



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUIMICA**

**TRABAJO DE TESIS DOCTORAL**  
**HETEROPOLIÁCIDOS INMOVILIZADOS EN ZIRCONIA CON**  
**ESTRUCTURA POROSA ORDENADA COMO CATALIZADORES EN LA**  
**SÍNTESIS DE CROMENOS, BENZOXANTENOS Y DERIVADOS DE**  
**PIRAZINAS**

**Tesista:** Lic. Toa Sumak Rivera Vélez

**Director:** Dr. Luis R. Pizzio

**Director:** Dr. Gustavo P. Romanelli

2015

Trabajo de tesis realizado en el  
**Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas**  
**Dr. Jorge J. Ronco (CINDECA) CCT-La Plata**  
dependiente de la Facultad de Ciencias Exactas de la  
Universidad Nacional de La Plata

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

A familia por su amor incondicional

## **Agradecimientos**

En primer lugar quiero agradecer a mis directores Luis Pizzio y Gustavo Romanelli por su orientación en mi tesis doctoral. Ha sido una oportunidad y un placer trabajar en su grupo. Este trabajo de tesis no habría sido posible sin su entusiasmo y profesionalismo. Gracias por su apoyo, aliento y por el conocimiento impartido.

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por haberme otorgado la beca doctoral.

También agradezco al personal de apoyo: Lilian Osiglio, Mariela Theiller, Edgardo Soto y Graciela del Valle por su cooperación.

Y por último gustaría dar las gracias a Karina Irvicelli y Julián Rengifo por su amistad y compañerismo.

## INDICE

	<i>Página</i>
Marco referencial y Objetivos	1
 <b>Capítulo 1: QUÍMICA VERDE Y CATALIZADORES</b>	
1.1.1 <b>Introducción</b>	<b>6</b>
1.1.2 Importancia	6
1.1.3 Aplicaciones en el área de la Química Verde	9
1.1.3.1 Catálisis	9
1.1.3.2 Aplicaciones de la catálisis heterogénea	11
1.1.3.3 Catálisis por sólidos ácidos	12
1.1.3.4 Catálisis por sólidos básicos	13
1.1.3.5 Reacciones en ausencia de Solvente	14
1.1.3.6 Reacciones Multicomponente	16
1.1.4 Catalizadores	18
1.1.4.1 Características y composición	18
1.1.4.2 Preparación	19
1.1.4.3 Soportes	23
1.1.4.3.1 Zirconia (ZrO <sub>2</sub> )	24
1.1.4.3.2 Polímeros como soportes	25
1.1.4.4 Heteropoliácidos	25
1.1.4.4.1 Estructuras Primarias	27
1.1.4.4.2 Isómeros y estructuras lacunares del anión Keggin	30
 <b>Parte experimental</b>	
1.2 Reactivos y materiales de partida	33
1.2.1 Técnicas de caracterización	33
1.2.1.1 Microscopia electrónica de barrido (SEM)	33
1.2.1.2 Propiedades texturales	34

1.2.1.3 Difracción de rayos X (DRX)	34
1.2.1.4 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)	34
1.2.1.5 Resonancia Magnética nuclear de $^{31}\text{P}$ ( $^{31}\text{P}$ -RMN)	34
1.2.1.6 Calorimetría de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)	35
1.2.1.7 Titulación potenciométrica	35
1.2.2 Síntesis de los materiales	35
1.2.2.1 Síntesis de esferas de poliestireno (PS) de $2\mu\text{m}$	36
1.2.2.2 Preparación de los catalizadores del Grupo I	36
1.2.2.3 Preparación de los catalizadores del Grupo II	37
1.2.2.4 Preparación de los catalizadores del Grupo III	38

## **Resultados y discusión**

1.3 Caracterización de los materiales	40
1.3.1 Esferas de poliestireno	40
1.3.2 Microscopia electrónica de barrido (SEM)	41
1.3.3 Propiedades texturales	42
1.3.4 Difracción de rayos X (DRX)	47
1.3.5 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)	48
1.3.6 Resonancia Magnética nuclear de $^{31}\text{P}$	52
1.3.7 Calorimetría de barrido (DSC) y Análisis termogravimétrico (TGA)	55
1.3.8 Titulación potenciométrica	60
1.4 Referencias	68

## **Capítulo 2: CROMENOS**

2.1.1 Introducción	75
2.1.2 Estructura y propiedades	76
2.1.3 Aplicaciones	77
2.1.4 Métodos de preparación de 2-amino-3-ciano-4 <i>H</i> -cromenos	82

## **Parte experimental**

2.2.1 Aspectos generales	87
2.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores	88
2.2.3 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4 <i>H</i> -benzo[f]cromeno	90
2.2.3.1 Experiencia modelo 1 en ausencia de solvente (reacción multicomponente)	90
2.2.3.2 Experiencia modelo 2 (en etapas previa formación de 2-bencilideno malononitrilo)	90
2.2.4 Caracterización de los productos obtenidos	91

## **Resultados y discusión**

2.3.1 Introducción	94
2.3.2 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4 <i>H</i> -benzo[f]cromeno usando TPA másico	95
2.3.3 Preparación de 2-bencilideno-malononitrilo	99
2.3.4 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4 <i>H</i> -benzo[f]cromeno a partir de 2-bencilideno-malononitrilo usando TPA másico	101
2.3.5 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4 <i>H</i> -benzo[f]cromeno usando TPA inmovilizado en zirconia (catalizadores del Grupo I, II y III).	103
2.4 Referencias	106

## **Capítulo 3: BENZOXANTENOS**

3.1.1 Introducción	109
3.1.2 Estructura y propiedades	110
3.1.3 Aplicaciones	111
3.1.4 Métodos de preparación de benzoxantenos	113

## **Parte experimental**

3.2.1 Aspectos generales	119
3.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores	120
3.2.3 Preparación de 14-fenil-14 <i>H</i> -dibenzo[a,j]xanteno. Experiencia modelo	121
3.2.4 Optimización de las condiciones de reacción. Usando TPA másico	122
3.2.5 Optimización de las condiciones de reacción. Usando TPA inmovilizado en zirconia	122
3.2.6 Procedimiento general de la preparación de 14-aril-14 <i>H</i> -dibenzo[a,j]xantenos sustituidos	122
3.2.7. Caracterización de los productos obtenidos	123

## **Resultados y discusión**

3.3.1. Introducción	134
3.3.2 Preparación de 14-fenil-14 <i>H</i> -dibenzo[a,j]xanteno	134
3.3.2.1 Optimización de la condiciones de reacción. En ausencia de catalizador	134
3.3.2.2 Optimización de la condiciones de reacción. Usando TPA másico	135
3.3.2.3 Optimización de la condiciones de reacción. Usando TPA inmovilizado en zirconia mesoporosa (catalizadores del grupo I)	137
3.3.2.4 Ensayos empleando los catalizadores del grupo II y III	139
3.3.3 Reutilización del catalizador	139
3.3.4 Preparación de 14-aril-14 <i>H</i> -dibenzo[a,j]xantenos sustituidos	140
3.3.5 Racionalización de un posible mecanismo de reacción	143
3.4 Referencias	144

## **Capítulo 4: DERIVADOS DE PIRAZINAS**

4.1.1 Introducción	148
4.1.2 Estructura y propiedades	149
4.1.2.1 Pirazinas	149
4.1.2.2 Quinoxalinas	150
4.1.3 Aplicaciones	150
4.1.4 Métodos de preparación de quinoxalinas	153

## **Parte experimental**

4.2.1 Aspectos generales	158
4.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores	159
4.2.3 Preparación de 2,3-difenilquinoxalina (TPA másico y inmovilizado en Zr, catalizadores del Grupo I, II, III)	160
4.2.4. Estudio de las variables operacionales empleando ZrPEGPS95+TPA30 (Grupo III)	161
4.2.5 Procedimiento general de preparación de 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas	161
4.2.6 Caracterización de los productos obtenidos	162

## **Resultados y discusión**

4.3.1 Introducción	168
4.3.2 Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina	168
4.3.3 Estudio de las variables operacionales empleando el catalizador ZrPEGPS95+TPA30 (GrupoIII)	171
4.3.3.1 Influencia de la temperatura	171
4.3.3.2 Influencia de la cantidad de catalizador	172
4.3.3.3 Reutilización del catalizador	173
4.3.4 Preparación de 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas	173
4.3.5 Racionalización de un probable mecanismo de reacción	175
4.4 Referencias	177

## **Apéndice**

Resumen	179
Conclusiones	182
Lista de abreviaturas y acrónimos	193



# **MARCO REFERENCIAL Y OBJETIVOS**

La preocupación y concientización por el deterioro del medio ambiente ha generado la necesidad de implementar nuevas tecnologías que ayuden a prevenir y reducir los efectos causados por la acción del hombre sobre su entorno, como son el uso de materias primas, fuentes de energía no renovables, la manipulación y producción sustancias tóxicas. En este contexto la Química Verde surge como parte de la solución a estos problemas, brindando los parámetros necesarios para diseñar y desarrollar nuevos materiales y procesos de bajo impacto ambiental. Dentro de este nuevo enfoque de la Química, la catálisis está contemplada como herramienta fundamental para el desarrollo de tecnologías más limpias y benignas con el medio ambiente. El uso de catalizadores permite reducir la generación de compuestos no deseados y los requerimientos energéticos, mejorando la selectividad, conversión y rendimiento en las reacciones, además de los bajos costos en la producción. Los procesos que involucran catálisis heterogénea ofrecen mayores ventajas que aquellos llevados a cabo mediante la catálisis homogénea, principalmente en cuanto a la fácil separación y reutilización. Esto convierte a los catalizadores en materiales de gran interés para la Química Verde no solo por la facilidad de manipulación y seguridad del catalizador sino también por la variedad de aplicaciones en reacciones tales como reordenamiento, condensación, hidrogenación, oligomerización, entre otros.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, en este trabajo de tesis se plantean como objetivos generales la síntesis y la caracterización del ácido tungstofosfórico inmovilizado en zirconia porosa ordenada obtenida mediante el método sol-gel. Y su aplicación en reacciones de bajo impacto ambiental para la formación de compuestos orgánicos heterocíclicos con potencial actividad biológica, mediante catálisis ácida.

Este trabajo se presenta en cuatro capítulos:

Capítulo 1: Química Verde y catalizadores

Capítulo 2: Cromenos

Capítulo 3: Benzoxantenos

Capítulo 4: Derivados de pirazinas

Cada uno de los capítulos está subdividido en cuatro secciones: Introducción, Parte experimental, Discusión de resultados, y Referencias bibliográficas.

Por último, se indican las conclusiones del trabajo.



# Capítulo 1

# QUÍMICA VERDE Y CATALIZADORES

### **1.1.1 Introducción**

En las últimas décadas se ha discutido el impacto que el hombre ha ejercido sobre el medio ambiente a través de actividades como la ciencia y la tecnología, generando problemas de dimensiones globales como por ejemplo: el cambio climático, la combustión de fósiles y el agotamiento de los recursos naturales. Sin embargo, en el propio desarrollo de la ciencia, han aparecido propuestas dirigidas a minimizar el impacto de esta actividad, tal es el caso de la Química Verde o Química Sustentable. Esta se ocupa del diseño de productos o procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas para el medio ambiente y la salud humana, promoviendo un uso sostenible de los recursos [1].

El término "Química Verde" fue propuesto por Paul Anastas, funcionario de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) y adoptado oficialmente en 1993. Así mismo en 1998 Anastas y Warner [2] establecieron los doce principios de la Química Verde, proponiendo la catálisis una herramienta para el logro de los objetivos tanto económicos como sociales.

### **1.1.2 Importancia**

El sector industrial comienza a advertir los beneficios significativos tanto económicos como ambientales que produce la implementación de estas nuevas metodologías limpias, como es el caso de las compañías farmacéuticas que están reduciendo drásticamente la cantidad de residuos peligrosos producidos por la fabricación de medicamentos, y en el área de la agricultura empresas como Dow AgroSciences han desarrollado una serie de pesticidas que son más selectivos y menos persistentes, disminuyendo así la contaminación de los cursos de agua [3].

El desarrollo de metodologías verdes es un desafío que puede ser observado a través del marco de los "Doce Principios de la Química Verde " [4, 5], que se enuncian a continuación:

1. Prevención: Es mejor prevenir la formación de residuos que "tratarlos" una vez creados.
2. Economía de átomos: Diseñar métodos que maximicen la utilización de todos los materiales desde el inicio hasta el final del proceso.
3. Diseño de síntesis químicas menos peligrosas: Los métodos deben diseñarse de tal manera que se utilicen y generen sustancias con poca o nula toxicidad para la salud y el ambiente.
4. Diseño de productos químicos seguros: Diseñar productos que no sean tóxicos.
5. Reducir el uso de sustancias auxiliares: Evitar, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (solventes, adsorbentes para procesos de separación, agentes desecantes, agentes para la protección y desprotección de grupos funcionales, entre otros) y en caso que se utilicen, que sean lo más inocuos posible.
6. Diseño de procesos energéticos eficientes: el uso de energía en los procesos químicos impacta en el ambiente y la economía del proceso. Deben buscarse métodos que se lleven a cabo a temperatura y presión normales.
7. Uso de materiales renovables: fomentar su utilización cuando sea técnica y económicamente practicable.
8. Reducción de derivados: Realizar modificaciones en los procesos con el fin de disminuir el empleo de reactivos adicionales.
9. Favorecer el empleo de catalizadores selectivos.
10. Utilización de compuestos biodegradables.

11. Metodologías analíticas en tiempo real para prevenir la contaminación: Llevar a cabo el monitoreo del proceso y control de la formación de contaminantes.
12. Química segura para prevenir accidentes: Utilizar sustancias que disminuyan el riesgo de accidentes, explosiones e incendios.

Además de los doce principios citados anteriormente, hay otros parámetros que pueden ser utilizados para determinar en forma cuantitativa la eficacia de un proceso químico, entre ellos se destacan:

**Economía atómica (EA):** Es un indicador de la cantidad de reactivo que se incorpora en el producto. Así un valor de EA de 100% significa que absolutamente todos los reactivos forman parte de la estructura del producto final [6,7]. Se define matemáticamente como porcentaje:

$$\text{Economía atómica (\%)} = \frac{\text{Peso molecular del producto}}{\text{Peso molecular de los reactivos}} \times 100$$

**Factor E:** Representa una medida de la cantidad de residuos generados en un proceso químico con respecto a la cantidad de producto formado [8]. Sin embargo, el agua usada en el proceso global no es tenida en cuenta en el cálculo por ser considerada inocua y además para poder obtener resultados significativos [9]. Definición matemática:

$$\text{Factor E} = \frac{\text{Masa de residuos producidos}}{\text{Masa obtenida del producto deseado}}$$

Como puede deducirse de la fórmula, un valor alto de E significa que el proceso generó gran cantidad de desechos, causando mayor impacto ambiental. En teoría, las reacciones verdes ideales son aquellas que tienen un factor E igual a cero.

**Rendimiento:** Es el cociente entre la cantidad obtenida del producto deseado y la cantidad teóricamente esperable. Se define como:

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{\text{Cantidad real obtenida del producto}}{\text{Cantidad teórica obtenible del producto}} \times 100$$

**Selectividad:** Se define como el cociente entre la cantidad de moles del producto deseado y la cantidad de moles de los productos generados:

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{\text{Moles de producto obtenido}}{\text{Moles de productos generados}} \times 100$$

### 1.1.3 Aplicaciones en el área de la Química Verde

Como se mencionó anteriormente, los objetivos del presente trabajo de tesis se encuentran enfocados al desarrollo de nuevos procedimientos de bajo impacto ambiental de síntesis heterociclos. Para ello se utilizará como herramienta fundamental la catálisis, empleando catalizadores sólidos reciclables, y asimismo se redefinirán las síntesis de compuestos heterocíclicos a través de reacciones multicomponente de elevada economía atómica y cuando fuese posible, llevar a cabo reacciones en ausencia de solvente (solvent-free). A continuación se realiza una breve reseña de los tópicos mencionados:

#### 1.1.3.1 Catálisis

Los principios de la Química Verde identifican la catálisis como una de las herramientas más importantes para la aplicación de una química de bajo impacto ambiental. Ofrece numerosos beneficios, como por ejemplo [5]:

Eliminación de reactivos, los cuales generan cantidades importantes de residuos asociados a estos reactivos.

Capacidad para llevar a cabo importantes transformaciones que son difíciles o imposibles al utilizar reacciones estequiométricas convencionales, como por ejemplo la hidrogenación catalítica.

Capacidad de combinar varias transformaciones en un solo paso.

Sustitución de reactivos tóxicos.

La catálisis puede clasificarse, según la fase en que se encuentre el catalizador, en catálisis heterogénea y catálisis homogénea. En la catálisis heterogénea el catalizador se encuentra en una fase diferente a la de los reactivos [10] mientras que en la catálisis homogénea el catalizador y los reactantes se encuentran en la misma fase, generalmente líquida pero en ocasiones gaseosa [11].

La catálisis heterogénea, en particular, es una herramienta fundamental para cumplir con los objetivos de la Química Verde, ya que facilita la separación del catalizador, eliminando con ello la necesidad de separación a través de diferentes procesos como por ejemplo la destilación y la extracción, y permitiendo la reutilización del catalizador; lo cual hace que la catálisis heterogénea sea más atractiva económicamente [12]. Para que la reacción entre el sistema de reactivos y el catalizador sólido tenga lugar es necesario que se den las siguientes etapas:

- Difusión de las moléculas de reactivos hasta la superficie del sólido
- Quimisorción de al menos una de las especies reactivas sobre la superficie
- Reacción química sobre la superficie

- Desorción de los productos de la superficie
- Difusión de los productos a través de los poros del catalizador

Además los catalizadores benignos para el medio ambiente tales como arcillas y zeolitas, pueden reemplazar a los catalizadores más peligrosos que son utilizados en la actualidad.

### **1.1.3.2 Aplicaciones de la catálisis heterogénea**

La catálisis es fundamental en el desarrollo económico y el crecimiento de la industria química, puesto que más del 90% de los procesos químicos involucra una reacción catalítica por lo menos en una de sus etapas. Por otra parte, la catálisis heterogénea se ha convertido en un área de gran interés tanto en la industria como en la ciencia, debido a la necesidad de sustituir reacciones catalíticas en fase homogénea por tecnologías amigables con el medio ambiente.

La catálisis heterogénea se aplica principalmente en reacciones redox y reacciones ácido-base. El primer grupo incluye las reacciones en las que el catalizador afecta la ruptura del enlace homolítico de los reactivos, la aparición de electrones desapareados y la formación de enlaces homolíticos con el catalizador.

El segundo grupo incluye las reacciones en las que los reactivos forman enlaces heterolíticos con el catalizador, mediante el par de electrones libres de los reactivos, del catalizador, o del par de electrones libres formado durante la reacción debido al rompimiento heterolítico de los enlaces [13].

### 1.1.3.3 Catálisis por sólidos ácidos

La catálisis ácida es la más empleada a nivel industrial, ya que muchas reacciones son catalizadas por ácidos minerales y ácidos de Lewis, tales como  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$  o  $\text{HF}$  y  $\text{AlCl}_3$  o  $\text{BF}_3$  respectivamente. Sin embargo estos ácidos generan residuos peligrosos y son corrosivos. Por tal motivo la tendencia actual es reemplazarlos cuando sea posible por sólidos ácidos, debido a que estos últimos presentan ventajas tales como el fácil manejo, menor corrosión, la simplicidad operativa y la versatilidad de la ingeniería de procesos y la regeneración del catalizador. Se ha descrito el uso de los sólidos ácidos en diferentes tipos de reacciones como son en la alquilación [14], aromatización [15], cracking [16], deshidratación y la condensación [17], eterificación [18], esterificación [19], hidratación [20], isomerización [20], y la oligomerización [21]. Este tipo de catalizadores incluye a las arcillas, óxidos mixtos, resinas de intercambio iónico, zeolitas, sílice modifica con ácidos, zirconia sulfatada, nafion/nanopartículas de sílice y heteropoliácidos [9, 22, 23].

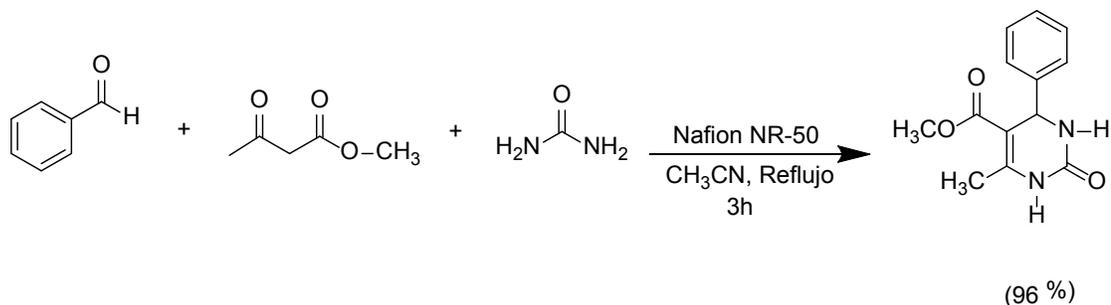
A continuación se verán algunos ejemplos de reacciones empleando sólidos ácidos como catalizador:

- **Reacción de alquilación:** La obtención de cumeno a partir de propileno y benceno empleando como catalizador la zeolita ZSM-5 presenta un mayor rendimiento y alta pureza del producto respecto a los catalizadores convencionales [24] (Figura 1).



**Figura 1.** Reacción de alquilación

- **Reacción de Biginelli:** Se lleva a cabo empleando como sustratos de partida acetoacetato de metilo, benzaldehído y urea en presencia de la resina Nafion NR-50 [25] (Figura 2).

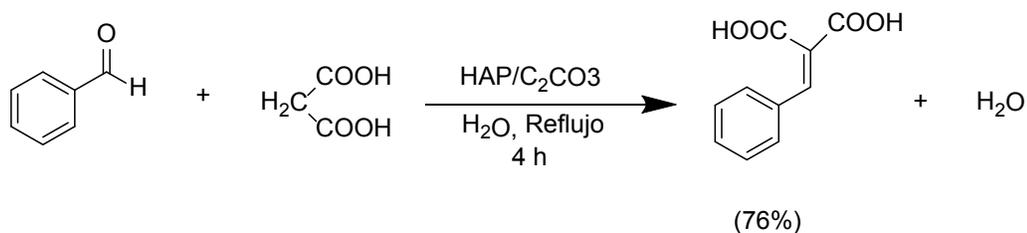


**Figura 2.** Reacción de Biginelli

#### 1.1.3.4 Catálisis por sólidos básicos

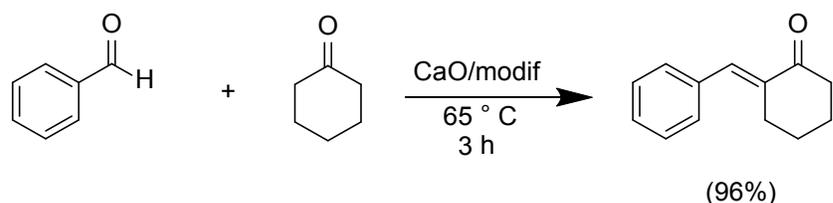
Actualmente los estudios relacionados con sólidos básicos son menos extensos respecto a los sólidos ácidos. Sin embargo los sólidos básicos se aplican en diversos procesos petroquímicos y su demanda ha aumentado en los últimos años en el área de la Química Orgánica y la Química Fina. Frecuentemente se emplean en reacciones de condensación tales como la aldólica y la de Knoevenagel, sustituyendo así el uso de los catalizadores convencionales, en su mayoría hidróxidos y alcóxidos por sólidos básicos como la hidrocalcita, las zeolitas modificadas con bases y las sílices mesoporosas modificadas superficialmente con bases orgánicas [26-27].

- **Reaccion de Knoevenagel:** Se realiza a partir de benzaldehído y ácido malónico en presencia de hidroxiapatita (HAP) soportada en  $Ce_2CO_3$  [28] (Figura 3).



**Figura 3.** Reaccion de Knoevenagel

- **Condensación aldólica:** Se realiza a partir de benzaldehído y ciclohexanona empleando como catalizador CaO comercial, modificado con bromuro de bencilo [29] (Figura 4).



**Figura 4.** Condensación aldólica

### 1.1.3.5 Reacciones en ausencia de solvente

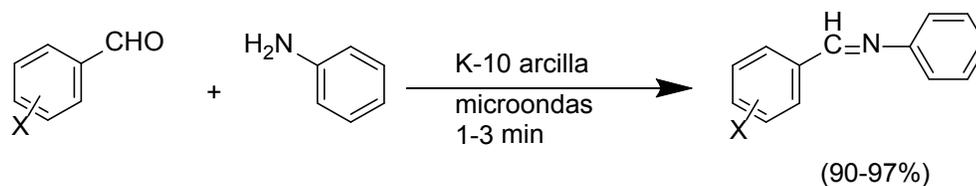
La mayoría de los solventes utilizados en la industria son compuestos orgánicos volátiles (COVs). Los mismos poseen una presión de vapor elevada y baja solubilidad en agua. Los COVs son contaminantes y están generalmente involucrados con el efecto invernadero y el debilitamiento de la capa de ozono.

El impacto de estas sustancias sobre el ambiente las convierte en un problema aún mayor si se considera que las mismas intervienen en el proceso, pero no se incorporan al producto final (aumentando considerablemente el valor del factor E). Asimismo, muchos disolventes empleados como solventes de extracción en la industria alimenticia, actúan como contaminantes del producto final [30].

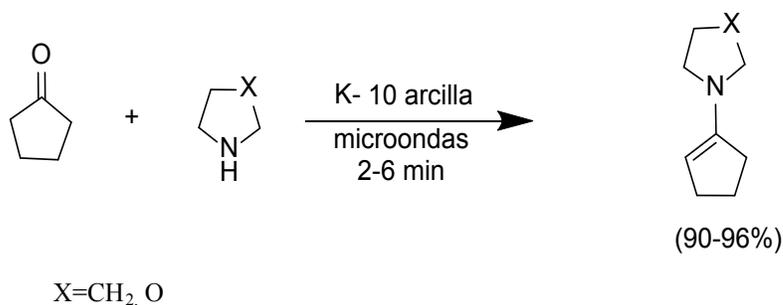
El diseño de productos, procesos y sistemas que no incluyen solventes puede conducir a una química más limpia, eficiente, rentable y más segura [31], reduciendo los costos asociados con la adquisición y disposición de disolvente, mayor reactividad de los sustratos de partida y, en algunos casos, aumento de la selectividad de las reacciones [32]. Además estas reacciones en ausencia de solvente también permiten la posibilidad de emplear activación por radiación convencional de microondas, lo cual conlleva frecuentemente a la reducción del consumo energético.

Recientemente, se ha resuelto un gran número de preparaciones involucrando reacciones en ausencia de solvente por ejemplo:

- **Síntesis de iminas y enaminas:** Se realiza a partir de una amina primaria o secundaria con aldehídos o cetonas en presencia de sólidos ácidos [33] (Figura 5).

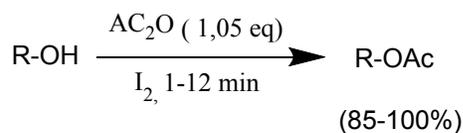


$x = \text{H}, o\text{-OH}, p\text{-OH}, p\text{-Me}, p\text{-OMe}$



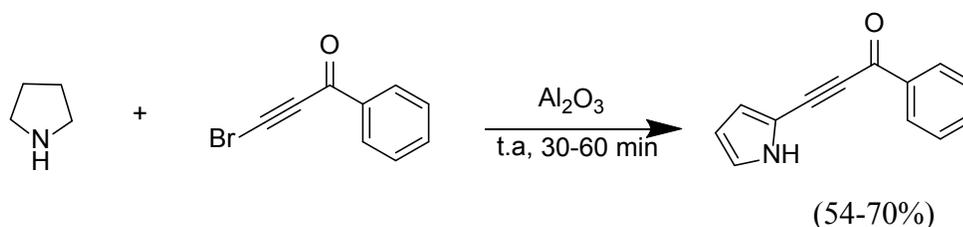
**Figura 5.** Reacción de iminas y enaminas

- **Acetilación de alcoholes:** Esta reacción incluye alcoholes primarios, secundarios, terciarios, alcoholes bencílicos y fenoles como sustratos y anhídrido acético como agente acetilante. La reacción requiere tiempos de reacción cortos a temperatura ambiente, y tiene altos rendimientos [34] (Figura 6).



**Figura 6.** Reacción acetilación de alcoholes

- **Etinilación de pirroles con 1-acil-2-bromoacetilenos:** El proceso totalmente regioselectivo [35] (Figura 7).



**Figura 7.** Reacción etinilación de Pirroles

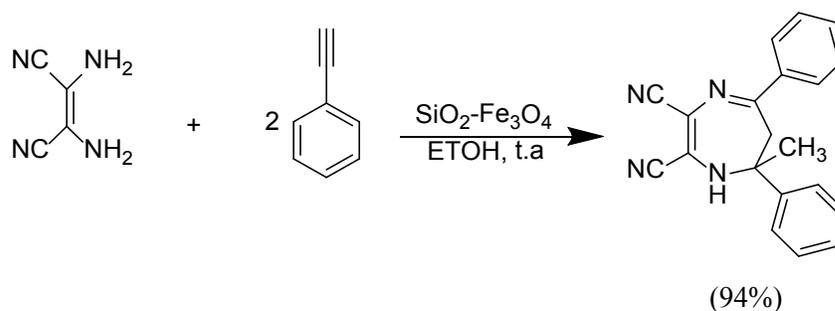
### 1.1.3.6 Reacciones multicomponente

De la lectura del segundo principio de la Química Verde, que refiere a la economía atómica, se extrae que las reacciones multicomponente son una excelente alternativa y por lo tanto, están adquiriendo gran consideración en la síntesis tanto industrial como a escala de laboratorio.

Las reacciones multicomponente (RMC) son reacciones convergentes en las cuales tres o más sustratos reaccionan para formar un único producto. En las reacciones multicomponente se produce la formación de numerosos enlaces de manera casi simultánea y permiten la creación de nuevos enlaces C-C, o C-heteroátomo, como por ejemplo C-N, C-O y C-S, lo que las hace especialmente atractivas para la construcción de moléculas orgánicas complejas, entre ellas la síntesis de medicamentos y productos de Química Fina [19, 20]. Estas reacciones sustituyen a las síntesis lineales en varios pasos, y se producen operacionalmente como una síntesis en un solo paso, en el cual se mezclan todos los reactivos a la vez con la formación de varios enlaces en una sola operación, sin cambiar las condiciones de reacción, sin aislar intermediarios, y sin añadir nuevos reactivos. Esto posibilita minimizar la generación de residuos, así como además economizar horas de trabajo [36].

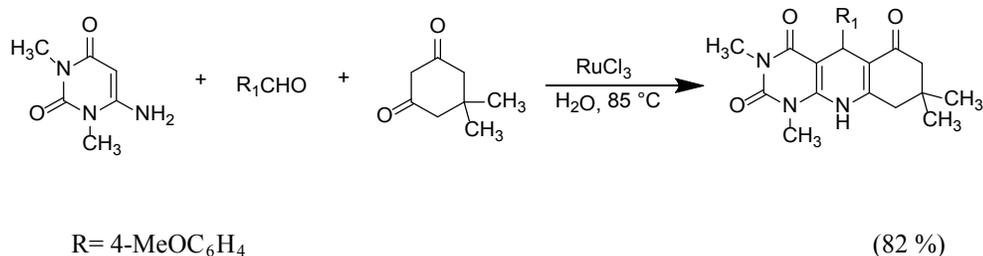
Son algunos ejemplos de estas reacciones:

- **Síntesis de diazepinas:** Se lleva a cabo en presencia de sílice soportado en nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético como catalizador [37] (Figura 8).



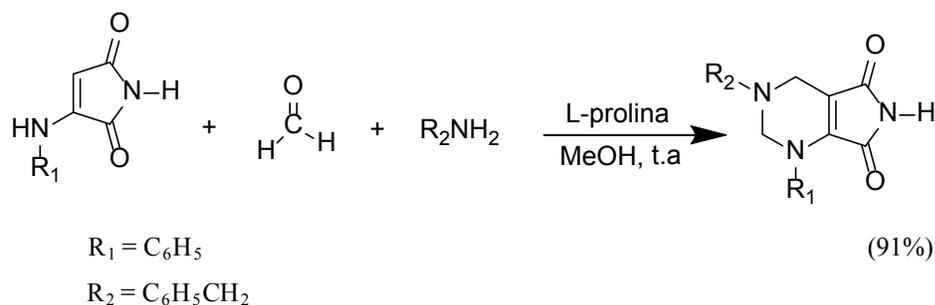
**Figura 8.** Síntesis de derivados de diazepinas

- **Síntesis de pirimido [4,5-b] quinolinas:** El producto se obtiene empleando  $\text{RuCl}_3$  como catalizador mediante y agua como solvente ecocompatible [38] (Figura 9).



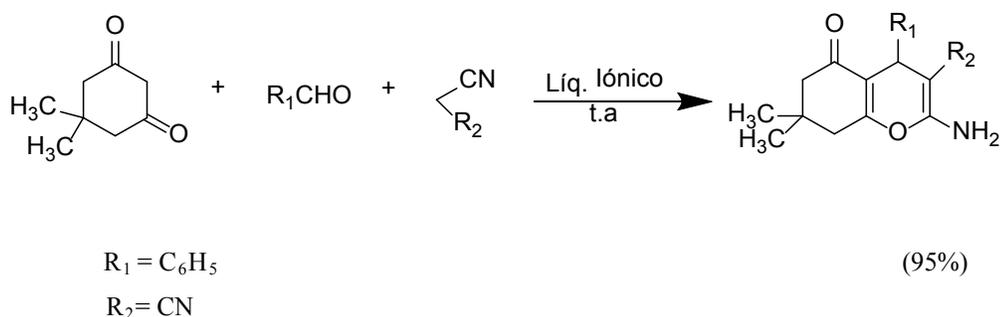
**Figura 9.** Síntesis de pirimido[4,5-b]quinolinas

- **Síntesis de pirrolo [3,4-d]tetrahidropirimidinas:** La reacción se lleva a cabo en condiciones suaves, empleando L-prolina como catalizador, siendo los rendimientos excelentes [39] (Figura 10).



**Figura 10.** Síntesis de pirrolo[3,4-d]tetrahidropirimidinas

- **Síntesis de tetrahidrobenzo[b]piranos:** La reacción utiliza como solvente un líquido iónico y las condiciones de reacción son suaves. Los rendimientos son elevados (85-98%) [40] (Figura 11).



**Figura 11.** Síntesis de tetrahidrobenzo[b]piranos

## 1.1.4 Catalizadores

### 1.1.4.1 Características y composición

Un catalizador es aquella sustancia que incrementa la velocidad de la reacción sin alterar la energía libre de Gibbs, un camino alternativo, este proceso se denomina catálisis [41-43]. Los catalizadores se clasifican en másicos que son exclusivamente la fase activa y soportados. Estos últimos están constituidos, además de la fase activa por un soporte y pueden contener un promotor que ayuda a aumentar significativamente su actividad,

selectividad o resistencia a la desactivación. El objetivo principal del soporte es extender el área de la fase activa, además mejora la estabilidad del catalizador a altas temperaturas [44-46].

Dentro de las características más relevantes de un catalizador se tiene la actividad, selectividad y estabilidad que es el tiempo de vida útil. Sin embargo en determinadas condiciones de reacción el catalizador puede sufrir fenómenos de desactivación atribuidos a [47, 48]:

- **Ensuciamiento:** Deposición o bloqueo físico de la superficie.
- **Envenenamiento:** Quimisorción de sustancias en los sitios activos [49].
- **Sinterización:** Crecimiento o aglomeración de los cristales metálicos (centros activos) durante la reacción [50].

#### **1.1.4.2 Preparación**

El diseño de un catalizador debe incluir la selección de la fase activa, el método de formación de partículas, el control de reacciones indeseables durante el proceso global y el método de preparación del catalizador, pues gran parte de sus propiedades van a depender de las condiciones experimentales de su obtención. [51-60]. A continuación se describen los métodos convencionales para la preparación de catalizadores [61, 62. 64]:

- **Impregnación:** El procedimiento consiste en poner en contacto el soporte sólido con un volumen determinado de la fase activa en solución durante cierto tiempo, posteriormente se seca el sólido para remover el líquido que permanece en el interior de los poros y, finalmente se activa el catalizador. La técnica se puede clasificar como impregnación en equilibrio o a humedad incipiente dependiendo, del volumen de la solución impregnante, si esta en exceso o es igual al volumen de poros del soporte. En la impregnación en equilibrio se emplea un exceso de la

solución, que posteriormente es eliminado por evaporación. En la impregnación a humedad incipiente el volumen de la solución es igual o ligeramente menor que el volumen de poros del soporte.

- **Precipitación/deposición:** Consiste en la conversión de un precursor de metal altamente soluble en una solución poco soluble que precipita específicamente sobre el soporte [65].
- **Coprecipitación:** Consiste en producir la precipitación simultánea de la fase activa o precursor y el soporte. Para ello, se prepara una solución de dichas especies y por modificación de alguna propiedad como el pH, se provoca la precipitación conjunta de los distintos componentes [47].
- **Sol-Gel:** El proceso sol-gel permite obtener materiales de alta pureza y homogeneidad a bajas temperaturas. Este método se ha desarrollado principalmente en la preparación de óxidos policristalinos o amorfos, al igual que para la obtención de materiales meso y macroporosos [66, 67].

Se denomina Sol a la dispersión de partículas coloidales en una fase líquida suspendida indefinidamente por movimientos brownianos, pudiéndose clasificar como liófilos o liófobos, dependiendo si existe o no una interacción entre las partículas y el solvente respectivamente. Por otra parte un gel es un sistema coloidal en el cual las interacciones atractivas de los elementos de la fase dispersa son tan fuertes que transforman al sistema en una red sólida continua en un medio líquido.

De acuerdo al medio en el que se encuentren los precursores, el proceso sol-gel puede ocurrir en medio acuoso (sales inorgánicas) o en medio alcohólico (alcóxidos metálicos) [66], estos últimos son los precursores más importantes para la formación de óxidos.

El proceso sol-gel involucra dos etapas de reacción las cuales corresponden a:

**Primera etapa:** Consiste en la obtención de soles mediante la hidrólisis de los precursores catalizada por un ácido o una base para formar especies (MOH) sumamente reactivas.

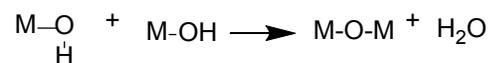
**Segunda etapa:** La formación del gel mediante la alcoxolación, oxolación o la olación de las especies (MOH). Luego se deja envejecer el gel y, dependiendo de las condiciones del secado se puede obtener un xerogel o un aerogel. Cuando el gel es secado por aumento de temperatura o disminución de presión se obtiene un xerogel, en cambio si se remueve el solvente utilizando condiciones supercríticas el resultado es un aerogel. Finalmente, el material es tratado térmicamente [66].

Alcoxolación: En esta reacción se forman puentes oxo (M–O–M) entre dos átomos metálicos a través de la eliminación de una molécula de alcohol (Figura 12).



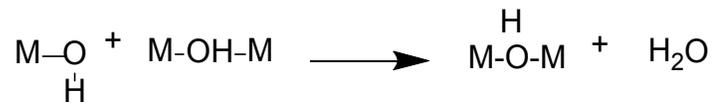
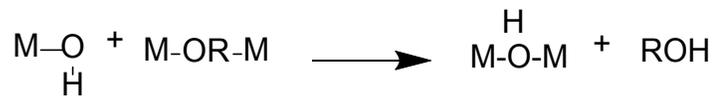
**Figura 12.** Reacción de Alcoxolación

Oxolación: El mecanismo es análogo a la alcoxolación excepto por la molécula saliente que en lugar de alcohol es agua (Figura 13).



**Figura 13.** Reacción de Oxolación

Olación: En este caso se forman puentes hidroxilo eliminando una molécula de agua o de alcohol dependiendo del medio de la síntesis (Figura 14).



**Figura 14.** Reacción de olación

En el caso de metales con coordinación saturada, la condensación suele producirse por alcoxlación y oxolación, mientras que los metales con la coordinación no satisfecha dan lugar a reacciones de olación (66-69) (Figura 15).

Hidrólisis:



Codensación:



o



**Figura 15.** Esquema de las etapas del proceso sol-gel de la obtención de zirconia a partir de un alcóxido

### 1.1.4.3 Soportes

El diseño y desarrollo de nuevos materiales porosos y multifuncionales en los últimos años ha despertado interés en el área de la catálisis, generando nuevos soportes con estructuras de una gran variedad de tamaño de poros y desarrollando rutas catalíticas en las que se requiere la intervención de centros catalíticos de distinta naturaleza para llegar al producto deseado [70]. Los sólidos porosos se clasifican, según la IUPAC, en función del tamaño de poro, de la siguiente manera: materiales microporosos (tamaño de poros  $< 2$  nm), mesoporosos (2-50 nm) y macroporosos ( $> 50$  nm) [71]. Los materiales microporosos incluyen las: sílices amorfas, zeolitas y los aluminofostatos entre otros. La primer síntesis de un material mesoporoso se describió en 1969 [72], sin embargo fue en 1992 cuando los investigadores de la corporación Mobil Oil R & D sintetizaron con gran éxito una familia de los materiales denominados M41S, la cual está constituida por: el MCM-41 con una estructura porosa hexagonal siendo la fase más estable, el MCM-48 con una estructura cúbica tridimensional metaestable y el MCM-50 con una estructura laminar inestable. Esta nueva familia de materiales contribuyó al desarrollo de un nuevo campo de investigación en materiales porosos. A finales de la década de los noventa se sintetizó otra familia perteneciente a las sílices mesoestructuradas conocida como SBA, dentro de la cual la SBA-15 presenta una estructura hexagonal bidimensional, un elevado ordenamiento de grandes canales mesoporosos uniformes, una elevada área superficial ( $> 1200$  m<sup>2</sup>/g), gran tamaño de poros, por lo cual actualmente está desplazando el uso de los materiales MCM-41 en numerosas aplicaciones catalíticas. [73, 74].

