.; Xu, J.; Reuman, M.; Li, X.; Russell, R.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5909-5913.
10. Trenor, S.; Shultz, A.; Love, B.; Long, T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3059-3077.
11. Murata, C.; Masuda, T.; Kamochi, Y.; Todoroki, K.; Yoshida, H.; Nohta, H.; Yamaguchi, M.; Takadate, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 750-758.
12. Wawzonek, S. *Heterocyclic Compounds* **1951**, *2*, 173-216.
13. Beythien, J.; Barthélémy, S.; Schneeberger, P.; White, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3009-3012.
14. Yu, T.; Zhao, Y.; Ding, X.; Fan, D.; Qian, L.; Dong, W. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2007**, *188*, 245-251.
15. Yu, H.; Mizufune, H.; Uenaka, K.; Moritoki, T.; Koshima, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8932-8938.
16. Chen, Y.; Geh, J. *Polymer* **1996**, *37*, 4481-4486.
17. Kostova, I. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 29-46.
18. Estévez-Braun, A.; González, A. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 465-475.
19. Vyas, R.; Bapat, S.; Mehta, R. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 482-484.
20. Sharma, P.; Pritmani, S. *Indian J. Chem. Sect. B Organic and Medicinal Chemistry* **1999**, *38*, 1139-1142.
21. Mashelkar, U.; Audi, A. *J. Indian Chem. Soc.* **2005**, *82*, 254-257.

22. Mouri, T.; Yano, T.; Kochi, S.; Ando, T.; Hori, M. *J. Pestic. Sci.* **2005**, *30*, 209-213.
23. Flavin, M.; Rizzo, J.; Khilevich, A.; Kucherenko, A.; Sheinkman, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1303-1313.
24. Sullivan, J.; Prado, H.; Aguilar, D.; Molina, J.; Mandoki, J.; Medina, F. *Rev. Inst. Nac. Enf. Resp. Mex.* **2000**, *13*, 192-197.
25. Parmar, V.; Sharma, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 913-929.
26. Raj, H.; Gupta, S.; Biswas, G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2225-2228.
27. Raj, H.; Kholi, E. *Mutation Research* **2001**, *494*, 31-40.
28. Woo L.; Purohit, A.; Reed, M.; Potter, B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1349-1351.
29. Morohashi, H.; Kon, A.; Nakai, M.; Yamaguchi, M.; Kakizaki, I.; Yoshihara, S.; Sasaki, M.; Takagaki, K. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2006**, *345*, 1454-1459.
30. Shen, Q.; Peng, Q.; Shao, J.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1307-1315.
31. Raj, H.; Kholi, E.; Goswami, R.; Goel, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1085-1089.
32. Raj, H.; Malik, S.; Parmar, V. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis* **2001**, *21*, 181-187.
33. Raj, H.; Parmar, V.; Jain, S.; Goel, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 833-839.
34. Tyagi, Y.; Kumar, A.; Raj, H.; Vohra, P.; Gupta, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 413-420.
35. Sharma, S.; Rajor, H.; Chopra, S.; Sharma, R. *Biometals* **2005**, *18*, 143-154.
36. Garazd, M.; Muzychka, V.; Vovk, I.; Nagorichna, I.; Ogorodniichuk, A. *Chemistry of Natural Compounds* **2007**, *43*, 19-23.
37. Gleye, C.; Lewin, G.; Laurens, A.; Jullian, J.; Loiseau, P.; Bories, C.; Hocquemiller, R. *Journal of Natural Products* **2003**, *66*, 690-692.
38. Tripathi, R.; Tripathi, R.; Bhaduri, A.; Singh, S.; Chatterjee, R.; Murthy, P. *Acta Tropica* **2000**, *76*, 101-106.
39. Murray, R. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 477-505.
40. Ramani, A.; Chanda, M.; Velu, S.; Sivasanker, S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 163-165.
41. Angelescu, E.; Pavel, O.; Birjega, R.; Zavoianu, R.; Constantin, G.; Che, M. *Appl. Catal. A: General* **2006**, *308*, 13-18.

42. Song, A.; Wang, X.; Lam, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1755-1758.
43. Harayama, T.; Katsuno, K.; Nishioka, H.; Fujii, M.; Nishita, Y.; Ishii, H.; Kaneko, Y. *Heterocycles* **1994**, *39*, 613-622.
44. Desai, V.; Shet, J.; Tilve, S.; Mali, R. *J. Chem. Research (S)* **2003**, 628-629.
45. Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516-7522.
46. Catellani, M.; Chiusoli, G.; Fagnola, M.; Solari, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5919-5922.
47. Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonouzi, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2391-2392.
48. Rayabarapu, D.; Sambaiah, T.; Cheng, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1286-1288.
49. Trost, B.; Toste, F.; Greenman, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518-4526.
50. Oyamada, J.; Kitamura, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6918-6925.
51. Li, K.; Zeng, Y.; Neuenswander, B.; Tunge, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6515-6518.
52. Dittmer, D.; Li, Q.; Avilov, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4682-4686.
53. Van, T.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.
54. Rong, L.; Li, X.; Wang, H.; Shi, D.; Tu, S.; Zhuang, Q. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 183-189.
55. Naik, R.; Thakor, V. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1630-1633.
56. Ilyas, M.; Parveen, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3991-3996.
57. Sethna, S.; Phadke, R. *Org. React.* **1953**, *7*, 1-58.
58. Woods, L.; Sapp, J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3703-3705.
59. Koo, J. *Chem. Ind.* **1955**, 445.
60. Kapil, R.; Joshi, S. *J. Indian Chem. Soc.* **1959**, *36*, 596.
61. Lacey, R. *J. Chem. Soc.* **1954**, 854-860.
62. John, E.; Israelstam, S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 240-242.
63. Palaniappan, S.; Shekhar, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *209*, 117-124.
64. Selvakumar, S.; Chidambaram, M.; Singh, A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 777-783.
65. Furniss, B.; Hannaford, A.; Rodgers, V.; Smith, P.; Tatchell, A. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Longman: New York, 1978.
66. Laufer, M.; Hausmann, H.; Hölderich, W. *J. Catal.* **2003**, *218*, 315-320.
67. Trivedi, K. *J. Indian Chem. Soc.* **1965**, *42*, 273-274.

68. Sabou, R.; Hoelderich, W.; Ramprasad, D.; Weinand, R. *J. Catal.* **2005**, *232*, 34-37.
69. Hoefnagel, A.; Gunnewegh, E.; Downing, R.; Van Bekkum, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 225-226.
70. De la Hoz, A.; Moreno, A.; Vázquez, E. *Synlett* **1999**, 608-610.
71. Chaudhari, D. *Chem. Ind.* **1983**, 568-569.
72. Hegedüs, A.; Hell, Z.; *Catalysis Letters* **2006**, *112*, 105-108.
73. Li, T.; Zhang, Z.; Yang, F.; Fu, C. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 38-39.
74. Frère, S.; Thiéry, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2791-2794.
75. Reddy, B.; Reddy, V.; Giridhar, D. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3603-3607.
76. Reddy, B.; Patil, M.; Lakshmanan, P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 290-294.
77. Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G.; Rao, Y.; Rao, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 49-52.
78. Potdar, M.; Mohile, S.; Salunkhe, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9285-9287.
79. Khandekar, A.; Khadilkar, B. *Synlett* **2002**, 152-154.
80. Singh, V.; Kaur, S.; Sapehiyia, V.; Singh, J.; Kad, G. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 57-60.
81. Gu, Y.; Zhang, J.; Duan, Z.; Deng, Y. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2005**, *347*, 512-516.
82. Potdar, M.; Rasalkar, M.; Mohile, S.; Salunkhe, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *235*, 249-252.
83. Bose, D.; Rudradas, A.; Babu, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195-9197.
84. Bahekar, S.; Shinde, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7999-8001.
85. Smitha, G.; Reddy, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3997-4003.
86. Sharma, G.; Reddy, J.; Lakshmi, P.; Krishna, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6119-6121.
87. Qian, J.; Suo, J. *J. Chem. Research* **2005**, 486-487.
88. Valizadeh, H.; Shockravi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3501-3503.
89. Alexander, V.; Bhat, R.; Samant, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6957-6959.
90. De, S.; Gibbs, R.; *Synthesis* **2005**, 1231-1233.
91. Patil, S.; Bhat, R.; Raje, V.; Samant, S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 525-531.

92. Kumar, S.; Kumar, P.; Srinivasulu, N.; Rajitha, B.; Reddy, Y.; Reddy, P.; Udupi, R. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2006**, *42*, 172-175.
93. Rajitha, B.; Kumar, V.; Someshwar, P.; Madhav, J.; Reddy, P.; Reddy, Y. *Arkivoc* **2006**, *12*, 23-27.
94. Dominguez, J.; Kirsch, G. *Synthesis* **2006**, 1895-1897.
95. Singh, P.; Singh, D.; Samant, S. *Synlett* **2004**, 1909-1912.
96. Index Merck, 6^o edición, 1952.
97. "CRC Handbook of Chemistry and Physics". R. C. Weast (Editor), CRC Press, Inc., Boca Raton, FL. 78^o Ed., 1997-1998, Section 3.
98. Clayton, A. *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 2016-2022.
99. Narayana, M.; Dash, J.; Gardner, P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4704-4706.
100. Angeli, A.; Polveroni, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 276-280.
101. Robertson, A.; Waters, R.; Jones, E. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1681-1688.
102. Robertson, A.; Sandrock, W.; Hendry, C. *J. Chem. Soc.* **1931**, 2426-2432.
103. Seijas, J.; Vázquez-Tato, M.; Carballido-Reboredo, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2855-2858.

CAPITULO 6

Resumen y Conclusiones Finales

El objetivo principal de este trabajo fue la preparación de 4-metilcumarinas, flavonas y arilcromonas (como las 2-furil y 2-naftilcromonas), a través de procedimientos sustentables.

Las cumarinas fueron obtenidas por medio de la reacción de Pechmann, que consiste en la condensación de un fenol sustituido con un β -cetoéster. Mientras que las flavonas y arilcromonas fueron preparadas por ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxifenil)-1,3-dicetonas. Ambas estrategias sintéticas involucran catálisis ácida.

Con el fin de reemplazar los catalizadores ácidos convencionales como los ácidos sulfúrico, acético glacial, fosfórico y fluorhídrico, se estudió la utilización de heteropoliácidos (HPAs) con estructura Keggin y Wells-Dawson (WD). Estos presentan varias ventajas con respecto a aquellos: elevada actividad catalítica, se los emplea en pequeñas cantidades (principio 9 de la Química Sustentable), no generan problemas de corrosión y contaminación ambiental, fácil manejo, relativo bajo costo y fácil separación de la mezcla de reacción (especialmente cuando se los emplea en medio heterogéneo).

Primeramente se procedió a la obtención de los catalizadores a base de HPAs.

Los de estructura Keggin fueron el ácido 12-molibdofosfórico (AMP, $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$) y el ácido 12-molibdosilícico (AMS, $H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), comerciales, los cuales fueron calcinados a 100 y 200 °C. Se caracterizaron por espectroscopía de absorción infrarroja (IR), observándose la preservación de la estructura del heteropoliánion Keggin tras el tratamiento térmico a ambas temperaturas.

El ácido de WD fue preparado a partir de la acidificación de una solución acuosa de su sal y se lo caracterizó por espectroscopías de resonancia magnética nuclear de fósforo 31 (^{31}P RMN) e IR para confirmar su pureza. Luego se lo utilizó para la preparación de catalizadores soportados sobre sílice (0,1, 0,2, 0,4 y 0,6 g/g denominados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂) que fueron caracterizados por espectroscopía ^{31}P RMN e IR, y difracción de rayos X (DRX). Los resultados obtenidos concluyeron que el HPA conservaba su estructura sobre el soporte y que se encontraba bien disperso.

A continuación se procedió a la preparación de las flavonas y arilcromonas utilizando los HPAs con estructura Keggin y WD. Estos mostraron actividad catalítica para la reacción de ciclodeshidratación de las 1,3-propanodionas. Se prepararon un total de diecinueve compuestos, que fueron caracterizados (punto de fusión, espectros) e identificados. Cinco 2-naftilcromonas fueron preparadas por primera vez: 7-metil- 2-(1-

naftil)cromona, 7-cloro-2-(1-naftil)cromona, 7-cloro-2-(2-naftil)cromona, 7-bromo-2-(2-naftil)cromona y 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona.

En general se obtuvieron muy buenos rendimientos (en algunos casos superiores a 90%), sin formación de productos secundarios, pudiéndose recuperar el material de partida no convertido (cumpliendo así el principio 3 de la Química Sustentable). Para cada uno de los heteropolicatalizadores empleados, los valores correspondientes a las flavonas fueron similares a los de las furilcromonas y naftilcromonas, no apreciándose efecto alguno del sustituyente del anillo bencénico en los resultados conseguidos.

La reacción de ciclación de la 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona se utilizó para estudiar efecto de la temperatura de calcinación en el comportamiento catalítico de los heteropolicatalizadores AMP y AMS, en condiciones homogéneas (en acetonitrilo) y heterogéneas (en tolueno). Los que fueron térmicamente tratados mostraron mayor actividad catalítica que aquellos sin tratamiento térmico, tanto en condiciones heterogéneas como homogéneas. Y además, en todos los casos, los AMP observaron mayor actividad catalítica que los AMS.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se seleccionaron el AMP y el AMS calcinados a 100 °C como catalizadores ácidos para la preparación de flavonas y arilcromonas en condiciones homogéneas (en acetonitrilo). Se optimizaron las condiciones de reacción: tiempo, temperatura y cantidad de catalizador empleada. Los rendimientos oscilaron entre 60 y 91%; los alcanzados utilizando AMP fueron mayores que aquellos empleando AMS.

También la reacción de ciclación de la 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona a flavona se utilizó para estudiar el comportamiento catalítico de los diferentes tipos de heteropolicatalizadores con estructura WD en condiciones heterogéneas (en tolueno). La conversión en función del tiempo se evaluó por espectrofotometría UV-VIS. Se emplearon catalizadores másico y soportados evaluándose: influencia de la cantidad de catalizador en la reacción y de HPA sobre el soporte, reutilización del catalizador, efecto de la temperatura de la reacción y la concentración inicial de sustrato en la velocidad de conversión. El ácido de WD soportado mostró mayor actividad catalítica que el mismo sin soportar. Con respecto a los diferentes catalizadores soportados, un aumento del contenido de fase activa implicó una mayor actividad catalítica, según la siguiente secuencia: $0.1\text{WDSiO}_2 < 0.2\text{WDSiO}_2 < 0.4\text{WDSiO}_2$. Sin embargo, un aumento de la carga a 0,6 g/g no produjo un incremento en la velocidad de conversión.

Tras estos resultados, se seleccionó el catalizador soportado 0.4WDSiO_2 y se procedió a la preparación de flavonas y arilcromonas en condiciones heterogéneas (en tolueno). Se optimizaron las condiciones de reacción: tiempo y cantidad de catalizador empleada. Se alcanzaron rendimientos levemente superiores a los obtenidos con AMP calcinado a $100\text{ }^\circ\text{C}$ en condiciones homogéneas. Además, al trabajar en condiciones heterogéneas resultó más fácil la separación del catalizador, y por otro lado, se reemplazó el uso de solventes como acetonitrilo y diclorometano por tolueno, de menor toxicidad (cumpliendo así con los principios 3 y 5 de la Química Sustentable).

Luego se procedió a la preparación de flavonas y arilcromonas en ausencia de solvente, con calentamiento convencional y por irradiación con microondas, empleando ácido de WD como catalizador. Se optimizaron las siguientes condiciones de reacción: tiempo, temperatura y cantidad de catalizador empleada. Los tiempos de reacción se redujeron sustancialmente, especialmente cuando el calentamiento se efectuó por irradiación con microondas. En este último caso los rendimientos logrados fueron superiores a los obtenidos empleando calentamiento convencional. Al trabajar en ausencia de solvente, se logra dar cumplimiento a los principios 5 y 6 de la Química Sustentable. Y al realizar el calentamiento por irradiación con microondas se cumple con el principio 6 (puesto que es un método de calentamiento más eficiente).

Para la preparación de las 4-metilcumarinas se empleó ácido de WD como catalizador, másico y soportado (0.1WDSiO_2 y 0.4WDSiO_2). Se llevaron a cabo las reacciones en condiciones heterogéneas, en solvente (tolueno) y en ausencia de este, con calentamiento convencional y por irradiación con microondas. El HPA mostró actividad catalítica para la reacción de los fenoles con β -cetoésteres. Se optimizaron las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de la misma, relación molar entre reactivos y cantidad de catalizador empleada). Se prepararon un total de diecisiete compuestos, que fueron caracterizados (punto de fusión, espectros) e identificados. Los mayores rendimientos tuvieron lugar con fenoles activados, en ausencia de solvente, observándose también los tiempos de reacción más cortos (especialmente cuando el calentamiento fue por irradiación con microondas). A diferencia del caso de las flavonas y arilcromonas, no se observó incremento en los rendimientos cuando las reacciones se llevaron a cabo con calentamiento por irradiación con microondas. Tampoco se observó la formación de productos secundarios (como así sucede cuando se emplean algunos catalizadores áci-

dos convencionales), pudiéndose recuperar el material de partida no convertido (cumpliendo así el principio 3 de la Química Sustentable).

Tanto los heteropolicatalizadores empleados en la preparación de flavonas y arilcromonas como el catalizador másico utilizado para la obtención de 4-metilcumarinas poseen la ventaja de que pueden ser separados de la mezcla de reacción y reutilizados (sin necesidad de tratamiento previo alguno, a diferencia de otros catalizadores ácidos reciclables), no observándose pérdida de actividad catalítica. De esta manera se minimizan los residuos, dando cumplimiento a los principios 1, 2, 3, 5, 6 y 9 de la Química Sustentable.

El empleo de estos catalizadores sólidos elimina la producción de grandes volúmenes de efluentes ácidos. La catálisis heterogénea ofrece la ventaja de simplificar el aislamiento y la purificación del producto de reacción y la fácil separación y recuperación del catalizador, lo que representa una alternativa limpia para la industria química.

PUBLICACIONES

Parte de este trabajo dio origen a las siguientes publicaciones:

“A solvent-free synthesis of coumarins using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst”

G. P. Romanelli, D. O. Bennardi, D. M. Ruiz, G. Baronetti, H. J. Thomas y J. C. Autino.
Tetrahedron Letters **2004**, *45*, 8935-8939.

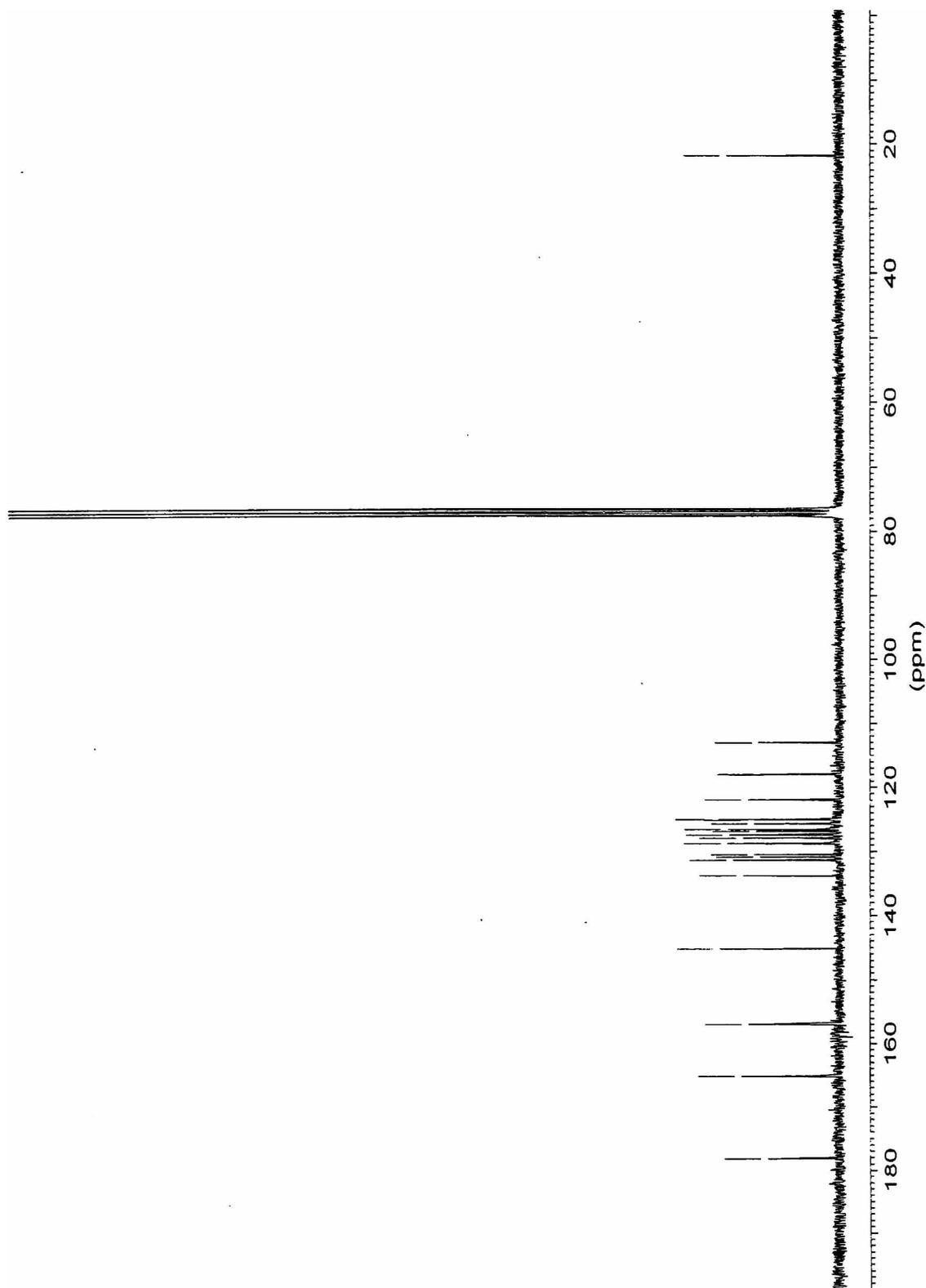
“Synthesis of substituted flavones and arylchromones using P and Si Keggin heteropolyacids as catalysts”.