Para que un soporte sea idóneo en la constitución de un catalizador, debe poseer estabilidad térmica, alta porosidad y una elevada área superficial. Es importante controlar el tamaño de poros, el cual debe ser adecuado para que se pueda facilitar el transporte de moléculas hacia o desde los sitios activos, que pueden estar ubicados en los microporos. La presencia de macro-mesoporos conduce a propiedades de transporte mejoradas. Un método utilizado para la preparación de materiales porosos es la denominada técnica sol-gel. Una etapa crítica en este método es el secado, que puede conducir a xerogeles o aerogeles según las condiciones en las que se a llevado a cabo y que tiene, por lo tanto, influencia en la

estructura porosa final. Esta última también puede ser regulada empleando un compuesto orgánico como agente formador de poros, cuya naturaleza y concentración influirán en las características texturales. Se ha informado el uso de diferentes formadores de poros, como D-glucosa, ácido dibenzoil-L-tartárico [75, 76] y urea [77], entre otros.

El presente trabajo va dirigido hacia la generación de materiales catalíticos basados en ácido tungstofosfórico inmovilizado en zirconia macro-mesoporosa con agregado de polietilenglicol y esferas de poliestireno como formadores de mesoporos y macroporos respectivamente mediante el método de sol-gel.

#### **1.1.4.3.1 Zirconia ( $ZrO_2$ )**

La zirconia empleada como soporte es un material atractivo para diferentes sistemas catalíticos debido a su estabilidad térmica en diferentes atmósferas, y a sus propiedades tanto básicas como ácidas [78], estas últimas se pueden modificar por adición de aniones sulfato o tungstato, obteniéndose materiales con alta acidez. Además químicamente es más estable que materiales tales como alúmina y sílice [79]. Sin embargo, las investigaciones desarrolladas sobre materiales de zirconia con estructuras porosas han considerado progresivamente que es más relevante para un buen desempeño de los óxidos de Zirconio el área superficial y las características de los poros [80].

En 1995 Hudson y Knowles [81,82] informaron por primera vez la síntesis de zirconia mesoporosa utilizando tensioactivos catiónicos vía sol-gel. Desde entonces, diferentes surfactantes se han empleado como agentes formadores de mesoporos, los cuales se pueden clasificar de acuerdo a su naturaleza hidrofílica como: aniónicos [83-85], catiónicos [81, 82, 86, 87], anfóteros [88] y no iónicos [88-95].

En 1998 Stucky y col. [96] establecieron una nueva ruta sintética mediante el uso de copolímeros en bloque, que son un tipo de tensioactivo no iónico. La zirconia mesoporosa obtenida poseía grandes poros y paredes más gruesas, por lo tanto, mayor estabilidad térmica [97]. Por otra parte, dependiendo de factores como el método de preparación, pH,

temperatura y mecanismo cinético, la zirconia puede tener tres fases cristalinas: monoclinica, tetragonal y cúbica. La zirconia monoclinica es termodinámicamente estable a temperatura ambiente y hasta los 1170 °C, la estabilidad de la fase tetragonal se encuentra entre 1170 y 2370 ° C y se transforma a la fase cúbica con temperaturas superiores a 2370 ° C: [98-100].

#### **1.1.4.3.2 Polímeros como soportes**

Las matrices poliméricas empleadas en la catálisis como soporte, juegan un rol importante debido a que se les pueden incorporar grupos funcionales al material confiriéndole propiedades bifuncionales o multifuncionales. Otra característica importante de los polímeros como soporte es la presencia de macroporos, lo cual mejora el acceso de los reactantes al catalizador y de esta manera se obtiene una mayor conversión de los reactivos. Todas estas propiedades van a influir en el desempeño del catalizador [101-103].

#### **1.1.4.4 Heteropoliácidos**

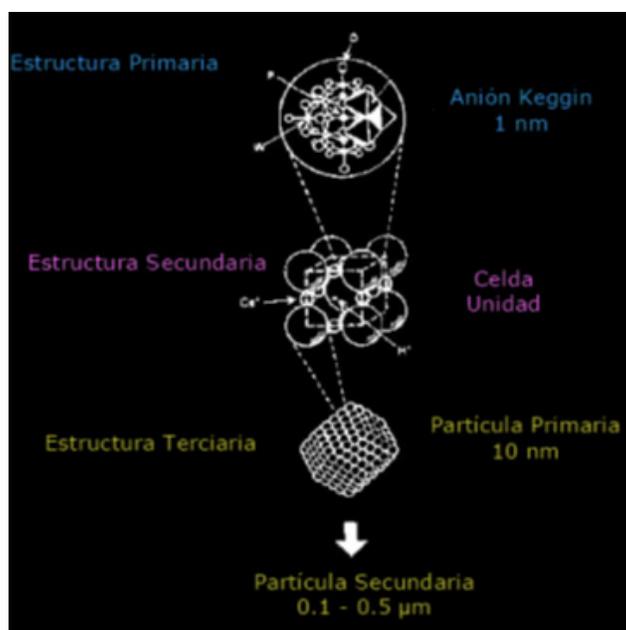
Los heteropoliácidos (HPA) constituyen una importante clase de compuestos debido a sus propiedades fisicoquímicas tales como: una fuerte acidez de Brønsted, la capacidad de activación de oxígeno y peróxido de hidrógeno, la alta movilidad de sus protones, la solubilidad en solventes polares, por mencionar solo algunas de ellas. Estas propiedades convierten a los heteropoliácidos en compuestos de gran interés en áreas como la catálisis, siendo activos, tanto en catálisis ácida como en transformaciones rédox. Asimismo se los utiliza en: biología, medicina, fotoquímica y en ciencia de los materiales [104-106]. Las propiedades anteriormente mencionadas son atribuidas a su estructura la cual está conformada por tres arreglos estructurales:

**Estructura primaria:** Corresponde a los heteropolianiones (polioxometalatos) los cuales se clasifican en dos grupos: isopolianiones que contienen sólo metales de transición, si aparecen elementos de los grupos principales se consideran ligandos, no formando parte de

la estructura y los heteropolianiones, usualmente conformados por agrupamientos compactos de octaedros  $\text{MoO}_6$  o  $\text{WO}_6$ , que incorporan uno o más átomos de un elemento diferente (heteroátomo), también estos átomos están rodeados completamente por los oxígenos de los octaedros [107]. Los heteropolianiones presentan baja densidad de carga sobre la superficie externa del anión, debido a que la presencia de dobles enlaces  $\text{M}=\text{O}$  polariza la carga negativa de los O hacia los átomos metálicos positivos localizados en el interior de la estructura del HPA, ocasionando una deslocalización de la carga negativa. Como resultado de esta deslocalización de la carga, los protones presentan una gran movilidad, resultando en una acidez Brønsted muy elevada, comparable a la de los materiales superácidos [108, 109].

**Estructura secundaria:** Está formado por el arreglo tridimensional de los heteropolianiones, contra-cationes, aguas de cristalización y otras moléculas [110].

**Estructura terciaria:** Corresponde al ensamblaje de la estructura secundaria dentro de las partículas sólidas y ejerce una fuerte influencia sobre la función catalítica del heteropoliácido [110] (Figura 16).



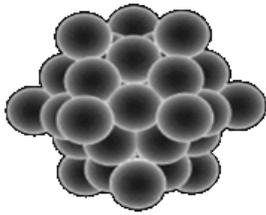
**Figura 16.** Órdenes estructurales de los heteropoliácidos

Además los heteropoliácidos poseen una baja área superficial (entre 1–10 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) lo cual permite soportarlos en materiales con una alta área superficial [111, 112], esto conduce a una buena dispersión del heteropoliácido sobre el soporte aumentando la actividad catalítica [113].

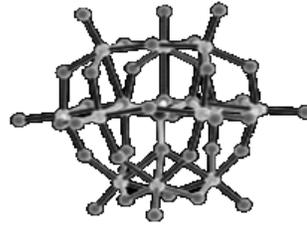
#### 1.1.4.4.1 Estructuras Primarias

Los heteropoliácidos son materiales activos tanto para la catálisis ácida como rédox, además presentan una mayor fuerza ácida de Brønsted en relación a la de los sólidos ácidos convencionales como son las zeolitas y los óxidos mixtos. De acuerdo a su estructura primaria se puede clasificar los heteropoliácidos como: Keggin, Wells-Dawson y Preyssler entre otras. Sin embargo, la estructura tipo Keggin es la más importante debido a su elevada fuerza ácida, su alta estabilidad térmica, sus propiedades rédox y la facilidad de su preparación [114].

**Estructura tipo Keggin:** La estructura tipo Keggin corresponde a la fórmula general:  $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$  donde X es el átomo central ( $\text{Si}^{4+}$ ,  $\text{P}^{5+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  o  $\text{Co}^{2+}$ ), n es la carga del anión, y M es el ion metálico ( $\text{Mo}^{6+}$ ,  $\text{W}^{6+}$ , entre otros). Estos heteropolianiones están formados principalmente por un tetraedro central  $\text{XO}_4$  (X= heteroátomo) rodeado de 12 octaedros  $\text{MO}_6$  (M= átomo adenda) que comparten aristas y vértices entre sí. Los doce octaedros  $\text{MO}_6$  están dispuestos en cuatro grupos  $\text{M}_3\text{O}_{13}$ , conocidos como tríadas y, dentro de cada grupo, cada octaedro comparte dos aristas. Estos tres octaedros se unen después por compartición de vértices para formar el anión completo. Existen cuatro tipos de oxígenos en la estructura Keggin: oxígenos terminales ( $\text{O}_t$ ), oxígenos puente dentro de una misma tríada ( $\text{O}_c$ ), oxígenos puente entre distintas tríadas ( $\text{O}_b$ ) y oxígenos puente entre las tríadas y el tetraedro central ( $\text{O}_a$ ) [107, 109, 114] (Figura 17).



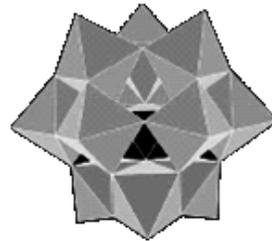
Representación de distribución atómica



Representación de coordinación atómica



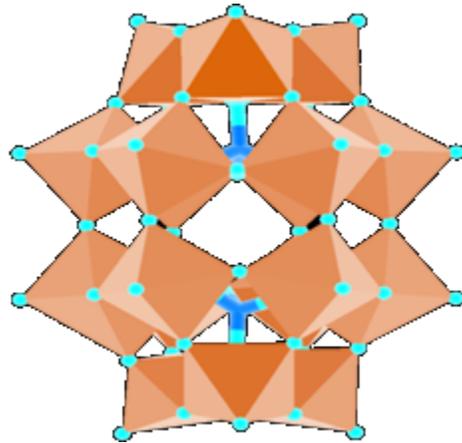
Representación poliédrica molecular



Representación poliédrica con arreglo octaédrico

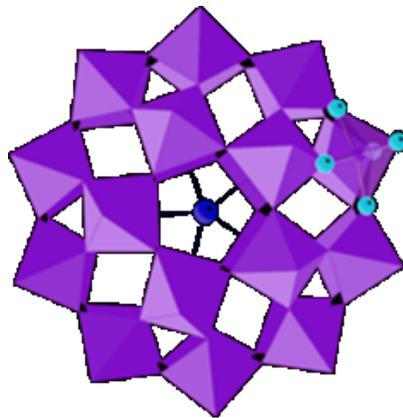
**Figura 17.** Estructura tipo Keggin

**Estructura tipo Wells–Dawson:** Estos heteropolianiones presentan la fórmula general:  $[(X^{n+})_2 M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$ , dicha estructura puede ser considerada como la unión de dos unidades Keggin en las que se ha eliminado un octaedro de cada tríada (Figura 18).



**Figura 18.** Estructura tipo Wells Dawson

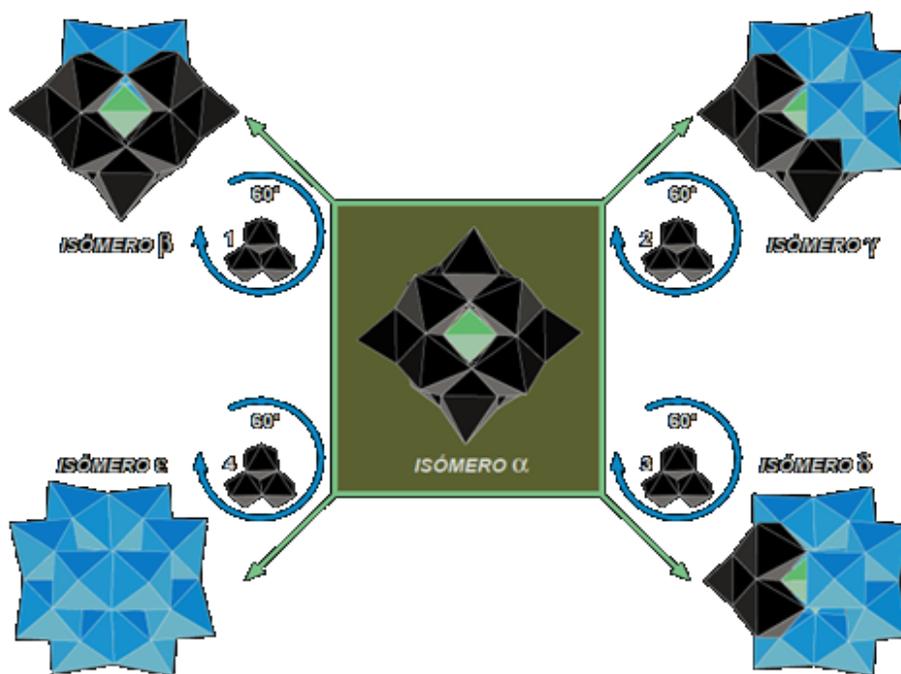
**Estructura tipo Preyssler:** Corresponde al polioxometalato más pequeño con una cavidad interna que permite el intercambio de cationes con la solución, además cuenta con la capacidad para aceptar electrones a bajos potenciales y la captura selectiva de cationes metálicos en reacciones ácido-base. Tiene fórmula general:  $[X^{n+}P_5W_{30}O_{110}]^{(15-n)-}$ , donde X es el átomo central, que puede ser generalmente el catión sodio aunque también puede ser sustituido por ciertos lantánidos y actínidos [115] (Figura 19).



**Figura 19.** Estructura tipo Preyssler

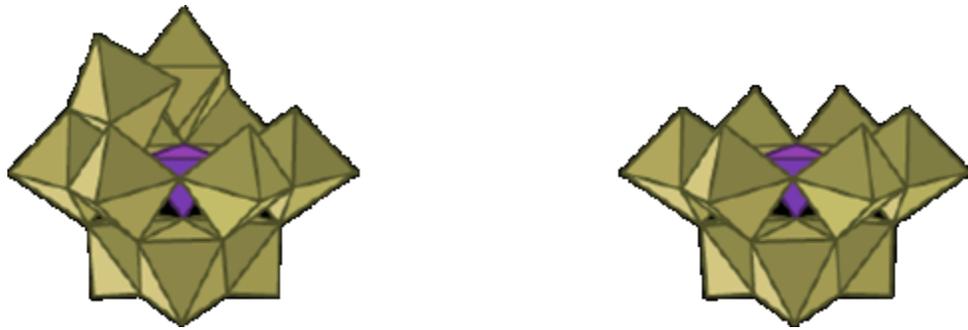
#### 1.1.4.4.2 Isómeros y estructuras lacunares del anión Keggin

El polioxometalato Keggin presenta cinco posibles isómeros:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\varepsilon$ , denominados isómeros Baker-Figgis, esto se debe a la rotación en un ángulo de  $60^\circ$  de alguno de sus grupos  $M_3O_{13}$  sobre el eje de simetría. A partir del isómero  $\alpha$  se derivan los isómeros  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\varepsilon$ , siendo los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  los más estables debido a las débiles interacciones, y por la repulsión coulombiana  $d\pi-p\pi$  que presentan los isómeros  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\varepsilon$ , que surgen de mayor número de contactos de octaedros que comparten aristas (Figura 20).



**Figura 20.** Posibles isómeros Baker-Figgis de la estructura de Keggin.

Si se remueve un átomo metálico o se elimina un grupo  $MO_6$  (en el que un átomo de oxígeno es un oxígeno terminal) al anión Keggin se genera una vacancia denominada lacunar. Estas estructuras han despertado gran interés debido a la posibilidad de formar nuevos compuestos de coordinación [113, 116, 117] (Figura 21).



**Figura 21.** Derivados lacunares del anión  $\alpha$ -Keggin

# **PARTE EXPERIMENTAL**

## **1.2 Reactivos y materiales de partida**

Acetonitrilo: Carlo Erba (grado HPLC).

Ácido 4,4' azobis 4-cianoaléxico: Aldrich, 98%

Ácido clorhídrico: Anedra, 37%

Ácido tungstofosfórico: Fluka.

Estireno: Aldrich 99%

Etanol absoluto: Merck, 99,5%

Etanol 96°: Soria

Polietilenglicol de peso molecular 400 Da: Riedel-de Haën.

Polivinil pirrolidona: Aldrich

Propóxido de zirconio: Aldrich, 70%

Tolueno: Carlo Erba , RPE

### **1.2.1 Técnicas de caracterización**

Los materiales sintetizados fueron caracterizados mediante diferentes técnicas. La caracterización estructural y morfológica se realizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y difracción de rayos X (DRX). Asimismo, se realizaron caracterizaciones mediante FT-IR, UV-VIS, <sup>31</sup>P RMN, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se midieron las propiedades texturales y se determinó la acidez mediante titulación potenciométrica.

#### **1.2.1.1 Microscopia electrónica de barrido (SEM)**

Los sólidos fueron caracterizados mediante micrografías tomadas en un equipo Philips 505 usando un acelerador de voltaje de 25 eV. Los sólidos fueron metalizados con Au.

### **1.2.1.2 Propiedades texturales**

El área superficial específica ( $S_{\text{BET}}$ ), el volumen poral y el diámetro medio de poros de los sólidos preparados se determinó a partir de las isotermas de adsorción/desorción de nitrógeno obtenidas en un equipo Micromeritics ASAP 2020 a la temperatura del nitrógeno líquido. Antes de ser realizado el ensayo, la muestra fue desgasificada previamente a 100°C durante 1 h.

### **1.2.1.3 Difracción de rayos X (DRX)**

Los diagramas de difracción de rayos X se obtuvieron con un equipo Philips modelo PW-1730 con registrador gráfico de barrido incorporado. Se usó radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\alpha=1,5417$  Å), filtro de níquel, 20 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, ángulo de barrido ( $2\theta$ ) comprendido entre 5° y 60°, velocidad de barrido de dos grados por minuto.

### **1.2.1.4 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)**

Los espectros de los sólidos se obtuvieron con un equipo Thermo Nicolet IR.200, usando pastillas de KBr, en el rango de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , a temperatura ambiente.

### **1.2.1.5 Resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}$ ( $^{31}\text{P}$ -RMN)**

Las muestras sólidas fueron analizadas por  $^{31}\text{P}$  MAS-RMN en un equipo Bruker Avance II empleando pulsos de 5  $\mu\text{s}$  con repeticiones cada 4s y operándose a una frecuencia de 121,496 MHz. Se utilizó un soporte para muestras de 4 mm de diámetro y 10 mm de altura. La velocidad de rotación fue de 8 KHz. Las medidas se realizaron a temperatura ambiente usando  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85% p/v) como referencia externa.

### **1.2.1.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y Análisis termogravimétrico (TGA)**

Las medidas de las muestras sólidas se realizaron en equipo Shimadzu TGA-51, en celdas de aluminio con flujo de aire y con velocidades de calentamiento de 5 °C/min entre la temperatura ambiente y 200 °C y, de 10 °C/min, entre 200 y 600 °C.

### **1.2.1.7 Titulación potenciométrica**

La acidez del catalizador se determinó mediante titulación potenciométrica de una suspensión del sólido (0,5 mg) en acetonitrilo (45 ml), usando una solución 0,025 N de n-butilamina en acetonitrilo, en un equipo Metrohm 794 Basic Titrino.

### **1.2.2 Síntesis de los materiales catalíticos**

Los materiales sintetizados durante el desarrollo de este trabajo, pueden agruparse para su estudio, en tres grupos:

- Grupo I: zirconia obtenida mediante la técnica sol-gel usando propóxido de zirconio, utilizando polietilenglicol (PEG) como agente formador de mesoporos, modificada con ácido tungstofosfórico (TPA).
- Grupo II: zirconia obtenida mediante la técnica sol-gel usando propóxido de zirconio, utilizando PEG y microesferas de poliestireno (PS) como agentes formadores de meso y macroporos respectivamente, modificada con ácido tungstofosfórico (TPA).

- Grupo III: zirconia obtenida mediante la técnica sol-gel usando propóxido de zirconio, utilizando PEG y PS como agentes formadores de meso y macroporos respectivamente, impregnada posteriormente con soluciones de TPA.

#### **1.2.2.1 Síntesis de esferas de poliestireno (PS) de 2 $\mu$ m**

Como agente plantilla para la generación de macroporos se utilizaron esferas de poliestireno de 2 $\mu$ m de diámetro, las que se sintetizaron a partir de la polimerización de estireno (10 ml) en presencia de polivinil pirrolidona (PVP) empleado como agente surfactante y ácido 4,4' azobis 4-cianoaléxico (ACVA) como iniciador de la polimerización, en una proporción del 3% (p/p) respecto al estireno en una solución etanólica. La polimerización se realizó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 h a 70°C, con agitación magnética. Después de terminada la polimerización, las esferas se lavaron varias veces con etanol y se almacenaron en forma de dispersión en medio alcohólico (etanol).

#### **1.2.2.2 Preparación de los catalizadores del Grupo I**

La zirconia se obtuvo por el método de sol-gel, empleando solución de propóxido de zirconio (Aldrich; 26,6 g) en etanol absoluto (Merck; 336,1 g) y fue preparada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, agitando en forma continua durante 10 min. Luego se agregó una solución acuosa 0,28 M de HCl (0,47 cm<sup>3</sup>) para catalizar la reacción de sol-gel. Transcurridas 3 h, se incorporó una solución de polietilenglicol (PEG) en etanol-agua (relación en peso 1:5:1). La cantidad de solución agregada se calculó de modo de obtener una concentración del formador de poros de 10 % en peso respecto a la cantidad teórica de ZrO<sub>2</sub> que se obtendría. Inmediatamente después del agregado del PEG, se procedió a agregar solución alcohólica de TPA, en cantidad suficiente para obtener una concentración de TPA de 30 o 60 % en peso referida a ZrO<sub>2</sub>. El gel obtenido se secó a temperatura ambiente, se molió y se lavó tres veces con agua destilada durante 24 h, para remover el polietilenglicol y liberar los poros. Luego se calcinó a 100 °C durante 24 h. Las

muestras obtenidas conteniendo 30 y 60 % de TPA se denominan como ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60 respectivamente.

Con el propósito de estudiar si el tiempo transcurrido entre el agregado del formador de poros y la incorporación del TPA afecta las propiedades del material, se repitió la síntesis anterior, dejando transcurrir 24 h entre el agregado del PEG y la solución de TPA. Los sólidos obtenidos se trataron en forma similar y se los denomina como ZrPEGTPA30<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>.

La síntesis anteriormente descrita modificada adecuadamente se utilizó para obtener zirconia sólo con el agregado de PEG (muestra ZrPEGTPA00), y también se sintetizó zirconia sin el agregado de PEG y TPA (muestra Zr).

### **1.2.2.3 Preparación de los catalizadores del Grupo II**

Para la obtención de estos materiales, se utilizó la síntesis descrita en el punto anterior ligeramente modificada, ya que luego del agregado de la solución acuosa de HCl se incorpora la suspensión de esferas de poliestireno. La cantidad de poliestireno en la suspensión se varió de modo de obtener una relación de PS/ZrO<sub>2</sub> en el rango 20-80% (P/p). Luego de 3 h de incorporadas las esferas, se adicionó la solución de PEG en etanol-agua (1:5:1) e inmediatamente, se procedió a agregar solución alcohólica de TPA. Las cantidades agregadas de PEG y TPA incorporadas fueron iguales a las utilizadas en la síntesis de los materiales del Grupo I. El gel obtenido se secó a temperatura ambiente, se molió y se lavó tres veces con agua destilada durante 24 h, para remover el polietilenglicol. Se secó a temperatura ambiente y se lavó durante 24 h con tolueno para eliminar la plantilla de PS. Luego se calcinó a 100 °C durante 24 h.

Los materiales obtenidos se designan como ZrPEGPSXXTPAYY, donde XX indican la relación PS/ZrO<sub>2</sub> expresada como porcentaje (P/p) en el material antes del lavado con tolueno e YY el contenido de TPA.

Los catalizadores obtenidos fueron: ZrPEGPS20TPA30, ZrPEGPS40TPA30, ZrPEGPS60TPA30, ZrPEGPS80TPA30, ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60, ZrPEGPS60TPA60, ZrPEGPS80TPA60

#### **1.2.2.4 Preparación de los catalizadores del Grupo III**

Los materiales que constituyen este grupo se prepararon por impregnación a humedad incipiente de zirconia meso-macroporosa (muestras ZrPEGPS40, ZrPEGPS60, ZrPEGPS80 y ZrPEGPS95) con soluciones de TPA.

La zirconia fue sintetizada siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de los materiales del Grupo II, exceptuando la incorporación de TPA. Posteriormente fueron impregnadas utilizando la técnica de humedad incipiente con soluciones de TPA y calcinadas a 100 °C durante 24 h. Los materiales obtenidos fueron: ZrPEGPS40+TPA30; ZrPEGPS60+TPA30; ZrPEGPS80+TPA30; ZrPEGPS95+TPA30; ZrPEGPS40+TPA60; ZrPEGPS60+TPA60; ZrPEGPS80+TPA60; ZrPEGPS95+TPA60.

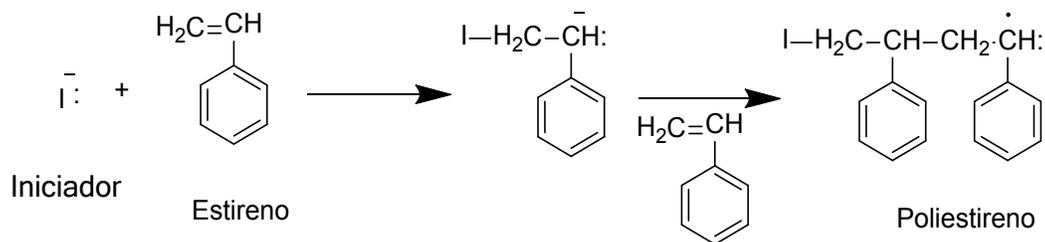
# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 1.3 Caracterización de los materiales sintetizados

Los materiales obtenidos se caracterizaron por diferentes técnicas para determinar sus propiedades texturales, su morfología, establecer las principales especies químicas presentes, la estabilidad térmica y evaluar las propiedades ácidas. Posteriormente se realizó un estudio sistemático con catalizadores en la síntesis de heterociclos.

#### 1.3.1 Esferas de poliestireno

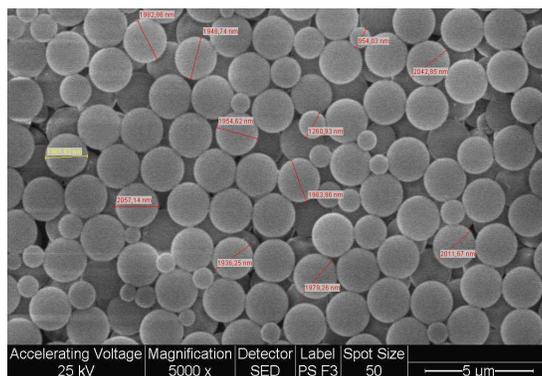
La síntesis para la obtención de las esferas de poliestireno se llevó a cabo mediante la polimerización en cadena, la cual consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación. La etapa de iniciación necesita de la presencia de radiación, calor o agentes químicos (iniciadores). En esta primera etapa es donde se produce la ruptura del doble enlace y dependiendo que el tipo de rompimiento sea homolítica o heterolítica se van a obtener radicales libres o especies iónicas respectivamente (Figura 22).



**Figura 22.** Polimerización del poliestireno

La polimerización se comienza en fase homogénea por acción del iniciador, generándose núcleos a partir de los cuales se forman partículas coloidales que crecen y terminan separándose del medio de reacción. El PVP es un estabilizador, que actúa como agente tensoactivo, juega un rol muy importante en la obtención de partículas estables con forma esférica y previene la agregación de partículas coloidales durante la polimerización [118].

En la Figura 23 se muestran las microfotografías de las microesferas de poliestireno preparadas con 3% de PVP, utilizando ACVA como iniciador de la polimerización. Se obtuvieron microesferas dispersas, no evidenciándose la agregación de las mismas, lo que pone de manifiesto la efectividad del PVP como estabilizador de la dispersión polimérica.



**Figura 23.** Esferas de poliestireno preparadas empleando ACVA como iniciador de polimerización y 3 % (P/p) de PVP.

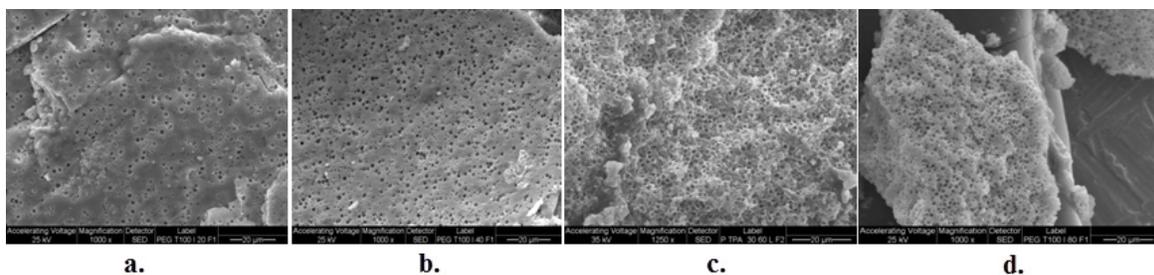
### 1.3.2 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

En las Figuras 24 y 25 se muestran las micrografías obtenidas por SEM de los materiales ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60, ZrPEGPS60TPA60, y ZrPEGPS80TPA60 (Grupo II), antes y después del lavado con tolueno realizado para remover la plantilla polimérica utilizada para generar macroporos.

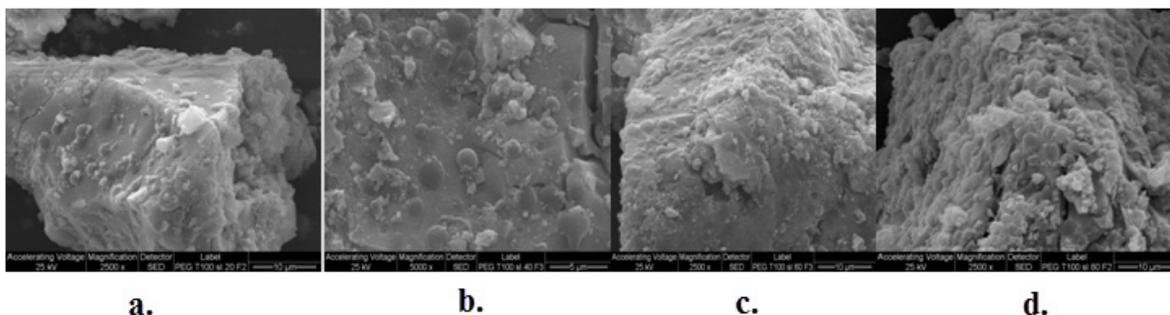
Se aprecia claramente en los materiales sin lavar, la presencia de esferas de PS parcialmente incluidas en el seno del material. Luego del lavado y como resultado de la remoción de las esferas de poliestireno utilizadas como plantilla, aparecen en la superficie “agujeros” debidos a la presencia de macroporos, cuyo número se incrementa a medida que aumenta el contenido de las esferas de poliestireno en la síntesis.

Estos “agujeros” en la superficie visible de los materiales sintetizados con las plantillas de PS no se visualizan en los materiales sin el agregado de PS (Grupo I).

Se espera que su presencia mejorará las propiedades relacionadas con el transporte de reactivos y productos en los materiales sintetizados.



**Figura 24.** Micrografías SEM correspondiente a los materiales lavados: a. ZrPEGPS20TPA60; b. ZrPEGPS40TPA60; c. ZrPEGPS60TPA60 y d. ZrPEGPS80TPA60 .



**Figura 25.** Micrografías SEM correspondiente a los materiales: a. ZrPEGPS20TPA60 sin lavar; b. ZrPEGPS40TPA60 sin lavar; c. ZrPEGPS60TPA60 sin lavar y d. ZrPEGPS80TPA60 sin lavar.

### 1.3.3 Propiedades texturales

Las isothermas de adsorción de nitrógeno son una de las herramientas fundamentales para caracterizar las propiedades texturales de los materiales. Como se mencionó anteriormente, la superficie específica ( $S_{BET}$ ) y la porosidad juegan un papel importante en

el desempeño del catalizador, ya que permiten mayor accesibilidad a los sitios activos. Los poros se clasifican de acuerdo a su diámetro en microporos (menores a 2 nm), mesoporos (entre 2 y 50 nm) y macroporos (mayores a 50 nm).

El área específica ( $S_{\text{BET}}$ ) de los sólidos, determinada a partir de la isoterma de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$  empleando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) junto con el diámetro medio de poros ( $D_{\text{P}}$ ) y el área de microporos ( $S_{\text{Micro}}$ ), para las muestras del Grupo I se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades texturales de los materiales del Grupo I

<b>Muestra</b>	<b><math>S_{\text{BET}}</math></b>	<b><math>S_{\text{Micro}}^{\text{a}}</math></b>	<b><math>D_{\text{P}}^{\text{b}}</math></b>
	<b>(<math>\text{m}^2/\text{g}</math>)</b>	<b>(<math>\text{m}^2/\text{g}</math>)</b>	<b>(nm)</b>
Zr	362	-	3,8
ZrTPA30	198	105	2,3
ZrTPA60	132	86	2,2
ZrPEGTPA00	396	6	3,5
ZrPEGTPA30 <sub>24H</sub>	265	157	2,5
ZrPEGTPA60 <sub>24H</sub>	230	134	2,4
ZrPEGTPA30	243	160	3,4
ZrPEGTPA60	213	140	3,6

<sup>a</sup> Superficie de microporos estimada a partir del método *t*-plot.

<sup>b</sup> Diámetro de poro medio estimado a partir de  $S_{\text{BET}}$

En la Tabla 1 se observa que la muestra obtenida sin agregado de formadores de poros y TPA es netamente mesoporosa (muestra Zr). Para la muestra ZrPEGTPA00, la superficie específica aumenta al utilizar el contenido de PEG como formador de poros y presenta la mayor superficie específica, 396  $\text{m}^2/\text{g}$ . La incorporación de TPA durante la

síntesis (muestras ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60) conduce a una disminución en los valores de  $S_{\text{BET}}$  (Tabla 1) y a un importante incremento de la microporosidad ( $S_{\text{Micro}}$ ). La disminución de  $S_{\text{BET}}$  que tiene lugar al incrementar el contenido de TPA, puede ser atribuido a la disminución del grado de entrecruzamiento durante la síntesis vía sol-gel cuando aumenta la concentración de ácido. La disminución de  $S_{\text{BET}}$  es menor cuando a la muestra modificada con TPA se le incorpora el formador de mesoporos (muestras ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60), siendo la disminución ligeramente mayor en el caso en que el TPA se incorpora inmediatamente después del agregado del PEG. Sin embargo, para ambas series de materiales la contribución de los microporos a la superficie total es alta.

En la Tabla 2 se muestran los valores de  $S_{\text{BET}}$  junto con diámetro medio de poros y el área de microporos, obtenidos a partir de las isothermas de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$  para las muestras del Grupo II.

**Tabla 2.** Propiedades texturales de los materiales del Grupo II

<b>Muestra</b>	<b><math>S_{\text{BET}}</math> (<math>\text{m}^2/\text{g}</math>)</b>	<b><math>S_{\text{Micro}}^{\text{a}}</math> (<math>\text{m}^2/\text{g}</math>)</b>	<b><math>D_{\text{p}}^{\text{b}}</math> (nm)</b>
ZrPEGPS20TPA30	210	100	3,8
ZrPEGPS40TPA30	190	68	4,0
ZrPEGPS60TPA30	159	44	4,6
ZrPEGPS80TPA30	128	26	5,1
ZrPEGPS20TPA60	182	72	3,9
ZrPEGPS40TPA60	145	35	4,4
ZrPEGPS60TPA60	124	14	5,6
ZrPEGPS80TPA60	89	-	8,4

<sup>a</sup> Superficie de microporos estimada a partir del método *t*-plot.

<sup>b</sup> Diámetro medio de poro estimado a partir de  $S_{\text{BET}}$

Los valores de  $S_{BET}$  disminuyen paralelamente al incremento de la cantidad de PS utilizado como plantilla durante la síntesis. El menor valor de  $S_{BET}$  es debido a que las plantillas de PS incorporadas, generan en la matriz, macroporos esféricos de diámetro cercano a  $2\mu\text{m}$ , que contribuyen al área superficial total del material, pero cuya superficie no puede ser determinada a partir de las isothermas de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$ .

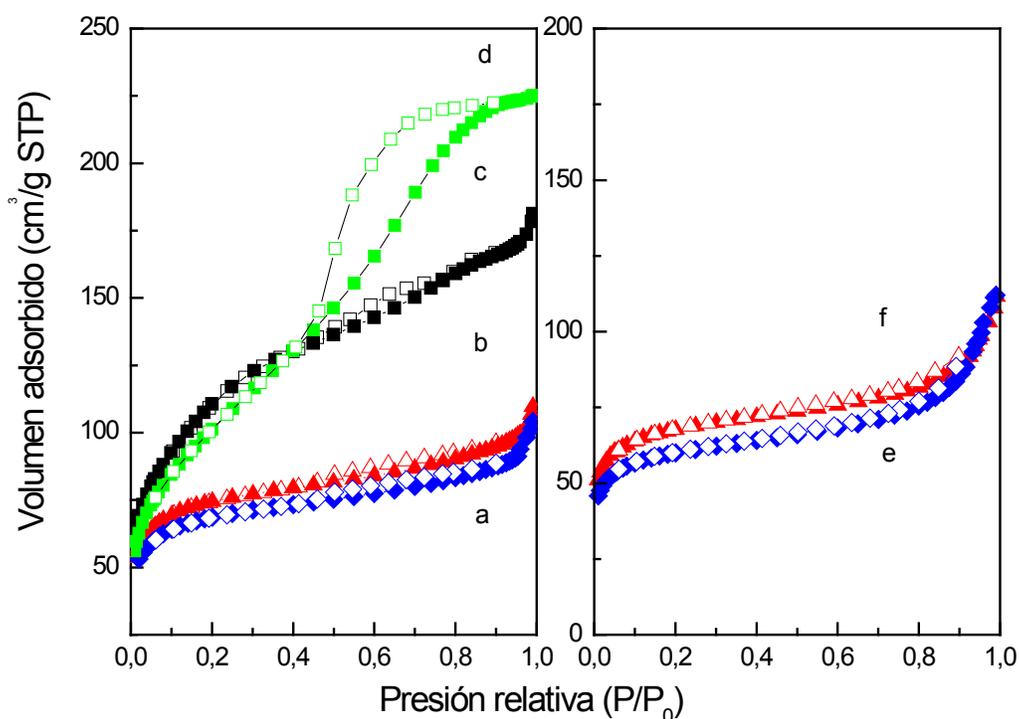
La disminución de  $S_{BET}$  al aumentar la cantidad de PS utilizada durante la síntesis, se verificó también para las muestras ZrPEGPS40, ZrPEGPS60, ZrPEGPS80 y ZrPEGPS95 (288, 247, 205 y  $65\text{ m}^2/\text{g}$ , respectivamente). Estas presentaron una baja microporosidad ( $S_{\text{Micro}}$  menores al 10 %) y valores de  $S_{BET}$  mayores a los de las muestras obtenidas empleando la misma cantidad de formadores de poros (PEG y PS) pero incorporando el TPA durante la síntesis. Recordemos que el agregado de TPA provoca una disminución de  $S_{BET}$  al disminuir el grado de entrecruzamiento durante la síntesis vía sol-gel.

Las muestras ZrPEGPS40+TPA30, ZrPEGPS60+TPA30, ZrPEGPS80+TPA30 y ZrPEGPS95+TPA30 (Grupo III), presentan valores de  $S_{BET}$  (210, 165, 133 y  $49\text{ m}^2/\text{g}$ , respectivamente) menores que los sólidos a partir de los cuales fueron obtenidas por impregnación con soluciones de TPA. Por su parte, los valores de área superficial asignada a la presencia de microporos estimada a partir del método *t*-plot, se puede considerar despreciable ( $S_{\text{Micro}}$  menores al 4%). La disminución en los valores de la superficie específica puede deberse a la posible obstrucción de los poros más pequeños por parte del TPA y a un efecto que podemos denominar de “dilución” del área superficial de la zirconia de partida (por ejemplo ZrPEGPS40) en material final (ZrPEGPS40+TPA30) al incorporarse el TPA.

Los materiales del Grupo III ZrPEGPS40+TPA60, ZrPEGPS60+TPA60, ZrPEGPS80+TPA60 y ZrPEGPS95+TPA60, presentaron una disminución aún mayor en los valores de  $S_{BET}$  (105, 95, 78 y  $41\text{ m}^2/\text{g}$ , respectivamente), como consecuencia del incremento en la oclusión de pequeños poros y el efecto de “dilución”. En estas muestras no se detectó contribución microporosa alguna a partir del método *t*-plot.

Las isotermas de la adsorción-desorción de  $N_2$  de las muestras Zr, ZrPEGTPA00, ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60 se muestran en la Figura 26. Las mismas pueden ser clasificadas como tipo IV, características de materiales mesoporosos. La isoterma correspondiente a la muestra Zr es de tipo H2. La histéresis es apenas perceptible en las restantes muestras y puede ser atribuida a la presencia de mesoporos dispuestos en forma ordenada, tal como fue informado para MCM-41 y titania mesoporosa modificada con ácido tungstofosfórico [119, 120].