D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, J. L. Jios, P. G. Vázquez, C. V. Cáceres y J. C. Autino.

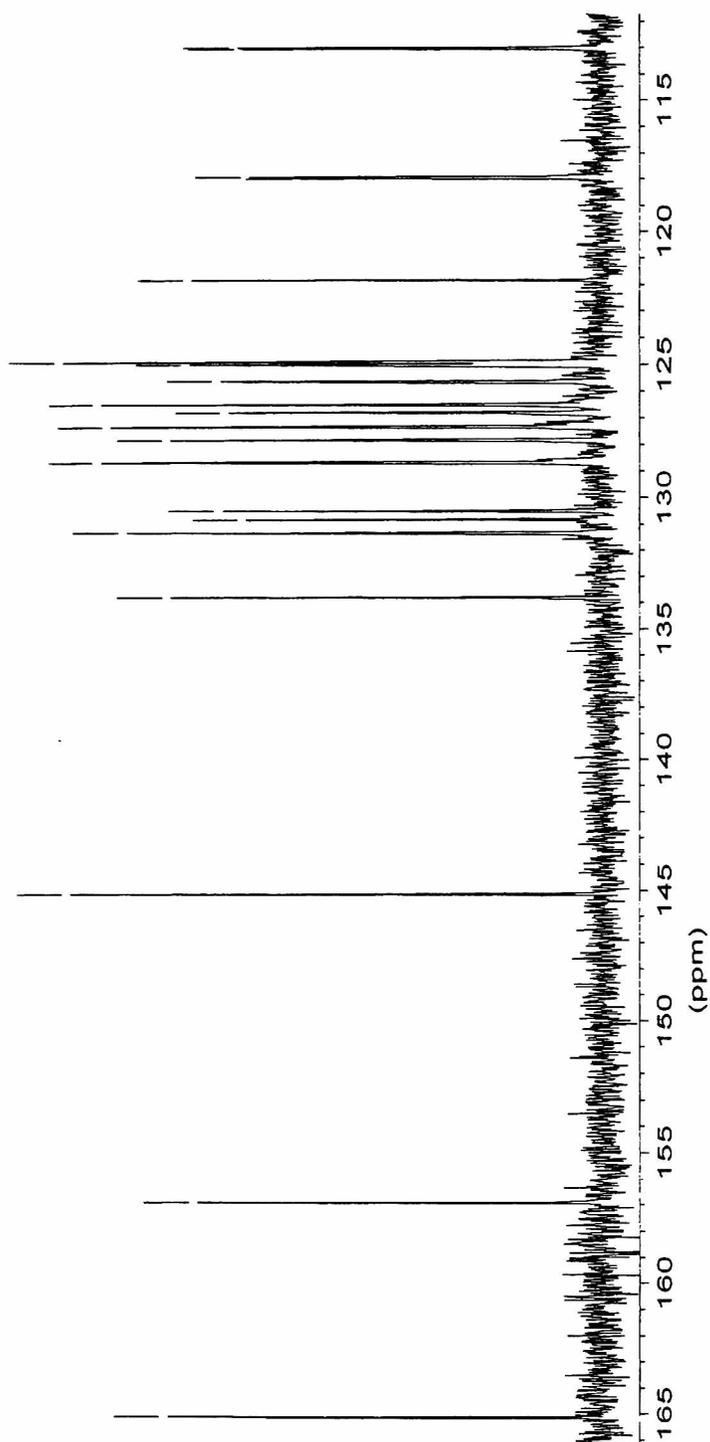
Heterocyclic Communications **2007**, *13*, 77-81.

*APENDICE DE
ESPECTROS*

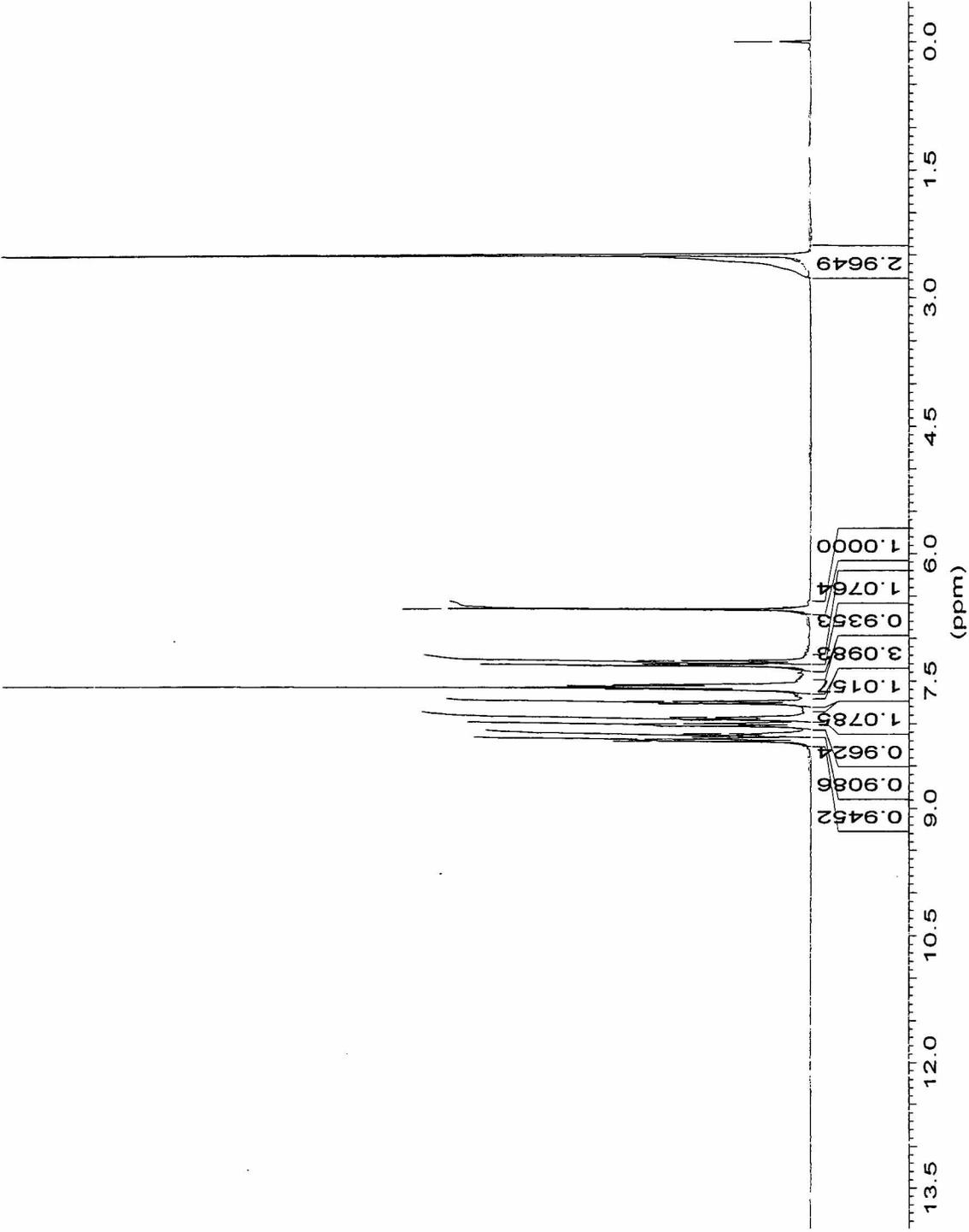
Espectro de ^{13}C RMN de 7-metil-2-(1-naftil)cromona



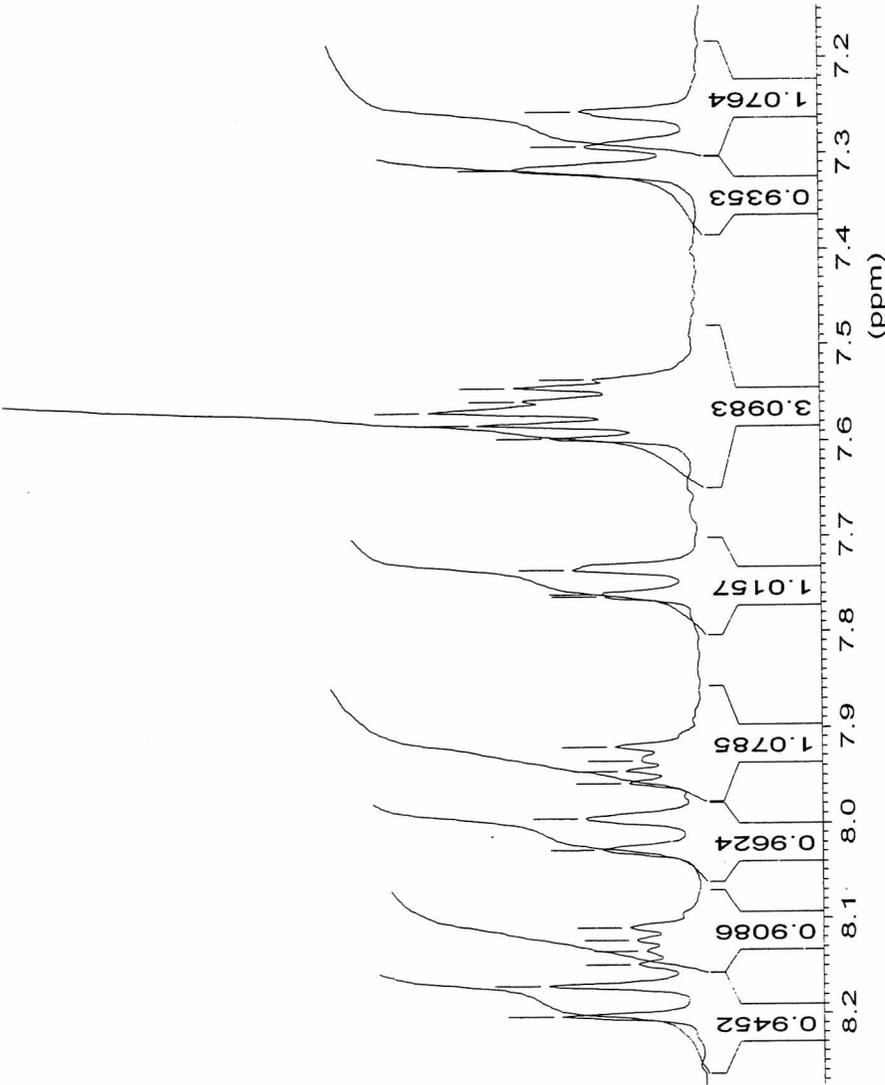
Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de 7-metil-2-(1-naftil)cromona (entre 112 y 166 ppm)