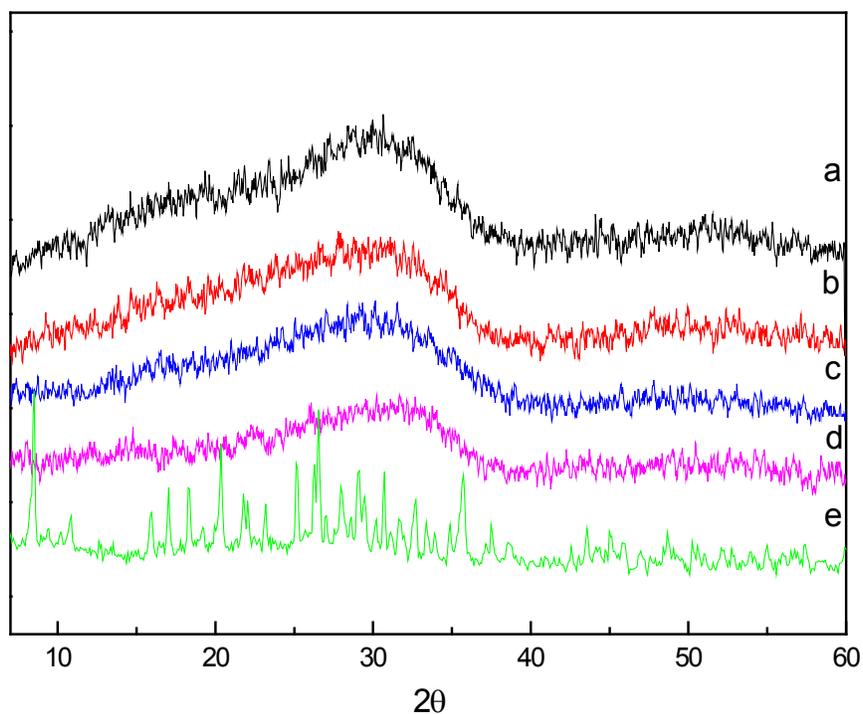
Las isotermas de los materiales del Grupo II y III, presentan características similares a las del Grupo I. Pudiendo ser, también éstas, clasificadas como tipo IV, como resultado de la presencia predominante de mesoporos.



**Figura 26.** Isotermas de adsorción (-■-) y desorción (-□-) de las muestras a. ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>; b. ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>; c. ZrPEGTPA00; d. Zr, e. ZrPEGTPA60; f. ZrPEGTPA30.

### 1.3.4 Difracción de rayos X (DRX)

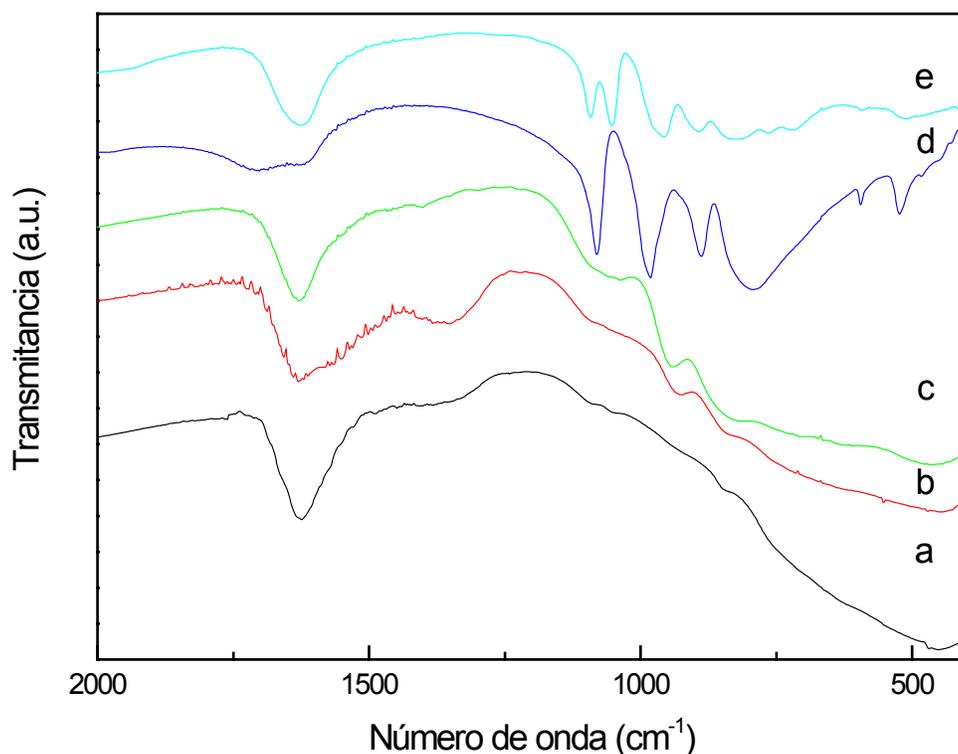
El diagrama de DRX de la muestra ZrPEGTPA00 presenta un pico ancho alrededor de  $30^\circ$  de  $2\theta$ . No se detectaron picos debidos a presencia de las fases cristalinas características de la zirconia. Por otra parte, los diagramas de las muestras modificadas con TPA (muestras ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60) son similares al de la muestra Zr, no presentan líneas de difracción asignables a TPA u otras fases cristalinas. Esto es indicativo de la presencia del TPA en la matriz de ZrO<sub>2</sub> en una forma altamente dispersa o como especies no cristalinas. Lo mismo puede decirse para los sólidos del Grupo II y III, ya que se obtuvieron diagramas de difracción similares.



**Figura 27.** Diagramas de DRX de las muestras: a. ZrPEGTPA00; b. ZrPEGTPA30; c. ZrPEGTPA60; d. Zr y e. TPA.

### 1.3.5 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

El espectro de FT-IR de la muestra ZrPEGTPA00 presenta una banda intensa en el rango 3600-3200  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 28) la cual es asignada a los estiramientos de los (hidroxi y acuo OH), y otra a 1600  $\text{cm}^{-1}$  a las flexiones H-O-H [121-123]. En la región debajo de 850  $\text{cm}^{-1}$  se observa una banda ancha asignada al estiramiento Zr-O. El espectro del TPA (Figura 28) muestra bandas a 1081, 982, 888, 793, 595 y 524  $\text{cm}^{-1}$  que concuerdan con las informadas en la literatura para el  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  [118]. Las primeras cinco se asignan a los estiramientos P-Oa, W-Od, W-Ob-W, W-Oc-W y a la deformación Oa-P-Oa, respectivamente. Los subíndices indican oxígenos que unen W y P (a), o que unen diferentes octaedros  $\text{WO}_6$  compartiendo vértices (b) o bordes (c), y oxígenos terminales (d) que se unen sólo a un átomo de W.



**Figura 28.** Espectro FT-IR de las muestras: a. ZrPEGTPA00; b. ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>; c. ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>; d. TPA másico y e. la sal sódica del anión lacunar  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$ .

Como resultado de la incorporación del TPA en la matriz de  $ZrO_2$ , los espectros de las muestras  $ZrPEGTPA30$ ,  $ZrPEGTPA60$ ,  $ZrPEGTPA30_{24H}$  y  $ZrPEGTPA60_{24H}$  (Figura 28) presentan un nuevo juego de bandas superpuestas a la ancha banda de la zirconia. La presencia de las bandas asignadas a los estiramientos P–Oa, W–Od y W–Ob–W del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  pueden observarse más claramente en las muestras con mayor contenido de TPA (muestras  $ZrPEGTPA60$  y  $ZrPEGTPA60_{24H}$ ). Adicionalmente, las bandas asignadas al anión  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  pueden observarse en las muestras  $ZrPEGTPA30$  y  $ZrPEGTPA30_{24H}$ , al realizar la comparación de sus espectros con el de la sal sódica del anión lacunar. Dicho anión presenta bandas a 1100, 1046, 958, 904, 812 y 742  $cm^{-1}$  (Figura 28), las que concuerdan con lo informado en la literatura [124].

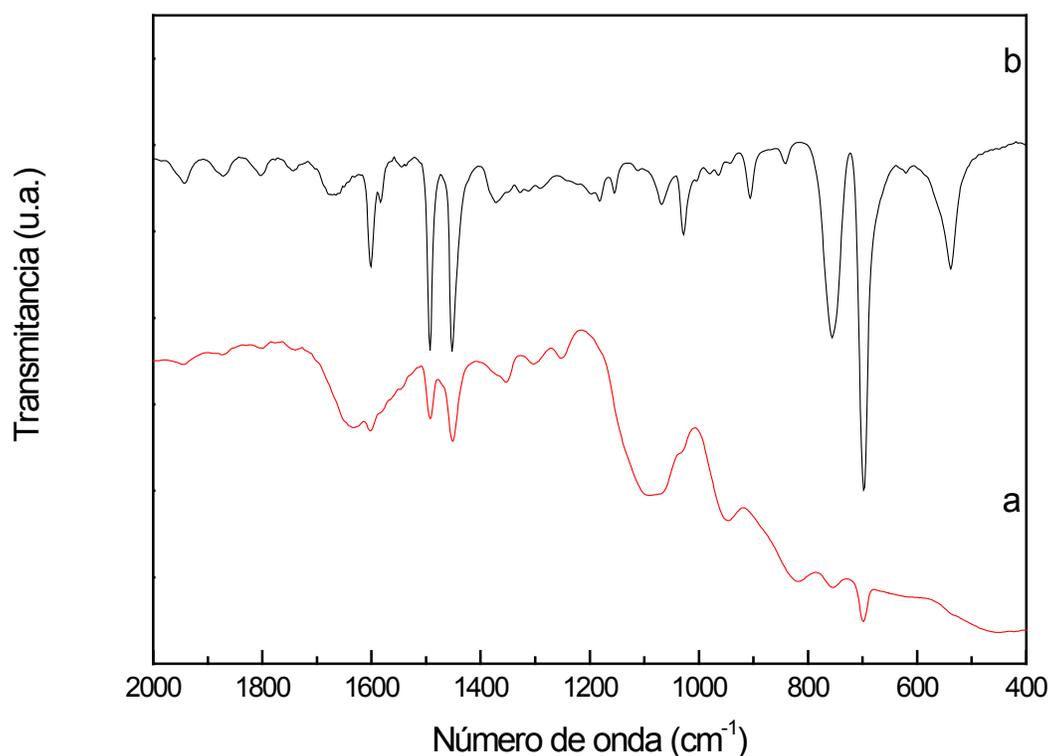
La presencia de la fase lacunar  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  puede producirse debido a la parcial transformación del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ . Esta transformación puede tener lugar debido al limitado rango de pH en el cual el anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  es completamente estable. A valores de pH comprendidos en el rango 1,5-2,0; el anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  es rápida y reversiblemente transformado en la fase lacunar. Pope [125] ha propuesto que el siguiente esquema de transformación puede tener lugar cuando el pH aumenta:



Como resultado de esta transformación puede aparecer también la especie dimérica  $[P_2W_{21}O_{71}]^{6-}$ , cuyas principales bandas se encuentran a 1095, 1085, 1030 (estiramientos P–Oa), 972, 940 (estiramientos W–Od), 890 y 790  $cm^{-1}$  (estiramientos W–O–W) [126], lo que hace difícil establecer su presencia en base solamente a los espectros de FT-IR [127].

Por otra parte, los espectros de las muestras sintetizadas empleando PEG y PS (Grupo II) luego del lavado con agua y la extracción con tolueno, no presentan ninguna de las bandas características del PEG, como por ejemplo la asignada al estiramiento C–O del

grupo éter presente a  $1099\text{ cm}^{-1}$  [128], sin embargo la remoción de esferas de poliestireno no fue tan efectiva observándose bandas en el rango de  $1600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ , asignadas a vibraciones de estiramiento C=C del anillo ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ), las deformaciones del grupo  $\text{CH}_2$  y del grupo Ar-C-H a  $1492$  y  $1451\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, las tensiones C-C entre  $1100$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$  y las bandas intensas de deformación asignables a los grupos  $\text{CH}_2$  ( $752\text{ cm}^{-1}$ ) y Ar-C-H ( $692\text{ cm}^{-1}$ ) [129] (Figura 29).



**Figura 29.** Espectro FT-IR: a. ZrPEGPS40TPA30 y b. PS

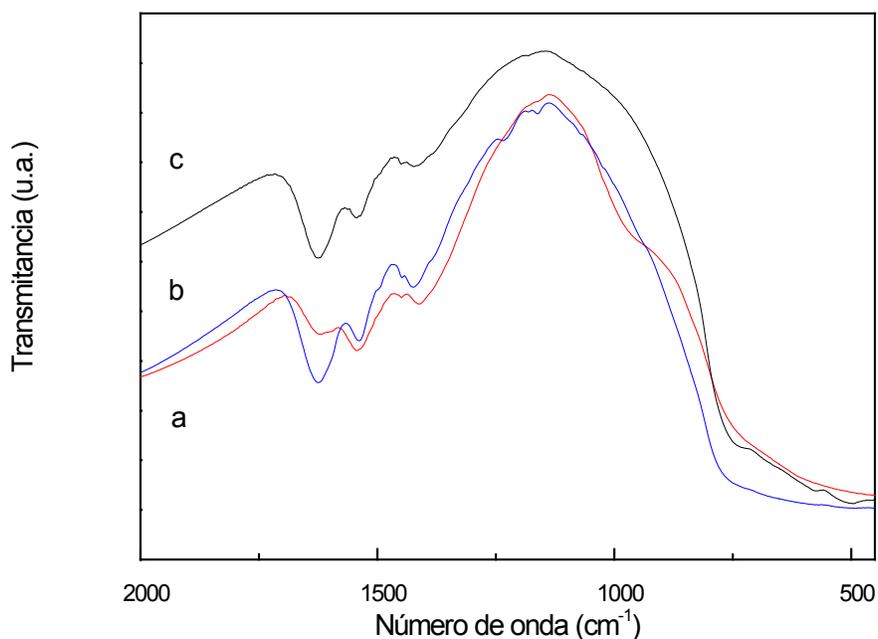
Los espectros de FT-IR de las muestras del Grupo II, presentan las bandas asignadas a los estiramientos P–O<sub>a</sub>, W–O<sub>d</sub> y W–O<sub>b</sub>–W del anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ . Dichas bandas se observan más claramente en las muestras con mayor contenido de TPA (ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60, ZrPEGPS60TPA60, ZrPEGPS80TPA60). Por otra parte, en los espectros de las muestras con 30 % en peso de TPA, estas bandas son menos intensas y aparecen las bandas asignadas al anión  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$  que como se

mencionó anteriormente, puede generarse debido a la parcial transformación del anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ .

Como se indicó anteriormente, luego de la extracción con tolueno, no se logra una total remoción de la plantilla de poliestireno para los materiales del Grupo II.

En el caso de los materiales del Grupo III, la extracción del PS ha sido mejorada, ya que como puede observarse en la Figura 30, los espectros de las muestras ZrPEGPS40, ZrPEGPS60 y ZrPEGPS95, no presentan las bandas del poliestireno (Figura 30).

A partir de los FT-IR de las muestras del Grupo III, los cuales presentan las principales bandas características anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , puede concluirse que independiente del contenido de TPA y PS empleados, esta especie es la mayoritariamente presente en todas las muestras. Adicionalmente, en el caso de las muestras ZrPEGPS40+TPA30, ZrPEGPS60+TPA30, ZrPEGPS80+TPA30 y ZrPEGPS95+TPA30, los espectros presentan características asignables a la presencia de las bandas más intensas ( $1046$  y  $958\text{ cm}^{-1}$ ) de la fase lacunar  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$ .



**Figura 30.** Espectro FT-IR de las muestras a. ZrPEGPS40; b. ZrPEGPS60 y c. ZrPEGPS95.

### 1.3.6 Resonancia Magnética nuclear de $^{31}\text{P}$

El desplazamiento químico de  $^{31}\text{P}$  en resonancia magnética nuclear en sólidos, suministra una importante información concerniente a la estructura y composición de los materiales. Las muestras ZrPEGTPA30<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>, ZrPEGTPA30 y ZrPEGTPA60 presentan una banda con un máximo cercano a los -14 ppm, acompañada por un hombro a -12 ppm (Figura 31). Estas pueden ser asignadas al anión Keggin  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  y a la especie dimérica  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$ , respectivamente. En el caso de las muestras ZrPEGTPA30<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> la intensidad de la señal asignada a la especie dimérica es menor. El desplazamiento a campo bajo y el ensanchamiento de la banda en comparación con el TPA másico, que presenta una banda a -15,3 ppm, puede atribuirse a la interacción entre el anión y la matriz de zirconia [130]. Dicha interacción podría ser asumida como tipo electrostático debido a una transferencia de protones a los grupos (Zr-OH) [131], de acuerdo al siguiente esquema:



Sin embargo, la interacción podría ser no enteramente de tipo electrostático, también puede haber interacciones de tipo enlace de hidrógeno entre átomos de oxígeno de las especies de TPA y los grupos hidroxilo de la matriz de la zirconia.

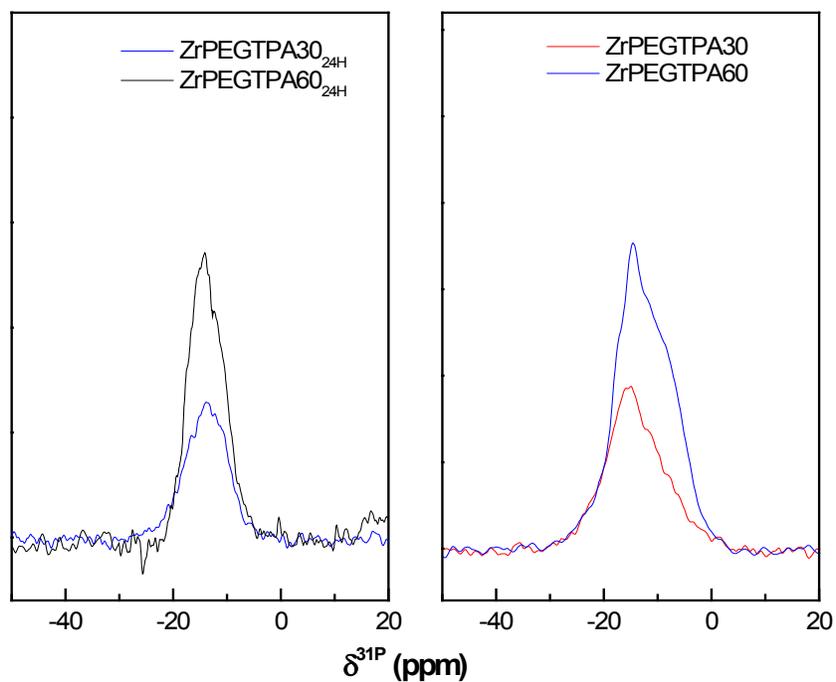
De acuerdo a los resultados obtenidos por FT-IR y  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR, se concluye que la especie mayoritariamente presente en este grupo de materiales es el anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , el que durante la preparación se transforma parcialmente en  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  y  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$ .

En el caso de las muestras del Grupo II conteniendo 30 % de TPA (ZrPEGPS20TPA30, ZrPEGPS40TPA30, ZrPEGPS60TPA30 y ZrPEGPS80TPA30), se observa una banda ancha con máximo a 13,5 ppm asignada a la especie dimérica  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$ . La ausencia en estas muestras de la señal correspondiente al anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , está indicando que durante las etapas involucradas en la síntesis de estos materiales, se produjo la completa transformación del mismo. Recordemos que dicha

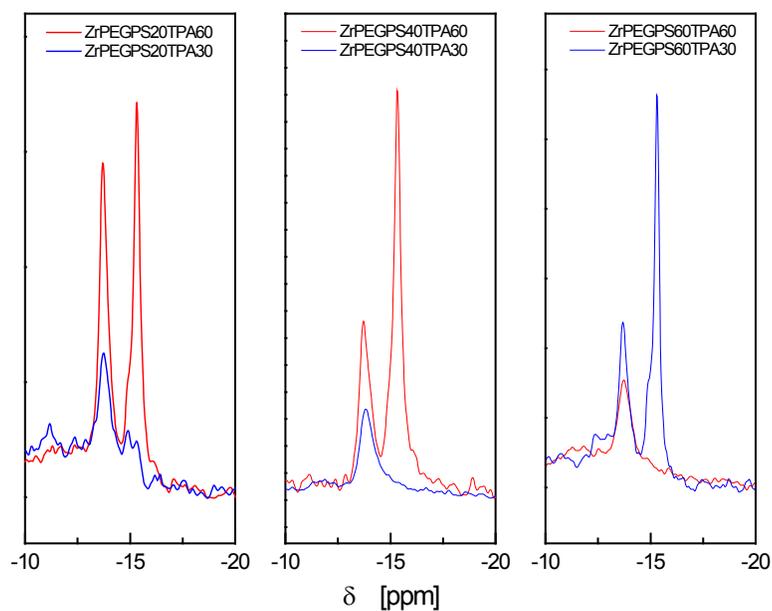
transformación se produjo en forma parcial en las muestras del Grupo I con el mismo contenido de TPA, dando lugar a la coexistencia de los aniones  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  y  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  (Figura 32).

En el caso de las muestras del Grupo II conteniendo 60 % de TPA, se observan dos picos, el primero y de mayor intensidad (-15 ppm), que corresponde al anión Keggin, y el segundo a -13,5 ppm asignado a  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$ . Esto es indicativo de que el anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  no se transforma totalmente en el dímero durante la síntesis, probablemente debido al menor valor de pH del medio resultado de la incorporación de mayores cantidades de TPA durante esta etapa (Figura 32). Por otra parte, las bandas correspondientes a ambas especies se presentan más agudas, lo que podría ser indicativo de un grado de interacción diferente entre éstas y el soporte.

Para las muestras del Grupo III, los resultados de  $^{31}\text{P}$  MAS-NMR revelaron la presencia de los aniones  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  y  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  en las muestras conteniendo 30 % TPA como así también en las de 60 % de TPA. Independientemente del contenido de TPA y la cantidad de PS utilizada en la síntesis del material, la especie mayoritaria es el anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ . Sin embargo, la intensidad de la señal correspondiente al anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , que es entre 3 y 4 veces mayor que la de la especie dimérica  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  en las muestras ZrPEGPS40+TPA30, ZrPEGPS60+TPA30, ZrPEGPS80+TPA30 y ZrPEGPS95+TPA30, aumenta hasta alcanzar una proporción de 10:1 en las muestras ZrPEGPS40+TPA60, ZrPEGPS60+TPA60, ZrPEGPS80+TPA60 y ZrPEGPS95+TPA60. Por otra parte, es importante mencionar, que las señales de ambas especies son más agudas aún que las de las muestras del Grupo II.



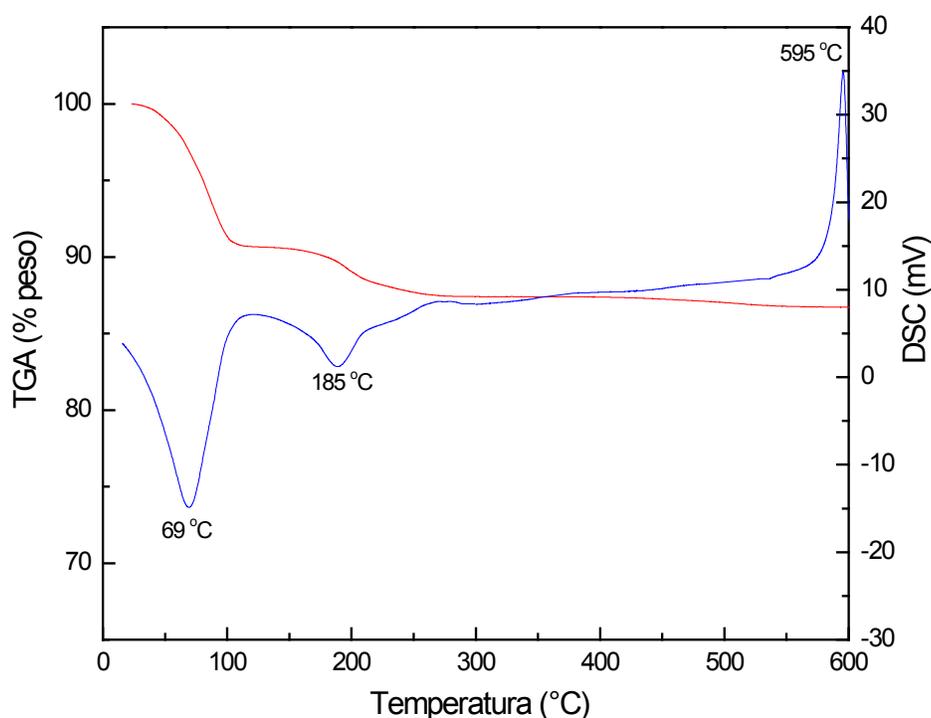
**Figura 31.** Espectros de Resonancia Magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$  de las muestras del Grupo I



**Figura 32.** Espectros de Resonancia Magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$  de las muestras ZrPEGPS20TPA30, ZrPEGPS40TPA30, ZrPEGPS60TPA30, ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60 y ZrPEGPS60TPA60 del Grupo II

### 1.3.7 Calorimétrico diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

El diagrama de DSC del TPA ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 23\text{H}_2\text{O}$ ) (Figura 33) presenta dos picos endotérmicos con máximos a 69 °C y 185 °C, y uno exotérmico a 595 °C. Los picos endotérmicos pueden atribuirse a la pérdida de agua asociada a la transformación de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 23\text{H}_2\text{O}$  en la fase  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y la completa deshidratación de esta última, respectivamente. Estas transformaciones se ven reflejadas en el diagrama de TGA como dos pérdidas de masa que ocurren por debajo de 250 °C.



**Figura 33.** Diagramas de TGA y DSC del TPA.

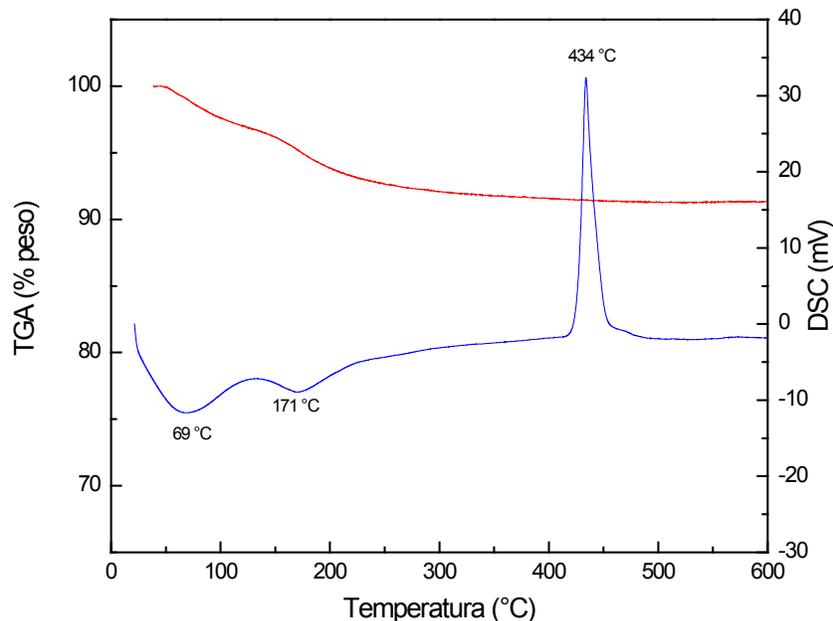
Otra pérdida de masa, equivalente a 1,5 moléculas de agua por unidad Keggin, se observó en el diagrama de TGA entre 250 a 480 °C. Se asigna a la pérdida de las moléculas de agua de constitución como resultado de la desprotonación del  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ , y acarrea la pérdida de sus tres protones [113, 132].

El pico exotérmico puede asignarse a la descomposición de anión Keggin que ocurre sin pérdida apreciable de masa. Durante el proceso de pérdida de agua, el anión Keggin no se modifica significativamente, en tanto que a temperaturas cercanas a 600 °C se produce su descomposición en sus óxidos constitutivos o se transforma en el compuesto  $PW_8O_{26}$  [133].

En el caso de las especies  $[P_2W_{21}O_{71}]^{6-}$  y  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$ , generadas por la transformación del anión  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$  durante la preparación de los materiales, se descomponen a temperaturas menores, 558 °C y 510 °C respectivamente [127, 134].

El diagrama DSC de la muestra Zr, sintetizada sin el empleo de formadores de poros (Figura 34), presenta dos picos endotérmicos en 69 y 171 °C, atribuidos a la pérdida de agua adsorbida físicamente y a la deshidroxilación parcial del sólido, respectivamente. Estas transformaciones se ven reflejadas en el diagrama de TGA como dos pérdidas de masa, que tienen lugar por debajo de 300 °C y sumadas representan aproximadamente un 10% del peso inicial.

Se encuentra presente también un pico exotérmico a 434 °C, asignado a la transformación de la Zirconia desde una fase amorfa a la fase cristalina metaestable tetragonal, la cual ocurre sin pérdida apreciable de masa.



**Figura 34.** Diagramas de TGA y DSC de la muestra Zr.

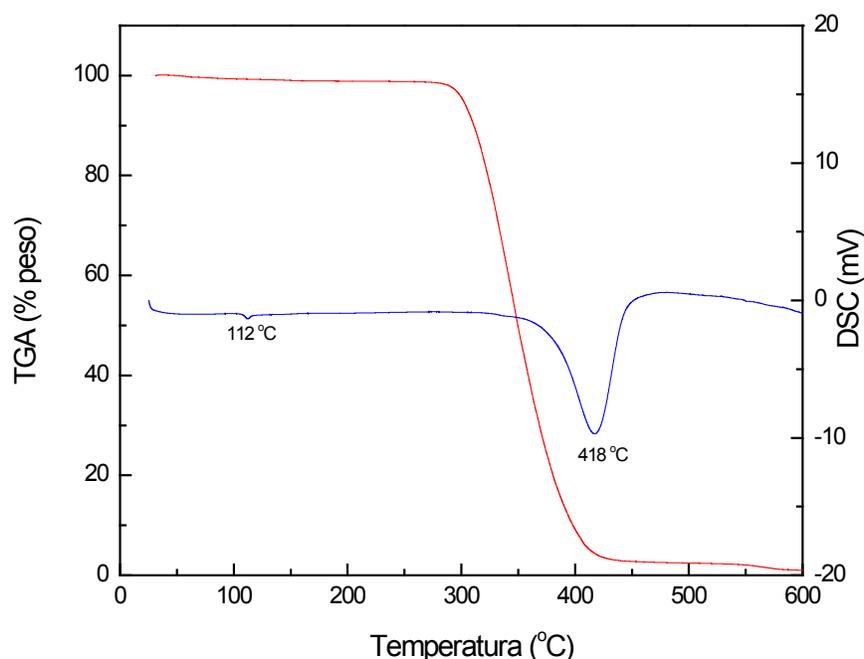
En los DSC de las muestras del Grupo I ZrPEGTPA30<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA30, la intensidad del pico exotérmico ha decrecido notoriamente, si se lo compara con la muestra Zr (Figura 34) y aparece a temperaturas levemente mayores (445 y 450 °C, respectivamente). En tanto que en los diagramas de las muestras con mayor contenido de TPA (ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA60), dicho pico exotérmico no está presente.

Un comportamiento similar ha sido previamente informado para muestras de Zirconia conteniendo óxido de molibdeno o cobre [135], dopadas con níquel o aluminio [136], o modificadas por la adición de sulfato o cromato [137]. Dicho comportamiento se asigna al aumento en la estabilidad del óxido de circonio hidratado, debido al efecto inhibitor en la cristalización de la zirconia producto de una buena dispersión del aditivo incorporado.

Es importante destacar que en ninguno de los diagramas de DSC de las muestras de este grupo, aparece el pico exotérmico característico de la descomposición del TPA o de las especies  $[P_2W_{21}O_{71}]^{6-}$  y  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  resultantes de su parcial transformación. Esto se

atribuye a un aumento de la estabilidad térmica del  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , como resultado de su interacción con el soporte. En tanto que para la fase lacunar y la especie dimérica puede deberse principalmente a la baja concentración de las mismas.

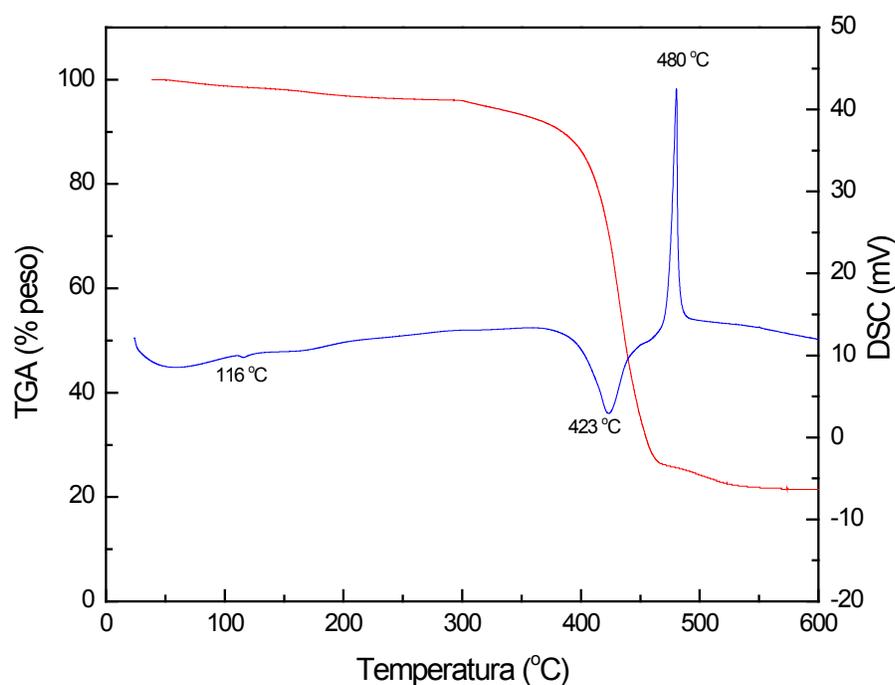
El diagrama de DSC de las esferas de PS utilizadas como plantilla (Figura 35) presenta dos picos exotérmicos. El primero a 112 °C es de muy baja intensidad y está asociado a un cambio de fase, en tanto que el segundo a 418 °C es muy intenso y es debido a la descomposición del polímero. De acuerdo al diagrama TGA, dicha descomposición comienza a temperaturas por sobre 280 °C y alrededor de 500 °C es mayor al 98%.



**Figura 35.** Diagramas de TGA y DSC de las esferas de PS.

En las muestras del Grupo II ZrPEGPS20TPA00, ZrPEGPS40TPA00, ZrPEGPS60TPA00 y ZrPEGPS80TPA00, antes de ser sometidas al tratamiento con tolueno para la eliminación del polímero, aparece claramente en el DSC el pico endotérmico característico de la degradación del mismo a similares valores de temperatura (Figura 36). Las muestras presentan también el pico exotérmico asignado a la

transformación de la zirconia desde una fase amorfa a la fase cristalina metaestable tetragonal, que en el caso de la muestra ZrPEGPS80TPA00 (Figura 36) aparece a los 480 °C. En el TGA puede verse una pérdida de peso continua hasta aproximadamente los 300 °C (alrededor de un 5 %), asignada a la pérdida de agua adsorbida físicamente y a la deshidroxilación parcial del sólido. La pérdida de peso registrada por sobre esa temperatura (aproximadamente 73 %) corresponde a la eliminación de las plantillas de PS. El diagrama de TGA de la misma muestra luego de la extracción con tolueno presenta una pérdida de peso por sobre los 300 °C considerablemente menor (alrededor del 10 %), lo cual demuestra que la extracción con tolueno es efectiva pero no completa.



**Figura 36.** Diagramas de TGA y DSC de la muestra ZrPEGPS80TPA00 antes del tratamiento con tolueno

En los diagramas de DSC de las muestras ZrPEGPS80TPA30 y ZrPEGPS80TPA60 antes de ser sometidas al tratamiento con tolueno para la eliminación del polímero, el pico endotérmico asignado a la degradación del polímero aparece a menores temperaturas (408 y 390 °C respectivamente), en tanto que el pico endotérmico asignado a la transformación cristalina de la Zirconia, disminuye notablemente (muestra ZrPEGPS80TPA30) o bien

desaparece (muestra ZrPEGPS80TPA60), tal como ha sido informado anteriormente para las muestras del Grupo I con similares contenidos de TPA. En los diagramas de estas muestras tampoco aparece el pico exotérmico asignado a la descomposición del TPA o de las especies generadas durante la síntesis. Un comportamiento análogo se puso de manifiesto para las restantes muestras del Grupo II.

A partir de los diagramas TGA de las muestras ZrPEGPS20TPAXX, ZrPEGPS40TPAXX, ZrPEGPS60TPAXX y ZrPEGPS80TPAXX (donde XX puede ser 30 o 60) extraídas con tolueno, se pudo corroborar que cantidad de plantilla de PS remanente es en todos los casos menor al 10%, tal como se indicó para la muestra ZrPEGPS80TPA30.

A partir de los estudios térmicos realizados para las muestras del Grupo III, se obtuvieron conclusiones similares a las delineadas para el Grupo II a saber:

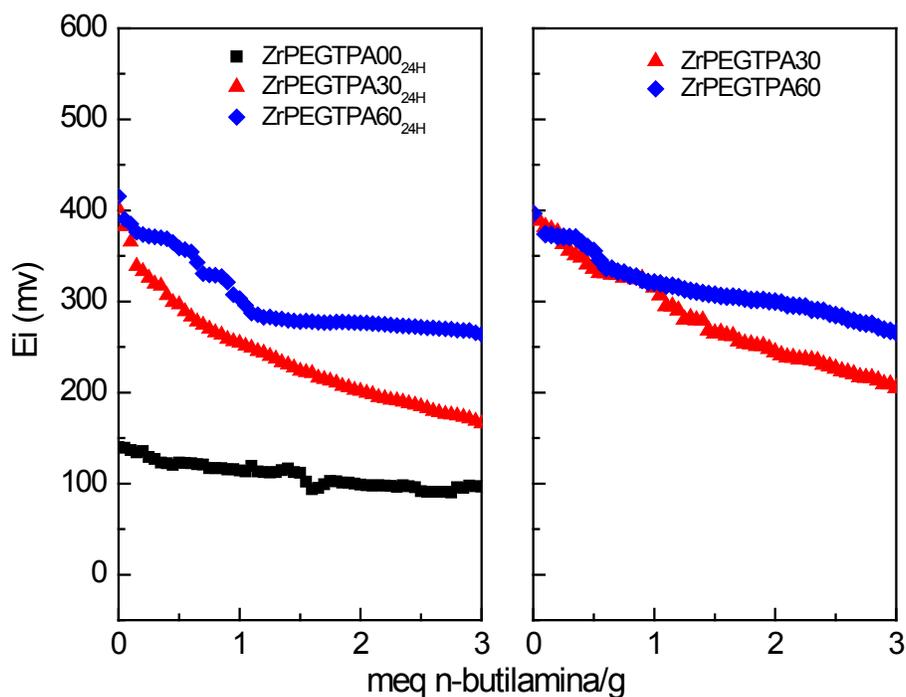
- La estabilidad térmica del TPA o de las especies relacionadas, se incrementa como resultado de la interacción de las mismas con el soporte.
- La extracción de las plantillas de PS mediante el empleo de tolueno permite remover más del 90 % de la cantidad empleada.
- La aparición de la fase cristalina tetragonal metaestable de la zirconia se ve retardada o inhibida debido a la modificación con TPA.

### **1.3.8 Titulación potenciométrica**

Entre las técnicas para determinar acidez en materiales sólidos en fase líquida se cuenta con técnicas de titulación convencionales, como la titulación potenciométrica con n-butilamina. Esta técnica permite conocer de una forma rápida y con bajo costo, la máxima fuerza ácida de los sitios superficiales presentes en un catalizador así como la concentración total de sitios ácidos. La técnica tiene algunas desventajas, entre ellas que la determinación se lleva a cabo en un medio distinto al medio de reacción en la cual se

aplicará finalmente el catalizador. Sin embargo, es una guía importante para comparar las características de materiales preparados en diferentes condiciones o bien observar cómo afectan los tratamientos térmicos o químicos a los que se somete un catalizador.

En la técnica de titulación potenciométrica con n-butilamina, el potencial inicial del electrodo ( $E_i$ ) indica la máxima fuerza de los sitios ácidos superficiales, y el área bajo la curva es indicativa del número total de sitios ácidos. La fuerza de los sitios ácidos en el sólido se asigna de acuerdo con los siguientes rangos:  $E_i > 100$  mV corresponde a sitios muy fuertes,  $0 < E_i < 100$  mV a sitio fuertes;  $-100 < E_i < 0$  mV a sitio débiles y  $E_i < -100$  mV a sitios muy débiles [138].