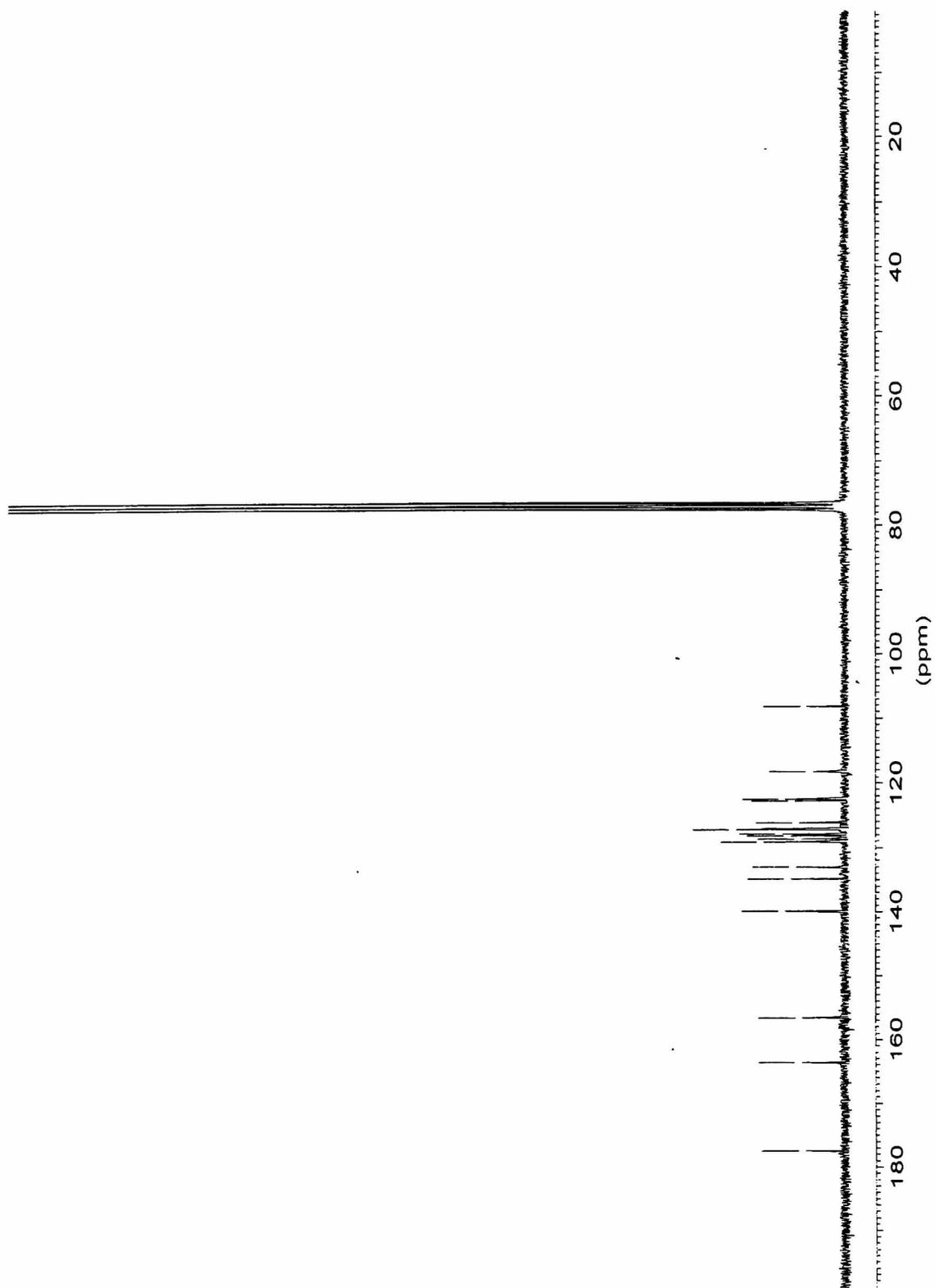
Espectro de ¹H RMN de 7-metil- 2-(1-naftil)cromona



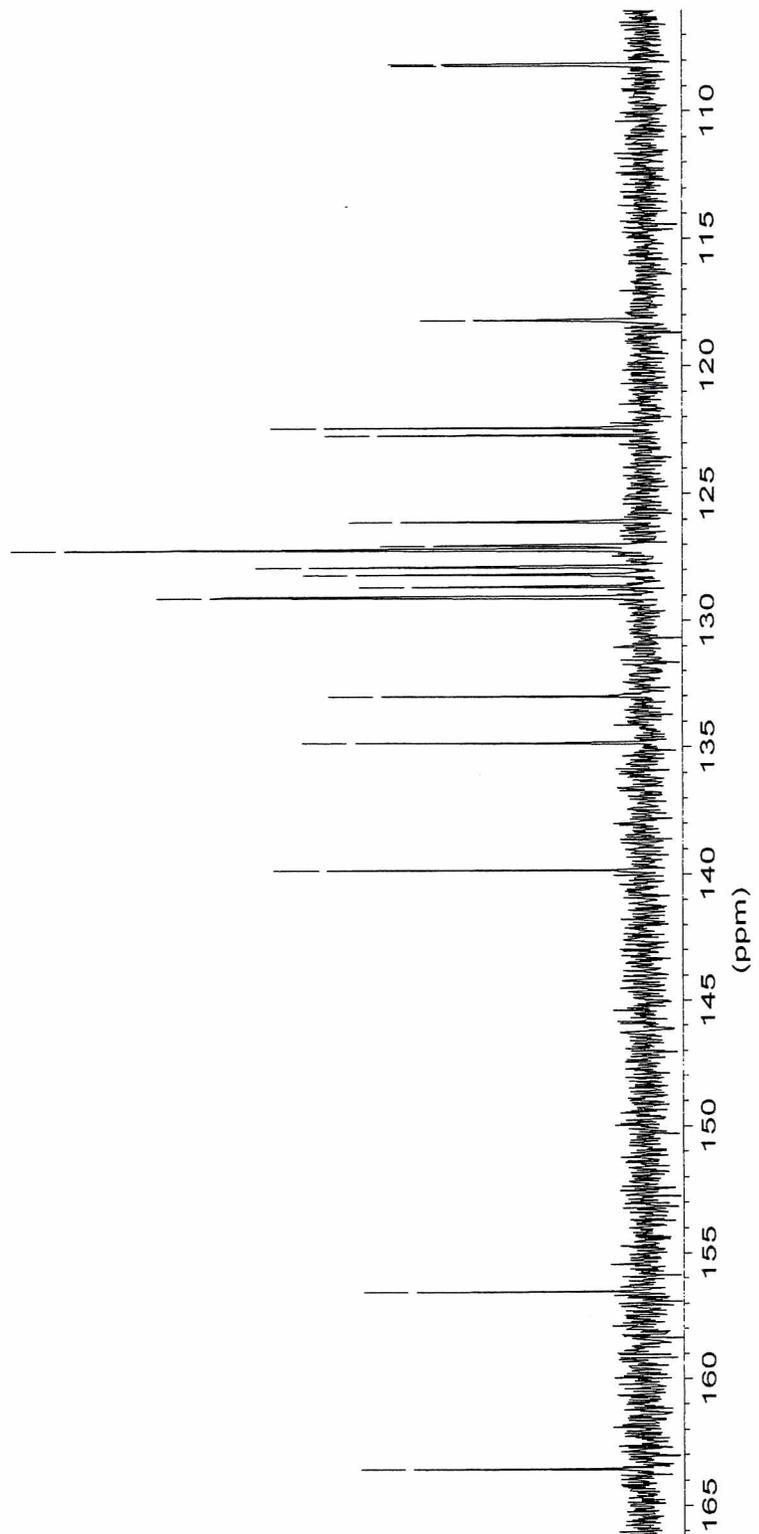
Ampliación del espectro de ^1H RMN de 7-metil- 2-(1-naftil)cromona (entre 7,15 y 8,27 ppm)



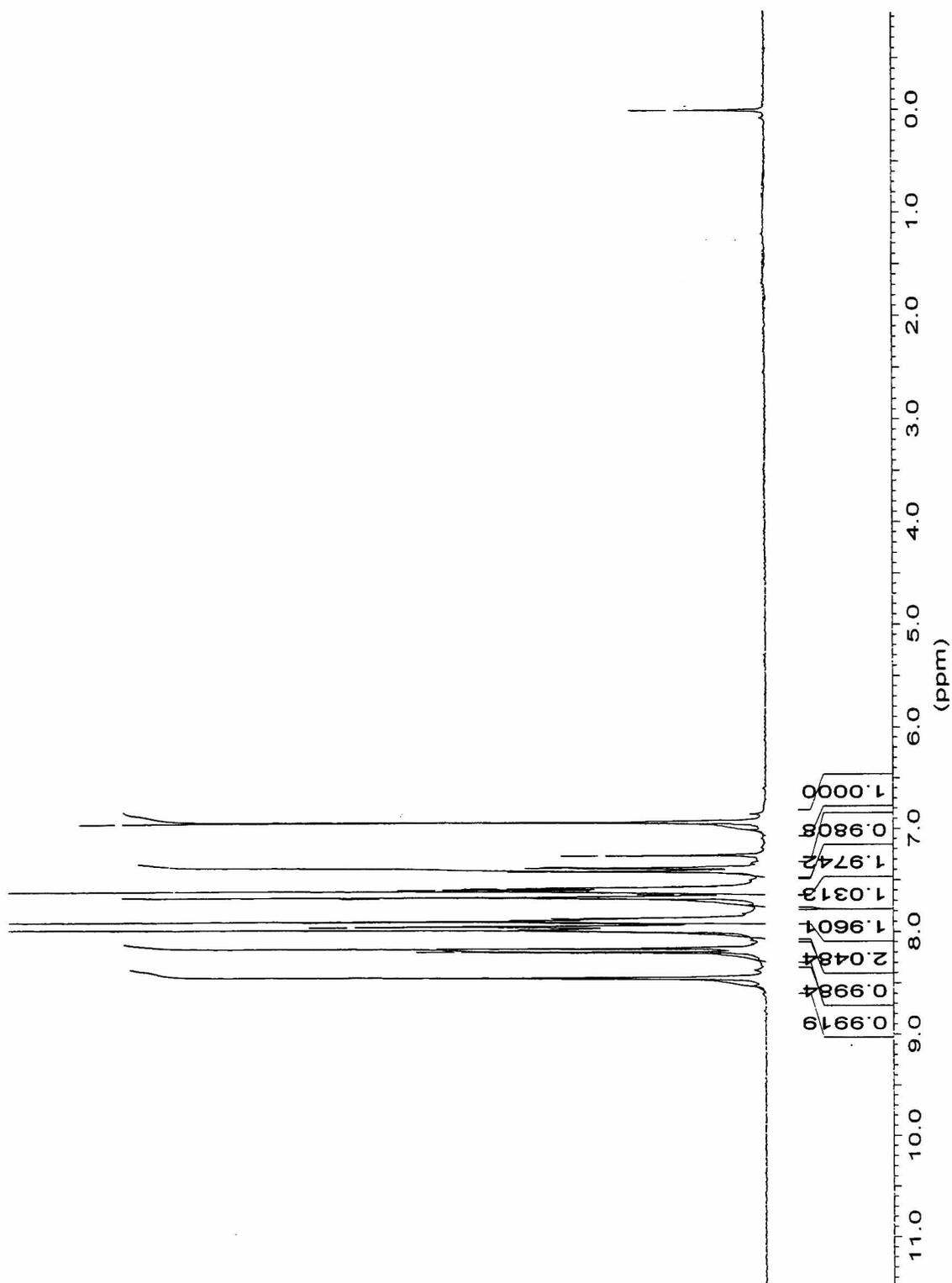
Espectro de ^{13}C RMN de 7-cloro-2-(2-naftil)cromona