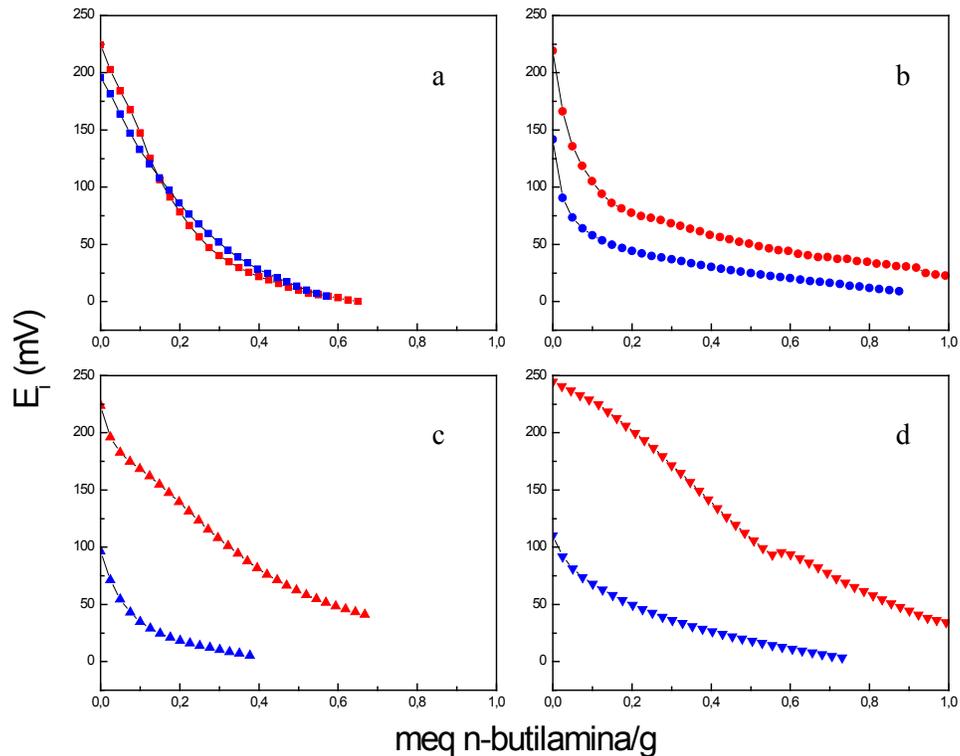
**Figura 37.** Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina de las muestras del Grupo I

La fuerza del ácido de las muestras del Grupo I, ZrPEGTPA30<sub>24H</sub> ( $E_i = 402$  mV), ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> ( $E_i = 415$  mV), ZrPEGTPA30 ( $E_i = 394$  mV) y ZrPEGTPA60 ( $E_i = 397$  mV) es notablemente mayor que la de la ZrPEGTPA00 ( $E_i = 140$  mV) no modificada por la incorporación de TPA (Figura 37), pero significativamente menor que la del TPA másico

( $E_i = 620 \text{ mV}$ ) [139]. Sin embargo, estos valores son casi independientes de la concentración de TPA utilizada y el tiempo transcurrido entre la adición de la solución de PEG y la incorporación del TPA. La menor fuerza ácida de las muestras (ZrPEGTPA30) en comparación con la del TPA másico podría ser asignada al hecho de que los protones en el  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  están presentes como especies  $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_2$ , mientras que en las muestras de este grupo estarían interaccionando con el oxígeno del grupo Zr-OH o en un estado de hidratación superior ( $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ ). Esto está de acuerdo con trabajos previos [139] que informan para la forma  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 23\text{H}_2\text{O}$ , donde los protones están altamente hidratados, que la fuerza ácida es menor ( $E_i = 538 \text{ mV}$ ) que la del  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; en tanto que en las sales  $\text{Cs}(\text{K})_{2,9}\text{H}_{0,1}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  que contienen protones “desnudos” los valores de  $E_i$  son mayores (el rango de 900 a 1000 mV).

Por otro lado, el número de sitios ácidos determinado por valoración potenciométrica aumentó con el incremento del contenido de TPA y siguió el orden:  $\text{ZrPEGTPA30}_{24\text{H}} < \text{ZrPEGTPA30} < \text{ZrPEGTPA60}_{24\text{H}} < \text{ZrPEGTPA60}$ .

A partir de las curvas de titulación potenciométrica de las muestras del Grupo II, se pudo concluir que, independientemente del contenido de PS, tanto para la serie de TPA 30 %, como para la serie con un contenido de TPA 60%, presentan una fuerza ácida y un número de sitios ácidos considerablemente menores a los determinados para las muestras del Grupo I con igual contenido de TPA (Figura 38).



**Figura 38.** Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina de las muestras a. ZrPEGPS20TPA60; b. ZrPEGPS40TPA60; c. ZrPEGPS60TPA60 y d. ZrPEGPS80TPA60 antes (símbolos azules) y después (símbolos rojos) de la extracción con tolueno

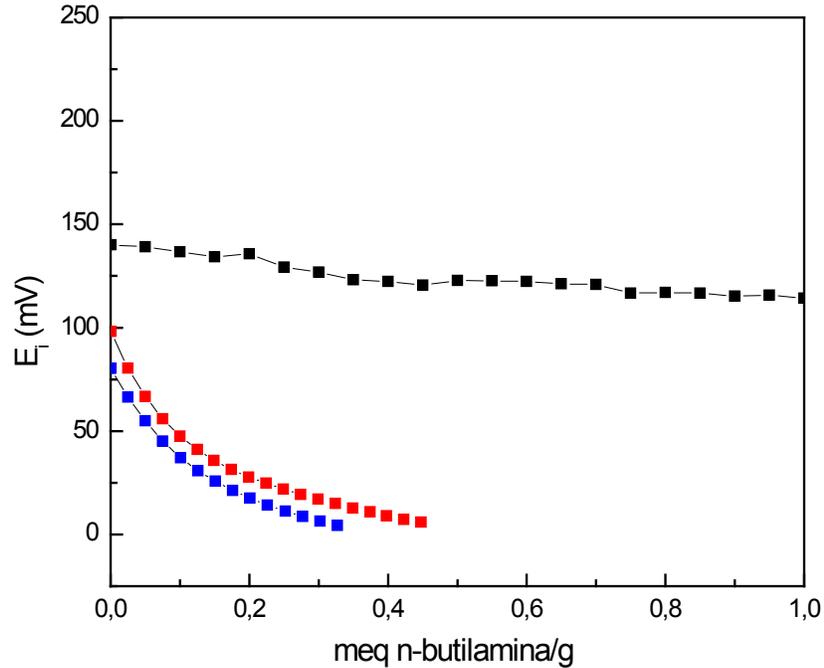
Analizando detenidamente, por ejemplo, las curvas de titulación para la serie de ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60, ZrPEGPS60TPA60 y ZrPEGPS80TPA60 (Figura 38), puede verse que la fuerza ácida y el número de sitios de la muestra ZrPEGPS20TPA60 antes y después de la extracción con tolueno son similares. Sin embargo, a medida que crece la cantidad de PS empleado durante la síntesis esta diferencia se incrementa visiblemente. Esto es debido tanto a la disminución de la fuerza ácida y el

número de sitios en la muestra antes de ser extraída, como así también al aumento de estos valores luego de dicho tratamiento.

En el caso de las muestras del Grupo II conteniendo 30 % de TPA, encontramos un comportamiento similar al de las muestras con un contenido de 60 %. Los valores de  $E_i$  aumentan luego de la extracción con tolueno y crecen en el siguiente orden ZrPEGPS20TPA30 ( $E_i = 122$  mv) < ZrPEGPS40TPA30 ( $E_i = 155$  mv) < ZrPEGPS60TPA30 ( $E_i = 182$  mv) < y ZrPEGPS80TPA30 ( $E_i = 252$  mv). En todos los casos el número de sitios ácidos determinados por esta técnica resultó ser menor al de la serie conteniendo 60 % de TPA.

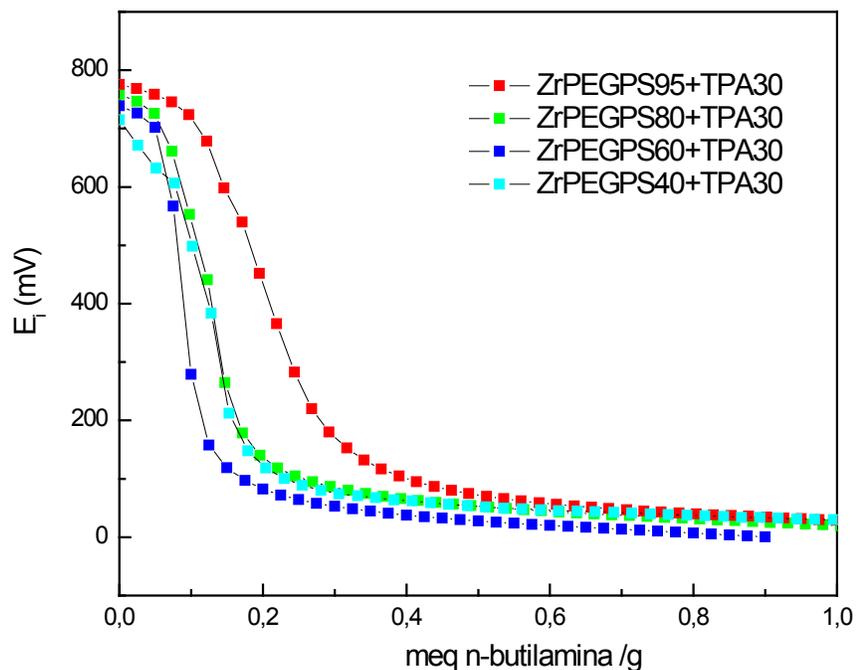
En el caso de las muestras antes de ser extraídas con tolueno, al aumentar el contenido de PS, el acceso de la n-butilamina a los sitios ácidos se ve más restringido o impedido, obteniéndose valores de acidez menores. La remoción de las plantillas desbloquea el acceso de la n-butilamina a los sitios ácidos, observándose entonces valores de acidez superiores.

Sin embargo, pese a que la eliminación de las plantillas se alcanza casi completamente, el proceso de extracción y los restos de poliestireno tienen un efecto considerable sobre la acidez final del material. Esto puede apreciarse claramente en la Figura 39, donde se comparan las curvas de titulación de la muestra ZrPEGPS80TPA00 (preparada utilizando solamente los formadores de mesoporos sin la incorporación de TPA) antes y después de la extracción de las plantillas, con la de la muestra ZrPEGTPA00 (sintetizada sin emplear las plantillas de PS). Tanto la fuerza ( $E_i$ ) como el número de sitios ácidos de la muestra ZrPEGPS80TPA00 aumenta como resultado de la extracción con tolueno. Sin embargo, estos valores (símbolos rojos) son claramente menores a los de las muestras ZrPEGTPA00, en la que no se ha incorporado PS durante la síntesis (símbolos negros), lo que permite confirmar el efecto negativo que tiene el PS sobre la acidez de los materiales del Grupo II.



**Figura 39.** Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina de la muestra ZrPEGPS80TPA00 antes (símbolos azules) y después (símbolos rojos) de la extracción con tolueno y de la muestra ZrPEGTPA00 (negro)

Como puede verse en la Figura 40, los materiales del Grupo III, preparados por impregnación a humedad incipiente de zirconia meso-macroporosa (muestras ZrPEGPS40, ZrPEGPS60, ZrPEGPS80 y ZrPEGPS95) con soluciones de TPA (conteniendo un 30 %) presentan en todos los casos, valores de  $E_i$  significativamente mayores a los del Grupo II. Estos valores son también mayores al informado para el TPA másico ( $E_i = 620$  mV) y menores a los mencionados previamente para las sales  $Cs(K)_{2,9}H_{0,1}PW_{12}O_{40}$  (900 a 1000 mV). Valores similares de fuerza ácida y un mayor número total de sitios ácidos, han sido determinados para las muestras con 60 % de contenido de TPA.



**Figura 40.** Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina de las muestras del Grupo III conteniendo 30 % de TPA

Finalmente, se puede resumir brevemente las principales características de los materiales sintetizados, teniendo en cuenta su aplicación como catalizadores ácidos en la síntesis de heterociclos, diciendo que:

- Los materiales del Grupo I son los sólidos que presentan los mayores valores de área superficial, debido a la presencia de mesoporos y de microporos. En ellos se encuentran sitios ácidos muy fuertes en un número superior al de los restantes materiales.
- En el caso de los sólidos que conforman el Grupo II, los valores de área superficial son menores y decrecen al aumentar la cantidad de PS utilizada en su síntesis.

Paralelamente al aumento de esta cantidad, decrece hasta desaparecer la contribución microporosa y crece la proporción de macroporos. Los materiales de este grupo son los que presentan los sitios ácidos de menor fuerza ácida y en un bajo número.

- Por su parte, a igual contenido de TPA y PS, en los materiales del Grupo III se observan valores de área superficial ligeramente superiores a las muestras del Grupo II y una presencia de microporos casi despreciable. Los sitios ácidos presentes son más fuertes que los del Grupo I, pero se encuentran en menor número.

## 1.4 Referencias

1. R. Osorio, A.D. Salvo, *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal sistema de información científica* (2008) 8: 11
2. R.A. Sheldon, I. Arendes, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalyst* Ed. (2007) Wiley. Weinheim
3. M.M. Kirshhoff, Resources, *Conservation and Recycling* (2005) 44:237
4. P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and practice* Ed. (2000) Oxford University Press
5. P.T. Anastas, M. M. Kirshhoff, T.C. Williamson, *Applied Catalysis A: General* (2001) 221:3
6. R.A. Sheldon, *Chemical Communications* (2008) 3352
7. B. Trost, *Science* (1991) 254: 5037
8. R.A. Sheldon, *Chimie des surfaces et catalyse* (2000) 3: 541
9. M. Lancaster, Chapter 2: Principles of Sustainable and Green Chemistry in *Handbook of Green Chemistry and Technology* Ed. (2002) J. Clark, and D. Macquarrie. Oxford
10. R.J. Gillespie, *Química*, Volume 2 Ed. (1990) Reverté. Barcelona
11. H.E. Avery., *Cinética química básica y mecanismos de reacción* Ed. (2002) Reverté. Barcelona
12. R.A. Sheldon, R.S. Downin, *Applied Catalysis A: General* (1999) 189:163
13. J. Haber, *In catalysis: Science and technology*. Ed. J.R. Anderson and M. Boudart. Springer-Verlag, Berlin 1981 Vol. 2
14. A.I. Biaglo, R.J. Gorte, D.J. White, *Journal of Catalysis* (1994) 148:779
15. T. Okuhara, T. Nakato, *Catalysis Surveys Japan* (1998) 2:31
16. W.E. Farneth, R.J. Gorte, *Chemical Reviews* (1995) 95:615
17. L. Abrams, D.R. Corbin, *In inclusion chemistry with zeolites: nanoscale materials by design* Ed. (1995) Kluwer Academic. Dordrecht-Boston-London
18. L. Kubelkova, J. Kotrla. J. Florian, *Journal of Physical Chemistry* (1995) 99:10285
19. P.T. Anastas., J.C. Warner., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford. 1998
20. A. A. Kiss, A. C. Dimian, G. Rothenberg, *Advanced Synthesis and Catalysis* (2006) 348:1
21. T. K. Cheung, B.C. Gates, *Chemtech* (1997) 9:27
22. I. A. Koppel, P. Burk, I. Koppel, I. Leito, T. Sonoda, M. Mishima, *Journal of American Chemical Society* (2000) 122:5114
23. P. Gupta, P. Satya, *Catalysis Today* (2014) 236:153
24. A. Corma, *Current Opinion in Solid State & Materials Science* (1997) 2:63
25. K. Tanabe, W.F. Hölderich, *Applied Catalysis A: General* (1999) 181:399
26. J. K. Joseph, S.L. Jain, B. Sain, *Journal of Chemical Sciences* (2013) 125:313
27. H. Hattori, *Catalysts in Petroleum Refining & Petrochemicals*. 20th Annual Saudi-Japan Symposium. 2010

28. R.A. Sheldon, H. Van Bekkum, *Fine chemicals Through Heterogeneous Catalysis* Ed. (2001) Wiley-VCH. Weinheim
29. M. Gupta, R. Gupta, M. Anand, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2009) 5:68
30. Y. Tang, J. Xu, X. G, *Journal of Chemical Sciences* (2013) 125:313
31. F. Kerton, R. Marriott, *Alternative Solvents for Green Chemistry* Ed. (2013) RSC Publishing. Cambridge
32. M. Lancaster, *Green Chemistry An Introductory Text* Ed. (2010) RSC Publishing. Cambridge
33. J.M. De Simone, *Science* (2002) 297:799
34. R.S. Varma, *Green Chemistry* (1999)1: 43
35. P. Phukan, *Tetrahedron Letters* (2004) 45:4785
36. B. Trofimov, Z. Stepanov., L. Sobenina, A. Mikhaleva, I. Ushakov; *Tetrahedron Lett* (2004) 45: 6513
37. J. Zhu, H. Bienaymé., *Multicomponent Reactions*. Wiley. 2005
38. R. Van Breeme, *Combinational Chemistry and High Throughput Screening* (1998) 1:2
39. M. Cabildo Miranda, P. Cornago Ramírez, L. Escolástico, S. Santos, A. Farrán Morales, M. Pérez Torralba, D. Sanz Del Castillo, *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental*. Química verde Ed. (2012) UNED. Madrid
40. A. Maleki, *Tetrahedron Letters* (2013) 54:2055
41. K. Tabatabaeian, A.F. Shojaei, F. Shirini, S.Z. Hejazi, M. Rassa, *Chinese Chemical Letters* (2014) 25: 308
42. Z.P. Chen, H.B. Wang, Y.Q. Wang, Q.H. Zhu, Y. Xie, S.W. Liu, *Tetrahedron* (2014) 70: 4379
43. R.B. Banarjee, S. Roy, *Indian Journal of Chemistry* (2008) 47:1108
44. D.F. Shriver, P.W. Atkins, C.H. Langford, *Química inorgánica, Volume 2*. Ed. 1998 Reverté. Barcelona
45. J. Aboites, J. M. Domínguez, T. Beltrán, *La tríada innovadora: investigación y desarrollo en catálisis: la experiencia del Instituto Mexicano del Petróleo* Ed. (2004) Siglo XXI editores. México D.F
46. P.W. Atkins, L. Jones, *Química Física* (2006) Editorial Médica Panamericana. Madrid
47. L.M. Caballero, *Introducción a la catálisis heterogénea* Ed. (2002) U. Nacional de Colombia. Bogotá
48. S. Droguett. *Elementos de la catálisis heterogénea*. Secretaría general de la organización de los estados americanos programa regional de desarrollo científico y tecnológico (1983) Washington D.C
49. M. Campanati, G. Fornasari, A. Vaccari, *Catalysis Today* (2003) 77:299
50. O. Levenspiel, *Ingeniería de las reacciones químicas* Ed. (2005) Reverté. Barcelona
51. F. Tomás-Alonso, J. Ruiz-Gimeno, *Catálisis heterogénea* Ed. (1996) Universidad de Murcia. España
52. H.S. Fogler, *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas* (2001) Prentice Hall. México D.F
53. J.J. Carberry, *Chemical and catalytic reaction engineering*. McGraw Hill. 2001
54. A. Baiker, *Studies in Surface Science and Catalysis*. 11<sup>th</sup> International Congress on Catalysis., Amsterdam. Elsevier (1996) 101: 51
55. G.V. Smith, F. Notheisz, *Heterogeneous Catalysis in Chemistry Organic* (1999) Academy Press. New York
56. O. Deutschmann, H. Knözinger, K. Kochloefl, T. Turek, *Heterogeneous Catalysis and Solid Catalyst*. Ed. (2009) Wiley-VCH. Weinheim

57. G. J. Hutchings, D. Bethell, N. McGuire, P. C. Bulman, D. Robinson, D. J. Willock, F. Hancock, F. King., *Current Topics in Catalysis* (1999) 2: 39
58. M.E. Davies, A. Corma, F.V. Melo, S. Mendorioz, J.L.G. Fierro, *Proceedings of the 12th International Congress on Catalysis, Studies in Surface Science and Catalysis*. Elsevier, Amsterdam (2000) 130: 49
59. D. A. Dowden., C. R. Schnell., G.T. Walker., *Proceedings of the Fourth International Congress on Catalysis*. Akademiai Kiado, Budapest (1971) 2: 201
60. D.A. Dowden, *La Chimica el Industria* (1973) 55: 639
61. D.L. Trimm, B. Delmon, P. Jacobs, G. Poncelet, *Preparation of Catalyst*. Elsevier, Amsterdam, (1976) 1: 1
62. J. F. Le Page, J. Cosyns; P. Courty, E. Freund, J. P. Franck, Y. Jacquin, B. Juguin, C. Marcilly, G. Martino, J. Miquel, R. Montarnal, A. Sugier, H. Van Landeghem, *Applied Heterogeneous Catalysis: Design, Manufacture, Use of Solid Catalysts*, Ed. (1987)Technip. Paris
63. M. Campanati, G. Fornasari, A. Vaccari, *Catalysis Today* (2003) 77: 299
64. K. P., de Jong., *Synthesis of Solid Catalysts* Ed. (2009) Wiley-VCH. Weinheim
65. H. Seiler, G. Emig *Basic Principles in Applied Catalysis* Ed (2004) Springer. Berlín
66. J. Regalbuto, *Catalyst Preparation: Science and Engineering* Ed. (2007) Taylor and Francis Group. Boca Ratón
67. C. Binker., G. Scherer., *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing* Ed. (1990) Academic Press, Inc. New York
68. J.D. Wright., N.A. J.M. Sommerdijk., *Sol-Gel Materials: Chemistry and Applications* Ed. (2000)Taylor & Francis Group. Boca Ratón
69. J. Livage, M. Henry, C. Sanchez, *Progress in Solid State Chemistry* (1988) 18:4
70. A. Vantomme, B.L. Su, *Studies in Surface Science and Catalysis* (2007) 165:235
71. K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *Pure Applied. Chemistry* (1985) 57:603
72. F. Di Renzo, H. Cambon, R. Dutartre, *Microporous Materials* (1997) 10:283
73. C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck, *Nature* (1992) 359, 710
74. J. S. Beck, J.C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, *Journal of American Chemical Society* (1992) 114:10834
75. Y. Wei, D. Jin, T. Ding, W. H. Shih, X. H. Liu, S. Z. D. Cheng, Q. Fu, *Advanced Materials* (1998) 3:313
76. Y. Wei, J. Hu, H. Dong, J.H. Dong, K.Y. Qiu, S.A. Jansen-Varnum, *Chemitry of Materials* (1999) 11:2023
77. L.R. Pizzio, *Materials Letters* (2006) 60:3931
78. B.Q. Xu, T. Yamaguchi, K. Tanabe, *Chemistry Letters* (1988) 17:1663
79. C.H. Gopalan, Y. S Chang, *Journal of Materials Science* (1995) 30:3075
80. M.T. Soo, G. Kawamura, H. Muto, A. Matsuda, Z. Lockman, K.Y. Cheong, *Microporous and Mesoporous Materials* (2013) 167:198

81. M.T. Soo, G. Kawamura, H. Muto, A. Matsuda, Z. Lockman, K.Y. Cheong, *Microporous and Mesoporous Materials* (2013) 167:198
82. J.A. Knowles, M.J. Hudson, *Chemical Communications* (1995) 2083
83. M.J. Hudson, J.A. Knowles, *Journal of Materials Chemistry* (1996) 6:89
84. G. Pacheco, E. Zhao, A. Garcia, A. Sklyarov, J.J. Fripiat, *Journal of Materials Chemistry* (1998) 8:219
85. E. Zhao, O. Hernandez, G. Pacheco, S. Hardcastle, J. J. Fripiat, *Journal of Materials Chemistry* (1998) 8:1635
86. G. Pacheco, E. Zhao, A. Garcia, A. Sklyarov, J.J. Fripiat, *Chemical Communications* (1997) 491
87. W.M.H. Sachtler, Y.Y. Huang, Ed. (1998) Northwestern University. United States
88. V.I. Parvulescu, H. Bonnemann, V. Parvulescu, U. Endruschat, A. Rufinska, C.W. Lehmann, B. Tesche, G. Poncelet, *Applied Catalysis A* (2001) 214:273
89. A. Kim, P. Bruinsma, Y. Chen, L.Q. Wang, J. Liu, *Chemical Communications* (1997) 161
90. P. Yang, D. Zhao, D.I. Margolese, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Nature* 396 (1998) 152
91. P. Yang, D. Zhao, D.I. Margolese, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Chemistry of Materials* (1999) 11:2813
92. V. Idakiev, L. Ilieva, D. Andreeva, J.L. Blin, L. Gigot, B.L. Su, *Appl. Catal. A* (2003) 243:25
93. Y.W. Suh, H.K. Rhee. *Korean Journal of Chemical Engineering* (2003) 20:65
94. G.J.A.A. Soler-Illia, E.L. Crepaldi, D. Gross., C. Sanchez, *Journal of Materials Chemistry* (2004) 14:1879
95. L. Ilieva, J.W. Sobczak, M. Manzoli, B.L. Su, D. Andreeva., *Applied Catalysis A* (2005) 291:85
96. H. Chen, J. Gu, J. Shi, Z. Liu, J. Ga., M. Ruan, D. Yan, *Advanced Materials* (2005) 17:2010
97. Y. Chen, S.K. Lunsford, Y. Song, H. Ju, P. Falaras, *Chemical Engineering Journal* (2011) 170:518
98. G.J.A.A. Soler-Illia, E.L. Crepaldi, D. Grosso, C. Sanchez, *Current Opinion in Colloid and Interface Science* (2003) 8:109
99. P.D.L. Mercera, J.G. van Ommen, E.B.M. Doesburg, A.J. Burggraaf, J.R.H. Ross, *Applied Catalysis* (1991) 71:363
100. G. Stefanic., S. Music., A. Sekulic., *Thermochimica Acta* (1996) 273:119
101. F. Sayilkan., M. Asilturk., E. Burunkaya., E. Arpac., *Journal of Sol-Gel Science Technologic* (2009) 51:182
102. J. Lieto, D. Milstein, R.L. Albright, J.V. Minkiewicz, B.C. Gates, *Chemtech* (1983) 13:46
103. P. Hodge, D.C Sherrington, *Polymer supported reaction in organic synthesis* Ed. (1980) John Wiley and Sons. New York
104. Y. Chauvin, D. Commereuc, F. Dawans, *Progress Polymers Science* (1977) 5:64
105. U. Bangi, C. Park, S. Baek, H. Park, *Powder Technology* (2013) 239: 314
106. C. Hu, M. Hashimoto, T. Okuhara, M. Misono, *Journal of Catalysis.* (1993) 143: 437
107. C. L. Hill, *Chemical Reviews* (1998) 98:1
108. M.H. Alizadeh, H. Razavi, F.F. Bamoharrama, K. Daneshvar. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2003) 206:89
109. A. F. Wells, *Química inorgánica estructural.* Ed. (1978) Reverté. Barcelona

110. I. V, Kozhevnikov, *Chemical Reviews* (1998) 98: 171
111. Y. Wu, X. Ye, X. Yan, X. Wang, W. Chu, Y. Hu, *Industrial Engineering Chemistry Research* (1996) 35:2546
112. M.Torviso, E.N. Alesso, G.Y. Moltrasio, P.G. Vázquez, L.R. Pizzio, C.V. Cáceres, M.N. Blanco, *Applied Catalysis A: General* (2006) 301:25
113. L.R. Pizzio, P.G. Vázquez, A. Kikot, E. Basaldella, C.V. Cáceres, M.N. Blanco, *Studies in Surface Science in Catalysis* (2002) 143:739
114. T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Advanced Catalysis* (1996) 41:113
115. A. Patel, *Environmentally Benign Catalysts: For Clean Organic Reactions*. Ed. (2013) Springer. Pune
116. J. Fernandez, X. López, C. De Graaf, E. Baerends, J. Ponlet, *Jorunal American Chemistry Society* (2007) 10:129
117. M. Pope, A. Mlle, *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*. Kluwer Academic Publishers. 1994
118. L.R. Pizzio, C.V. Cáceres, M.N. Blanco, *Applied Catalysis A: General* (1998) 167: 283
119. H. Zou, S. Wu, J. Shen, *Langmuir*. (2008) 24:10453.
120. S. Ajaikumar, A. Pandurangan, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2007) 266: 1.
121. V.M. Fuchs, E. L. Soto, M.N. Blanco, L.R. Pizzio, *Journal of Colloid and Interface Science* (2008) 327:403
122. S. Patel, N. Purohit, A. Patel, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2003) 192:195
123. J. Rubio, J.L. Otero, M. Villegas, P. Duran, *Journal of Materials Science* (1997) 32:643
124. J. Van Veen, F. Veltmaat, G. Jonkers, *Journal of the Chemical Society* (1985) 1656
125. C. Rocchiccioli-Deltcheff, R. Thouvenot, R. Franck, *Spectrochim Acta 32A* (1976) 587
126. M. Pope, *Heteropoly Isopoly Oxometalates*. Springer-Verlag. Heidelberg (1983) 180
127. R. Contant, *Canadian Journal of Chemistry* (1987) 65:568
128. A. Ivanov, T. Vasina, V. Nissenbaum, L. Kustov, M. Timofeeva, J. Houzvicka, *Applied Catalysis A* (2004) 259: 65
129. D. Jung, Y. Ko, H. Jun, *Materials Science and Engineering C* (2004) 24 :117
130. H. Walton, J. Reyes, *Análisis químico e instrumental moderno* Ed. (1983) Reverté. Barcelona
131. V. Mastikhin., S. Kulikov., A. Nosov., I. Kozhevnikov., I. Mudrakovsky., M. Timofeeva., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (1990) 60: 65
132. E. López-Salinas, J.G. Hernández-Cortez, I. Schifter, E. Torres-García, J. Navarrete, A. Gutierrez-Carrillo, T. Lopez, P.P. Lottici, D. Bersani, *Applied Catalysis A: General* (2000) 193:215
133. M. Fournier, C. Louis, M. Che., P. Chaquin, D. Masure, *Journal of Catalysis* (1989) 119:400
134. J.B Mioc, R.Z. Dimitrijevi, M. Davidovic, Z.P. Nedic, M.M. Mitrovic, P.H. Colomban, *Journal of Materials Science* (1994) 29:3705
135. L.R. Pizzio, M.N. Blanco, *Materials Letters* (2007) 61:719
136. B.Y. Zhao, X.P. Xu, H.R. Ma, D.H. Sun, J.M. Gao, *Catalysis Letters* (1997) 45:237
137. J.C. Duchet, M.J. Tilliette, D. Cornet, *Catalysis Today* (1991) 10:507

138. T. Yamaguchi, *Catatalysis Today* (1994) 20:199
139. R. Cid, G. Pecci, *Applied Catalysis* (1985) 14:15
140. L.R. Pizzio, M.N. Blanco, *Applied Catalysis A: General* (2003) 255:265

## **Capítulo 2**

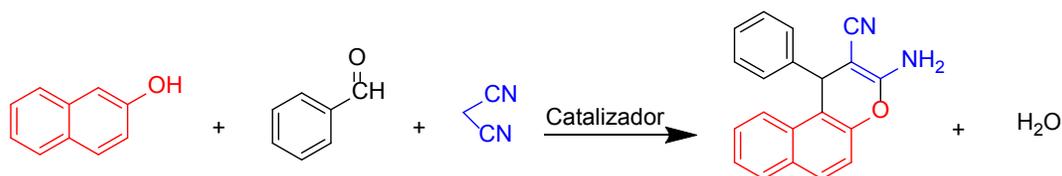
# **CROMENOS**

### 2.1.1 Introducción

Los benzopiranos son compuestos de gran interés, debido a la variedad en sus propiedades. Dentro de esta familia de heterociclos se encuentra a los cromenos los cuales tienen aplicaciones importantes, por ejemplo en la industria farmacéutica. Los cromenos no suelen encontrarse fácilmente en la naturaleza, sin embargo se han logrado aislar algunos compuestos de vegetales de ciertas familias como *Asterreae*, *Eupatorieae*, *Heliantheae*, *Inulaeae* y *Senecioneae* [1].

Dentro de este grupo de heterociclos encontramos a los 2-amino-4*H*-cromenos los cuales son la unidad estructural de diversos fármacos y presentan un amplio espectro de bioactividades [2].

Por tal motivo se decidió para esta Tesis estudiar una ruta alternativa para su síntesis, que implica la reacción multicomponente entre benzaldehído, malononitrilo y 2-nafto, que posibilita obtener 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno. Esta reacción se caracteriza por su elevada economía atómica (la mayoría de los átomos de los reactivos se incorporan al producto final y el único subproducto de reacción es agua). Además, la posibilidad de llevar a cabo la reacción en ausencia de solvente y el empleo de catalizadores a base heteropoliácidos con estructura tipo Keggin, recuperables, determinaría la implementación de un método amigable para el medio ambiente. A continuación se visualiza el esquema de síntesis del compuesto antes mencionado (Figura 1). El procedimiento posee una economía atómica de 94 %.

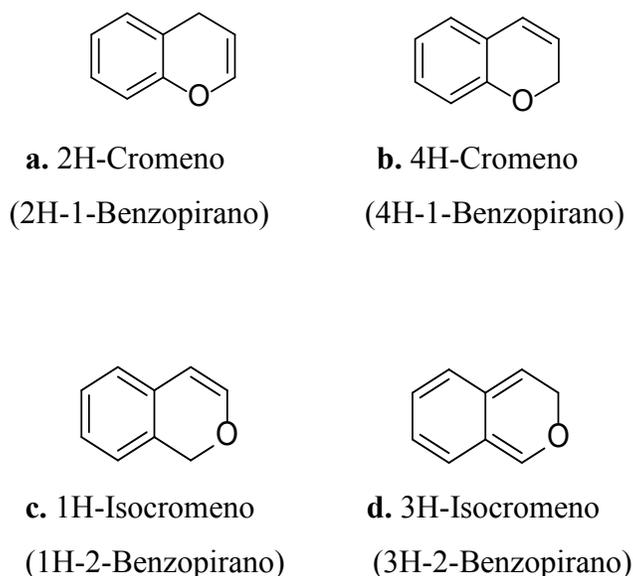


**Economía atómica: 94%**

**Figura 1.** Esquema de la preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno

## 2.1.2 Estructura y propiedades

Los cromenos son compuestos heterocíclicos que pertenecen a la familia de los benzopiranos, es decir contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirano. De acuerdo a la posición del oxígeno hay dos clases de cromenos: 1-benzopiranos y 2-benzopiranos o isocromenos. Cada uno de estos cromenos presenta dos isómeros que indican la posición del carbono saturado en el anillo del pirano [1, 2] (Figura 2).



**Figura 2.** Anillos de cromenos

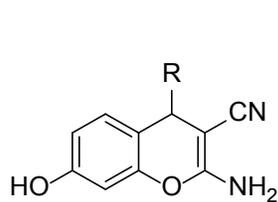
Los benzopiranos son la unidad estructural de diversos compuestos naturales entre los cuales se encuentran alcaloides, polifenoles, tocoferoles, y antocianinas [3].

Estos heterociclos poseen una amplia gama de propiedades farmacológicas, que los convierte en compuestos de gran interés para la medicina moderna y la Química Combinatoria. Dentro de este grupo, los 4*H*-cromenos y sus derivados presentan variadas actividades biológicas: antibacterianas [4], anticoagulantes [5], antifúngicas [6], antiinflamatorias [7], antihistamínicas [8, 9], antioxidantes [10, 11], antiprotozoarias [12], antitumorales [13, 14] y antivirales [15, 16].

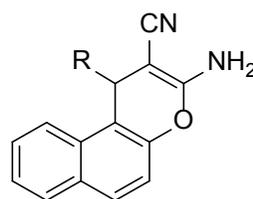
También actúan sobre el sistema nervioso central, empleándose en el tratamiento de Alzheimer [17] y el trastorno de la esquizofrenia [18]. Algunos han encontrado aplicación como agroquímicos y pigmentos [19].

### 2.1.3 Aplicaciones

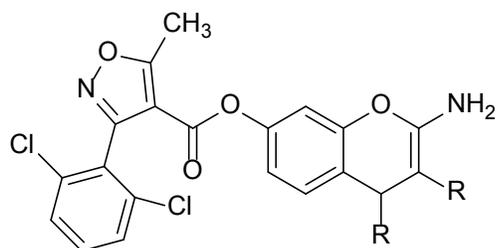
Algunos 2-amino-4*H*-cromenos y derivados inhiben el crecimiento de las bacterias gram negativas y positivas [4] como las cepas de la *Pseudomona putida* [20] (Fig. 3a, b y c). También se ha encontrado que los 2-amino-3-ciano-4-aryl-4*H*-cromenos son agentes apoptogénicos e inhibidores de la tubulina. La presencia de ciertos sustituyentes en el grupo arilo presente en la posición 4 incrementan la actividad anticancerígena [21] (Figura 3d y e).



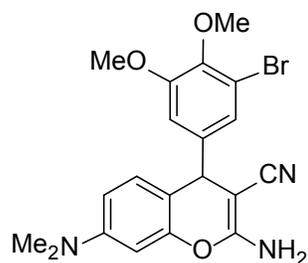
a.



b.

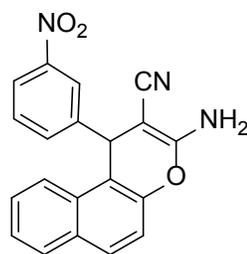


c. Isoxazol-cromeno



**d.** MX58151

Inhibidor de la Tubulina

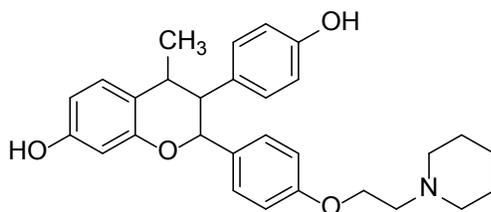


**e.** LY290181

Inhibidor de la Tubulina

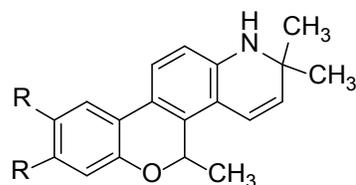
**Figura 3.** Estructuras de 2-amino-4*H*-cromenos y benzo[*f*]cromenos

El acolbifeno es un fármaco que se emplea para la prevención del cáncer de mama en mujeres con un alto porcentaje de riesgo para contraerlo. Este medicamento se une a los receptores de estrógeno del cuerpo e inhibe los efectos del estrógeno en la mama. Es un tipo de modulador selectivo del receptor de estrógeno (MSRE) [22] (Figura 4).



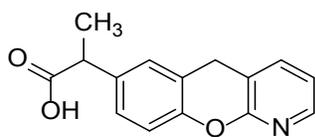
**Figura 4.** Acolbifeno

Las 5-aryl-1,2-dihidro-5*H*-cromeno[3,4-*f*]quinolinas son moduladores selectivos de la progesterona humana y se utilizan en terapias de control hormonal como dismenorrea, endometriosis, miomas y cáncer endometrial [23] (Figura 5).

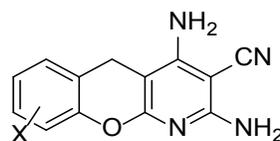


**Figura 5.** Estructura general de los receptores moduladores de progesterona

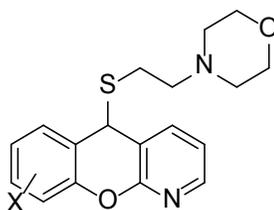
Las cromeno [2,3-*b*] piridinas son antihistamínicas, antireumáticas y antiinflamatorias, inhibiendo la secreción de citosinas proinflamatorias, por ejemplo el pranoprofeno y el amlexanox. También se encontró que estos compuestos inhiben la secreción de ácido gástrico estimulado por histamina (Figura 6).



**a.** Pranoprofeno



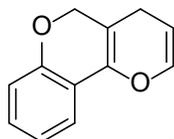
**b.** Inhibidores MK-2



**c.** Agente anti-secretor gástrico

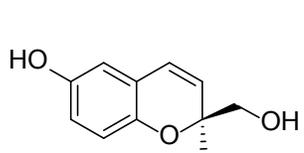
**Figura 6.** Estructuras de cromeno[2,3-*b*]piridinas

Los dihidropirano[3,2-*c*]cromenos se emplean en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.[1, 24] (Figura 7).

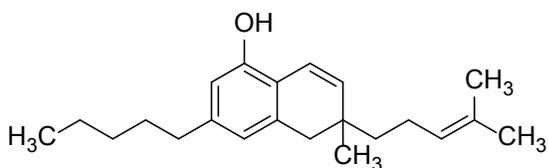


**Figura 7.** Dihidropirano[3,2-*c*]cromeno

El quercinol (2-hidroximetil-2-metil-6-hidroxicromeno) es un antiinflamatorio que inhibe la ciclooxygenasa [25]. También se emplea el canabicromeno para tratamientos antiinflamatorios [26] (Figura 8).



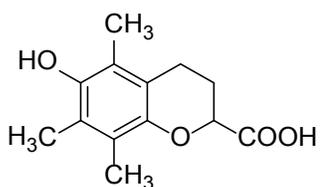
**a.** Quercinol



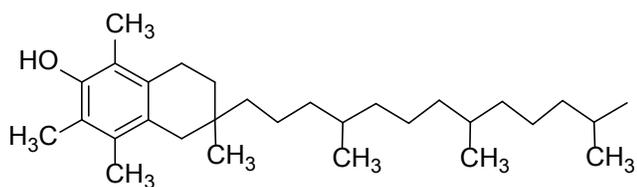
**b.** Canabicromeno

**Figura 8.** Estructura del quercinol y el canabicromeno

La vitamina E, el trolox y la catequina poseen actividad como antioxidantes [25] (Figura 9).



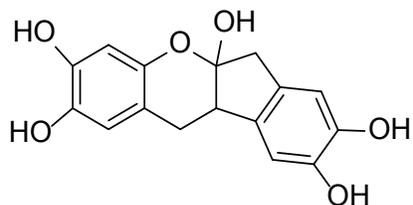
**a.** Trolox



**b.** Vitamina E

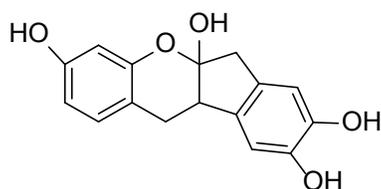
**Figura 9.** Estructuras de derivados de los cromenos empleados como antioxidantes

La mayoría de los colorantes derivados de los cromenos son productos naturales como por ejemplo la hematoxilina, compuesto aislado de la leguminosa *Haematoxylum campechianum*, la cual se emplea como colorante en Histología y en Citología para dar diagnósticos de lesiones malignas [27] (Figura 10).

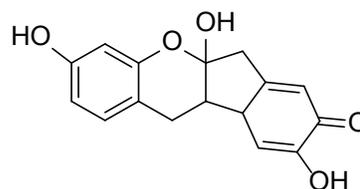


**Figura 10.** Hematoxilina

La brazilina y braziléina son pigmentos rojos obtenidos de *Caesalpinia* sp y se emplea en la fabricación de pinturas y tintas (Figura 11) [28].