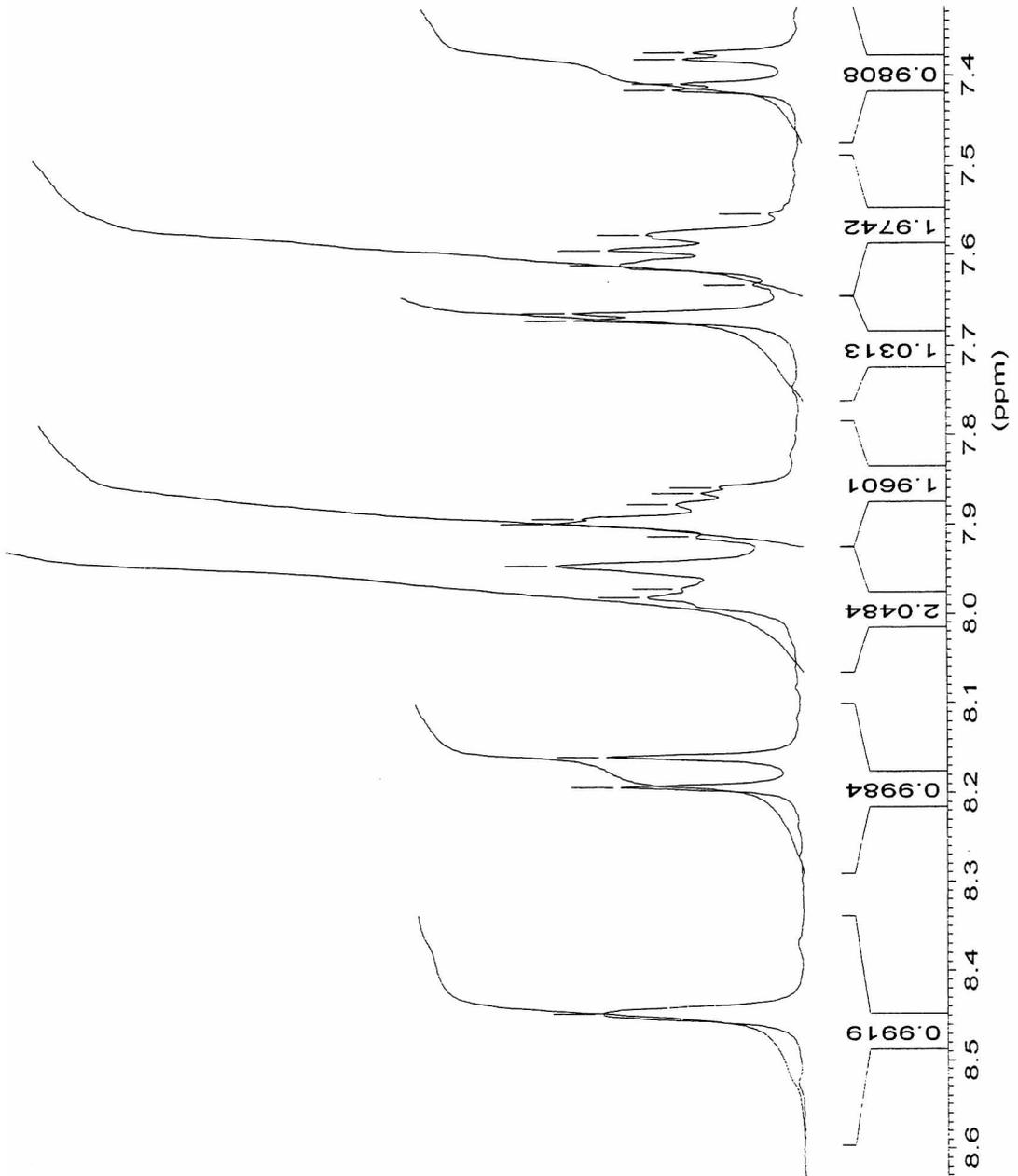
Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de 7-cloro-2-(2-naftil)cromona (entre 106 y 166 ppm)



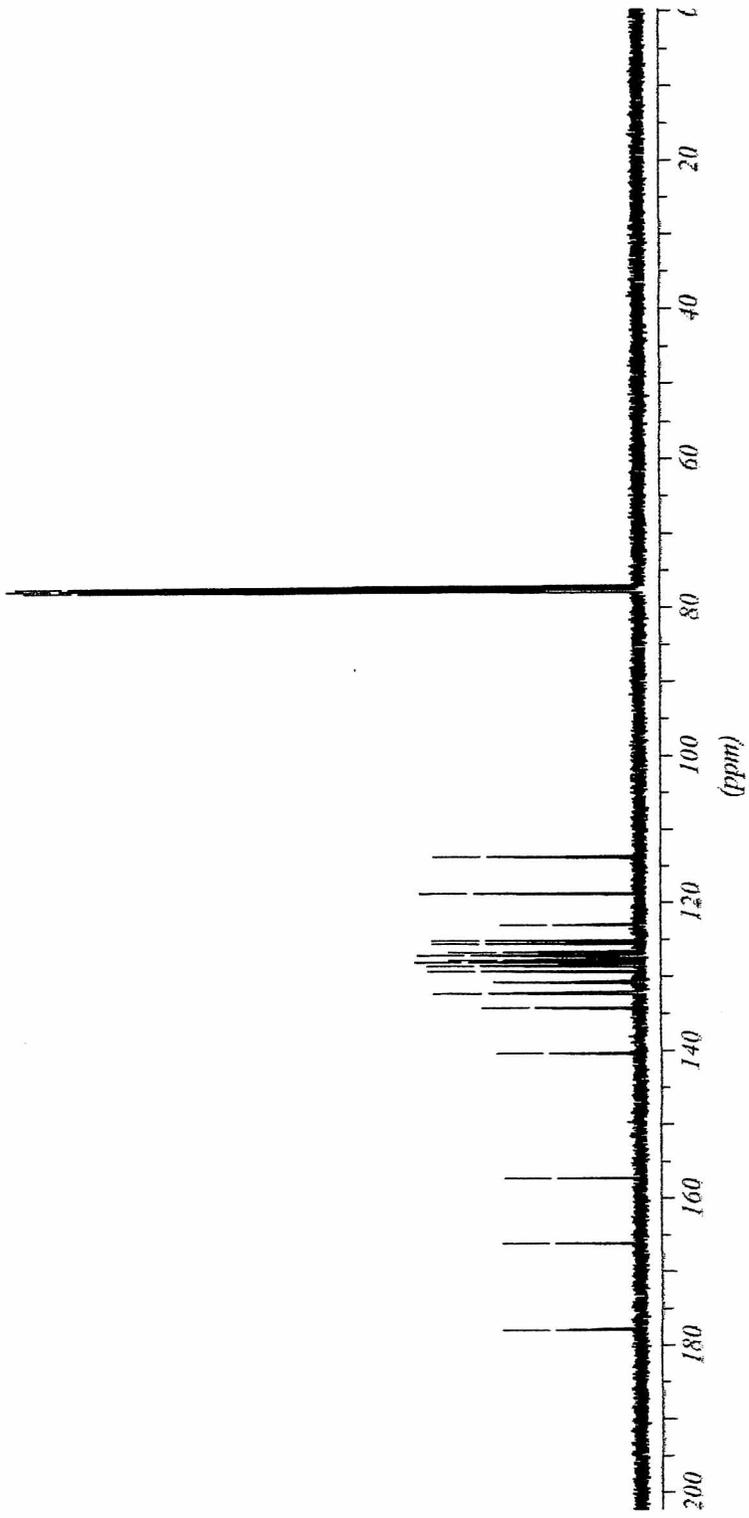
Espectro de ^1H RMN de 7-cloro-2-(2-naftil)cromona



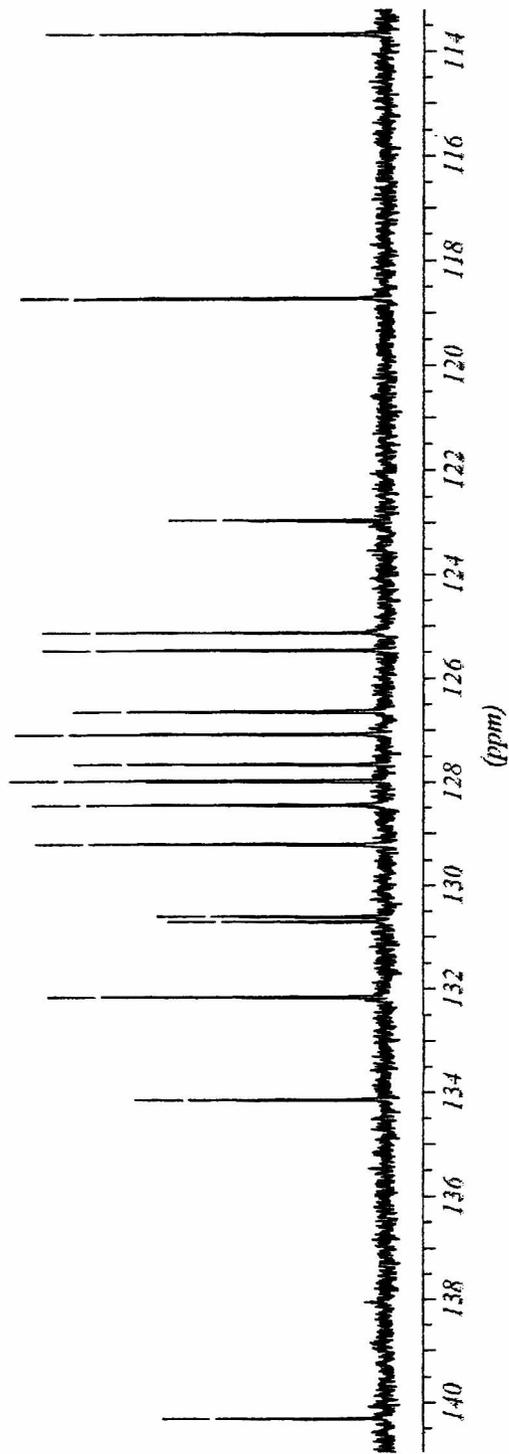
Ampliación del espectro de ^1H RMN de 7-cloro-2-(2-naftil)cromona (entre 7,33 y 8,63 ppm)