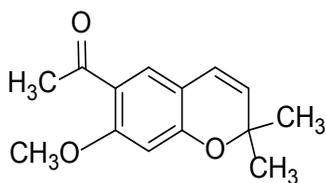
**a.** Brazilina



**b.** Brazileína

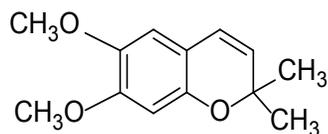
**Figura 11.** Estructura de algunos derivados del cromeno empleados como pigmentos

Algunos cromenos como el 6,7-dimetoxi-2,2-dimetilcromeno y el 7-metoxi-2,2-dimetilcromeno inducen metamorfosis precoz en algunos insectos, como las larvas de la *Plusia gamma*, la *Helicoverpa zea* y la *Peridroma saucia*, destruyendo la glándula que segrega la hormona juvenil [29] (Figura 12).



**a.** Encecalin

6-acetil-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno



**b.** 6,7-Dimetoxi-2,2-dimetilcromeno

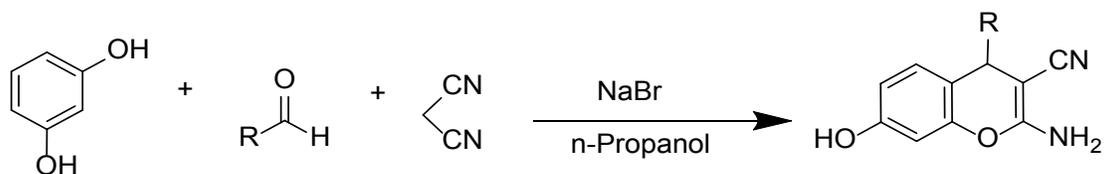
**Figura 12.** Estructuras de acetilcromenos empleados como insecticidas

#### 2.1.4 Métodos de preparación de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos

El método más recientemente empleado para la síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos involucra la reacción de malononitrilo, un aldehído y un fenol o naftol, en presencia de bases orgánicas, como por ejemplo piperidina [4]. Debido a las importantes propiedades mencionadas se han desarrollado alternativas más limpias para sintetizar los 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos, empleando como herramienta la catálisis homogénea y heterogénea. Algunos de estos catalizadores son: heteropoliácidos con estructura tipo Preyssler [30], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [31], NaOH [32], NaBr [33], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en presencia de microondas [4], Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, [34], InCl<sub>3</sub> [35], TiCl<sub>4</sub> [36], Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [37], MgO [38], Mg/Al [39], montmorillonita KSF [40], ácido metanosulfónico [41], líquidos iónicos [42], morfolina [43], β-ciclodextrina [44], cloruro de benciltrietilamonio [45], cloruro de cetiltrimetilamonio [46], diaza-biciclo-undecano [47], ftalimida de potasio [48], 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano [49], Aliquat 336 [50], entre otros. Sin embargo, algunos de estos procedimientos requieren largos tiempos de reacción y el uso de solventes tóxicos. A continuación se detallan algunos de los procedimientos específicos utilizados.

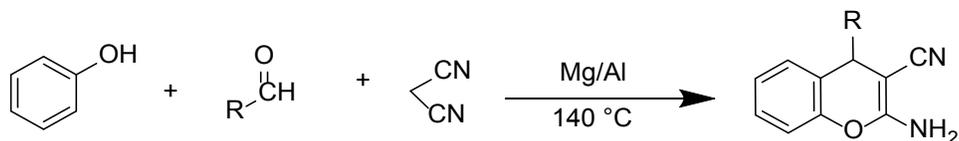
En la Figura 13 se muestra un método que utiliza NaBr como catalizador, n-propanol como solvente, y resorcinol como sustrato de partida. Las condiciones de reacción son:

tiempo aproximado a 4 h y una temperatura de 20 °C. En esas condiciones, se obtienen varios 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos variando el aldehído de partida. Los rendimientos de la reacción son muy buenos (80-92 %) [33] (Figura 13).



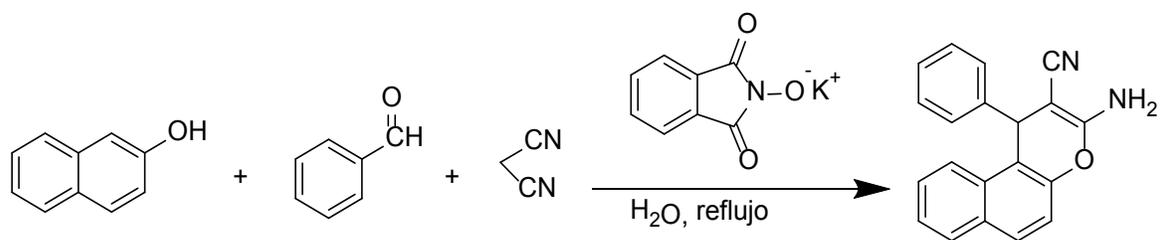
**Figura 13.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos empleando NaBr

La Figura 14 muestra un procedimiento en ausencia de solvente, que requiere de altas temperaturas, del orden de 140 °C. En este caso se utiliza Mg/Al como catalizador. Los rendimientos son superiores 80 % para la mayoría de los ejemplos seleccionados que implican la reacción multicomponente de fenol, malononitrilo y aldehídos de diferente naturaleza estructural [40] (Figura 14).



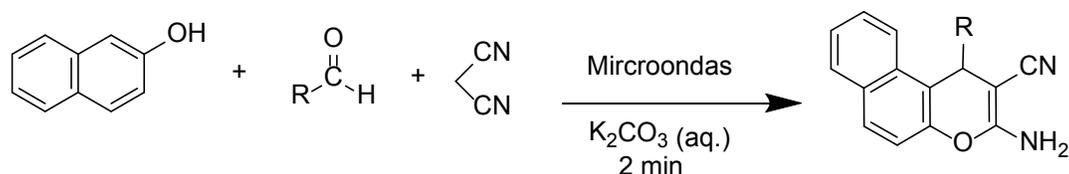
**Figura 14.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos empleando Mg/Al

En la siguiente reacción (Figura 15) se emplea ftalimida de potasio como catalizador y agua como solvente, ya que mejora notablemente la velocidad de reacción debido a efectos hidrófobos y su alta polaridad. En este procedimiento se emplea 2-naftol, malononitrilo y aldehídos para obtener diferentes 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo [f] cromenos. Los tiempos de reacción son cortos, aproximadamente de 10 minutos y los rendimientos excelentes [41] (Figura 15).



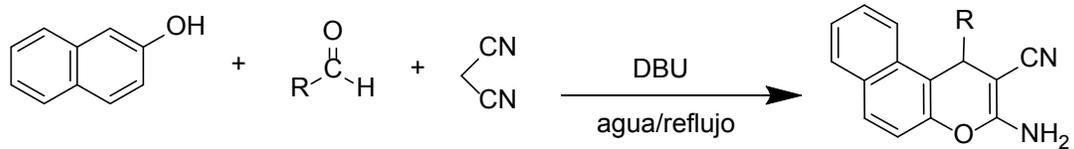
**Figura 15.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno empleando ftalimida de potasio

El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puede utilizarse como catalizador de bajo impacto ambiental. La reacción se lleva a cabo empleando 2-naftol, malononitrilo y aldehídos de diferente naturaleza estructural. El solvente de reacción utilizado es agua y se emplea radiación con microondas como fuente de calor, para disminuir los tiempos de reacción. Por este procedimiento se pueden preparar 2-amino-3-ciano-4*H*-benzo [f] cromenos, en 2 minutos, con excelentes rendimientos [4] (Figura 16).



**Figura 16.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-benzo[f]cromenos empleando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

En la Figura 17 se esquematiza un procedimiento de síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-benzo[f]cromenos que utiliza 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undec-7-eno (DBU) como catalizador básico. Se obtienen altos rendimientos, superiores a 90 %, en tiempos de reacción entre 5 y 180 minutos dependiendo de la estructura del aldehído de partida [48] (Figura 17).



**Figura 17.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4*H*-benzo[f]cromenos empleando DBU

# **PARTE EXPERIMENTAL**

### 2.2.1 Aspectos generales

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 y los materiales de partida fueron de origen comercial o preparados de acuerdo a procedimientos descriptos 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 o vaselina con control de temperatura y agitación magnética, y se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron, o hasta que no se observaron cambios significativos en la composición de la mezcla de reacción. El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), empleando cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck. El revelado de los correspondientes cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV (longitud de onda de 254 nm).

La evaporación de solvente para concentrar extractos o mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida, alcanzada mediante bomba de vacío. El secado de los productos de reacción, crudos o puros, se efectuó en estufa a vacío a temperatura controlada.

Cuando se aislaron productos por cromatografía en columna, las mismas se prepararon compactando una suspensión del adsorbente (silicagel 60, de 230-400 mesh) en un 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. Para la elución se usaron solventes o mezclas de solventes, aplicados 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 operación se realizó en pequeña escala, se emplearon tubos de Craig. El control de la homogeneidad de los materiales obtenidos se efectuó por CCD.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$ -RMN) se obtuvieron a 200 y 400 MHz a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 15 a 30 mg) fue disuelta en 0,4-0,6 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

## **2.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores**

### **Reactivos inorgánicos**

Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.

Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.

### **Solventes**

Los solventes que se mencionan a continuación fueron utilizados sin purificación previa:

Tolueno: Carlo Erba, RPE

Acetato de etilo: Anedra, reactivo analítico

Acetonitrilo: Anedra, reactivo analítico

Diclorometano: Anedra, reactivo analítico

Éter de petróleo, fracción p.e. 60-80°C: Anedra

Etanol 96%: Soria

Metanol: Anedra, reactivo analítico

Hidróxido de sodio, puro

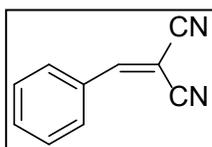
## Materiales de partida

Benzaldehído: Aldrich, 99%.

2-Naftol: Aldrich, 99%.

2-Bencilideno malononitrilo: Se preparó de acuerdo a un procedimiento descrito en la literatura [51].

Rendimiento: 96%, p.f.: 80-82 °C (lit.: p.f. 82 °C [51]).



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7.53–7.56 (m, 2H), 7.62–7.65 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90–7.92 (2H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 81.3, 113.5, 127.8, 128.7, 128.4, 131.5 y 159.9.

## Catalizadores

El ácido tungstofosfórico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , TPA), es de origen comercial, Fluka; el resto de los catalizadores utilizados en el presente capítulo corresponden a los materiales obtenidos en el laboratorio, los cuales se han descrito en el Capítulo anterior, corresponden a los grupos I, II y III y fueron enumerados oportunamente (Capítulo 1, página 34). Para el caso del Grupo I solo fue empleado el catalizador ZrPEGTPA60.

### **2.2.3 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno**

#### **2.2.3.1 Experiencia modelo 1 en ausencia de solvente (reacción multicomponente)**

La síntesis del cromeno fue llevada a cabo en un tubo de reacción en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente benzaldehído (1,2 mmol), 2-naftol (1 mmol), malononitrilo (1 mmol) y el catalizador (0,017 mmol de fase activa). Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 130 °C, por espacio de 3 h. En algunas experiencias se extendió el tiempo de reacción hasta 6 h. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo 4:1 como solvente de desarrollo. Finalmente, la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente (20 °C), se agregan 5 ml de tolueno, se agita por espacio de 15 minutos y se filtra con el fin de separar el catalizador. Este se lavó con tolueno (2 x 3 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa de vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Los productos y subproductos fueron separados mediante una columna cromatográfica, e identificados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. El rendimiento de los distintos ensayos se indica en el apartado de la discusión de los resultados.

#### **2.2.3.2 Experiencia modelo 2 (en etapas previa formación de 2-bencilideno malononitrilo)**

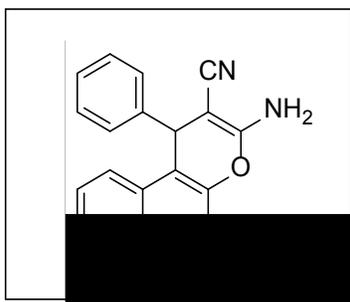
La síntesis del cromeno fue llevada a cabo en un tubo de reacción en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente 2-bencilideno malononitrilo (1 mmol), 2-naftol (1 mmol) y el catalizador (0,017 mmol de fase activa). Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C, por espacio de 3 h. En algunas experiencias se extendió el tiempo de reacción hasta las 6 horas. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose etanol-agua hasta un 20% de agua éter de petróleo-acetato de etilo 4:1 como solvente de desarrollo. Posteriormente, la mezcla de reacción se deja que tome temperatura ambiente (20 °C), se agregan 5 ml de tolueno, se agita por espacio de 15 minutos y se filtra con el fin de separar el catalizador. Este se lavó con el mismo solvente, tolueno (2 x 3 ml).

El catalizador filtrado fue secado en estufa de vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Los productos y subproductos fueron separados mediante una columna cromatográfica, e identificados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. El rendimiento de los productos obtenidos en los distintos ensayos se indica en el apartado de la discusión de los resultados.

## 2.2.4 Caracterización de los productos de reacción obtenidos

### Caracterización de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[*f*]cromeno

Materiales de partida: benzaldehído, 2-naftol, malononitrilo



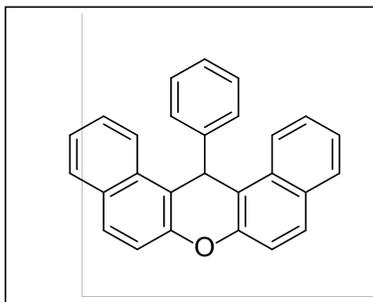
P.f.: 277-278 ° C (lit. p.f.: 278-280°C [30])

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, 200 MHz): δ 5.29 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.14-7.29 (m, 4H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 50 MHz): 38.7, 116.4, 117.5, 121.0, 124.2, 125.5, 127.1, 127.8, 127.6, 128.9, 129.2, 129.9, 120.8, 131.4, 145.4, 148.4, 160.3

## Caracterización de 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno

Materiales de partida: benzaldehído, 2-naftol, malononitrilo.



P.f.: 181-182 °C (EtOH) (lit. p.f.: 182-183 °C [52])

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.45 (s, 1H), 7.13-7.18 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.25-7.30 (4H, m), 7.40-7.59 (m, 9H), 7.71-7.74 (d, 2H,  $J = 8$  Hz).

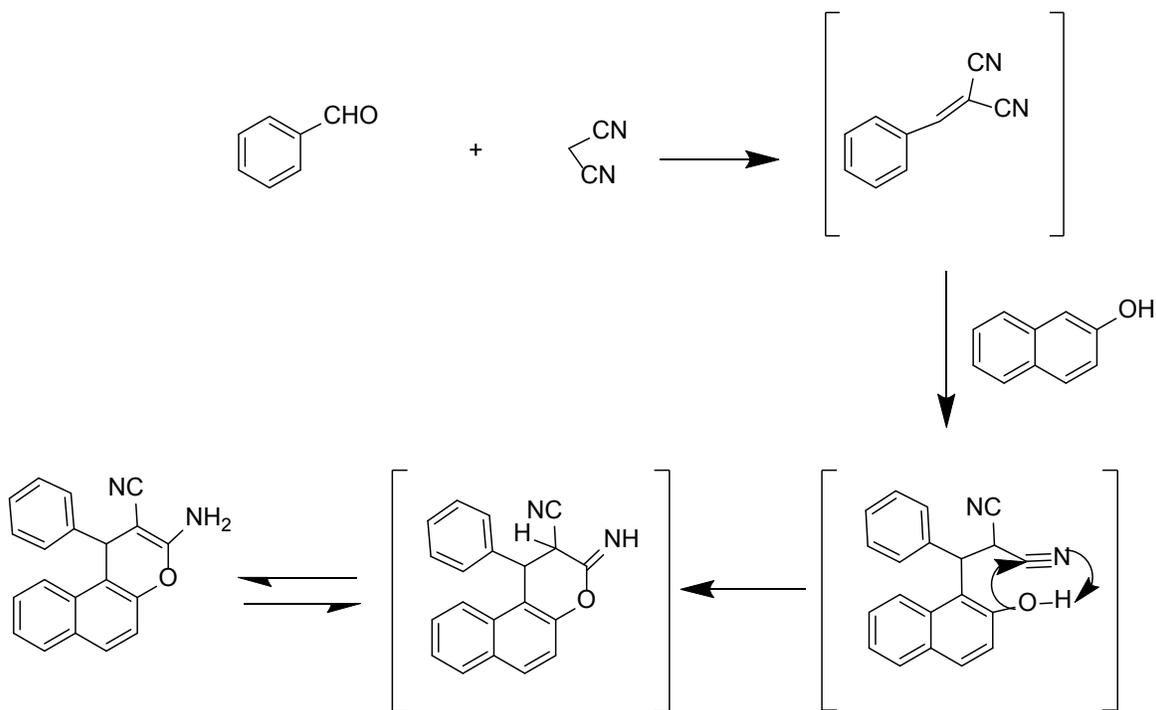
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 31.8, 115.5, 116.4, 119.2, 123.1, 124.8, 126.7, 128.2, 129.5, 130.1, 132.3, 136.8, 141.5, 148.2, 149.8.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 2.3.1 Introducción

Como se indicó en la introducción, existen numerosos métodos para la preparación de esta familia de compuestos empleando catalizadores con características ácidas o básicas. En la mayoría de los reportes descritos los 2-amino-3-ciano-4-aryl-4*H*-benzo[*f*]cromenos se obtienen con muy buenos rendimientos sin formación de productos secundarios. Sin embargo, solo se registra en la literatura un reporte acerca del uso de heteropoliácidos en la preparación de 2-amino-3-ciano-4-aryl-4*H*-benzo[*f*]cromenos. En dicho reporte la reacción se lleva a cabo en agua a reflujo, durante 5 horas y se emplea un heteropoliácido con estructura Preyssler como catalizador [30]. Los rendimientos son superiores a 90% para la mayoría de los ejemplos considerados.

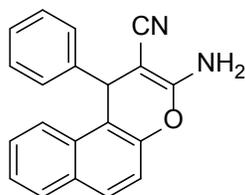
La formación del cromeno puede ser racionalizada por el siguiente mecanismo de reacción, que implica la formación inicial de bencilideno-malononitrilo formado por condensación de tipo Knoevenagel de benzaldehído y malononitrilo, y posterior reacción de dicho intermediario con 2-naftol.



**Figura 18.** Esquema del mecanismo de reacción

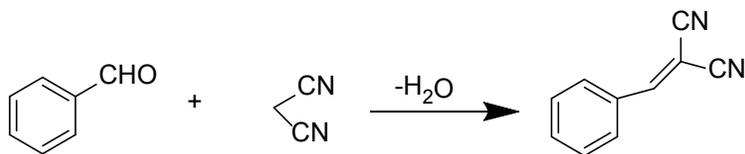
### 2.3.2 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[*f*]cromeno usando TPA másico

Inicialmente, se estudió la reacción de preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[*f*]cromeno reproduciendo las condiciones experimentales descritas por Heravi y colaboradores [30] empleando, en este caso, ácido tungstofosfórico como catalizador (Experiencia 1) (Tabla 1. Entrada 1). Una mezcla de benzaldehído (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 2-naftol (1 mmol) y 50 mg de TPA (0,017 mmol) fue suspendida en 5 ml de H<sub>2</sub>O y la suspensión resultante fue agitada a reflujo (100 °C) por espacio de 5 horas. El análisis de CCD reveló la presencia de varias manchas entre ellas: benzaldehído, 2-naftol y cuatro productos de reacción que se identificarán con los números 1, 2, 3 y 4. Tres de ellos fueron identificados por H<sup>1</sup>-NMR y <sup>13</sup>C-NMR y sus estructuras se representan en las Figuras 19, 20 y 21. No fue posible la identificación del producto 1.



**Figura 19.** 2-Amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[*f*]cromeno

El compuesto 2 corresponde a la estructura del cromeno objeto de síntesis (Figura 19) y se obtuvo con un rendimiento de sólo 20 %. El compuesto 3 fue identificado como 2-bencilideno-malononitrilo un intermediario de la reacción, cuya formación resulta de una condensación de tipo Knoevenagel entre benzaldehído y malononitrilo, de acuerdo al siguiente esquema de reacción (Figura 20):



### Figura 20. Condensación de Knoevenagel

Por último, el producto 4 fue identificado como 14-enil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno que se produce por la reacción de condensación de benzaldehído con dos moléculas de 2-naftol, que se corresponde con una reacción de tipo pseudo-multicomponente, ya que dos moléculas de las tres intervinientes corresponden al mismo reactivo (2-naftol) (Figura 21).

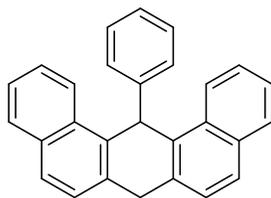


Figura 21. 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno

Un segundo procedimiento de síntesis de cromenos, descrita por Heravi y colaboradores [41], involucra la reacción entre benzaldehído, 2-naftol y malononitrilo a 80°C, en presencia de ácido metanosulfónico. Se informa que la reacción se completa en 3 horas con un rendimiento de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[*f*]cromeno de 91%, y sin formación de productos secundarios.

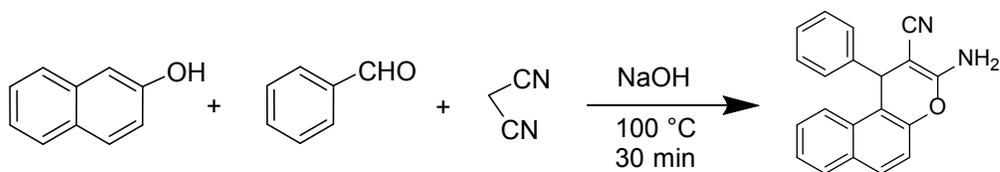
Se reprodujeron, entonces las condiciones de reacción para dicha experiencia, empleando las siguientes cantidades: benzaldehído (1 mmol), malononitrilo (1 mmol), 2-naftol (1 mmol) y 50 mg de TPA (0,017 mmol). Los sustratos fueron disueltos en 5 ml de acetonitrilo y la solución fue agitada a temperatura de reflujo (80 °C). Luego de 3 horas de reacción los controles por CCD evidenciaron la no formación de los productos esperados y la visualización de los reactivos que fueron recuperados cuantitativamente del medio de reacción (Tabla 1. Entrada 2).

Los resultados obtenidos en las Experiencias 1 y 2 evidenciaron que, en dichas condiciones, el TPA no es un catalizador apropiado para la formación de cromenos con buenos rendimientos, cuando la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo a 80 °C y en agua a 100 °C, como menciona la literatura para catalizadores de tipo heteropoliácidos [41]. Por esa razón, se decidió llevar a cabo la condensación en ausencia de solvente. Los objetivos planteados para la realización de dichos ensayos se fundamentan en la necesidad de llevar a cabo dicha transformación a mayor temperatura, y por otro lado para trabajar en condiciones más benignas con el medio ambiente, es decir en ausencia de solvente.

La Experiencia 3 se llevó a cabo a 130 °C, empleando 1 milimol de benzaldehído, 1 milimol de malononitrilo y 1 milimol de 2-naftol con 50 mg de catalizador TPA másico (0,017 mmol) en ausencia de solvente. Al cabo de tres horas de reacción (controles por CCD), se observó una conversión de sustratos del 100 % (se evidencia por CCD la desaparición completa de las manchas correspondientes al benzaldehído y al 2-naftol) y la formación del 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo [f] cromeno, 2-bencilideno-malononitrilo, y 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno. El rendimiento del 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo [f]cromeno fue de solo 25%.

En la Experiencia 4 se procedió de manera análoga con un ligero exceso de benzaldehído (0.2 mmoles en exceso). Los resultados fueron similares luego de tres horas de reacción, obteniéndose una relación aproximada entre el cromeno y el xanteno 1:1 (rendimiento de 44 y 54%) y muy pequeñas cantidades del intermediario 2-bencilideno-malononitrilo (Tabla 1. Entrada 4).

Se llevó a cabo, entonces, una quinta experiencia reproduciendo las condiciones establecidas por Zhang, y colaboradores [32]. En este caso, la reacción multicomponente entre benzaldehído, 2-naftol y malononitrilo se lleva a cabo en presencia de un catalizador básico (NaOH) y en ausencia de solvente (Figura 22).



**Figura 22.** Esquema de preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno empleando NaOH

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de malonitrilo, 1 mmol de 2-naftol y 0,1 mmol de NaOH molido. En dichas condiciones se obtiene como único producto 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno con un rendimiento de 93 % (Tabla 1. Entrada 4).

De los resultados obtenidos en las Experiencias 1-5 (Tabla 1), puede concluirse que la reacción llevada a cabo en un medio alcalino es selectiva al cromeno, sin embargo la reacción en medio ácido en presencia de catalizadores tipo HPAs conduce a la formación de dos productos mayoritarios: 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno y 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno. La literatura no registra evidencias de la formación de xantenos durante la reacción multicomponente de formación de cromenos empleando diferentes catalizadores ácidos y entre ellos los heteropoliácidos.

En la Experiencia 6 se procedió de manera similar a la Experiencia 4, pero trabajando a una temperatura de 100 °C. En dichas condiciones, la conversión fue muy baja, del orden de 20 %. No fue detectada la presencia de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno y se obtuvo 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno como único producto de reacción, con una selectividad de 100 % (Tabla 1. Entrada 6).

**Tabla 1.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno

Entrada	Exp.	Solvente	Catalizador	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1	H <sub>2</sub> O	TPA	100	5	20

2	2	Acetonitrilo	TPA	80	3	--
3	3	---	TPA	130	3	25
4	4	---	TPA <sup>a</sup>	130	3	45
5	5	---	NaOH	100	0,5	93
6	6	---	TPA <sup>a</sup>	100	3	--

*Condiciones de reacción:* benzaldehído (1 mmol), 2 naftol (1 mmol), malononitrilo (1mmol). <sup>a</sup> En este caso se empleo un exceso de benzaldehído (1.2 mmoles).

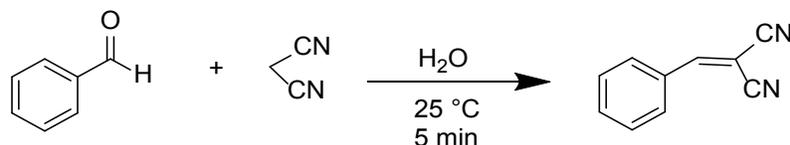
A partir de estos resultados se iniciaron dos estudios en paralelo, por un lado la preparación de xantenos por reacción multicomponente de benzaldehído y dos moléculas de 2-naftol, y cuyos resultados se presentarán en el Capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral y por otro, la optimización de la preparación de cromenos por reacción entre benzaldehído, 2-naftol, y malononitrilo.

### 2.3.3 Preparación de 2-bencilideno-malononitrilo

De los resultados de las Experiencias 4 y 6 (Tabla 1) se observa que altas temperaturas, del orden de 130 °C, son necesarias para que la conversión de los reactivos sea relevante, sin embargo la producción indeseada de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno es importante en ambos casos. Como se ha mostrado anteriormente, el mecanismo de la reacción para la síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno involucra una primera etapa donde se forma 2-bencilideno-malononitrilo por reacción de benzaldehído y malononitrilo y la posterior reacción del producto de condensación con 2-naftol. Por tal motivo se procedió a formar inicialmente el 2-bencilideno-malononitrilo a baja temperatura, y luego hacerlo reaccionar a temperatura más alta. La presencia de malononitrilo combinado al benzaldehído impide su descomposición a 130 °C.

Para ello fue necesaria la preparación previa del 2-bencilideno-malononitrilo. El mismo fue obtenido siguiendo un procedimiento descrito en la literatura [51]. A una suspensión de malononitrilo (132 mg, 2 mmol) en agua (8 ml) se le adiciona benzaldehído (212 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5

minutos. El sólido obtenido se aisló por filtración y secado, obteniéndose con un rendimiento de 96 % (Tabla 2. Entrada 1) (Figura. 23).



**Figura 23.** Síntesis de 2-Bencilideno malononitrilo

Los objetivos de la preparación de este producto de condensación fueron varios, todos apuntaban a minimizar:

- 1) La formación del 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno (para la formación del mismo es necesaria la presencia de benzaldehído).
- 2) La volatilización de benzaldehído, importante a 130 °C, en condiciones libres de solvente y tiempos de reacción prolongados.
- 3) La descomposición de malononitrilo.

Posteriormente, se realizaron cuatro experiencias de formación del 2-bencilideno-malononitrilo, bajo condiciones de reacción similares a las llevadas a cabo con la reacción multicomponente. En la experiencia 8 se mezclan 1,2 milimol de benzaldehído con 1 mmol de malononitrilo y 50 mg de catalizador TPA másico (0,017 mmol) en ausencia de solvente, y se calienta el sistema a 130 °C por espacio de 3 horas. El 2-bencilideno-malononitrilo se obtuvo con un rendimiento de 25%. En dichas condiciones se observó la conversión total de los reactivos. Este resultado evidencia que, en ausencia de solvente, el malononitrilo se descompone, y el aldehído se evapora del medio de reacción (la reacción se lleva a cabo en ausencia de solvente y en tubo abierto, para desplazar el equilibrio de la reacción que implica la formación de agua).

La experiencia 9 se llevó a cabo a 110 °C y el rendimiento del 2-bencilideno-malononitrilo fue de 31% y en las experiencias 10 y 11 llevadas a cabo a 100 °C y 80 °C respectivamente, no se observó formación de 2-bencilideno-malononitrilo. Esto permitió

concluir que a una temperatura inferior a los 100 °C no es posible la formación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno, debido a que no hay formación del 2-bencilideno-malononitrilo (Tabla 2).

**Tabla 2.** Preparación de 2-bencilideno malononitrilo

<b>Entrada</b>	<b>Exp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Catalizador</b>	<b>Temperatura</b> °C	<b>Tiempo</b> (h)	<b>Rendimiento</b> (%)
1	7	H <sub>2</sub> O	---	25	0,08	96 <sup>a</sup>
2	8	---	TPA	130	1	31
3	9	---	TPA	110	1	25
4	10	---	TPA	100	1	--
5	11	---	TPA	80	1	--

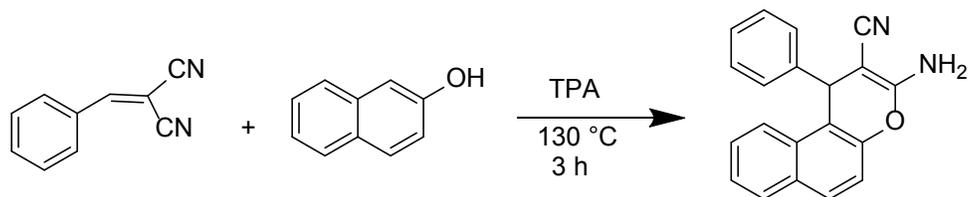
*Condiciones de reacción:* benzaldehído (1,2 mmoles), malononitrilo (1mmol), en ausencia de solvente. <sup>a</sup> En este caso se empleo 1 mmol de benzaldehído y agua como solvente de reacción [30].

Las experiencias 7 a 11 (Tabla 2) se llevaron a cabo para confirmar que, a partir del 2-bencilideno-malononitrilo, es posible la formación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno. Asimismo, confirmaría el mecanismo de la reacción. La ausencia de benzaldehído en el medio de reacción inhibiría la formación de xanteno.

#### **2.3.4 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno a partir de 2-bencilideno-malononitrilo usando TPA másico**

Una vez obtenido el producto de condensación entre el benzaldehído y el malononitrilo se procedió a preparar el 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno, por

reacción directa entre 2-bencilideno-malononitrilo con el 2-naftol de acuerdo al siguiente esquema de reacción:



**Figura 24.** Esquema preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno a partir del 2-bencilideno-malononitrilo.

En la Experiencia 12 se mezcló 1 mmol de 2-bencilideno-malononitrilo y 1 mmol de 2-naftol a 130 °C por espacio de 3 horas empleando 50 mg de catalizador másico (0,017 mmol). En dichas condiciones se obtiene 52% de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno y sorprendentemente, 44 % de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno. La única forma de justificar la presencia de dicho compuesto en la mezcla de reacción es considerar que la reacción de formación de 2-bencilideno-malononitrilo es debido a que la zirconia se encuentra hidroxilada, y que la pequeña cantidad en equilibrio de benzaldehído comienza a reaccionar con 2-naftol para dar el 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno.

En la Experiencia 13 se siguió el mismo procedimiento, excepto que se modificó la temperatura, en dicho caso fue de 110 °C. Se observó un aumento de la cantidad de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno, si se la compara con la cantidad de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno formada. La relación obtenida fue de aproximadamente 2:1. Los resultados justificaron la realización de otra experiencia para intentar verificar la observación. En la Experiencia 14, bajo las mismas condiciones de reacción y una temperatura de 95 °C, no hubo conversión (Tabla 3).

**Tabla 3.** Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno a partir de 2-bencilideno malononitrilo

<b>Entrada</b>	<b>Experiencia</b>	<b>Temperatura (° C)</b>	<b>Rendimiento%</b>
1	12	130	52
2	13	110	35
3	14	95	--

*Condiciones de reacción:* 2-bencilideno malononitrilo (1 mmol), 2-naftol (1 mmol) y 50 mg de TPA, en ausencia de solvente durante 3 h.

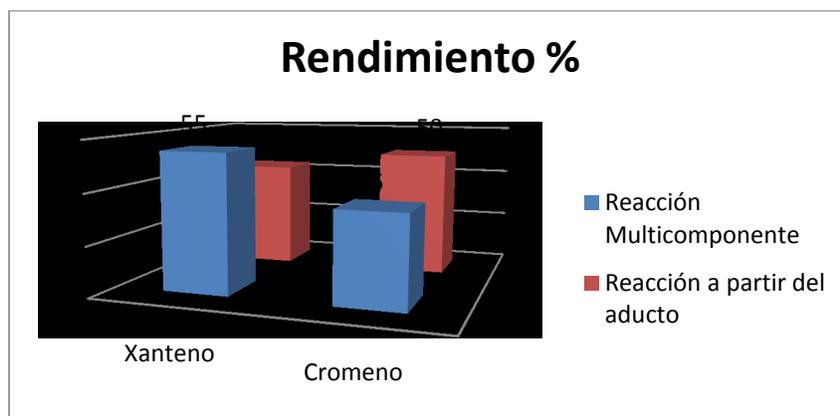
Los resultados demuestran que si bien es posible, controlando adecuadamente variables de reacción, obtener 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno, la formación de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno no puede ser inhibida completamente.

### **2.3.5 Preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno usando TPA inmovilizado en zirconia (catalizadores del Grupo I, II y III).**

Las próximas experiencias se llevaron a cabo con el objetivo de estudiar el comportamiento de los catalizadores preparados en la presente Tesis (Grupo I, II y III), reproduciendo las condiciones de reacción en las que la cantidad de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno obtenido fue máxima, (Experiencias 15-48).

Teniendo en cuenta las propiedades texturales y ácidas de los materiales que conforman el Grupo I, se escogió la muestra ZrPEGTPA60 para utilizarla como catalizador en reemplazo del TPA másico. Las condiciones de reacción (Experiencia 15) fueron las siguientes: 1,2 mmol benzaldehído, 1 mmol 2-naftol, 1 mmol de malononitrilo, y una temperatura de 130 °C durante 3 h. Se empleó una cantidad de catalizador conteniendo 0,017 mmoles de TPA. En dichas condiciones, se obtuvo una conversión de 80 % de naftol, en tanto que las cantidades de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno y de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno fueron de 55 y 36 % respectivamente. Se detectaron además productos secundarios que no fueron identificados y pequeñas cantidades de 2-bencilideno-malononitrilo. En la Experiencia 16 se mezcló 1 mmol de 2-bencilideno-malononitrilo, 1 mmol de 2-naftol y la misma cantidad de catalizador anteriormente indicada, a 130 °C por espacio de 3 horas. En dichas condiciones se obtiene 50 % de 2-

amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno y 43% de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno logrando una conversión de 100 % del 2-naftol (Figura 25).



**Figura 25.** Selectividad en la síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno

Seguidamente, se procedió a evaluar el desempeño de los materiales de los Grupos II y III, en la síntesis del 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno. En las experiencias 17 a 32 se emplearon los siguientes catalizadores: ZrPEGPS20TPA30, ZrPEGPS40TPA30, ZrPEGPS60TPA30, ZrPEGPS80TPA30, ZrPEGPS20TPA60, ZrPEGPS40TPA60, ZrPEGPS60TPA60, ZrPEGPS80TPA60 (Grupo II); en tanto en las experiencias 33 a 48 se realizó lo propio para los siguientes materiales: ZrPEGPS40+TPA30, ZrPEGPS60+TPA30, ZrPEGPS80+TPA30, ZrPEGPS95+TPA30, ZrPEGPS40+TPA60, ZrPEGPS60+TPA60, ZrPEGPS80+TPA60, ZrPEGPS95+TPA60 (Grupo III).

Las condiciones de reacción fueron: 1,2 mmol benzaldehído, 1 mmol 2-naftol, 1 mmol de malononitrilo, y 0,017 mmol de catalizador (fase activa) a 130°C durante 3 horas (reacción multicomponente). En los ocho casos del Grupo II se observó una conversión muy baja, aproximadamente inferior a 20% (visualización por CCD), y solo se observa como producto de reacción el 2-bencilideno-malononitrilo (100% de selectividad).

De manera análoga, se llevaron a cabo ocho experiencias con los mismos materiales del Grupo II empleando el 2-bencilideno-malononitrilo y el 2-naftol como sustratos (experiencias 18 a 32). En ningún caso y bajo las condiciones de reacción establecidas, se observó conversión de reactivos, ni formación de productos (reacción a partir de 2-bencilideno-malononitrilo).

Por último, se testearon los materiales del Grupo III. Los valores de conversión obtenidos para la preparación de 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno, ya sea a partir de la reacción multicomponente o a partir del 2-bencilideno-malononitrilo, no fueron satisfactorios (conversiones de 2-naftol inferiores a 20%), obteniéndose como productos de reacción mezclas de 2-bencilidenolononitrilo, 2-amino-3-ciano-4-fenil-4*H*-benzo[f]cromeno y 14-fenil-14*H*-dibenzoxanteno.

A continuación se realiza un análisis de los resultados obtenidos en función de algunas propiedades del catalizador:

Los catalizadores del Grupo III (ZrPEGPS80+TPA30,  $E_i = 760$  mV) presentan mayor fuerza ácida respecto a los materiales del grupo I (ZrPEGTPA60,  $E_i = 397$  mV) y II (ZrPEGPS80TPA30,  $E_i = 252$  mV), sin embargo el número de sitios ácidos es menor al compararlo con el catalizador ZrPEGTPA60 (grupo I), lo cual indica que la velocidad de reacción es dependiente de la densidad de sitios ácidos.

En las condiciones ensayadas, los mejores resultados fueron obtenidos empleando la muestra ZrPEGTPA60, correspondiente al Grupo I, la cual presenta sitios ácidos muy fuertes ( $E_i = 397$  mV), en un número superior al de los restantes materiales, y a su vez es un sólido con alta superficie específica ( $S_{BET} = 213$  m<sup>2</sup>/g).

Los valores bajos de conversión obtenidos empleando los materiales del Grupo III pueden atribuirse al bajo número de sitios ácidos (aunque de mayor fuerza ácida, con valores de  $E_i$  en el rango 720-780 mV) presentes en sólidos que con el mismo contenido de TPA presentan superficies específicas considerablemente menores (valores de  $S_{BET}$  en el rango 105-41 m<sup>2</sup>/g para las muestras ZrPEGPSXX+TPA60).

Finalmente, la inactividad de los materiales del Grupo II, cuyos valores de superficie específica son comparables a los del Grupo III (por ejemplo, los valores de  $S_{BET}$  para las muestras ZrPEGPS80TPA60 y ZrPEGPS80+TPA60 89 y 78 m<sup>2</sup>/g, respectivamente),

puede atribuirse principalmente a que estos son los que presentan los sitios ácidos de menor fuerza ácida (valores de  $E_i$  menores a 250 mV) y en escaso número.