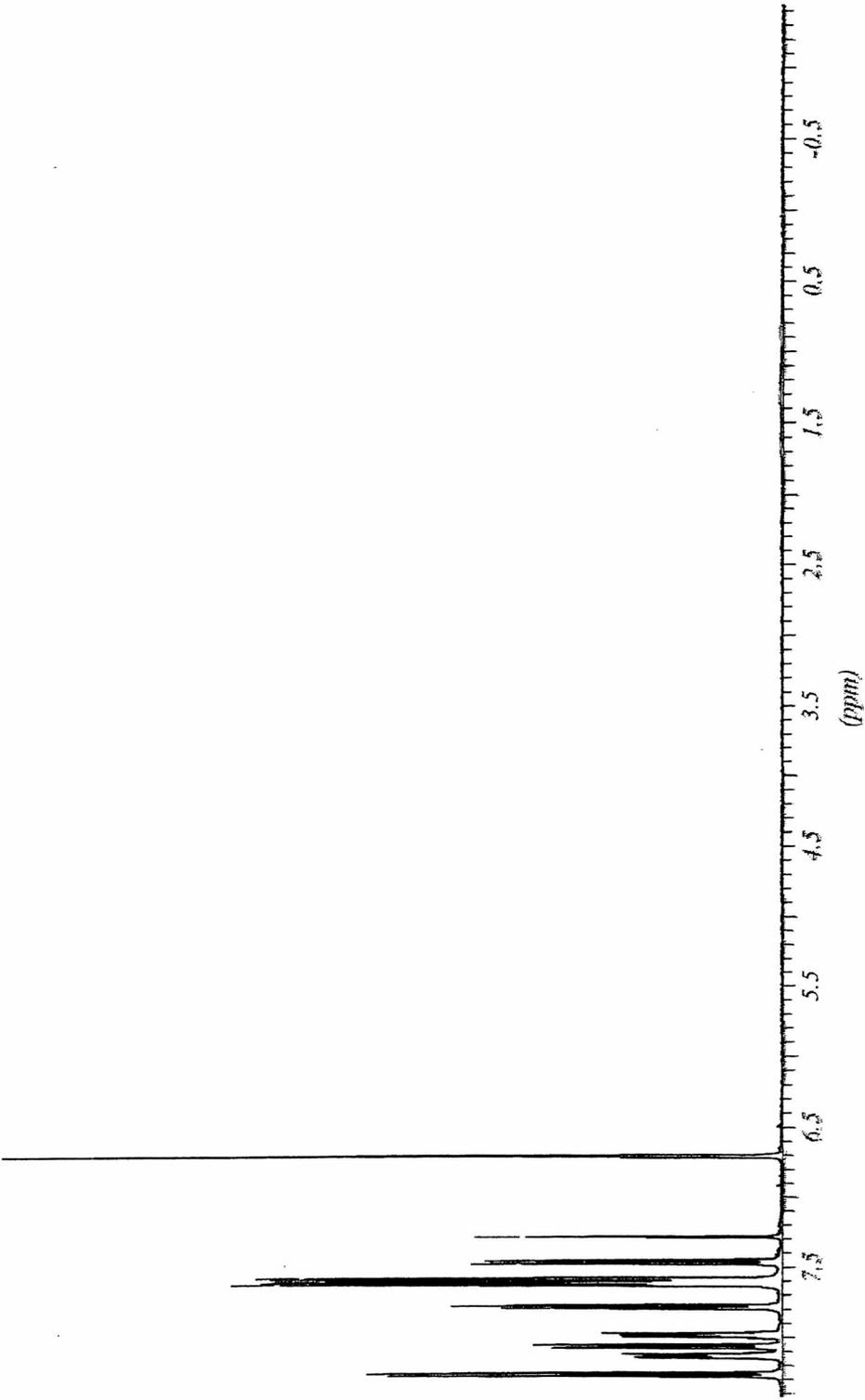
Espectro de ^{13}C RMN de 7-cloro-2-(1-naftil)cromona



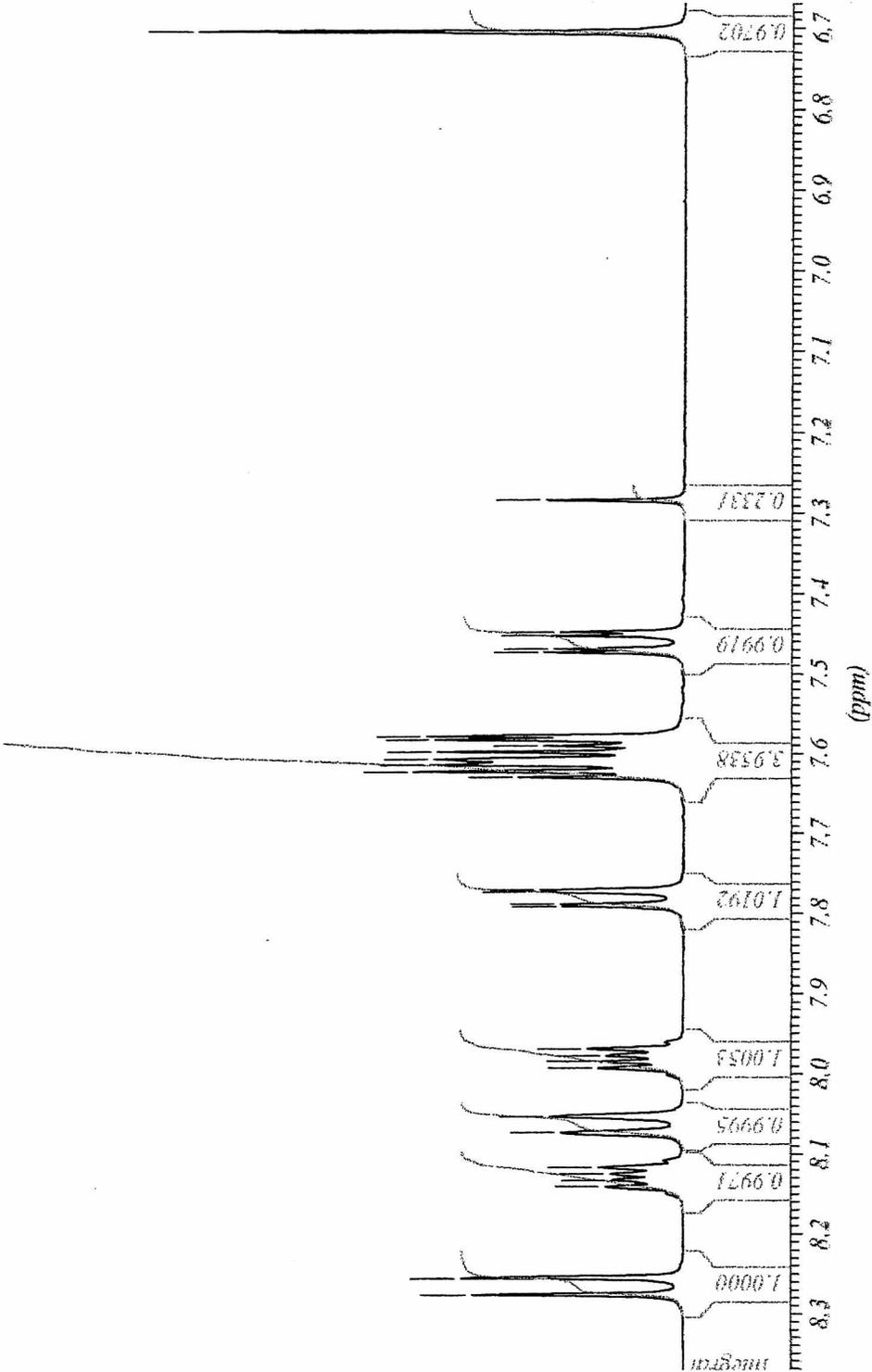
Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de 7-cloro-2-(1-naftil)cromona (entre 113 y 141 ppm)



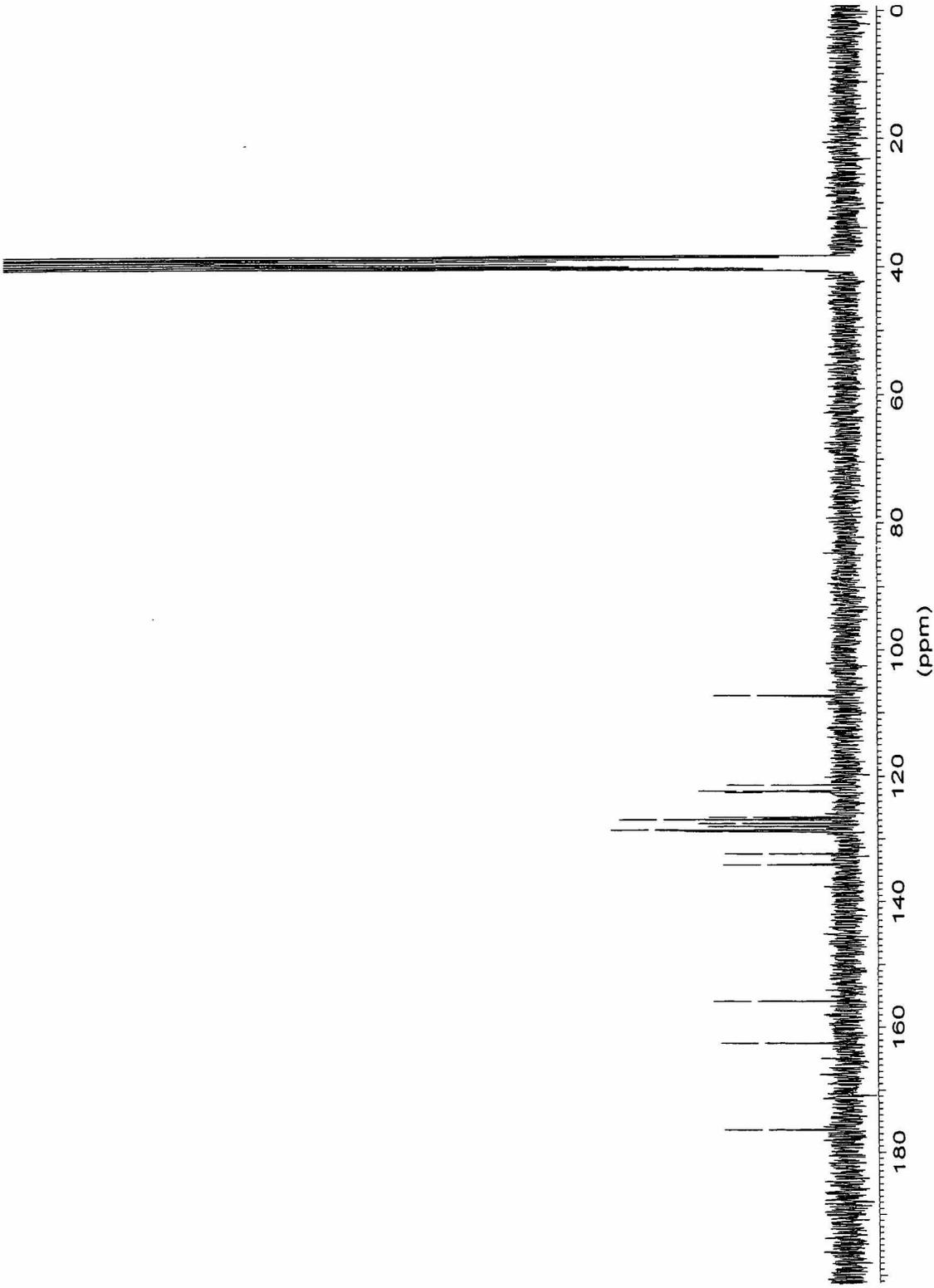
Espectro de ^1H RMN de 7-cloro-2-(1-naftil)cromona



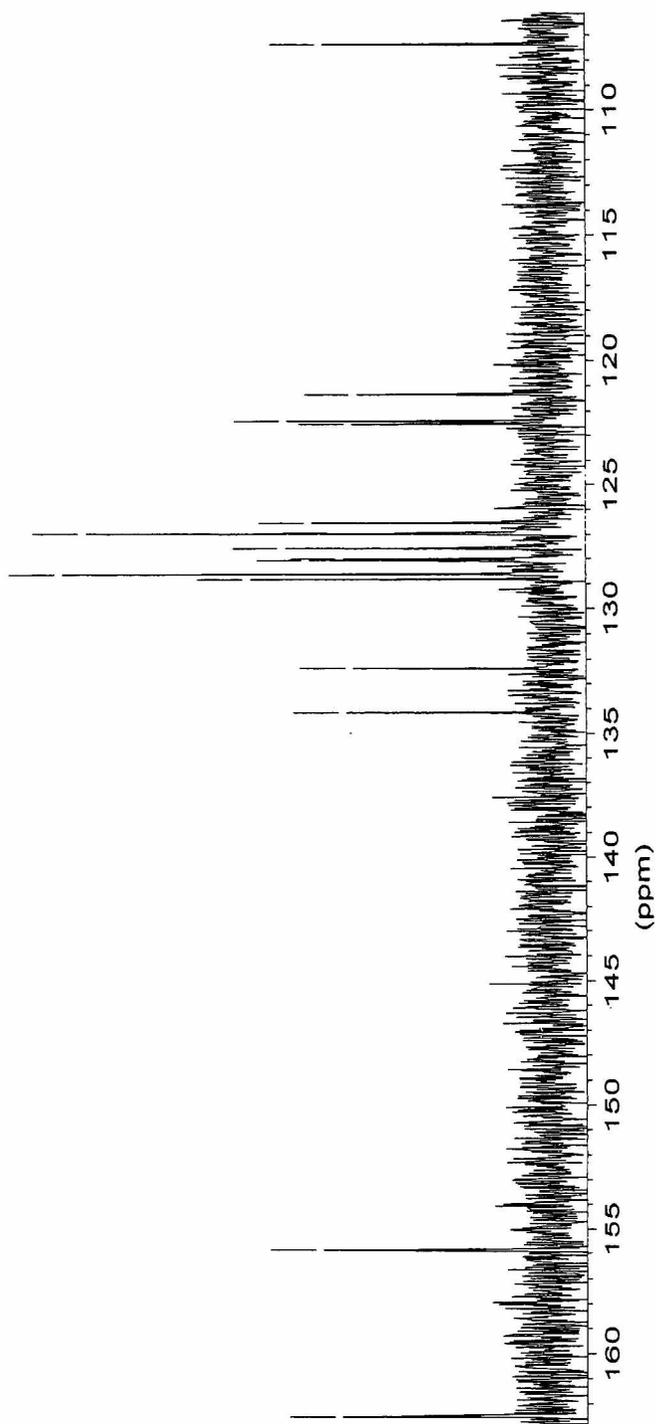
Ampliación del espectro de ¹H RMN de 7-cloro-2-(1-naftil)cromona (entre 6,67 y 8,37 ppm)



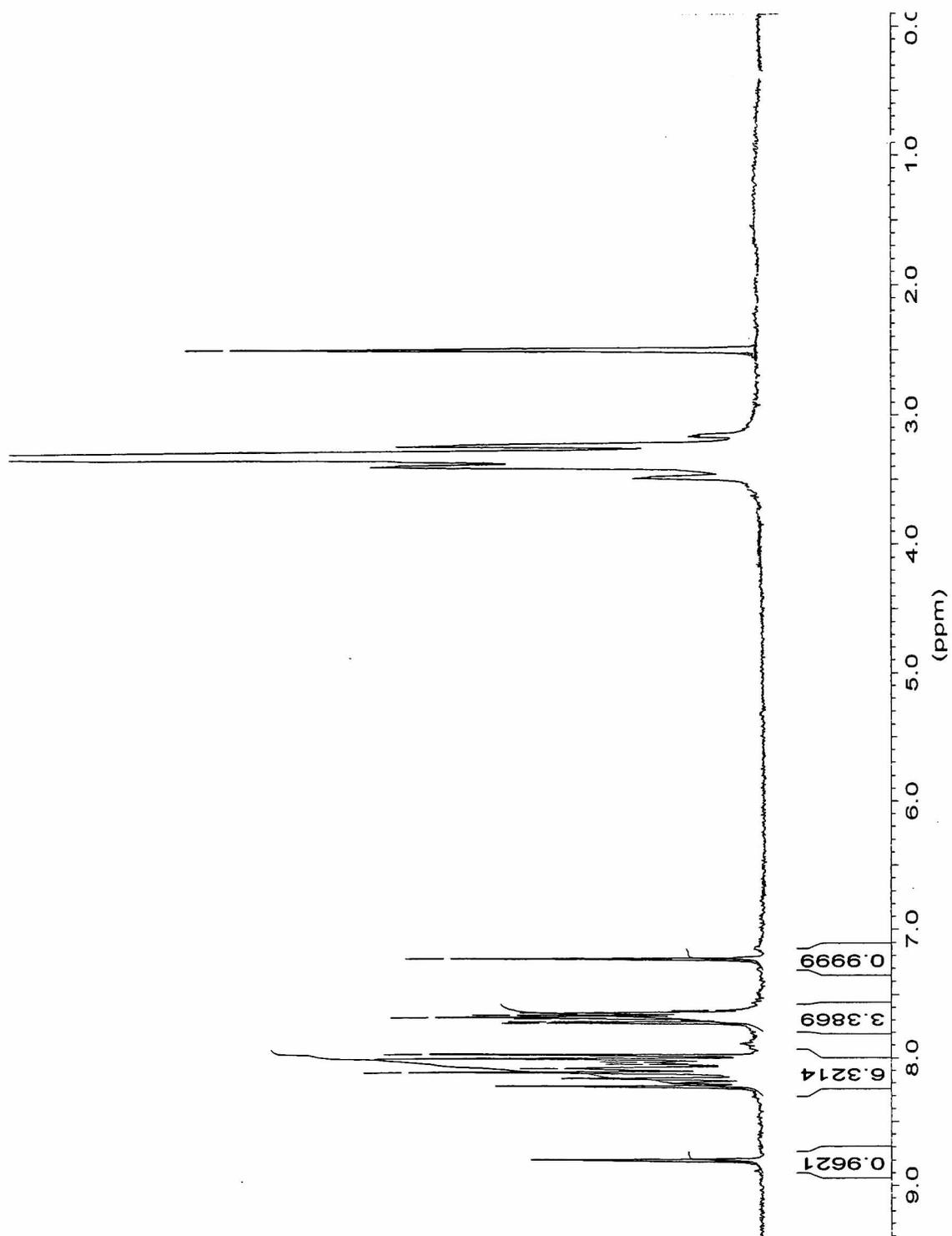
Espectro de ^{13}C RMN de 7-bromo-2-(2-naftil)cromona



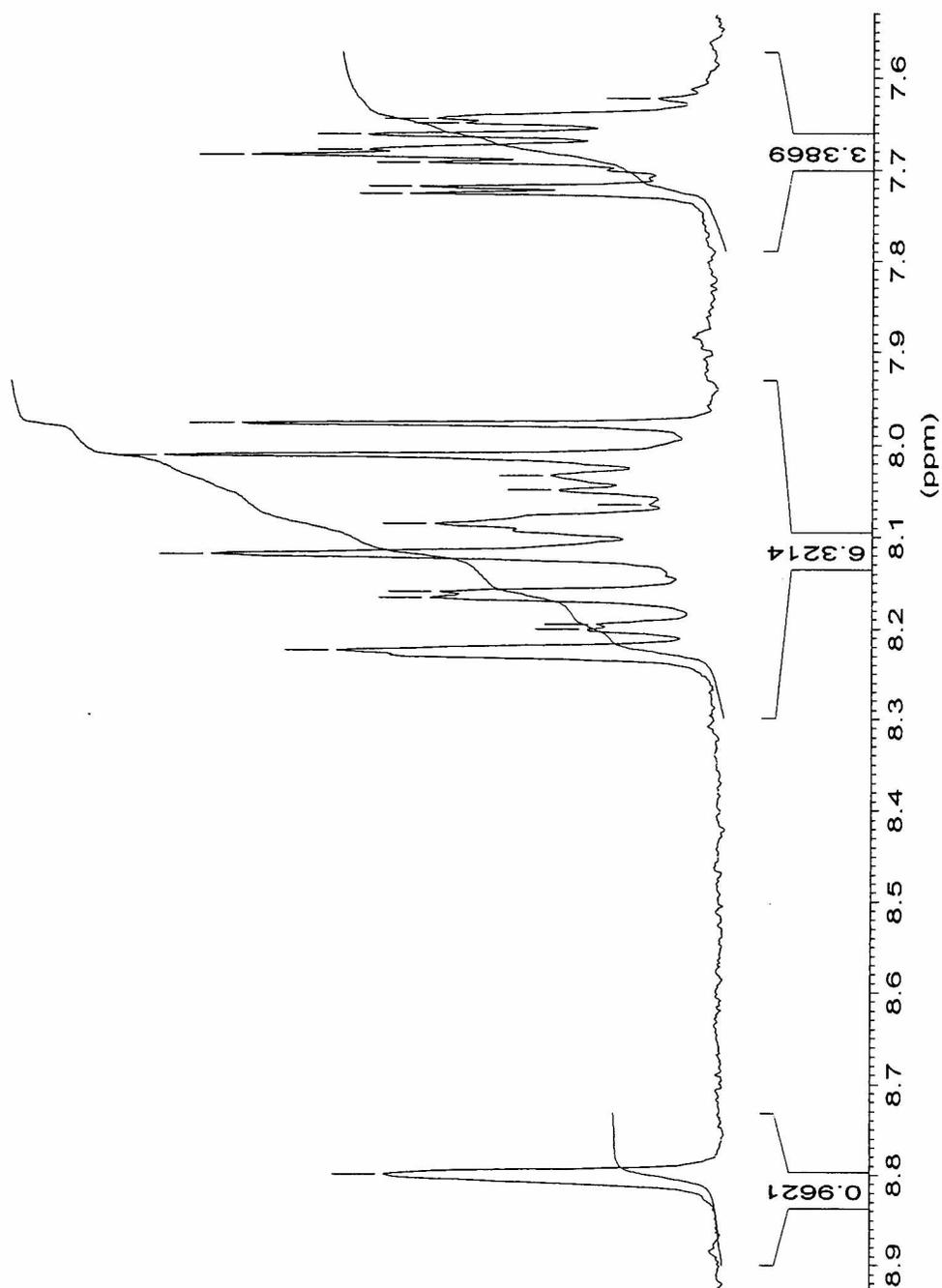
Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de 7-bromo-2-(2-naftil)cromona (entre 106 y 163 ppm)