## 2.4 Referencias

1. G. P. Ellis, *The chemistry of heterocycles compounds*. Wiley 1981
2. N. Thomas, S.M. Zachariah, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. (2013) 6:11
3. M.N. Elinson, A.S. Dorofeev, S.K. Feducovich, S.V. Gorbunov, *Tetrahedron Letters* (2006) 47:7629
4. M. Kidwai, S. Saxena, K.R. Khan, S.S. Thukral, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15:4295
5. A. Zonouzi, A. Mirzazadeh, M. Safavi, K.S. Ardestani., S. Emami, A. Foroumad, *Iran Journal Pharmaceutical Research*. (2013) 12: 679
6. A. El-Sayed, S. Abdel-Aghfaar, H. El-Shaaer, F. Hanafy, A. El-Fauomy, *Turkish Journal of Chemistry* (2008) 32:365
7. Osyanin, V. A. Osipov, D. V. Klimochkin, Y. N. *Tetrahedron* (2012) 68:5612
8. T. Narender, S. Shweta, S. Gupta, K. Gorlitzer, A. Dehre, E. Engler, *Archiv de Pharmazie* (1983) 316: 264
9. P. Coudert., J.M. Coyquelet., J. Bastide., Y. Marion., J. Fialip., *Annales Pharmaceutiques Francaises* (1988) 46:91
10. M.A. Abdelgawad, A.H. Elshemy, R.A. Abdellatif, H. A. Omar, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* (2013) 5:387
11. T. Symeonidis, M. Chamilos, D.J. Hadjipavlou-Litina, M. Kallitsakis, K. E. Litinas, *Bioorganic and Medical Chemistry Letters* (2009)19:1139
12. T. Narender, S. Shweta, S. Gupta, *Bioorganic and Medical Chemistry Letters* (2004) 14:3913

13. W. Kemnitzer, S. Kasibhatla, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, S. Jia, L. Xu, C. Crogan-Grundy., R. Denis., N. Barriault, L. Vaillancourt, S. Charron, J. Dodd, G. Attardo, D. Labrecque, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, J. Drewe, S. X. Cai, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15:4745
14. S. A. Patil, Wang, J. Li, X. S. Chen, J. Jones, T. S. Hosni-Ahmed, A. Patil, R. Seibel, W. L. W. Li, D.D. Miller, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2012) 22:4458
15. W. P. Smith, L.S. Sollis, D. P. Howes, C. P. Cherry, D. I. Starkey, N. K. Cobley, *Journal of Medical Chemistry* (1998) 41:787
16. K. Hiramoto, A. Nasuhara, K. Michiloshi, T. Kato, K. Kikugawa, *Mutation Research* (1997) 395:47
17. C. Bruhlmann, F. Ooms, P. Carrupt, B. Testa, M. Catto, F. Leonetti, C. Altomare, A. Cartti, *Journal of Medical Chemistry* (2001) 44:3195
18. S.R. Kesten, T.G. Heffner, S.J. Johnson, T.A. Pugsley, J.L. Wright, D.L. Wise, *Journal of Medical Chemistry* (1999) 42:3718
19. J. M. Khurana, B. Nand, P. Saluja, *Tetrahedron* (2010) 66:5637
20. D. Kumar, V.B. Redd, S. Sharad, U. Dube, S. Kapur, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2009) 44:3805
21. W. Kemnitzer, S. Jiang, H. Zhang, S. Kasibhatla, C. Crogan-Grundy, C. Blais, G. Attardo, R. Denis, S. Lamothe., H. Gourdeau., B. Tseng., J. Drewe., S.X. Cai., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2008) 18:5571
22. Daniel Lednicer., *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design* Ed- (2009) John Wiley and Sons. New Jersey
23. R. Pal, M.A. Islam, T. Hossain, A. Saha, *Scientia Pharmaceutica*. (2011)
24. G.V. Ramin, T.S. Zahra., K.N. Rahman., *Journal of the Brazilian Chemical Society* (2011) 22:905
25. P. Gebhardt, K. Dornberger, F.A. Gollmick, U. Gräfe, A. Härtl, H. Görls, B. Schlegel, C. Hertweck, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:2558
26. C.E. Turner, M.A. Elsohly, *Journal of Clinical Pharmacology* (1981) 21:283
27. G. Avwioro, *Journal of Physics Conference Series* (2011)
28. L. De Oliveira., H. Edwards., E. Velozo., M. Nesbitt., *Vibrational Spectroscopy* (2002) 28: 243
29. C.R.A. Godfre., *Agrochemicals from Natural Products* Ed. (1995) Marcel Dekker. New York
30. M. Farahi, B. Karami, L. Alipour, L. Taghavi Moghadam, *Acta Chimica Slovenica* (2004) 61:95
31. R. Maggi, R. Ballini, G. Sartori, R. Sartorio, *Tetrahedron Letters* (2004) 45:2297
32. A.Q. Zhang, M. Zhang, H.H. Chen, J. Chen, H.Y. Chen, *Synthetic Communicatios* (2007) 37: 231
33. S. Makarem, A.A. Mohammadi, A.R. Fakhari, *Tetrahedron Letters* (2008) 49:7194
34. M.R. Naimi-Jamal, S. Mashkouri, A. Sharifi, *Mol Divers* (2010) 14:473
35. G. Shanthi, P.T. Perumal, *Tetrahedron Letters* (2007) 48: 6785
36. K. B. Sunil, R.Y. Thirupathi, R.P. Narsimha, P. S. Kumar, B. J. Rajitha, *Heterocyclic chem.* (2006) 43:477
37. J. Safari, L. Javadian, *Ultrasonics Sonochemistry* (2015) 22:341
38. J. Safari, Zarnegar, Z. M. Heydarian, *Journal of Taibah University for Science* (2013) 7:17

39. M.P. Surpur, S. Kshirsagar, S. Samant, *Tetrahedron Letters* (2009) 50:719
40. R. Ballini, F. Bigi, M.L. Conforti, *Catalysis Today* (2000) 60:305
41. M. M. Heravi, B. Baghernejad, H. Oskooie, *Jornal Chinese Chemical Society* (2008) 55:659
42. M.K. Rad, M.L. Yoseftabar, *Tetrahedron* (2011) 67: 5693
43. V.D. Dyachenko, A. N. Chernega, A.N Russ, *Journal of Organic Chemistry* (2006) 42:567
44. S.N. Murthy, B. Madhav, V.P. Reddy, Y.V.D. Nageswar, *Tetrahedron Letters* (2010) 51:3649
45. D.Q. Shi, S. Zhang, Q.Y. Zhuang, S.J. Tu, H.W. Hu, *Youji Huaxue* (2003) 23:809
46. R. Ballini, G. Bosica, M. L. Conforti, R. Maggi, A. Mazzacanni, P. Righi, G Sartori, *Tetrahedron* (2001) 57:1395
47. J. M. Khurana, N. Bhaskara, S. Pooja, *Tetrahedron* (2010) 66:5637
48. M. G. Dekamin, M. Eslami, A. Maleki, *Tetrahedron* (2013) 69:1074
49. S. Balalaie, S. Ramezanpour, M. Bararjanian, J. H. Gross, *Synthetic Communications* (2008) 38:1078
50. A. Patra., T. Mahapatra., *Journal of Chemical Research* (2008) 7: 405
51. L. Mohit., P. Bhuyan., *Tetrahedron Letters* (2005) 46:6453

## Capítulo 3

# BENZOANTENOS

### 3.1.1 Introducción

En las últimas décadas, la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos ha sido un tema de gran interés debido a su amplia aplicación. Las reacciones multicomponentes (RMC) constituyen una herramienta muy poderosa de la Química, para la síntesis de nuevos compuestos, como por ejemplo en el desarrollo de nuevos medicamentos o productos de interés tecnológico. Estas reacciones ofrecen ventajas significativas sobre las síntesis convencionales que se llevan a cabo en etapas, en términos de economía atómica y técnicas más limpias.

En este capítulo se prepararon diferentes 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos sustituidos, en una sola etapa, en ausencia de solvente, empleando catalizadores a base de ácido tungstofosfórico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ , heteropoliácido de estructura tipo Keggin) empleando una reacción multicomponente entre un aldehído y 2-naftol en relación molar 1:2. Las condiciones de reacción suaves, la ausencia de solvente, los rendimientos elevados y la posibilidad de reutilización del catalizador hacen que el procedimiento sea amigable con el medio ambiente.

En la Figura 1 puede observarse un esquema de la síntesis de un compuesto perteneciente a dicha familia empleando benzaldehído y 2-naftol como sustratos de partida. Como puede verse, la reacción posee una economía atómica elevada.

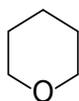


**Economía atómica:** 91 %

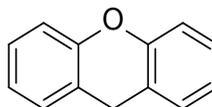
**Figura 1.** Esquema de la preparación del 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno

### 3.1.2 Estructura y propiedades

Los xantenos son compuestos policíclicos aromáticos que contienen un átomo de oxígeno en el sistema de anillos. La estructura más simple para un xanteno consiste en la fusión de dos anillos de benceno al tetrahidropirano que es un éter cíclico de seis miembros con cinco átomos de carbono y uno de oxígeno (Figura 2). La subestructura constituida por un anillo de xanteno representa un elemento estructural clave para que muchos compuestos con mayor complejidad estructural sean biológicamente activos.



Tetrahidropirano



Xanteno

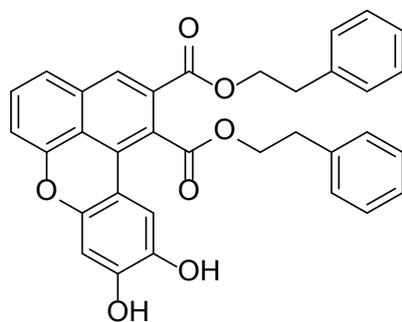
**Figura 2.** Anillos de tetrahidropirano y xanteno

Los xantenos y sus derivados han recibido una atención especial debido a su amplia gama de actividades biológicas y farmacológicas como, por ejemplo antibacteriana [1], anticancerígena [2], antifúngica [3], antiinflamatorio [4], antileucémica [5], antimalárica [6], antioxidante [7], antiplasmódica [8,9], antiproliferativa [10], antitumoral [11], antiviral [12], antagonistas de los receptores de quimioquinas (CCR1) [13], efectos apoptóticos [14], inhibidores de radicales libres [15] y también como insecticida [16]. Algunas evidencias sugieren que la estructura del núcleo de xanteno también puede ser útil para el diseño y desarrollo de otros agentes farmacológicos [17,18].

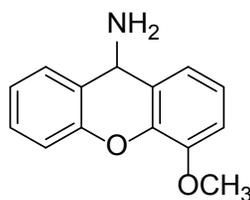
### **3.1.3 Aplicaciones**

Estos compuestos, además de sus aplicaciones en la industria farmacéutica, alimenticia y agroquímica, también se emplean como colorantes, siendo eficaces fotoiniciadores de radicales libres en medios acuosos, en la visualización de biomoléculas y en tecnología láser [19].

Los xantenos conteniendo átomos de halógenos en su estructura y sus derivados, constituyen una familia de agentes quimioterapéuticos útiles, que permiten el tratamiento de enfermedades que se desarrollan en tejidos humanos y animales. También se ha informado la actividad anticancerígena de benzoxantenos, los cuales tienen la capacidad de interactuar con el ADN e inducir la muerte de las células tumorales (Figura 3-a) [20]. El principal mecanismo utilizado por los agentes quimioterapéuticos para inducir la muerte celular se denomina apoptosis [20]. También se informa en la literatura la importancia de los derivados de 9-amino-4-metoxixanteno (Figura 3-b), los cuales son utilizados para la síntesis de alcaloides farmacológicamente importantes como la Clavizepina [21].



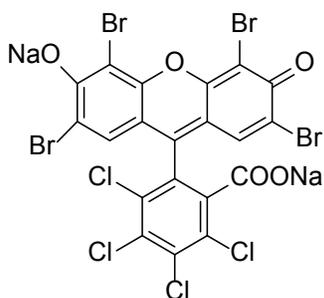
a. Benzoxantenos [k]



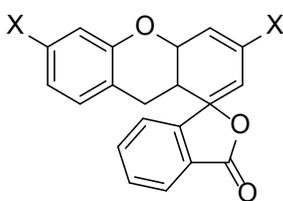
b. 9-amino-4-metoxixanteno

**Figura 3.** Estructuras de los derivados de xantenos con uso farmacológico

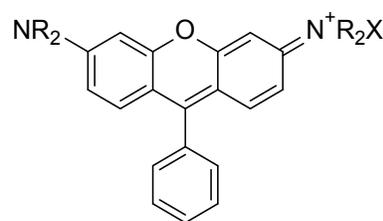
Los colorantes sintéticos suelen ser empleados como aditivos para alimentos con la función de compensar la pérdida de los colores naturales que ocurren en los mismos, y proporcionar la apariencia de color que se desea. La floxina B, un derivado de xanteno que se emplea como aditivo, es certificado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso en medicamentos y cosméticos en los Estados Unidos y también para alimentos en Japón [22]. Otros ejemplos para destacar son las rodaminas y las fluoresceínas (Figura 4).



a. Floxina B



b. Rosamina 2



c. Fluoresceína

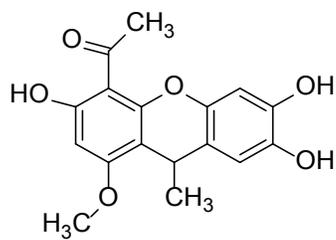
#### **Figura 4.** Ejemplos de xantenos con propiedades como colorantes

Los compuestos derivados de la 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina son utilizados en el tratamiento fotodinámico de enfermedades como psoriasis, dermatitis atópica, y la enfermedad eccematosa [23].

Se ha informado la actividad antifúngica [24] y la actividad insecticida [25] en tio-derivados, como por ejemplo la 12-fenil-8,9,10,12-tetrahidrobenzo [a] xanteno-11-tiona, que posee actividad insecticida sobre *Spodoptera litura*, plaga que afecta los cultivos de maíz y frutas. La actividad de dicho compuesto es comparable al insecticida de tipo piretroide llamado cipermetrina [22].

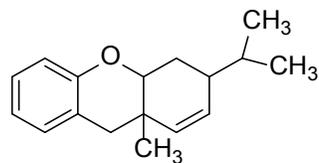
#### **3.1.4 Métodos de preparación de benzoxantenos**

Los xantenos y sus derivados son difíciles de encontrar en la naturaleza, la mayoría de ellos son productos de síntesis, sin embargo hay excepciones y algunos son metabolitos de ciertos microorganismos. Por ejemplo, se pueden extraer a partir de especies vegetales como *Fabaceae* y *Compositae*: el blumeaxanteno y el 3-isopropil-9-metil-tetrahidroxanteno [27-28] (Figura 5-a. y 5-b.). Existen algunos estilbenos naturales, que poseen un sistema común de anillo hidroxixanteno como subestructura. Estos compuestos se caracterizan por ser inhibidores potentes y selectivos del crecimiento celular [21] (Figura 5-c. y 5-d.).



a.

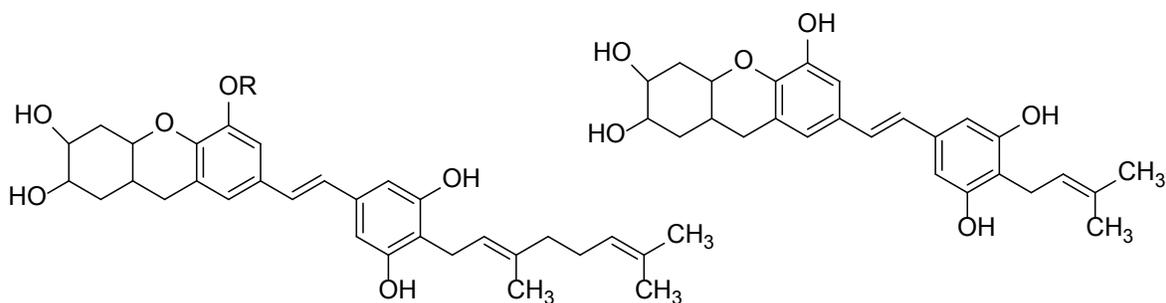
Blumeaxanteno



b.

3-Isopropil-9-metil-tetrahidroxanteno

**Figura 5.** Algunos ejemplos de xantenos naturales



c.

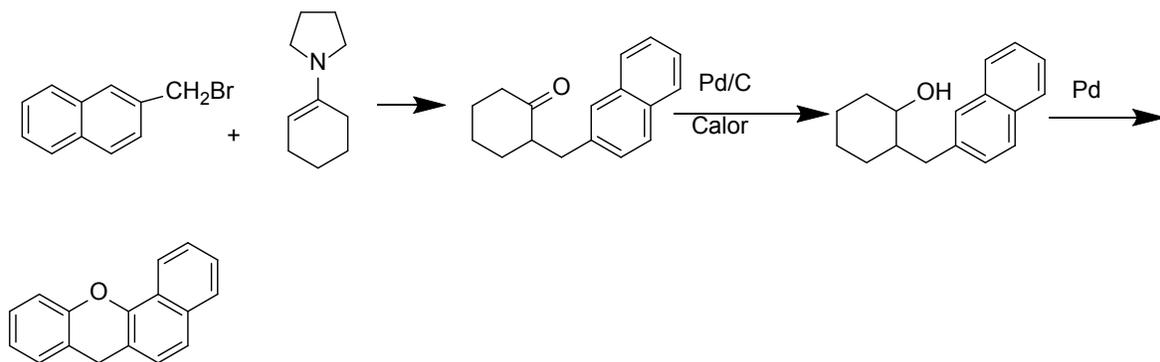
d.

R= H; Schweinfurthin A  
R= CH<sub>3</sub>; Schweinfurthin B

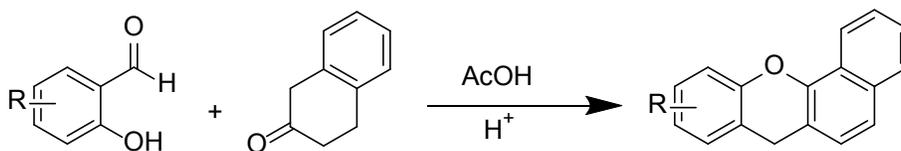
Vadelianan

**Figura 5. Continuación.** Algunos ejemplos de xantenos naturales

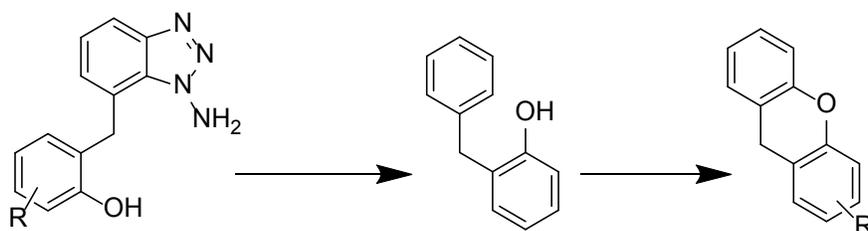
Dada la relevancia de estos compuestos, la literatura informa numerosos procedimientos para la preparación, incluyendo diferentes tipos de estrategias, entre ellas, la alquilación de enaminas y la subsiguiente reducción y ciclodeshidratación [30] (Figura 6), la condensación de 2-hidroxibenzaldehídos con 2-tetralona, acompañada de ciclodeshidratación, empleando catalizadores ácidos (Figura 7) [32], y la ciclación de 2-hidroxidifenilmetano (Figura 8) [30].



**Figura 6.** Preparación de xantenos por alquilación de enaminas, reducción y ciclodeshidratación

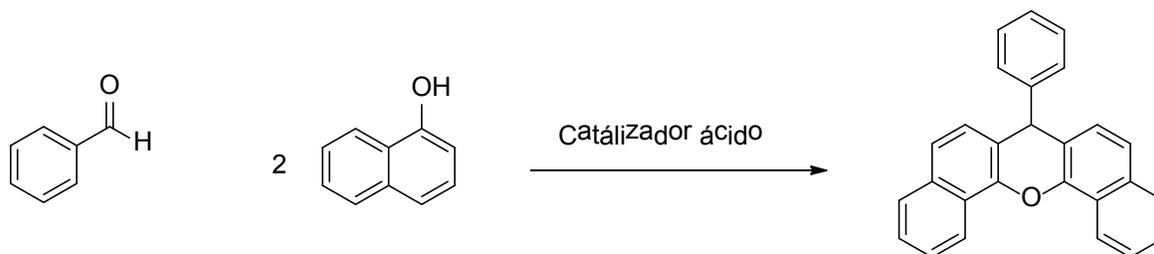


**Figura 7.** Condensación de 2-hidroxibenzaldehídos con 2-tetralona



**Figura 8.** Ciclación de 2-hidroxidifenilmetano

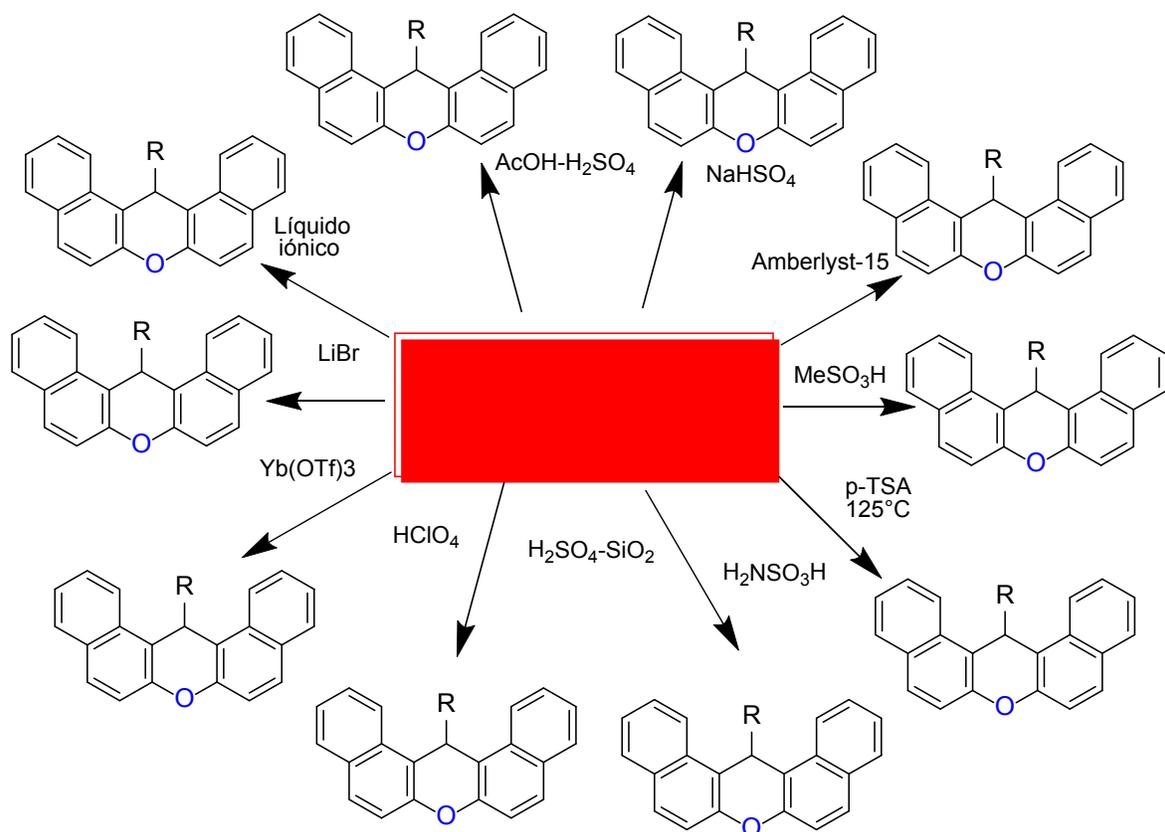
Sin duda, uno de los métodos de mayor importancia para la síntesis de xantenos simétricos lo constituye la reacción multicomponente de benzaldehídos con dos equivalentes de un fenol o naftol, empleando catalizadores ácidos, de tipo Bronsted o Lewis. En la Figura 9 puede visualizarse la reacción de benzaldehído con 1-naftol.



**Figura 9.** Síntesis de xantenos simétricos

En este contexto numerosos catalizadores han sido informados, entre ellos:  $\text{CH}_3\text{-COOH}$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [34],  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$  [35],  $\text{CH}_3\text{-COOH}$  y  $\text{HCl}$  [36],  $\text{LiBr}$  [37],  $\text{NaHSO}_3$  [38],  $\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$  [39], triflato de iterbio [40], dodecatungstos [41], líquidos iónicos [42],  $\text{P}_2\text{O}_5$  [43-44], sílice modificada con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [45],  $\text{I}_2$  [46], ácido *p*-toluensulfónico [47], ácido sulfámico [48], ácido metanosulfónico [49], ácido oxálico [50], cloruro cianúrico [51], Amberlyst-15 [52], Dowex-50W [53], y montmorillonita K-10 [54], entre otros.

En la Figura 10 pueden observarse algunos catalizadores mencionados en el apartado anterior, utilizados en la preparación de 14-aryl-14*H*-dibenzo [a,j] xantenos a partir de 2-naftol y aldehídos.



**Figura 10.** Síntesis de 14-aryl-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos a partir de 2-naftol y aldehídos.

Muchos de los métodos descritos anteriormente presentan serias desventajas, como bajos rendimientos, tiempos de reacción prolongados, uso de solventes orgánicos tóxicos, condiciones de reacción drásticas, exceso de reactivos, y porcentajes elevados de catalizadores, por mencionar sólo algunas de ellas. Por lo tanto hay una necesidad imperiosa en desarrollar procedimientos alternativos para la producción de derivados de xantenos que sobrepasen las limitaciones mencionadas.



# PARTE EXPERIMENTAL

## 3.2.1 Aspectos generales

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 agentes desecantes empleados fueron previamente activados por calentamiento a presión reducida. Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona o vaselina con control de temperatura y agitación magnética, y se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron, o hasta que no se observaron cambios significativos en la composición de la mezcla de reacción. El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), empleando cromatofolios de

silicagel-60 HF 254 Merck. El revelado de los correspondientes cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV (longitud de onda de 254 nm).

La evaporación de solventes para concentrar extractos o mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida, alcanzada mediante bomba de vacío. El secado de los productos de reacción, crudos o puros, se efectuó en estufa a vacío a temperatura controlada.

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$ -RMN) se obtuvieron a 200 y 400 MHz a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 15 a 30 mg) fue disuelta en 0,4-0,6 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

### **3.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores**

#### **Reactivos inorgánicos**

Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.

Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.

#### **Solventes**

Los solventes que se mencionan a continuación fueron utilizados sin purificación previa:

Tolueno: Carlo Erba, RPE

Acetato de etilo: Anedra, reactivo analítico

Diclorometano: Anedra, reactivo analítico

Éter de petróleo, fracción p.e. 60-80°C: Anedra

Etanol 96%: Soria

Metanol: Anedra, reactivo analítico

### **Materiales de partida**

Benzaldehído: Aldrich, 99%

4-Metilbenzaldehído: Aldrich, 97%

4-Metoxibenzaldehído: Aldrich, 98%

4-Fluorobenzaldehído: Aldrich, 98%

4-Clorobenzaldehído: Aldrich, 97%

4-Bromobenzaldehído: Aldrich, 99%

4-Tiometoxibenzaldehído: Aldrich, 98%

4-Nitrobenzaldehído: Aldrich, 98%

2-Naftol: Aldrich, 99%

### **Catalizadores**

El ácido tungstofosfórico ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , TPA), es de origen comercial, Fluka; el resto de los catalizadores empleados en el presente capítulo corresponden a los grupos I, II y III y fueron enumerados oportunamente (Capítulo 1, página 34).

### **3.2.3 Preparación de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j] xanteno. Experiencia modelo**

Previo a establecer las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo una serie de reacciones en ausencia de solvente y de catalizador, empleando como sustratos benzaldehído y 2-naftol (Experiencias 1-5) a diferentes temperaturas.

La síntesis del 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno fue llevada a cabo en un tubo de reacción en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente benzaldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmoles) y el catalizador (0,017 mmol de fase activa) a 20° C. Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a la temperatura del experimento por espacio de 1,5 horas. En algunas experiencias se extendió el tiempo de reacción hasta las 3 horas. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo 4:1 como solvente de desarrollo.

Posteriormente, se deja la mezcla de reacción que tome temperatura ambiente (20 °C), se agregan 5 mL de tolueno, se agita por espacio de 15 minutos y se filtra con el fin de separar el catalizador. Este se lavó con el mismo solvente, tolueno (2 x 3 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa de vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recristaliza, empleando etanol 96° para dar el producto puro, que fue identificado por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. El rendimiento de los distintos ensayos se indica en el apartado de la discusión de los resultados.

#### **3.2.4 Optimización de las condiciones de reacción. Usando TPA másico**

Inicialmente se optimizaron las condiciones de la reacción, por lo cual se realizaron una serie de experiencias usando 50 mg de TPA másico (0,017 mmol de fase activa) en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (80 °C, 100 °C, 110 °C y 130 °C) empleando tiempos de 1h y 3h respectivamente (Experiencias 6 al 10).

#### **3.2.5 Optimización de las condiciones de reacción. Usando TPA inmovilizado en zirconia**

De manera análoga a las experiencias llevadas a cabo con el catalizador másico, se realizaron experiencias en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (80 °C, 100 °C, y 130 °C), empleando los catalizadores de zirconia preparados en el presente trabajo de tesis

correspondientes al grupo I (Experiencias 11 a 22). Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción se estudió la actividad catalítica con los 3 grupos de catalizadores (Experiencias 23-46).

El catalizador más activo ZrPEGTPA60, fue sometido a experiencias de reusabilidad bajo las mismas condiciones óptimas de reacción establecidas: relación molar de los sustratos 1,2:2 a 130 °C en ausencia de solvente (experiencias 47-50).

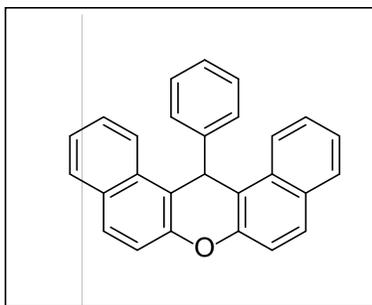
### **3.2.6 Procedimiento general de preparación de 14-aril-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos sustituidos**

La síntesis de los 14-aril-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos (experiencias 51-58) fue llevada a cabo siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la experiencia modelo del apartado 3.4.2.1, empleando el catalizador más activo (ZrPEGTPA60). Se mezclaron íntimamente el correspondiente aldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmol) y el catalizador (ZrPEGTPA60, 88 mg, 0,017 mmoles de fase activa). Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 130 °C por espacio de 1,5 horas. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como solvente de desarrollo en una relación 4:1. Posteriormente, se permitió que la mezcla de reacción se deja que tome temperatura ambiente (20° C), se agregan 5 ml de tolueno, se agita por espacio de 15 minutos y se filtra con el fin de separar el catalizador. Este se lavó con el mismo solvente; tolueno (2 x 3 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa de vacío hasta peso constante. La fase orgánica reunida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Los productos obtenidos se recrystalizan, empleando etanol 96° y mezclas de etanol-agua hasta un 20% de agua, para dar los productos puros, que se identificaron por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN y determinación del punto de fusión. A continuación se indica: la estructura de los compuestos obtenidos, su nomenclatura, los reactivos utilizados para su preparación, los rendimientos de la reacción, los resultados de caracterización por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y los valores de los puntos de fusión, los cuales fueron comparados con los datos de la literatura.

### 3.2.7 Caracterización de los productos obtenidos

#### Caracterización de 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno

Materiales de partida: benzaldehído, 2-naftol



P.f.: 181-182 °C (EtOH) (lit. p.f.: 182-183 °C [43])

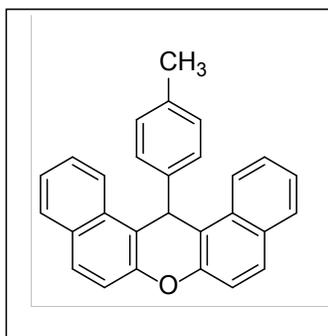
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.45 (s, 1H), 7.13-7.18 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.25-7.30 (4H, m), 7.40-7.59 (m, 9H), 7.71-7.74 (d, 2H,  $J = 8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 31.8, 115.5, 116.4, 119.2, 123.1, 124.8, 126.7, 128.2, 129.5, 130.1, 132.3, 136.8, 141.5, 148.2, 149.8.

#### Caracterización de 14-(4-metilfenil)-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno:

Materiales de partida: 4-metilbenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 93%



P.f.: 228-229 °C (EtOH) (lit. p.f.: 227-229 °C [55])

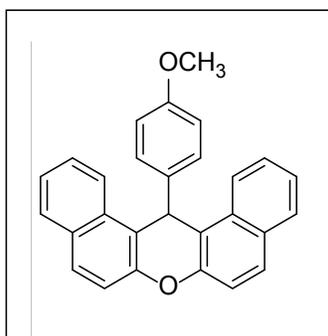
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 2.15 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.92 (d,  $J= 9.5$  Hz, 2H), 7.30-7.78 (m, 12H), 8.33(d,  $J= 9.4\text{Hz}$ , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d19.2, 35.2, 115.8, 116.3, 121.3, 122.8, 125.3, 126.5, 127.6, 129.3, 129.3, 129.4, 129.5, 134.0, 140.8, 146.6.

**Caracterización de 14-(4-metoxifenil)-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno:**

Materiales de partida: 4-metoxienzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 94%



P.f.: 202-204 °C (EtOH) (lit. p.f.: 203-204 [55]).

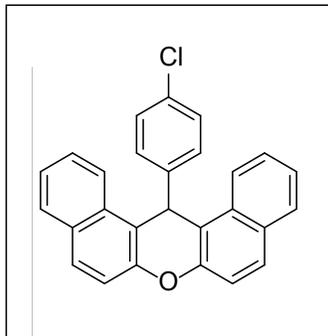
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.55 (s, 3H), 6.42 (s, 2H), 6.64 (d, J=9.6Hz, 2H), .30-7.82 (m, 12H), 8.35 (d, J=9.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 36.5, 53.1, 114.3, 117.4, 118.5, 123.6, 124.2, 127.3, 128.1, 129.2, 129.5, 131.5, 133.8, 137.4, 149.1, 158.1.

**Caracterización de 14-(4-clorofenil)-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 4-clorobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 96%



P.f.: 288-290 °C (EtOH) (lit. p.f.: 287-289 °C [55])

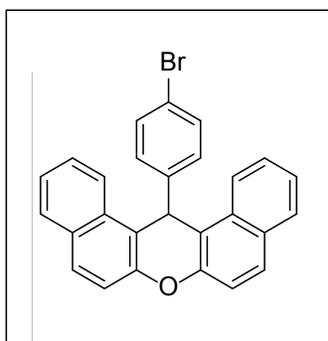
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 6.44 (s, 1H), 7.08-8.32 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 37.4, 116.8, 118.2, 122.5, 125.4, 126.9, 128.7, 129.0, 129.5, 129.6, 131.1, 131.3, 132.0, 143.5, 148.7.

**Caracterización de 14-(4-bromofenil)-14H-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 4-bromobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 93%



P.f.: 294-295 °C (EtOH) (lit. p.f.: 295-296 °C [55])

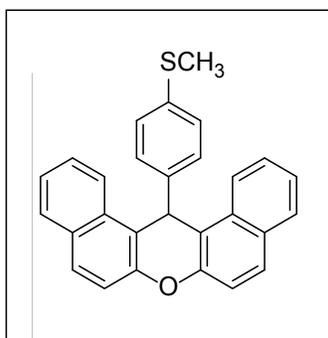
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6.43 (s, 1H), 7.15-7.17 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.38-7.40 (t, 2H  $J = 8$  Hz), 7.42-7.47 (m, 6H), 8.14-8.15 (d, 2H,  $J = 8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 37.2, 116.2, 116.8, 117.7, 121.4, 123.2, 125.5, 127.0, 127.8, 130.2, 132.4, 133.9, 136.7, 146.3, 156.1.

**Caracterización de 14-(4-metiltiofenil)-14H-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 4-metiltiobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 77%



P.f.: 263-264 °C (EtOH) (lit. p.f.: 264-266 °C [55])

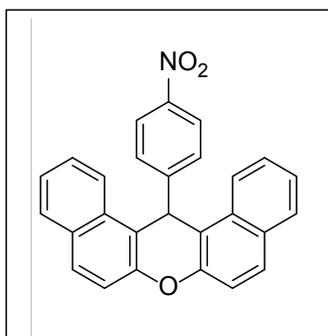
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.81 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.83-6.85 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.65-7.73 (m, 4H), 8.23-7.25 (d, 2H,  $J = 8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 31.1, 55.1, 112.2, 116.8, 117.2, 121.8, 123.7, 126.5, 129.2, 128.9, 129.2, 130.9, 131.5, 138.1, 147.4, 156.3.

**Caracterización de 14-(4-nitrofenil)-14H-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 4-nitrobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 87%



P.f.: 309-312 °C (EtOH) (lit. p.f.: 310-312 °C [55])

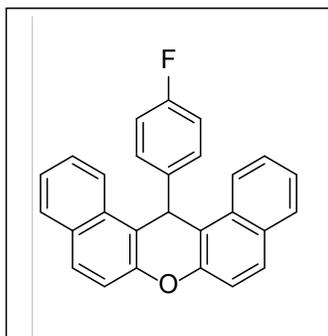
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6.60 (s, 1H, s), 7.44-7.45 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.52-7.54 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.58-7.60 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.65-7.70 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.83-7.88 (m, 4H), 8.00-8.03 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 8.30-8.31 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz) [AA].

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 36.7, 115.7, 116.4, 117.3, 120.4, 122.7, 124.9, 126.4, 128.3, 129.9, 132.8, 134.3, 135.8, 148.5, 159.4.

#### **Caracterización de 14-(4-fluorofenil)-14H-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 4-fluorobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 98%



P.f.: 239-240 (EtOH) (lit. p.f.: 240 °C [56])

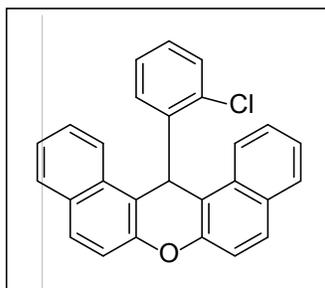
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6.45 (s, 1H), 6.75-7.84 (m, 2H), 7.37-7.61 (m, 8H), 7.77-7.88 (m, 4H), 8.35 (d, 2H, J 8 Hz)

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 37.2, 115.1, 115.6, 117.1, 118.0, 122.5, 124.4, 126.9, 128.9, 129.0, 129.6, 129.7, 131.1, 131.3, 140.8, 140.8, 148.7.

**Caracterización de 14-(2-clorofenil)-14H-dibenzo[a,j]xanteno:**

Materiales de partida: 2-clorobenzaldehído, 2-naftol

Rendimiento 89%



P.f.: 210-212 °C (EtOH) (lit. p.f.: 211-213 °C [57])

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6.83 (s, 1H, s), 6.85-7.28 (m, 4H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.59-7.63 (t, 2H, t,  $J = 8$  Hz), 7.82-7.82 (m, 4H, m), 8.42-8.44 (t, 2H,  $J = 8$  Hz).

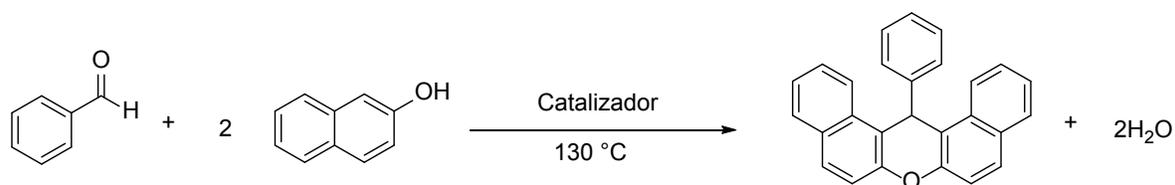
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 30.1, 115.2, 115.4, 116.8, 117.8, 122.2, 124.4, 125.2, 127.4, 128.3, 128.8, 129.2, 130.8, 131.1, 131.5, 132.4.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 3.3.1 Introducción

En el siguiente apartado se presentan y discuten los resultados obtenidos en la preparación de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos mediante la optimización de un proceso

con el objetivo que fuese más amigable con el medio ambiente. Para ello, se utilizó una reacción multicomponente, de elevada economía atómica (91%), que como hemos mencionado consiste en la ciclocondensación de una molécula de un aldehído con dos moléculas de 2-naftol, en presencia de un catalizador ácido. En el ejemplo se representa la reacción de benzaldehído con 2-naftol (Figura 11).



**Figura 11.** Preparación de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno

Se emplearon como catalizadores heteropoliácidos de estructura tipo Keggin, específicamente ácido tungstofosfórico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) inmovilizados en zirconia ( $ZrO_2$ ), en reemplazo de catalizadores ácidos convencionales. Como se mencionó en el capítulo 1 estos materiales (sólidos ácidos) presentan grandes ventajas tales como: elevada actividad, facilidad de manejo, muy baja o nula incidencia de corrosión, bajo costo y facilidad de su separación de la mezcla de reacción, lo que posibilita su reutilización.

Para comenzar el análisis de estos catalizadores se realizó una serie de experiencias empleando los diferentes materiales preparados (Grupos: I, II y III), que han sido descritos en la Parte Experimental del capítulo 1.

A continuación, empleando el catalizador más activo (ZrPEGTPA60, Grupo I) se estudiaron variables de reacción. Los resultados óptimos fueron empleados en la preparación de ocho xantenos sustituidos (14-aril-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos), obteniéndose para todos los casos una alta selectividad, sin formación de productos secundarios. Los compuestos obtenidos fueron identificados por espectroscopia de  $^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN,

realizándose además la determinación de los puntos de fusión. En todos los ejemplos estas determinaciones fueron comparables con datos obtenidos de la bibliografía.

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo empleando benzaldehído y 2-naftol como sustrato de partida en ausencia de solvente (Figura 12).



**Figura 12.** Reacción de condensación de benzaldehído con 2-naftol

### 3.3.2 Preparación de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno

#### 3.3.2.1 Optimización de la condiciones de reacción. En ausencia de catalizador

Inicialmente, y antes de estudiar la actividad catalítica de los diferentes materiales sintetizados, se llevó a cabo una reacción en ausencia de catalizador entre benzaldehído y 2-naftol a diferentes temperaturas, los resultados se indican en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Experimentos blancos en la síntesis de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno

<b>Entrada</b>	<b>Experiencia</b>	<b>Temperatura (° C)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
1	1	80	-
2	2	100	-
3	3	120	15
4	4	130	32
5	5	130 <sup>a</sup>	30

*Condiciones de reacción:* benzaldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmoles), tiempo de reacción (1,5 horas).

<sup>a</sup> En este caso el tiempo de reacción fue de 5 h.

Las condiciones de reacción establecidas luego de algunos ensayos preliminares fueron: 1,2 mmoles de benzaldehído, 2 milimoles de 2-naftol, y un tiempo de reacción de 1.5 h. Se realizaron cuatro experimentos a diferentes temperaturas: 80 °C, 100°C, 120 °C y 130 °C. No se observó conversión de sustrato a 80 y a 100 °C (Tabla 1. Entradas 1 y 2) y la conversión fue baja a 120 °C y 130 °C respectivamente (Tabla 1. Entradas 3 y 4). En estas últimas dos experiencias se obtiene un 15 y 32 % de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno respectivamente. Como el rendimiento de la reacción a 130 °C fue moderado, se realizó una segunda experiencia en las mismas condiciones durante un tiempo de 5 horas, sin embargo el rendimiento de la reacción se mantiene prácticamente constante, 30% (Entrada 5). Como puede observarse la reacción térmica, en ausencia de catalizador conduce a rendimientos de reacción bajos.

### **3.3.2.2 Optimización de la condiciones de reacción. Usando TPA másico**

Una vez realizados los ensayos con los blancos de reacción se confirma que la síntesis de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno debe llevarse a cabo en presencia de un catalizador para lograr un rendimiento del producto apreciable. Así que se continuó con los ensayos empleando el TPA másico. Determinada la actividad catalítica del heteropoliácido se procede a optimizar las condiciones de reacción empleando como variables de estudio la temperatura y el tiempo de reacción.