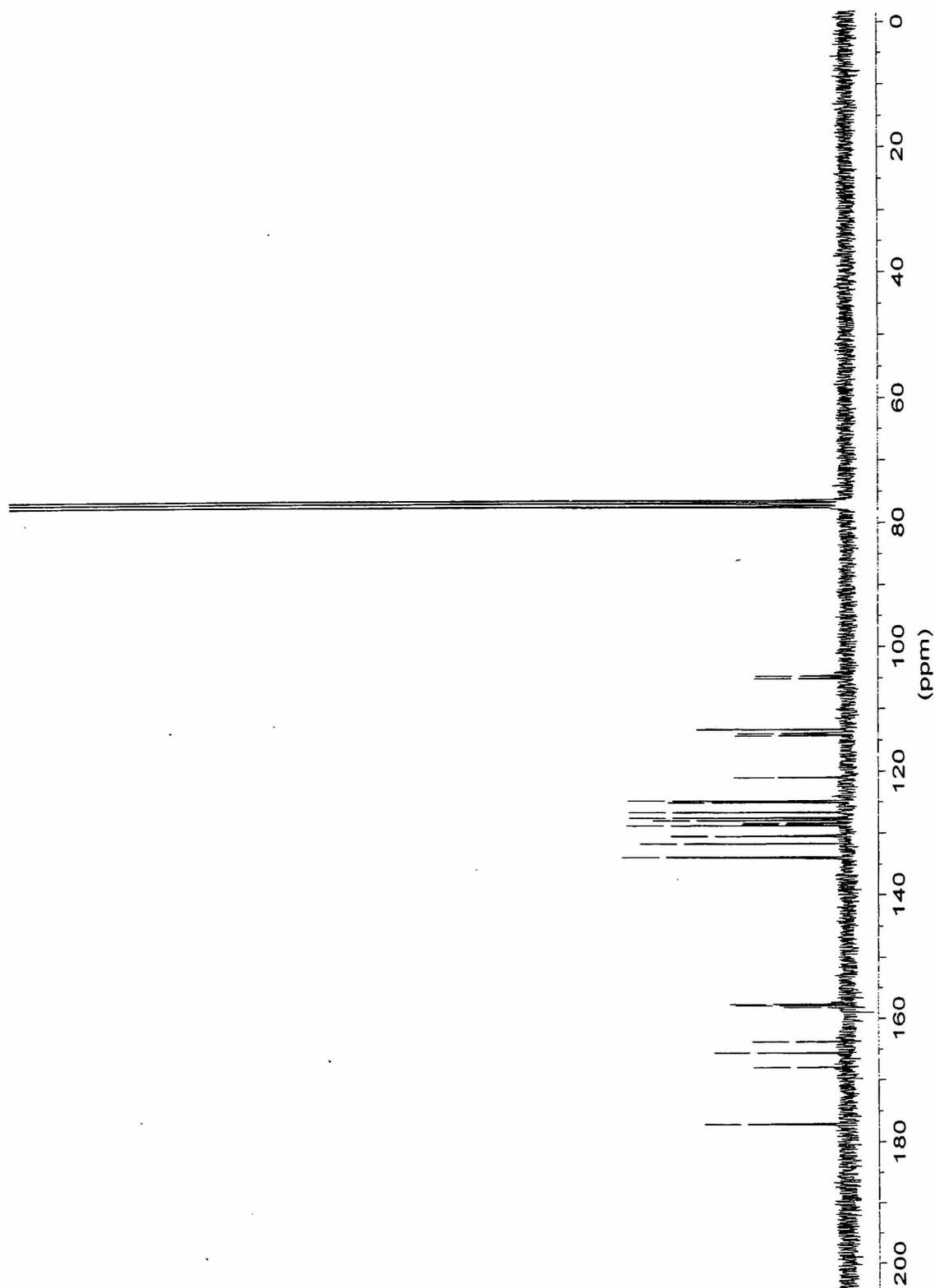
Espectro de ^1H RMN de 7-bromo-2-(2-naftil)cromona



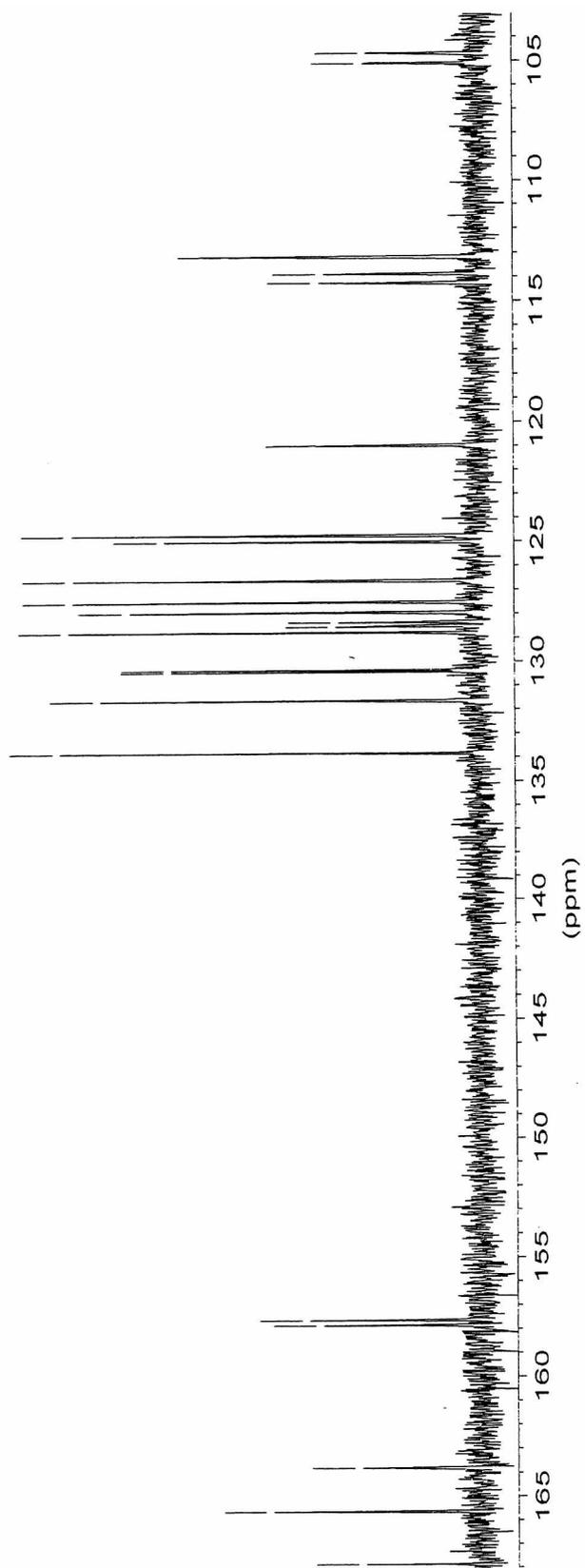
Ampliación del espectro de ^1H RMN de 7-bromo-2-(2-naftil)cromona (entre 7,53 y 8,93 ppm)



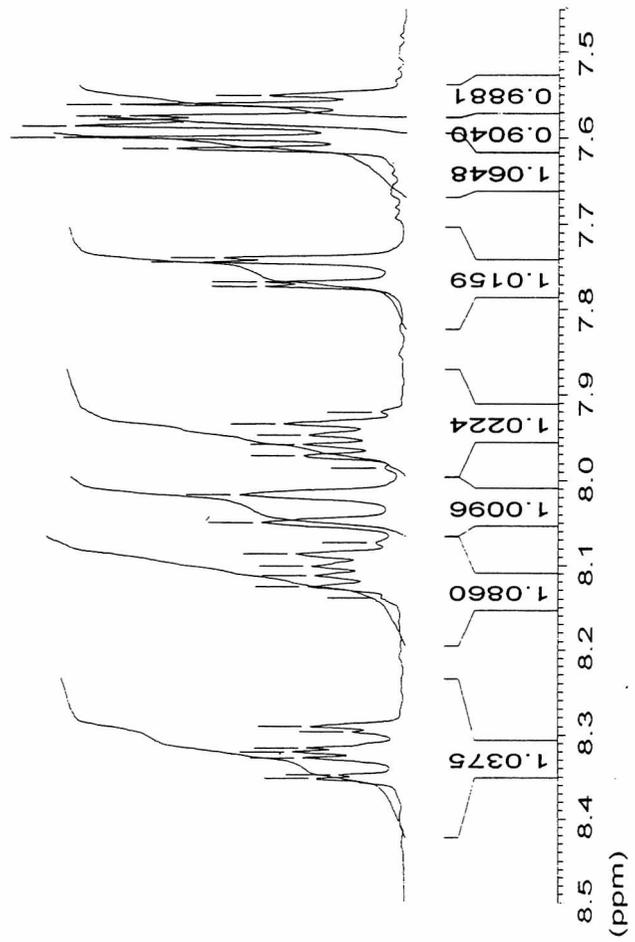
Espectro de ^{13}C RMN de 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona



Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona (entre 103 y 168 ppm)



Ampliación del espectro de ^1H RMN de 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona (entre 7,45 y 8,45 ppm)



Espectro de ^1H RMN de 7-fluoro-2-(1-naftil)cromona