De manera análoga a los experimentos llevados a cabo en ausencia de catalizador se realizaron una serie de experiencias a diferentes temperaturas (80 °C, 100 °C y 130 °C) empleando tiempos de reacción de 1 y 3 horas respectivamente en presencia de TPA másico, estableciendo de esta manera la temperatura y el tiempo mas apropiado para dicha reacción (Tabla 2).

**Tabla 2.** Síntesis de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno empleando TPA másico como catalizador

<b>Entrada</b>	<b>Experiencia</b>	<b>Temperatura (° C)</b>	<b>Tiempo (h.)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
1	6	80	3	-
2	7	100	1	trazas
3	8	110	3	10
4	9	130	1	78
5	10	130	3	75

*Condiciones de reacción:* benzaldehído (1,2 mmoles), 2 naftol (2 mmoles), y TPA (50 mg).

En los primeros cuatro ensayos se incorporó a la mezcla de reacción 50 mg de TPA (0,017 mmol). A 80 °C (Tabla 2. Entrada 1) no se observa conversión luego de 3 horas de reacción, y se observan solo trazas de producto (visualización por CCD) a 100 °C, en un tiempo de reacción de 1 hora (Entrada 2). Sin embargo el rendimiento de reacción se incrementa notablemente a 130 °C, en presencia de catalizador, obteniéndose un rendimiento de 78 % en 1 hora de reacción (Entrada 4), y se mantiene prácticamente constante, 75% luego de 3 horas de reacción (Entrada 5).

### 3.3.2.3 Optimización de las condiciones de reacción. Usando TPA inmovilizado en zirconia mesoporosa (catalizadores del grupo I)

Dada la importancia de la temperatura sobre la velocidad de reacción se llevaron a cabo 12 experiencias para determinar la temperatura óptima y simultáneamente se evaluó el efecto del tiempo sobre el rendimiento del producto. Las temperaturas empleadas fueron: 80 °C, 100 °C y 130 °C.

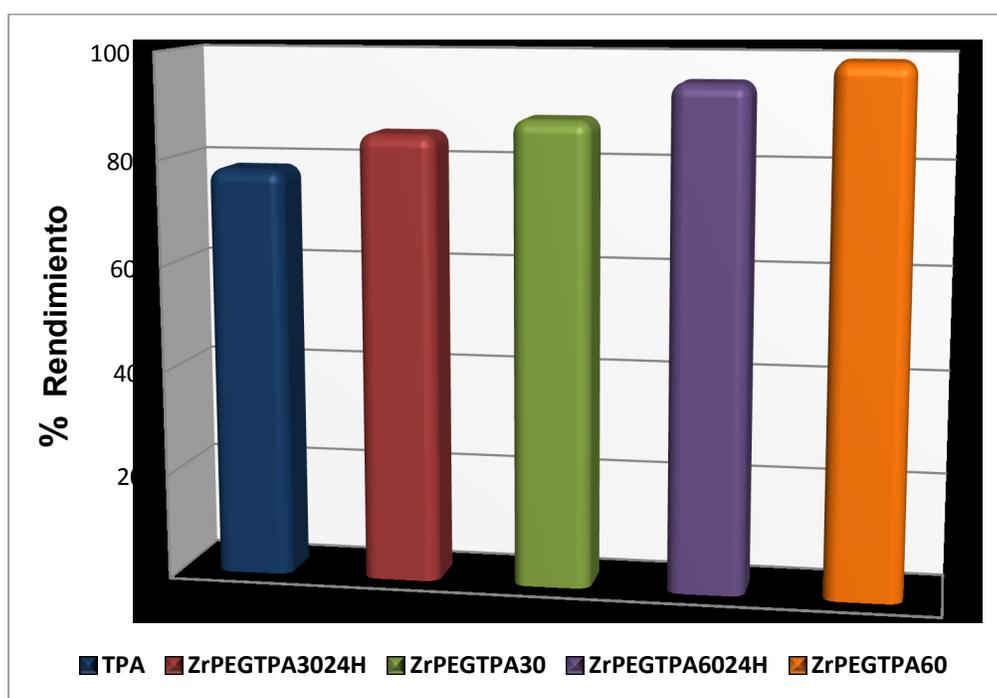
**Tabla 3:** Síntesis de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno empleando ZrO<sub>2</sub> modificada por TPA

<b>Entrada</b>	<b>Exp.</b>	<b>Catalizador</b>	<b>Temperatura (° C)</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
<b>1</b>	11	ZrPEGTPA30 <sub>24H</sub>	80	3	-
<b>2</b>	12		100	3	6
<b>3</b>	13		130	1	85
<b>4</b>	14	ZrPEGTPA60 <sub>24H</sub>	80	3	-
<b>5</b>	15		100	3	9
<b>6</b>	16		130	1	<b>95</b>
<b>7</b>	17	ZrPEGTPA30	80	3	-
<b>8</b>	18		100	3	8
<b>9</b>	19		130	1	88
<b>10</b>	20	ZrPEGTPA60	80	3	-
<b>11</b>	21		100	3	10
<b>12</b>	22		130	1	<b>99</b>

*Condiciones de reacción:* benzaldehído (1,2 mmoles), 2 (mmoles), catalizador (170 mg para los catalizadores ZrPEGTPA30<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA30 y 85 mg para los catalizadores ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA60).

Como puede extraerse de la Tabla 3 (Experiencias 11-22), las condiciones óptimas de reacción son una temperatura de 130 °C y un tiempo de 1 hora. En dichas condiciones los catalizadores más activos son aquellos que contienen mayor contenido de TPA en el

soporte (60 % TPA). Los rendimientos obtenidos fueron de 95 y 99 % para los catalizadores ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> y ZrPEGTPA60 respectivamente (Entradas 6 y 12, (Figura 13)). Ambos catalizadores fueron más activos que el TPA másico 78 % (Tabla 2, Entrada 4), por lo cual se puede afirmar que al incluir el TPA en la matriz de zirconia, el heteropoliácido mejora su actividad catalítica. Si bien disminuye considerablemente su fuerza ácida al inmovilizarse en la zirconia (TPA másico = 620 mV; ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> = 415 mV; E<sub>i</sub> = ZrPEGTPA60 E<sub>i</sub> = 397 mV) se observa un aumento considerable del área superficial del material (TPA = 2 m<sup>2</sup>/g; ZrTPA60<sub>24H</sub> = 265 m<sup>2</sup>/g; ZrTPA60 = 213 m<sup>2</sup>/g) que resulta determinante para aumentar los rendimientos de la reacción. Asimismo el catalizador ZrPEGTPA60 es ligeramente más activo que el catalizador ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> (99 % y 95 % de rendimiento de xanteno respectivamente), y esto se debe a que el material ZrPEGTPA60 presentó mayor número sitios activos en relación con el catalizador ZrPEGTPA60<sub>24H</sub> (Figura 12).



**Figura 12.** Preparación de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanteno

### 3.3.2.4 Ensayos empleando los catalizadores del grupo II y III

Posteriormente al estudio realizado con los catalizadores del grupo I se realizaron con fines comparativos una serie de ensayos con los catalizadores de los grupo II y III, bajo las condiciones óptimas de reacción: benzaldehído (1,2 mmoles), 2 naftol (2 mmoles), catalizador (0,017 mmol de fase activa), temperatura de 130 °C y tiempo de reacción 3 horas. (Experiencias 23-46). La totalidad de los ensayos llevados a cabo mostraron una baja conversión de los sustratos similares a los experimentos blanco. Las características ácidas de dichos materiales no son adecuados para catalizar la reacción en estudio.

### 3.3.3 Reutilización del catalizador

Como se expresa habitualmente, la reutilización de los catalizadores es una necesidad en catálisis y de manera especial en Química Verde. Con el objetivo de investigar la reusabilidad de los catalizadores, se llevaron a cabo una serie de experiencias con el catalizador más activo (ZrPEGTPA60) (Tabla 4) (Experiencias 47-50).

**Tabla 4.** Síntesis de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno. Reusabilidad del catalizador ZrPEGTPA60

<b>Entrada</b>	<b>Experiencia</b>	<b>Número de reutilizaciones</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
<b>1</b>	47	0	99
<b>2</b>	48	1	98
<b>3</b>	49	2	98
<b>4</b>	50	3	96

Condiciones de reacción: benzaldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmoles), ZrPEGTPA60 (85 mg), temperatura de 130 °C, tiempo de reacción de 1 hora.

En los ensayos, se emplearon las condiciones óptimas de reacción previamente establecidas: 1,2 milimoles de benzaldehído, 2 milimoles de 2-naftol, 88 mg de ZrPEGTPA60 (0,017 mmol de fase activa), temperatura de 130 °C y tiempo de reacción de

1 hora. Al finalizar cada reacción, el catalizador fue recuperado, lavado dos veces con tolueno (2 x 3 ml). El catalizador filtrado y fue secado en estufa de vacío hasta peso constante. Posteriormente fue reutilizado en tres experimentos consecutivos para verificar la reusabilidad.

Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de los tres reusos fue del 10 %. Los resultados obtenidos con ZrPEGTPA60 muestran rendimientos de 14-fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xanteno de 99, 98, 98 y 96 % respectivamente. Como puede extraerse de la Tabla 4. no se observa una pérdida apreciable de la actividad catalítica luego de cuatro instancias de utilización consecutivas. Esto nos indica que dicho catalizador puede ser reutilizado por lo menos tres veces sin pérdidas significativas de su actividad.

### **3.3.4 Preparación de 14-Aril-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos sustituidos**

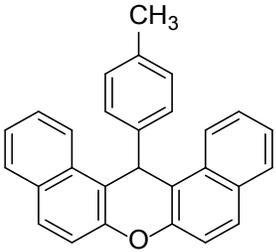
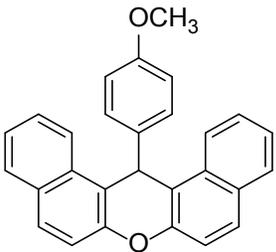
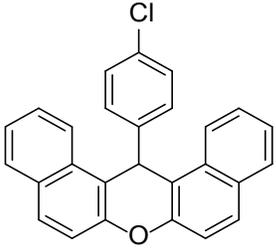
Para explorar la validez general del procedimiento descrito, se prepararon una serie de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[a,j]xantenos sustituidos, en las condiciones óptimas de reacción. La reactividad de los aldehídos con el 2-naftol se comprobó en las siguientes condiciones: relación benzaldehído/2-naftol 1,2/2; catalizador ZrPEGTPA60 88 mg (0,017 mmol de fase activa) y una temperatura de 130 °C. Las reacciones fueron conducidas en ausencia de solvente.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5 (Experiencias 51-58) e indican que las reacciones fueron selectivas y los productos de reacción pudieron ser obtenidos con alto grado de pureza. Se prepararon ocho 14-aril-14*H*-dibenzo [a,j] xantenos sustituidos con rendimientos comprendidos entre 77 y 98 %. Los productos fueron identificados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN y por la determinación del punto de fusión. Estos datos fueron comparados con los obtenidos de la literatura.

También se observó que la reacción en presencia de aldehídos con grupos donadores de electrones se completa en tiempos de reacción cercanos a 1 hora. (Tabla 5). En

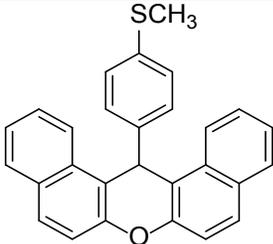
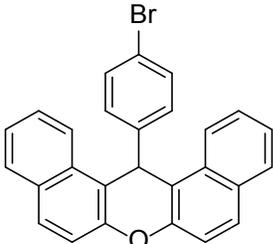
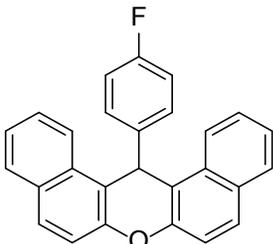
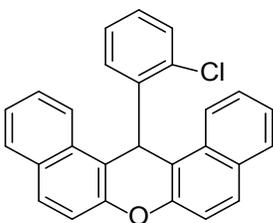
contraposición grupos aceptores de electrones disminuyen la reactividad del aldehído de partida y en esos casos la reacción se completa 2 horas.

**Tabla 5.** Síntesis de 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos sustituidos empleando ZrPEGTPA60 como catalizador

Entrada	Experiencia	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	EA %
1	51		1	94	91
2	52		1	93	92
3	53		2	96	92

*Condiciones de reacción:* aldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmoles), ZrTPA60 (0,017 mmol), temperatura de 130 °C.

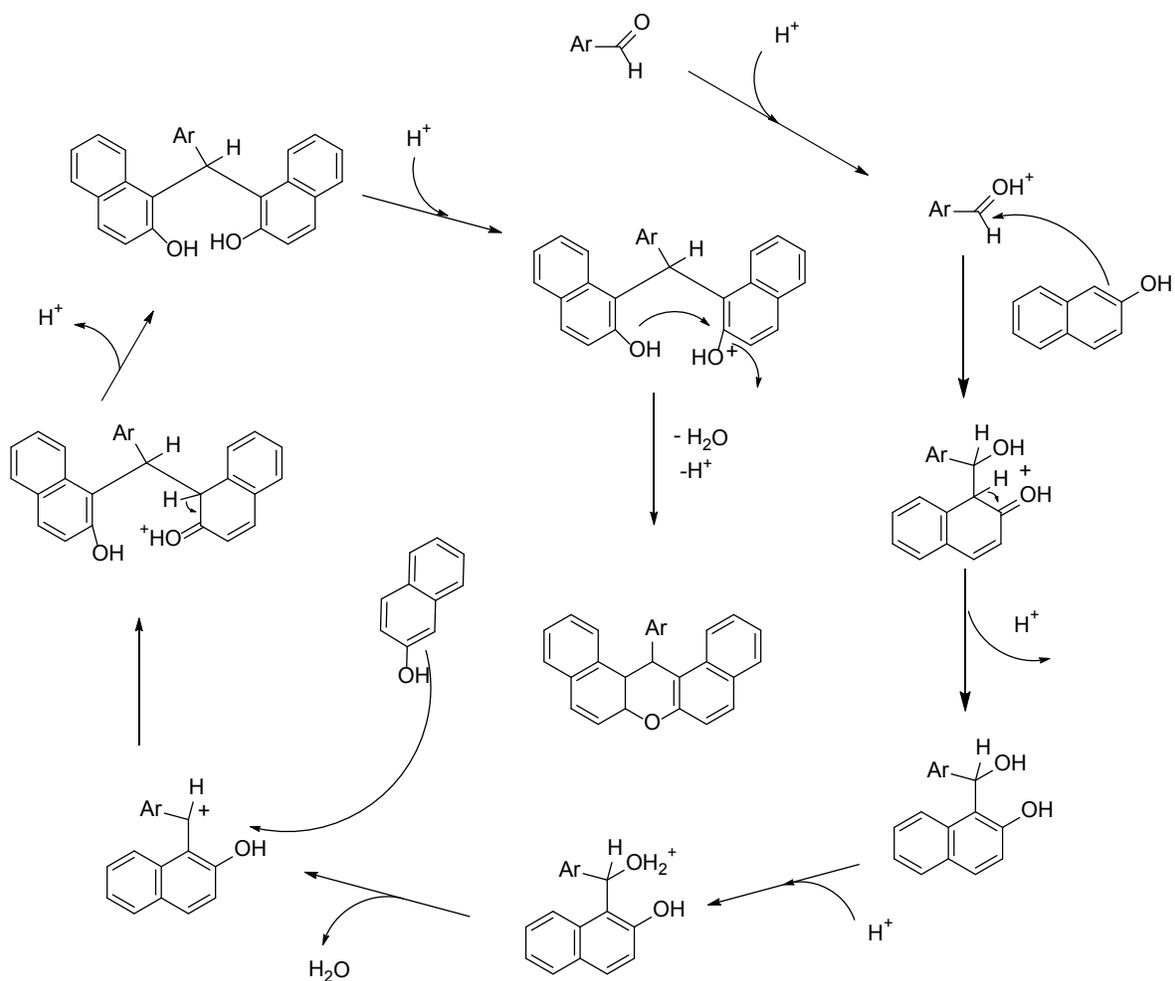
**Tabla 5 (continuación)** Síntesis de 14-fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos sustituidos empleando ZrPEGTPA60 como catalizador

Entrada	Experiencia	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	EA%
4	55		1	77	92
5	54		2	93	93
7	57		2	98	92
8	58		2	89	92

*Condiciones de reacción:* aldehído (1,2 mmoles), 2-naftol (2 mmoles), ZrTPA60 (0,017 mmol), temperatura de 130 °C.

### 3.3.5 Racionalización de un posible mecanismo de reacción

Un posible mecanismo de reacción para la síntesis catalítica de 14-Fenil-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos se indica a continuación: el primer paso consiste en la activación del grupo carbonilo del aldehído por  $H_3PW_{12}O_{40}$  facilitando el ataque nucleofílico del 2-naftol y formando el carbocatión correspondiente. Posteriormente, en el segundo paso este ión se transforma en un bis-naftol y finalmente el producto deseado se obtiene a través de un proceso de deshidratación [58].



**Figura 14.** Racionalización de un posible mecanismo de reacción.

### 3.4 Referencias

1. P. Moosophon, S. Kanokmedhakul, K. Kanokmedhakul, K. Soyong, *Journal Of Natural Products* (2009) 72:1442
2. K.H. Lee, H.B. Chai, P.A. Tamez, J.M. Pezzuto, G.A. Cordell, K.K. Win, M. Tin-Wa, *Phytochemistry* (2003) 64:535
3. G.L. Djoufack, K.M. Valant-Vetschera, J. Schinnerl, L. Brecker, E. Lorbeer, W. Robien, *Natural product communications* (2010) 5:1055
4. A. Banerjee, L. Kothapalli, P. Sharma, P. Thomas, R. Nanda, S. Shrivastava, V. Khatanglekar, *Arabian Journal of Chemistry* (2011) doi:10.1016/j.arabjc.2011.06.001
5. S.L. Niu, Z.L. Li, F. Ji, G.Y. Liu, N. Zhao, X.Q. Liu, Y.K. Jing, H.M. Hua, *Phytochemistry* (2012) 77:280
6. S.J. Laphookhieo, K. Syers, R. Kiattansakul, R. Chantrapromma, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (2006) 54:745
7. A.E. Hay., M.C. Aumond., S. Mallet., V. Dumontet., M. Litaudon., D. Rondeau., P.J. Richomme., *Nat. Prod.* 67 (2004) 707.
8. S.J. Tao, S.H. Guan, W. Wang, Z.Q. Lu, G. Che., N. Sha, Q. Yue., X. Liu, D. Guo, *Journal Of Natural Products* (2008) 72:117
9. A.G. Azebaze, M. Meyer, A.Valentin, E. Nguemfo, Z. Fomum, A. Nkengfack, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (2006) 54:111
10. S. Cao, P. Brodie, J. Miller, R. Randrianaivo, F. Ratovoson, C. Birkinshaw, R. Andriantsiferana, V. Rasamison, D. Kingston, *Journal Of Natural Products* (2007) 70:679
11. F. Zelefack, D. Guilet, N. Fabre, C. Bayet, S. Chevalley, S. Ngouela., B. Lenta, A. Valentin, E. Tsamo, M. Dijoux, *Journal Of Natural Products* (2009) 72:954
12. R.W. Lambert, J.A. Martin, J.H. Merrett, K. Parker, G.J. Thomas, *Chemical Abstracts* (1997) 126: 212377
13. S. Giri, J.R. Goodell, C. Xing, A. Benoit, H. Kaur, H. Hiasa, D. Ferguson, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2010)18:1456
14. Q. Han, H. Tian, N. Yang, C. Qiao, J. Song, D. Chang, K. Luo, H. Xu, *Chemistry and Biodiversity* (2007) 4:940
15. N. Hashim, M. Rahmani, M. Sukari, A. Ali, N. Alitheen, R. Go., H. Ismail, *Journal of Asian Natural Products Research* (2010) 12:106
16. J. Khurana, D. Magoo, K. Aggarwal, N. Aggarwal, R. Kumar, C. Srivastava, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2012) 58:470
17. J. Goodell, F. Puig, B. Forshey, P. Shi, D. Ferguson, *J. Med. Chem.* (2006) 49: 2127
18. P. Ornstein, M. Arnold, T. Bleisch, R. Wright, W. Wheeler, D. Schoepp, *Organic and Biomolecular Chemistry* (1988 ) 8:1919
19. J. Madhav, Y. Reddy, P. Reddy, S. Kuarm, P. Crooks, B. Rajitha, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2009) 304: 85

20. S. Di Micco, F. Mazue, C. Daquino, C. Spatafora, D. Delmas, N. Latruffe, *Organic and Biomolecular Chemistry* (2011) 9:701
21. Alfred Hassner, *Synthesis of Heterocycles Via Cycloadditions II*. Springer. 2008
22. J. Khurana, D. Magoo, K. Aggarwal, N. Aggarwal, R. Kumar, C. Srivastava, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2012) 58:470
23. N. Yumita., K. Kawabata., K. Sasaki., S. Umemura, *Ultrasonics Sonochemistry* (2002) 9:259
24. Y. Modhave, V. Velingkar, *Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* (2011)1:2
25. V. Singh, V. Srivastava, K. Saxena, S. Goel, A. Kumar, *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences* (2006) 339: 466
26. Q. Hang, H. Takano, Y. Kato, Q. Wu, C. Ogata, B. Zhu, Y. Murata, O. Nakamura., *Biochimica et Biophysica Acta* (2011) 1810:704
27. J. Cao, Y. Yao, H. Chen, L. Qiao, Y. Zhou, Y. Pei, *Chinese Chemical Letters* (2007)18:303
28. D. Thangadurai, N. Ramesh, M. Viswanathan, D. Prasad, *Fitoterapia* (2001). 72: 92
29. C.W. Kuo, J.M. Fang, *Synthetic. Communications* (2001) 31:877
30. J.Q. Wang, R.G. Harvey, *Tetrahedron* (2002) 58:5927
31. P. Papini, R. Cimmarusti, *Gazzetta Chimica Italiana* (1947) 77:142
32. A. Jha, J. Beal, *Tetrahedron Letters* (2004) 45:8999
33. P. Kumar, B. Kumar, B. Rajitha, P. Reddy, N. Sreenivasulu, Y. Reddy, *Arkivoc xii* (2006) 46
34. R.J. Sarma, J. B. Baruah, *Dyes and Pigments* (2005) 64:91
35. A. Khoramabadi-zad, Z. Kazemi, H. Rudbari, *Journal of the Korean Chemical Society* (2002) 46:541
36. J. Van Allan, D. Giannini, T. Whitesides, *Journal of Organic Chemistry* (1982) 47:820
37. A. Saini, S. Kumar, J.S Sandhu, *Synlett* (2006) 1928:19
38. Z.K. Jaber, M.M Hashemi, *Monatshefte für Chemie* (2008) 139: 605
39. B. Mirjalili, A. Bamoniri, A. Akbari, *Chinese Chemical Letters* (2011) 22:45
40. W. Su, D. Yang, C. Jin, B. Zhang, *Tetrahedron Letters* (2008) 49:3391
41. L. Nagarapu, S. Kantevari, V. Mahankhali, S. Apuri, *Catalysis Communications* (2007) 8:1173
42. H. Wu, X. Chen, Y. Wan, H. Xin, H. Xu, C. Yue, L. Pang, L. M. Rui, *Synthetic Communicatios* (2009) 39: 3762
43. M. Amini, M. Seyyedhamzeh, A. Bazgir, *Applied Catalysis A: General* (2007) 323:242
44. R. Kumar, G. Ch. Nandi, R. K. Verma, M.S. Singh, *Tetrahedron Letters* (2010)51: 442
45. R. Hamid, G. Majid, H. Asadollah, *Dyes and Pigments* (2008) 76:564
46. B. Das, B. Ravikanth, R. Ramu, K. Laxminarayana, v. Rao, *Catalalysis. A: Chemical* (2006) 255:74
47. A. Khosropour, M. Khodaei, H. Moghannian, *Synlett* (2005) 955
48. B. Rajitha, B.S. Kumar, Y. T. Reddy, P.N. Reddy, N. Sreenivasulu., *Tetrahedron Letters* (2005) 46: 8691
49. A. Bhattacharya, K. Rana, *Mendeleev Communications* (2007) 17:247
50. N. Kokare, J. Sangshetti, D. Shinde, *Chinese Chemical Letters* (2008) 19:1186

51. M. Bigdeli, M. Heravi, G. Mahdavinia, *Catalysis Communications* (2007) 8:1595
52. S. Ko, C.F. Yao, *Tetrahedron Letters* (2006) 47:8827
53. G.I. Shakibaei, P. Mirzaei, A. Bazgir, *Applied Catalysis A: General* (2007) 325:188
54. A. Sharif., S. Abaee, A. Tavakkoli, M. Mirzaei, A. Zolfaghare., *Synthetic Communications* (2008)38:2958
55. J. Safaei-Ghomi, A.M. Ghasemzadeh, *Journal of Saudi Chemical Society* (2012). En Prensa
56. A. Bhattacharya, K. Rana, *Mendeleev Communications* (2007) 17:247
57. F. Shirini, N. Khaligh, *Dye Pigment* (2012) 95:789
58. R. Tayebee, S. Tizabis, *Chinese Journal of Catalysis* (2012) 33:962

## Capítulo 4

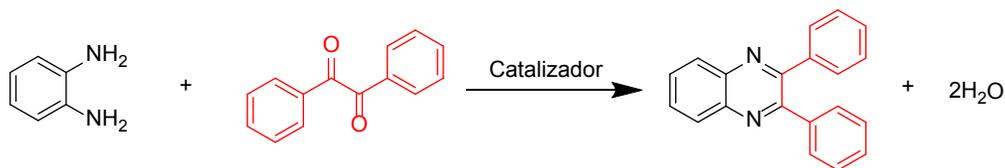
# **DERIVADOS DE PIRAZINAS**

## **4.1.1 Introducción**

La diversidad estructural y la importancia biológica de los heterociclos nitrogenados los convierte en compuestos de gran relevancia. Estos heterociclos juegan un papel fundamental en los sistemas biológicos como es el caso del material genético ADN y ARN, aminoácidos, vitaminas, alcaloides, enzimas, antibióticos y la clorofila. Además se destacan los heterociclos nitrogenados por su variedad de sus aplicaciones en la industria y en la medicina [1].

Las quinoxalinas son compuestos derivados de las pirazinas (1,4-diazinas), se caracterizan por poseer dos nitrógenos pirimidínicos en su estructura [2] y se encuentra dentro de los heterociclos de mayor importancia con contenido de nitrógeno.

En este capítulo se presenta la síntesis quinoxalinas empleando ácido tungstofosfórico con estructura tipo Keggin inmovilizado en zirconia, como catalizador, a partir de la condensación de un compuesto 1,2-dicarbonílico y una 1,2-diamina (Figura 1). Al igual que los casos anteriores la economía atómica del proceso es elevada, y el único subproducto de la reacción es agua.



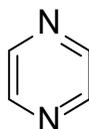
**Economía atómica: 89 %**

**Figura 1.** Esquema de la preparación de 2,3-difenilquinoxalina

#### 4.1.2 Estructura y propiedades

#### 4.1.2.1 Pirazinas

Las pirazinas (1,4-diazinas) son compuestos heterocíclicos aromáticos que pertenecen a la familia de las diazinas, es decir contienen dos nitrógenos pirimidínicos en su estructura (Figura 2). Presentan menor basicidad ( $pK_a = 0.6$ ) que las piridinas, siendo esta disminución de basicidad provocada por la desestabilización de los cationes monoprotónados debido al efecto inductivo del segundo átomo de nitrógeno. Además, el ión pirazinio presenta desestabilización por el efecto mesomérico entre el nitrógeno protonado y el no protonado [3].

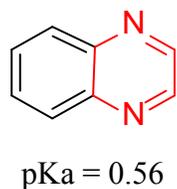


**Figura 2.** Estructura de la pirazina

El anillo de 1,4-pirazina es la subestructura de muchos compuestos policíclicos de interés biológico e industrial como son las quinoxalinas, fenazinas y productos naturales bio-luminiscentes, como pteridinas, flavinas y sus derivados [4]. Además estos heterociclos tienen propiedades como: agente hipnótico/sedante, antidiabéticas, antibacterianas [5], anticonvulsiantes [6], antihelmínticas [7], antimaláricos, antimicobacterianas [4-8] antiinflamatorias, anti-tuberculosas [6], anti-tumorales [9, 10, 11], bioluminiscentes y herbicidas [4]. Particularmente las pirido[2,3-b]pirazinas se emplean como inhibidores de la ciclofilina A [12], agente anti-neoplásico [13] y anti-bacteriano [14].

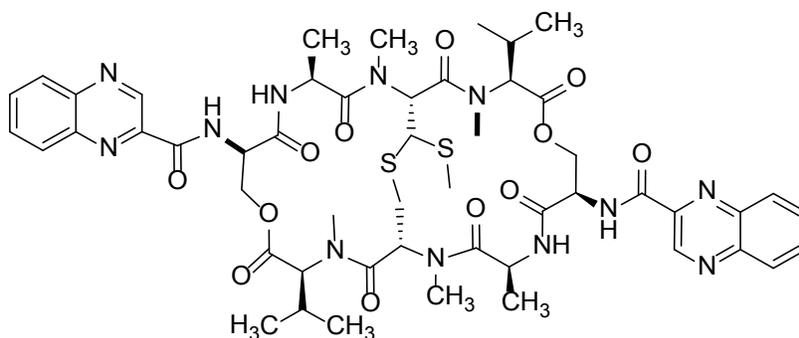
#### 4.1.2.2 Quinoxalina

Las quinoxalinas también llamadas benzopirazinas contienen un anillo de benceno fusionado al anillo de pirazina. Al igual que la pirazina es una base débil. La Figura 3 muestra su estructura.



**Figura 3.** Estructura de la quinoxalina

Las quinoxalinas presentan un amplio espectro de actividades biológicas tales como: antibactericida, antifúngica [15], antiinflamatoria [16], antimalárica [17], antioxidante [16], antiprotozoaria [18], anti-tuberculosa [19, 20], antitumoral [21], antiviral [22] y herbicida [21]. Además se presentan como subestructura en diversos antibióticos como en el caso de la Equinomicina (Figura 3), la Levomicina y la Actinoleutina los cuales inhiben el crecimiento de bacterias gram positivas [23].



**Figura 4.** Equinomicina

#### 4.1.3 Aplicaciones

Además de los usos medicinales y farmacológicos de la quinoxalinas, también se han encontrado otras aplicaciones como por ejemplo: colorantes y semiconductores orgánicos [24].

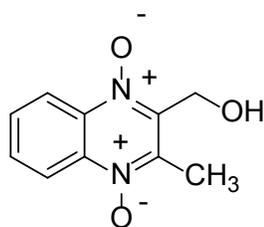
Los N-óxidos de quinoxalinas presentan una amplia gama de aplicaciones tales como anti-bacterianos, anti-cancerígenos, anti-tuberculosos y anti-maláricos. Los 1,4-di-N-óxidos de quinoxalinas son conocidos como agentes anti-bacterianos potentes. También han demostrado citotoxicidad selectiva frente a células hipóxicas presentes en tumores [17] (Figura4a).

Las 6,7-etilendioxi-quinoxalinas se describen como potenciales agentes antineoplásicos [13] (Figura 4 b).

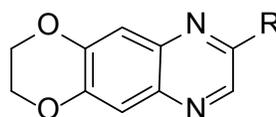
La sulfonamida-cloro-quinoxalina (CQS) se emplea como un medicamento anti-cancerígeno [21] (Figura 4 c).

Las 8-cloro-(1,2,4)-triazolo[4,3-a]quinoxalinas poseen actividad antimicrobiana sobre las bacterias gram positivas del *Bacillus subtilis* [25].

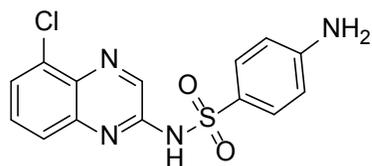
Los carboxilatos de ciertas sulfonil-quinoxalinas son anti-virales y presentan acción inhibitoria frente al HIV-1 como es el caso del fármaco Talviralina [26] (figura 4 d).



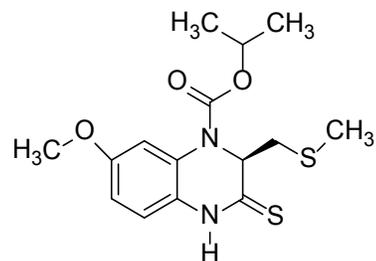
Di-N óxidos de quinoxalina  
equidox) Bactericida



**b.** 6,7- Etilendioxi-quinoxalinas  
Antitumorales



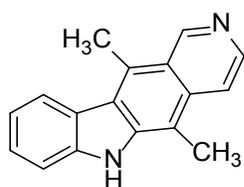
c. Sulfonamida-cloro-quinoxalina  
(CQS)



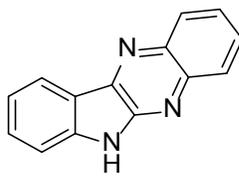
d. Talverina  
Antiviral (HIV-1)

**Figura 4.** Estructuras de benzopirazinas con aplicaciones farmacológicas

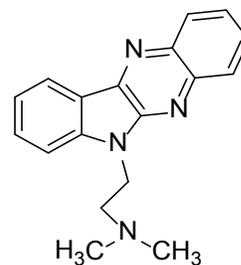
El esqueleto de indolo[2,3-*b*]quinoxalina constituye un análogo estructural del agente citotóxico Elipticina (Figura 5 a). Algunos resentan actividad contra el virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) y el virus de la varicela (VVZ) [27]. Es el caso del fármaco B-220 (Figura 5 c) que se emplea para el tratamiento del herpes debido a su acción sobre el ADN. Además se ha reportado que derivados de dicho fármaco presentan un efecto significativo contra enfermedades inflamatorias autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide [28].



Alcaloide Elipticina



Sistema indol [2,3-*b*] quinoxalina



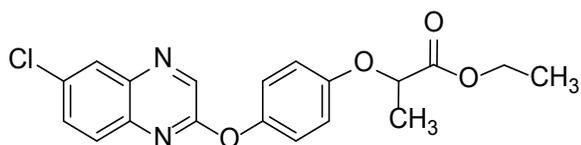
B-220

**Figura 5.** Indolo[2,3-*b*]quinoxalinas

Además, y como se mencionó anteriormente, en general estos heterociclos poseen propiedades luminiscentes. Las quinoxalinas que incorporan en su estructura grupos

donadores de electrones como: diarilamino, triarilamino, difenilo y trifenilo se emplean en la fabricación diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs) [29].

Algunos derivados del ácido fenoxipropanoico que contieneen su estructura, la subestructura de quinoxalina poseen propiedades herbicidas, tal es el caso del Assure (Figura 6), utilizado en el control de malezas en cultivos [21].



**Figura 6.** Assure

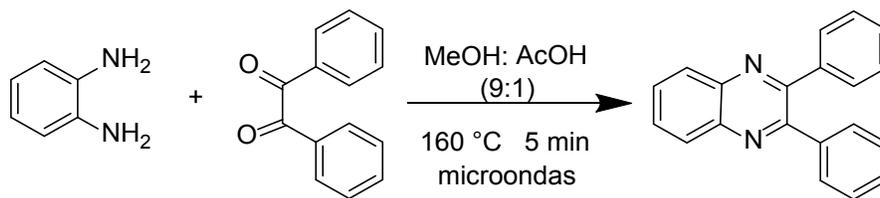
#### 4.1.4. Métodos de preparación de quinoxalinas

El método más apropiado para la síntesis de quinoxalinas se basa en la condensación de una 1,2-diamina aromática con un compuesto 1,2-dicarbonílico en medio ácido [21-30]. En este contexto se ha llevado a cabo una serie de estudios a partir de la condensación entre  $\alpha$ -dicetonas y 1,2-fenilendiaminas. Cabe destacar que las pirido [2,3-b] pirazinas también se obtienen mediante este procedimiento [22].

Algunos de los catalizadores reportados en la literatura para esta condensación son: AcoH[31], ácido amidosulfónico, Amberlist-15 [32], grafito [33], nitrato de amonio y cerio (IV), trifluorometansulfonato de Bismuto (III),  $\text{NH}_4\text{Br}$ ,  $\text{LiBr}$ , celulosa-ácido sulfúrico,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_5$ ,  $\text{ZrCl}_4$ , [34], dodecil sulfato de zirconio, trifluorometansulfonato de galio (III), heteropoliácidos [35,36],  $\text{I}_2$ , líquidos iónicos [37], montmorillonita K-10, oxiclورو de zirconio [23],  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , óxidos mixtos soportados en Si-MCM-41, Pd soportado en SBA-15 [38],  $\text{SbCl}_3$  soportado sobre sílice [39], sílica sulfonada, zeolita, polietilenglicol-400 [26], entre otros.

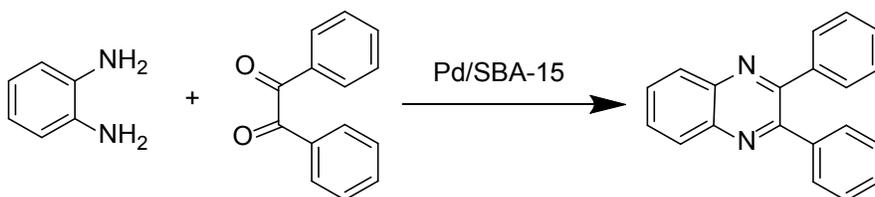
A continuación se describirán algunos ejemplos específicos:

En la Figura 7 se describe un procedimiento alternativo para la síntesis de quinoxalinas, empleando radiación por microondas. Mediante este procedimiento de síntesis se obtienen altos rendimientos (95-99%) en tiempos de reacción más cortos si se los compara con la técnica de calentamiento convencional que requiere de tiempos entre 2 a 12 horas [31].



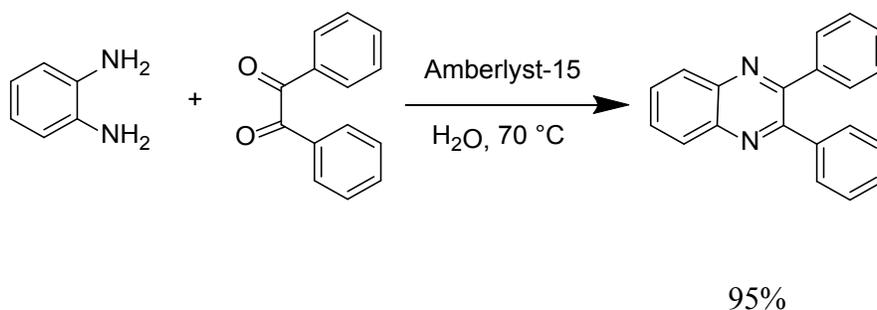
**Figura 7.** Síntesis de Quinoxalinas por radiación microondas

En la Figura 8 se describe un procedimiento llevado a cabo empleando agua como solvente de reacción y partículas de Pd soportadas en SBA-15 como catalizador. Los rendimientos de quinoxalinas son excelente en tiempos de reacción cortos inferiores a 1 hora para la mayoría de los casos [32].



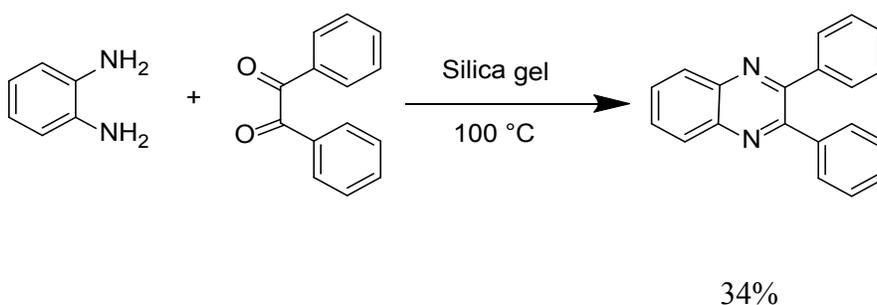
**Figura 8.** Síntesis de Quinoxalinas empleando Pd

Otro catalizador habitualmente utilizado y de bajo costo es Amberlist 15. En el ejemplo (Figura 9), las quinoxalinas se obtienen con rendimientos superiores al 95 % en medio acuoso y empleando una temperatura de 100 °C [26].



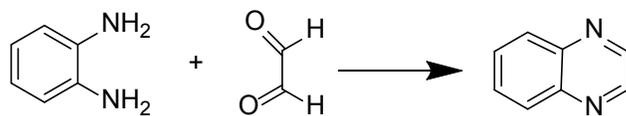
**Figura 9.** Síntesis de Quinoxalinas empleando Amberlist

Un procedimiento de bajo costo y rendimientos moderados (34 %) se lleva a cabo por condensación de una 1,2-diamina y una 1,2-dicetona en presencia de silica gel y en ausencia de solvente [39].

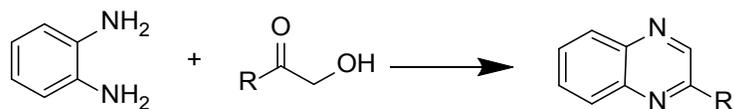


**Figura 10.** Síntesis de Quinoxalinas empleando silica gel

Finalmente podemos considerar otras reacciones que incluyen el uso de diferentes sustratos de partida como por ejemplo: glicoxal (Figura 11) o  $\alpha$ -hidroxicetonas (Figura 12)



**Figura 11.** Esquema síntesis de quinoxalinas a partir de glioxal



**Figura 12.** Esquema síntesis de quinoxalinas a partir de  $\alpha$ -hidroxicetonas

# **PARTE EXPERIMENTAL**

### 4.2.1 Aspectos generales

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 y los materiales de partida fueron de origen comercial.

Los agentes desecantes empleados fueron previamente activados por calentamiento a presión reducida. Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona o vaselina con control de temperatura y agitación magnética, y se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron, o hasta que no se observaron cambios significativos en la composición de la mezcla de reacción. El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), empleando cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck. El revelado de los correspondientes cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV (longitud de onda de 254 nm).

La evaporación de solvente para concentrar extractos o mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida, alcanzada mediante bomba de vacío. El secado de los productos de reacción, crudos o puros, se efectuó en estufa a vacío a temperatura controlada.

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$ -RMN) se obtuvieron a 200 y 400 MHz a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a

50 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 15 a 30 mg) fue disuelta en 0,4-0,6 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

#### **4.2.2 Reactivos, solventes, materiales de partida y catalizadores**

##### **Reactivos inorgánicos**

Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.

Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.

##### **Solventes**

Los solventes que se mencionan a continuación fueron utilizados sin purificación previa:

Tolueno: Carlo Erba, RPE

Acetato de etilo: Anedra, reactivo analítico

Diclorometano: Anedra, reactivo analítico

Éter de petróleo, fracción p.e. 60-80°C: Anedra, sin purificar

Etanol absoluto: Merck

Etanol 96%: Soria, sin purificar

Metanol: Anedra, reactivo analítico

##### **Materiales de partida**

2,3-Diaminopiridina: Aldrich: 98%

1,2-Fenilendiamina: Aldrich: 99,5%

4-Nitro-1,2-fenilendiamina: Aldrich: 98%

4-Cloro-1,2-fenilenediamina: Aldrich 97%

4-Bromo-1,2-fenilenediamina: Aldrich 97%

3-Metil-1,2-fenilendiamina: Aldrich 97%

Bencilo Aldrich: 98%

## Catalizadores

El ácido tungstofosfórico ( $H_3PW_{12}O_{40}.nH_2O$ , TPA), es de origen comercial, Fluka; el resto de los catalizadores utilizados en el presente capítulo corresponden a los materiales obtenidos en el laboratorio los cuales se han descrito en el capítulo 1. Los catalizadores empleados en el presente capítulo corresponden a los grupos I, II y III y fueron enumerados oportunamente (Capítulo 1, página 34). Para el caso del grupo I solo fue empleado el catalizador ZrPEGTPA60<sub>24H</sub>.

### 4.2.3. Preparación de 2,3-difenilquinoxalina (TPA másico e inmovilizado en ZrO<sub>2</sub>, catalizadores del Grupo I, II, III)

*Experiencia modelo:* las condiciones óptimas de reacción se establecieron con base a los estudios preliminares realizados en el grupo de investigación. La síntesis de 2,3-difenilquinoxalina fue llevada a cabo en un tubo de reacción. Se mezclaron bencilo (1 mmol), 1,2-fenilendiamina (1,2 mmol), y 0,01 mmol de catalizador (correspondiente a 30 mg de TPA, 50 mg y 100 mg para un contenido de TPA al 60 y 30% en el soporte respectivamente), y se agregaron 10 ml de tolueno. La mezcla se calentó con agitación a 80 °C por espacio de 90 min, en algunas experiencias se extendió el tiempo de reacción hasta las 10 h. El grado de avance de la reacción se controló por CCD utilizándose mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo-etanol absoluto 4:1:1 como solvente de desarrollo. Posteriormente, se separó de la mezcla de reacción el catalizador. Los extractos de tolueno se lavaron con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica reunida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó al vacío. El sólido obtenido se recristalizó en alcohol etílico. Los productos puros fueron identificados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN y también se determinó el punto de fusión

#### **4.2.4. Estudio de las variables operacionales empleando ZrPEGPS95+TPA30 (Grupo III)**

Se realizaron una serie de reacciones a diferentes temperaturas (25 °C, 50 °C, 65 °C y 80 °C) empleando como catalizador ZrPEGPS95+TPA30 en 10 ml de tolueno hasta lograr una conversión del 100% de bencilo. (Experiencias 19-22)

Se llevó a cabo la reacción con el catalizador ZrPEGPS95+TPA30 del grupo III, empleando las siguientes cantidades: 0.4 mmol %, 0,7 mmol %, 1 mmol %, 1,3 mmol % y 1,5 mmol% a 80 °C en 10 ml de tolueno hasta lograr conversión de bencilo del 100%. (Experiencias 23-27)

El catalizador ZrPEGPS95+TPA30, fue sometido a experiencias de reusabilidad bajo las mismas condiciones óptimas de reacción durante 3 ensayos más (experiencias 28-31).

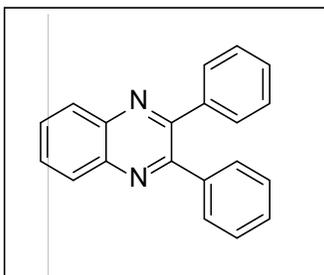
#### **4.2.5 Procedimiento general de preparación de 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas**

La síntesis de las 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas (experiencias 32-37) fue llevada a cabo siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la experiencia modelo del apartado 4.6, empleando el catalizador ZrPEGPS95+TPA30. Se mezclaron íntimamente o-fenilendiamina sustituida (1,2 mmol), bencilo (1 mmol) y 1 mmol % ZrPEGPS95+TPA30 en 10 ml de tolueno a 80 °C hasta lograr 100% de conversión de bencilo. El grado de avance de la reacción se controló por CCD. Los productos puros fueron identificados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN y también se determinó el punto de fusión. A continuación se indican los rendimientos de la reacción y los resultados de caracterización por resonancia magnética nuclear y determinación de los puntos de fusión.

## 4.2.6 Caracterización de los productos obtenidos

### Caracterización de 2,3- difenilquinoxalina

Materiales de partida: bencilo, 1,2-fenilendiamina



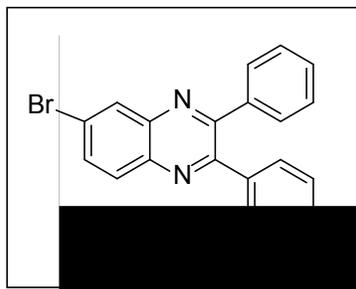
P.f: 124-125 °C (lit. p.f.: 126 °C [40])

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,30-7,40 (6H, m); 7,48-7,56 (4H, m); 7,76 (2H, m); 8,18 (2H, m).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 128,51 (4C); 129,05 (2C); 129,43 (2C); 130,07 (4C); 130,21 (2C); 139,29 (2C); 141,45 (2C); 153,70 (2C).

## Caracterización de 7-bromo-2,3- difenilquinoxalina

Materiales de partida: bencilo, 4-Bromo-1,2-fenilendiamina



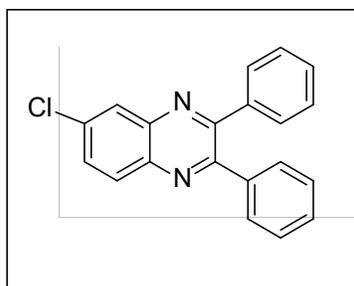
P.f.: 122-125 °C (lit [41]: 123,5-123,6 °C)

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,31–7,37 (6H, m); 7,45–7,54 (4H, m); 7,82 (1H, d,  $J = 8.9, 2.1$  Hz); 8,02 (1 H, d,  $J = 8.9$  Hz); 8,35 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz)

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 124,07; 128,56 (4C); 129,29; 129,36; 130,01 (2C); 130,08 (2C); 130,72; 131,68; 133, 73; 138,82; 138,92; 140,16; 141,97; 153,97; 154,45.

## Caracterización de 7-Cloro-2,3-difenilquinoxalina

Materiales de partida: bencilo, 4-cloro-1,2-fenilendiamina



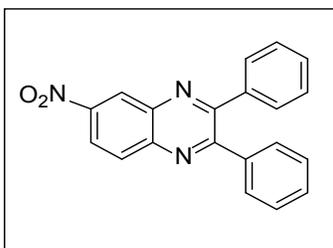
P.f.: 114-115 °C (lit [42]: 115-116 °C).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,34 (6H, d,  $J = 7,2$  Hz); 7,47–7,54 (4H, m); 7,68 (1H, d,  $J = 8,9; 2,3$  Hz); 8,09 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz); 8,16 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 128,30; 128,56 (4C); 129,26; 129,35; 130,03 (2C); 130,07 (2C); 130,66; 131,19; 135, 88; 138,86; 138,94; 139,93; 141,70; 153,83; 154,50.

## Caracterización de 7-nitro-2,3-difenilquinoxalina

Materiales de partida: bencilo, 4-nitro-1,2-fenilendiamina



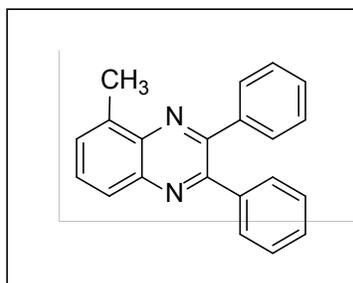
P.f.: 185-187 °C (lit [43]: 186,5-187,5 °C)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,34-7,41 (6H, m); 7,54-7,59 (4H, m); 8,28 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz); 8,51 (2H, d,  $J = 9,2, 2,5$  Hz), 9,06 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz),

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 123,52; 125,84; 128,70 (4C); 129,87; 130,05 (2C); 130,13 (2C); 130,98; 138,22; 138,29, 140,17; 143,79; 148,06; 154,32; 155,90; 156,53.

## Caracterización de 8-metil-2,3- difenilquinoxalina

Materiales de partida: bencilo, 3-metil-1,2-fenilendiamina



P.f.: 109-111 °C

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2,85 (3H, s); 7,25-7,40 (6H, m); 7,47-7,42 (5H, m); 7,66 (1H, d,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 7,96-8,05 (1H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 17,40; 127,18; 128,34 (2C); 128,53 (2C); 128,92 (2C); 129,93; 130,04 (3C); 130,38 (2C); 137,84; 139,57; 139,63; 140,61; 141,38; 152,00; 153,06.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 4.3.1 Introducción

El estudio de la síntesis de la 2,3-Difenilquinoxalina se realizó empleando los materiales preparados en la presente tesis (grupos II y III), cuya actividad en la síntesis de cromenos y xantenos fue muy baja, y un ejemplo del grupo I (ZrPEG60TPA), debido a que fue el material con mejor desempeño

### 4.3.2 Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina

Las condiciones de reacción óptimas fueron establecidas de acuerdo a estudios previos realizados en nuestro laboratorio, dichas condiciones fueron: 1 mmol de bencilo; 1,2 mmoles de 1,2-fenilendiamina; y 0,01 mmol de TPA (correspondiente a 30 mg de TPA, 50 mg y 100 mg para un contenido de TPA al 60 y 30% respectivamente) a 80 °C en 10 ml de tolueno hasta observar la desaparición de bencilo por CCD empleándose una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo-etanol absoluto 4:1:1 como solvente de desarrollo.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1 (Experiencias 1-14).

**Tabla 1.** Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina Comportamiento de los diferentes catalizadores (TPA másico, Grupos: I, II y III)

Entrada	Experiencia	Catalizador	Tiempo (min) <sup>a</sup>
1	1	TPA	10
		<b>Grupo I</b>	
2	2	ZrPEGTPA60	40
		<b>Grupo II</b>	
3	3	ZrPEGPS20TPA30	240
4	4	ZrPEGPS40TPA30	240
5	5	ZrPEGPS60TPA30	200
6	6	ZrPEGPS80TPA30	180
7	7	ZrPEGPS20TPA60	240

**Tabla 1. Continuación.** Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina Comportamiento de los diferentes catalizadores (TPA másico, Grupos: I, II y III)

Entrada	Experiencia	Catalizador	Tiempo (min) <sup>a</sup>
8	8	ZrPEGPS40TPA60	240
9	9	ZrPEGPS60TPA60	210
10	10	ZrPEGPS80TPA60	180
<b>Grupo III</b>			
11	11	ZrPEGPS40+TPA30	150
12	12	ZrPEGPS60+TPA30	120
13	13	ZrPEGPS80+TPA30	105
14	14	ZrPEGPS95+TPA30	90

*Condiciones de reacción:* 1,2-fenilendiamina (1,2 mmoles), bencilo (1 mmoles), en 10 mL de tolueno a 80 °C. <sup>a</sup> Expresa el tiempo para una conversión de 100% de bencilo

Como puede observarse en la Tabla 1 todos los materiales son activos en la síntesis de 2,3-Difenilquinoxalina, siendo el TPA másico el que requirió el menor tiempo de reacción (Entrada 1). Sin embargo, la recuperación del mismo, una vez completada la síntesis, es dificultosa, ya que el mismo se deposita en las paredes del reactor.

Pese a que para el caso del material ZrPEGTPA60, el tiempo de reacción necesario para obtener la conversión completa es mayor, su recuperación y adecuación para posteriores reusos es mucho más simple y rápida. Como se mencionó anteriormente el TPA másico presenta un mejor desempeño catalítico debido a su mayor fuerza ácida ( $E_i = 620$  mV) y número de sitios activos respecto al ZrPEGTPA60 ( $E_i = 397$  mV).

En el caso de los materiales del Grupo II, los tiempos necesarios son sustancialmente mayores. Nuevamente, la menor fuerza ácida (valores de  $E_i$  menores a 250 mV) y la escasa cantidad de sitios ácidos presentes en estos materiales, es la causa principal de su significativamente menor actividad catalítica. Si analizamos más en detalle los resultados obtenidos para estos materiales, veremos que para cada grupo de catalizadores conteniendo 30 o 60 % de TPA (series ZrPEGPSXXTPA30 y ZrPEGPSXXTPA60, respectivamente),

los tiempos disminuyen a medida que crece la cantidad de PS utilizado para su síntesis. Dicha disminución, puede ser atribuida al aumento de la fuerza ácida y del número de sitios, en estos materiales crece de acuerdo al siguiente ordenamiento: ZrPEGPS20TPA60 = ZrPEGPS40TPA60 < ZrPEGPS60TPA60 < ZrPEGPS80TPA60, tal como se indicó en el capítulo I. Es posible, que el incremento de la macroporosidad en los materiales, resultante del aumento de la cantidad de PS utilizado en la síntesis, contribuya también a la disminución de los tiempos de reacción, debido a que se facilita el acceso de los reactivos a los sitios ácidos del material. Podemos mencionar también, que el tiempo de reacción determinado para cada uno de los materiales de la serie ZrPEGPSXXTPA30, resultó similar al de la serie con mayor contenido de TPA, como surge por ejemplo de la comparación de las Entradas 6 y 10. Recordemos que en cada uno de los ensayos realizados se mantiene constante la relación porcentual de TPA con reactivo limitante. Estos valores de tiempo muestran que la “actividad” de cada unidad de heteropoliácido, presente por ejemplo en los materiales ZrPEGPS80TPA30 y ZrPEGPS80TPA60, es similar, e independientemente del contenido de TPA en los mismos.

Los valores de tiempo obtenidos empleando como catalizadores los materiales ZrPEGPS40+TPA30, ZrPEGPS60+TPA30, ZrPEGPS80+TPA30 y ZrPEGPS95+TPA30, que conforman parte del Grupo III (Experiencias 11-14), también son mayores que el indicado para ZrPEGTPA60 (Experiencia 2). Sin embargo, son menores al obtenido utilizando un material del Grupo II con similar contenido de PS y TPA (por ejemplo Entradas 6 y 13), como resultado de la mayor fuerza ácida y número de sitios ácidos presentes en el material correspondiente al Grupo III. Para esta serie también, los tiempos disminuyen a medida que crece el número y la fuerza de los sitios ácidos presentes, tal como se indicó en el capítulo I. Análogamente a lo observado para los materiales del Grupo II, se encontraron tiempos de reacción similares para los materiales conteniendo 60 % de TPA (ZrPEGPS40+TPA60, ZrPEGPS60+TPA60, ZrPEGPS80+TPA60 y ZrPEGPS95+TPA60). De manera análoga, puede proponerse también, que en estos materiales la “actividad” de cada unidad de heteropoliácido, es similar, e independientemente del contenido de TPA.

A pesar de la baja actividad de los catalizadores con formadores de macroporos podemos observar que a medida que se incrementa el contenido de PS los tiempos de reacción disminuyen, debido a que la accesibilidad de los reactivos a los sitios ácidos del catalizador se facilita, como resultado del incremento de la macroporosidad.

A partir de estos ensayos, y considerando los materiales sintetizados empleando PS, se seleccionó el catalizador ZrPEGPS95+TPA30 para continuar con los estudios, ya que si bien presentó un comportamiento similar al material ZrPEGPS95+TPA60, la cantidad de fase activa es menor y por consiguiente a gran escala la diferencia de costos sería importante. Las variables operativas que se estudiaron fueron: el efecto de la temperatura, la cantidad de catalizador y la reutilización. Posteriormente bajo las condiciones óptimas se prepararon cuatro quinoxalinas sustituidas. Las moléculas objetivo fueron obtenidas con alta selectividad, sin formación de productos secundarios, para todos los casos los productos fueron identificados por espectroscopias de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN (experiencias 28-32).

### **4.3.3 Estudio de las variables operacionales empleando el catalizador ZrPEGPS95+TPA30 (Grupo III)**

#### **4.3.3.1 Influencia de la temperatura**

Dada la importancia de la temperatura en la velocidad de reacción se llevaron a cabo 4 experiencias y simultáneamente se evaluó el efecto de los tiempos de conversión. Las temperaturas empleadas fueron: 25 °C, 50 °C, 65 °C y 80 °C (Tabla 2. Experiencias 15-18).

**Tabla 2.** Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina

<b>Entrada</b>	<b>Exp.</b>	<b>Material</b>	<b>Tiempo de Conversión (min)</b>	<b>Temperatura °C</b>
1	15	ZrPEGPS95+TPA30	200	25
2	16	ZrPEGPS95+TPA30	125	50
3	17	ZrPEGPS95+TPA30	100	65
4	18	ZrPEGPS95+TPA30	90	80

*Condiciones de reacción:* 1,2-fenilendiamina (1,2 mmoles), bencilo (1 mmoles) y 100 mg de ZrPEGPS95+TPA30 en 10 mL de tolueno.

Se puede extraer de la Tabla 2 que la temperatura óptima de reacción corresponde a 80 °C, debido a que se obtiene una conversión 100% de bencilo en corto tiempo, la disminución de la temperatura conduce a mayores tiempos para completar la reacción.

#### 4.3.3.2 Influencia de la cantidad de catalizador

La determinación de la cantidad de catalizador óptima se llevo a cabo empleando las siguientes cantidades: 0,004 mmol, 0,007 mmol, 0,01 mmol, 0,013 mmol y 0,015 mmol. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina

<b>Entrada</b>	<b>Experiencia</b>	<b>Catalizador</b>	<b>Cantidad de catalizador</b>	<b>Tiempo De Conversión (min)</b>
1	19	ZrPEGPS95+TPA30	0,004	180
2	20	ZrPEGPS95+TPA30	0,007	110
3	21	ZrPEGPS95+TPA30	0,01	90
4	22	ZrPEGPS95+TPA30	0,013	95
5	23	ZrPEGPS95+TPA30	0,015	100

*Condiciones de reacción:* 1,2-fenilendiamina (1,2 mmoles), bencilo (1 mmoles) en 10 mL de tolueno a 80 °C.

Se observa en la Tabla 3 que a medida en que se aumenta la cantidad molar de ZrPEGPS95+TPA30 disminuyen los tiempos de conversión y a partir de 0,01 mmol de (100mg) los tiempos de reacción son similares.

#### 4.3.3.3 Reutilización del catalizador

Las condiciones para evaluar la actividad catalítica del material ZrPEGPS95+TPA30 fueron: bencilo (1 mmol), 1,2-fenilendiamina (1,2 mmol) en 10 ml de tolueno a 80 °C hasta observar la desaparición del bencilo por seguimiento CCD. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de 3 ciclos fue del 15 % y una disminución apreciable en la actividad. Los resultados se indican en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Reuso del catalizador ZrPEGPS95+TPA30

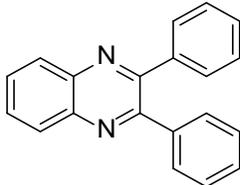
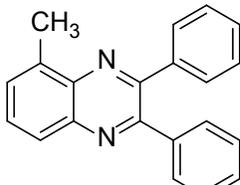
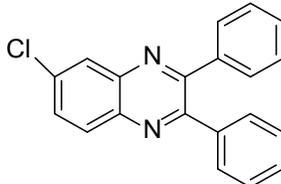
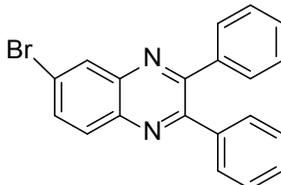
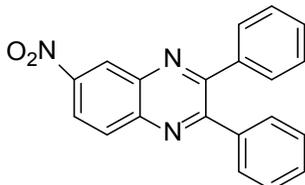
<b>Entrada</b>	<b>Exp.</b>	<b>Reuso</b>	<b>Tiempo (min)</b>
1	24	0	90
2	25	1	100
3	26	2	110
4	27	3	130

*Condiciones de reacción:* 1,2-fenilendiamina (1,2 mmoles), bencilo (1 mmoles) en 10 mL de tolueno a 80 °C.

#### 4.3.4. Preparación de 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas

Se prepararon una serie de 2,3-Difenilquinoxalinas sustituidas empleando como sustratos de partida: 1,2-fenilendiamina y bencilo en una relación molar de 1,2:1, utilizando 0,01 mmol de ZrPEGPS95+TPA30 en 10 ml de tolueno.

**Tabla 5.** Preparación de 2,3-Difenilquinoxalina sustituidas catalizador  
ZrPEGPS95+TPA30

Entrada	Experiencia	Producto	Tiempo (min)	E.A %
1	32		90	89
2	33		120	89
3	34		240	90
4	35		300	91
5	36		600	90

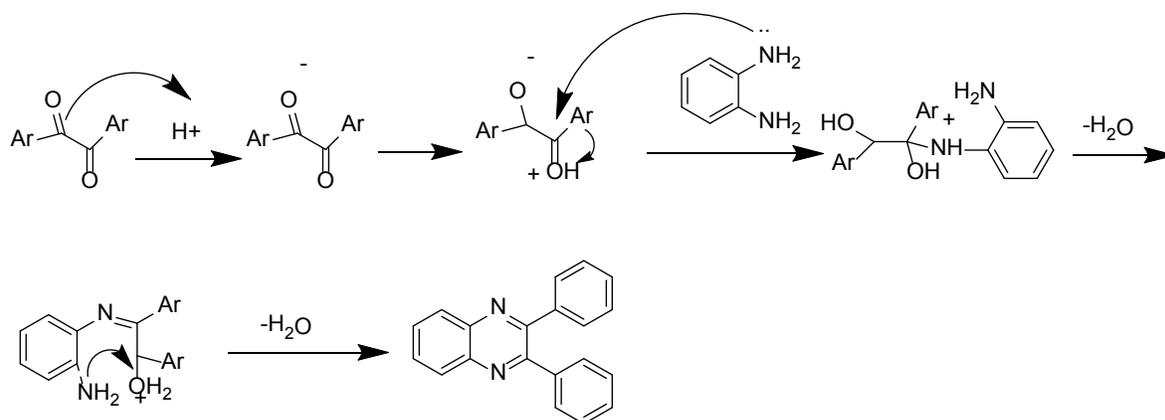
*Condiciones de reacción:* 1,2-fenilendiamina sustituida (1,2 mmoles), bencilo (1 mmoles) y 100 mg de ZrPEGPS95+TPA30 en 10 mL de tolueno.

De los resultados obtenidos en la Tabla 5 puede evidenciarse un efecto de los sustituyentes presentes en la 1,2-fenilendiamina de partida sobre la velocidad de conversión de los sustratos. Las reacciones en que se emplea 1,2-fenilendiamina sin sustituir y aquella que presenta un grupo  $-CH_3$ , (Experiencia 32 y 33) se completan en tiempos de reacción inferiores a los 120 minutos. Si bien el grupo  $-CH_3$  es un grupo donador de electrones y debería incrementar la velocidad de conversión respecto al sustrato no sustituido, se observa que el tiempo de reacción es sensiblemente mayor (120 vs 90 minutos). Esto se debe a la proximidad del  $-CH_3$  que se encuentra presente en la 1,2-fenilendiamina de partida y que ejerce un probable impedimento estérico sobre el centro de la reacción.

Por su parte los grupos atractores de electrones presentes en la 1,2-fenilendiamina de partida con grupos:  $-Cl$ ,  $-Br$  y  $-NO_2$  (Experiencias 34, 35 y 36), incrementan notablemente los tiempos para que la reacción se complete, siendo aun más pronunciado el efecto de grupo  $-NO_2$ , fuertemente aceptor de electrones por efecto inductivo y de resonancia. En estos casos los tiempos de reacción fueron de: 240, 300 y 600 minutos respectivamente.

#### **4.3.5. Racionalización de un posible mecanismo de reacción**

En una primera etapa el mecanismo propuesto, consiste en la activación del compuesto 1,2 dicetona (bencilo) por el protón ácido del catalizador; posteriormente el grupo carbonilo es atacado por el par de electrones no compartido de la 1,2-Fenilendiamina formando un intermediario que experimenta la pérdida de una molécula de agua. El proceso se repite con el segundo grupo amino presente en la molécula, que ataca al segundo grupo carbonilo protonado, perdiéndose una segunda molécula de agua y formándose la quinoxalina [44]. El la figura 13 se muestra la racionalización del proceso.



**Figura 13.** Posible mecanismo de reacción por la condensación entre 1,2-fenilendiamina y bencilo [44]

#### 4.4. Referencias

1. R.M. Rajurkar, V.A. Agrawal., S. S. Thonte, R. G. Ingale, *Pharmacophore* (2010) Vol. 1 (2), 65-76
2. S. Achelle, C. Baudequin, N. Plé, *Dyes and Pigments* (2013) 98: 575
3. J. A. Joule, K. Mills. *Heterocyclic Chemistry* Ed. (2010) John Wiley and Sons. Reino Unido
4. K. Hariprasath, A.R. Malleswari, N. Sri, N.L. Durgaprasad, A.S. Priya, A.J. Prasanna, *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences and Biotechnology* (2013) 1: 10
5. J.U. Jeong, X. Dong, A. Rahman, R. Marquis, *Tetrahedron Letters* (2010) 51: 974
6. A. Kamal, G. Ramakrishna, P. Raju, A. Rao, A. Viswananth, V. Nayak, S. Ramakrishna, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2011) 46: 2427
7. G. Sakata, K. Makino, Y. Kurasawa, *Heterocycles* (1988) 27:2481
8. M. Dolezal, J. Zitko, Z. Osicka, J. Kunes., J. Vejsova, M. Buchta, V. Dohna, J. Jampilek, J.K. Kralova, *Molecules* (2010)15:8567
9. S. Sondhi, S. Rajvanshi, N. Singh, S. Jain, A. Lahoti, *Central European Journal of Chemistry* (2004) 2: 141
10. D.J. Moore, J.I. Brodfuehrer, T.J. Wilke, G. Powis, *Cancer Chemother Pharmacol* (1988) 21:269
11. S. Martínez, A. Hernández, C. Varela, S. Rodríguez, R. Alvarez, A. García., M. Lorenzo., V. Rivero., J. Oyarzabal, O. Rabal, J. Bischoff, M. Albarrán, A. Cebriá, P. Alfonso, W. Link, J. Fominaya, J. Pastor, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2012)12:1874
12. D. Sherman, J. Kawakami, H. He, F. Dhun, R. Rios, H. Liu, W. Pan, Y. Xu, S. Hong, M. Arbour, M. Labelle., M. Duncton, *Tetrahedron Letters* (2007) 481: 8943
13. M. Mateu, *Tetrahedron* (2002) 58:5241
14. B. Mathew, S. Srivastava, L. Ross, W. Suling, E. White, L. Woolhiser, A. Lenaerts, C. Reynolds, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2011) 19: 7120
15. V. Tandon, D. Yadav, H. Maurya, A. Chaturvedi, P. Shukla, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2006) 14:6120
16. A. Burguete, E. Pontiki, D. Litina, R. Villar, E. Vicente, B. Solano, S. Ancizu, S. Pérez Silanes, I. Aldana, A. Monge, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2007) 17: 6439
17. E. Vicente, L. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Pérez-Silanes, I. Aldana., L. Vivas, A. Monge, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2008) 43:1903
18. W. He, M. R. Meyers, B. Hanney, A. Spada, G. Blider, H. Galzeinski, D. Amin, S. Needle, K. Page, Z. Jayyosi, M. Perrone, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2003) 13:3097
19. L. Seitz, W. Suling, R.C. Reynolds, *Journal of Medicinal Chemistry* (2002)45:5604
20. K. Kumar, D. Rambabu, S. Sandra, R. Kapavarapu, G. Krishna, M. Rao, K. Chatti, C. Reddy, P. Misra, M. Pal, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2012) 20:1711
21. A. Kumbha, S. Kamble, M. Barge, G. Rashinkar, R. Salunkhe, *Tetrahedron Letters* (2012) 54:2756
22. J. Harmenberg, A. Akesson, A. Graslund, T. Malmfors, J. Bergman, B. Wahren, S. Akerfeldt, L. Lundblad, S. Cox, *Antiviral Research* (1991)15:193

23. G.R. Bardajee, *Comptes Rendus Chimie* (2013)16:872
24. C. Raju, K. Ramachandra, *Indian Journal of chemistry* (2012) 51:756
25. M. Suresh, P. Lavanya, D. Sudhakar, K. Vasu, V. Rao, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* (2010) 2: 497
26. Gordon W. Gribble and John A. Joule. *Progress heterocyclic vol 24* (2012) Elseiver
27. J. Bergman., S.G. Åkerfeldt., *Substituted indoloquinoxalines* WO 87/04436, 1987
28. J. Harmenberg, B. Wahren, J. Bergman, S. Akerfeldt, L. Lundblad, *Antimicrobial agents and chemotherapy* (1988) 1720
29. T. Huang, W. Whang, H. Zheng, J. Lin, *Journal of the Chinese Chemical Society* (2006) 53:233
30. P. Pan, T. Chen, J. Cao, J. Zou, W. Zhang, *Tetrahedron Letters*.(2012) 53:2508
31. Z. Zhao, D. Wisnoski, S. Wolkenberg, W. Leister, Y. Wang, C. Lindsley, *Tetrahedron Letters* (2004) 45: 4873
32. G. Bardajee, R. Malakooti, I. Abtin, H. Atashin, *Microporous and Mesoporous Materials* (2013)169:67
33. H. Kadam, S. Khan, R. Kunkalkar, S. Tilve, *Tetrahedron Letters* (2013) 54:1003
34. L. Aghapoor, H. Darabi, F. Mohsenzadeh, Y. Balavar, H. Daneshyar, *Transition Metal Chemistry* (2010) 35:49
35. T. Huang, L. Shi, R. Wang, X. Guo, X. Lu, *Chinese Chemical Letters* (2009) 20:161
36. A. Sosa, T. Rivera, L. Pizzio, M. Blanco, G. Romanelli, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* (2013) 188:1071
37. C. Li, T. Guo, X. Zhou, C. Wang, J. Ma, H. Hao, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia* (2011) 25: 455
38. G. Bardajee, R. Malakooti, I. Abtin, H. Atashi., *Microporous and Mesoporous Materials* (2013)169:67
39. V. Jeena, R. Robinson, *Tetrahedron Letters* (2014) 55:642
40. H. Chavan, L. Adsul, B. Bandgar, *Journal of Chemical Sciences* (2011) 123: 477
41. J. Zhou, G. Gong, K. Shi, S. Zhi., *Science Direct* (2009) 20:672
42. X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16: 815
43. G. Kappe, M. R. Naimi-Jamal., *European Journal of Organic Chemistry* (2002) 1368
44. S. Sajjadifar, E. Nezhad, *International Journal of ChemTech Research* (2010) 5:2041

# **RESUMEN**

La presente tesis doctoral titulada “Heteropoliácidos inmovilizados en zirconia con estructura macro-meso porosa como catalizadores en la síntesis de cromenos, benzoxantenos y quinoxalinas” consiste en la preparación, obtención y caracterización de los catalizadores y su aplicación en la síntesis de los compuestos mencionados.

El Capítulo 1 incluye una breve introducción sobre los principios fundamentales de la Química Verde y la catálisis. Destacando la catálisis heterogénea como herramienta fundamental de la Química Verde, para reducir el impacto ambiental y lograr el cumplimiento de los principios propuestos.

La presente tesis doctoral consistió en la preparación y obtención de materiales empleando ácido tungstosfórico inmovilizado en zirconia con estructura macro-mesoporosa como catalizador y su aplicación en la síntesis de heterociclos (cromeno, xanteno y quinoxalina)

El primer capítulo incluye una breve introducción sobre los 12 principios de la Química Verde y la catálisis. En la segunda sección del capítulo se describe la preparación de los materiales y las diferentes técnicas de caracterización empleadas para la identificación de las especies químicas presentes en los materiales sintetizados, estudiar su morfología, sus propiedades texturales, estudiar su estabilidad térmica y determinar sus propiedades ácidas, tales como: Microscopía electrónica de barrido (SEM), BET, DRX, Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR), Resonancia magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$  ( $^{31}\text{P}$ -RMN), DSC-TGA y titulación potenciométrica.

Los capítulos 2, 3 y 4, que se encuentran estructurados en: Introducción, Parte Experimental y por último Resultados y Discusión, presentan las diferentes familias de compuestos sintetizadas en el presente trabajo. Se describen las familias de los cromenos, xantenos y quinoxalinas. En la introducción se refiere a las propiedades y aplicaciones más relevantes, como así también los diferentes métodos y condiciones de síntesis reportados en la literatura. En la sección experimental se describen los procedimientos experimentales

llevados a cabo utilizando los materiales desarrollados en esta tesis. Finalmente se analizan los resultados experimentales obtenidos

# **CONCLUSIONES**

En el presente trabajo se aplicaron los postulados de la Química Verde a la preparación de compuestos heterociclos, relacionados con las familias de cromenos, xantenos y quinoxalinas

En el capítulo 1 se discutieron los resultados obtenidos en la preparación y caracterización de los diferentes catalizadores a base de un heteropoliácido (HPA) con estructura Tipo Keggin, el ácido tungstofosfórico (TPA), los que fueron utilizados en la síntesis de *2-amino-3-ciano-4-fenil-4H-benzo[f]cromeno*, *14-Aril-14H-dibenzo[a,j]xantenos* y *2,3-difenilquinoxalinas Sustituidas*.

Los materiales obtenidos, las caracterizaciones realizadas y las conclusiones generales se enuncian brevemente a continuación:

- Se sintetizaron y caracterizaron tres grupos de materiales basados en zirconia, empleando polietilenglicol y esferas de poliestireno como formadores de mesoporos y macroporos respectivamente mediante la técnica sol-gel conteniendo ácido tungstofosfórico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ). En dos de estos grupos el ácido se incorporó durante la formación del gel (Grupo I y II) y el restante (Grupo III) por impregnación a humedad incipiente del sólido obtenido por secado del gel. Los materiales fueron caracterizados por: BET, DRX, FT-IR,  $^{31}P$  RMN, DSC-TGA y sus propiedades ácidas determinadas mediante titulación potenciométrica.
- Se puso de manifiesto que la incorporación del TPA durante la síntesis vía sol-gel de la zirconia, conduce a la generación de microporos, la cual puede ser reducida empleando PEG como agente formador de mesoporos.
- La incorporación de esferas de PS permite generar un conjunto de macroporos en los materiales, cuyo tamaño y extensión puede variarse cambiando el tamaño y la cantidad de esferas utilizadas durante la síntesis.

- Las propiedades texturales de los materiales dependen de las cantidades de TPA y formadores de poros utilizados.
- Las propiedades texturales de los materiales dependen directamente de las cantidades de TPA y formadores de poros utilizados.
- La especie mayoritariamente presente en los materiales sintetizados es el anión  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , el que durante la preparación se transforma parcialmente en  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  y  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$ , excepto para los materiales del Grupo II con menor contenido de TPA, donde la transformación a  $[\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}]^{6-}$  es completa.
- La acidez de los materiales sintetizados depende del contenido de TPA, de si este es incorporado durante la síntesis del gel o se lo incorpora posteriormente por impregnación
- La actividad catalítica de los materiales es fuertemente dependiente de las propiedades ácidas de los mismos y en menor grado de sus propiedades texturales.

En el capítulo 2 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de **2-amino-3-ciano-4-fenil-4H-benzo[ff]cromeno** por un procedimiento de bajo impacto ambiental empleando como catalizadores los 3 grupos de materiales obtenidos.

- Se pudo corroborar el mecanismo de reacción del **2-amino-3-ciano-4-fenil-4H-benzo[ff]cromeno** donde la primera etapa involucra una condensación y formación del 2-Bencilideno malononitrilo
- Empleando como sustrato de partida 2-bencilideno malononitrilo y 2-naftol para la síntesis del **2-amino-3-ciano-4-fenil-4H-benzo[ff]cromeno**, se logra un incremento en el rendimiento del cromeno, sin embargo no se logra suprimir la formación de xanteno.

- El catalizador ZrPEGTPA60 presentó la mejor actividad sin embargo la reacción no es selectiva, obteniendo como subproducto el 14-fenil-14H-dibenzo[a,j]xanteno.

En el capítulo 3 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de **14-Aril-14H-dibenzo[a,j]xantenos** empleando los 3 grupos catalizadores obtenidos, mediante una reacción multicomponente en ausencia de solvente.

- Los catalizadores del Grupo I mostraron la mejor actividad respecto a los grupos II y III. El catalizador ZrPEGTPA60 fue ligeramente más activo y se empleó para determinar la reusabilidad, poniéndose de manifiesto que después de 3 reúsos en la reacción de síntesis de 14-fenil-14H-dibenzo[a,j] xanteno no presenta una pérdida apreciable en su actividad catalítica.
- Las condiciones óptimas para la reacción 14-fenil-14H-dibenzo[a,j] xanteno corresponden a 1,2 mmol de benzaldehído, 2-mmol de 2-naftol y 0,017 mmol de catalizador (fase activa) a 130 °C durante 1 hora en ausencia de solvente, empleando así condiciones favorables con el medio ambiente.

En el capítulo 4 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de **2,3-difenilquinoxalinas sustituidas**, seleccionando el catalizador ZrPEGPS(95)+TPA30 para estudiar las variables operacionales como son: temperatura, cantidad molar de catalizador y reusabilidad.

- Las condiciones óptimas para la reacción 2,3-difenilquinoxalinas corresponden a 1 mmol de bencilo, 1,2 mmol de o-fenilendiamina y 1 mmol de catalizador (fase activa) a 80 °C en tolueno.
- Se obtuvieron las 2,3-difenilquinoxalinas sustituidas con una selectividad y conversión de 100%

Se espera continuar con esta línea de investigación y desarrollar en base a los resultados obtenidos hasta el presente, nuevas familias de materiales porosos multimodales, los que serán evaluados como catalizadores en la síntesis de N-óxidos de quinoxalinas, como la quinoxina, olaquinoxina, carbadoxina y ciadoxina, que presentan toxicidad selectiva sobre células presentes, en tumores sólidos.

Durante el desarrollo de este trabajo de Tesis se publicaron los siguientes trabajos:

**En revistas internacionales con referato:**

**Tungstophosphoric acid supported on zirconia: A recyclable catalyst for the green synthesis on quinoxaline derivatives under solvent-free conditions**

Phosphorus sulfur and silicon and the related elements, 8-188, **2013**, 1071- 1079.

A. A. Sosa, T.S. Rivera, M.N. Blanco, L.R. Pizzio, G.P. Romanelli.

**Tungstophosphoric acid/zirconia composites prepared by the sol-gel method: An efficient and recyclable green catalyst for the one-pot synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes.**

Applied catalysis a-general 443-444, **2012**, 207-213

T.S. Rivera, A. A. Sosa, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

**Green catalytic synthesis of 14-aryl-14Hdibenzo[ a,j]xanthenes using recyclable mesoporous zirconia modified with tungstophosphoric acid**

Green Chemistry Letters and Reviews 5-3, **2012**, 433-437

T.S. Rivera, M.N. Blanco, L.R. Pizzio, G.P. Romanelli

## **Trabajos presentados en congresos**

### **Ácido tungstofosfórico inmovilizado en zirconia como catalizador en la síntesis de quinoxalinas**

XXIV Congreso Iberoamericano de Catálisis. Medellín, Colombia, 2014.

T.S. Rivera, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

### **Zirconia macro-mesoporosa modificada con ácido tungstofosfórico para la obtención de pirazinas.**

XXVIII Congreso Argentino de Catálisis. San Luis, Argentina, 2013.

T.S. Rivera, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

### **Zirconia macro-mesoporosa modificada con ácido tungstofosfórico, síntesis y caracterización**

XXIII Congreso Iberoamericano de Catálisis, Santa Fe, Argentina, 2012.

T.S. Rivera, Marina Gords, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

### **Síntesis multicomponente de 14-aril-14H-dibenzo [a,j ] xantenos en ausencia de solvente empleando zirconia mesoporosa modificada con ácido tungstofosfórico como catalizador**

XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica, Córdoba, Argentina, 2011.

T.S. Rivera, A. A. Sosa, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

### **Zirconia mesoporosa modificada con ácido tungstofosfórico: síntesis, caracterización y aplicación como catalizador en la síntesis multicomponente de benzoxantenos**

XVII Congreso Argentino De Catálisis-VI Congreso Argentino De Catálisis Del Mercosur, Salta, Argentina, 2011.

T.S. Rivera, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

**Preparación y caracterización de zirconia mesoporosa modificada con ácido tungstufosfórico: aplicación como catalizador en la síntesis de 14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos**

XXVIII Congreso Argentino de Química, Lanús, Argentina, 2010.

T.S. Rivera, G.P. Romanelli, M.N. Blanco, L.R. Pizzio.

## Lista de abreviaturas y acrónimos

BET	Brunauer-Emmet-Teller
DRS	Espectroscopía de Reflectancia Difusa
CCD	Cromatografía en capa delgada
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DRX	Difracción de rayos X
EtOH	Etanol
FT-IR	Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
HPA	Heteropoliácido
MAS-RMN	Resonancia magnética nuclear con Magic spin angle
mmol	Milimol
P. f.	Punto de fusión
PS	Poliestireno
PEG	Polietilenglicol
Ph	Fenilo
RMC	Reacciones multicomponente
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
SBET	Área Superficial específica
SEM	Microscopia electrónica de barrido
TGA	Análisis termogravimétrico
TPA	Acido Tungstofosfórico