



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

“SÍNTESIS SUSTENTABLE DE COMPUESTOS DE INTERES

AGROQUIMICO:

CHALCONAS, BENZODIAZEPINAS, Y

1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS”

Gustavo Antonio Pasquale

Director **Dr. Gustavo P. Romanelli**

Codirector **Dr. Juan C. Autino**

2014

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
y en la
Cátedra de Química Orgánica
de la
Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la
Universidad Nacional de La Plata

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

*A MI MADRE Y MI PADRE
Por sus esfuerzos y sacrificios*

Agradecimientos

Una de las cosas que he aprendido a lo largo de mi vida, es que para que un sueño se haga realidad, no alcanza con todo el empeño que pongamos en realizarlo: Detrás de cada sueño siempre hay personas que nos guían, ayudan, aconsejan, apoyan, que nos brindan su solidaridad y principalmente que creen en uno. Es por ello mi agradecimiento a:

Gustavo Romanelli: Por permitirme trabajar junto a él, por ayudarme con mi vida profesional, por su paciencia y su gran pasión por el trabajo, y por su amistad.

Juan Carlos Autino: Por creer en mi, por su ayuda en mi vida laboral, por sus amplios conocimientos y sabios consejos.

Gabriel Satichq: Por sus palabras y principalmente por su amistad.

Diego Ruiz: Por su infinita paciencia, por estar siempre dispuesto a dar una mano.

Jorge Jios por las medidas de RMN, y por dedicar parte de su tiempo para ayudarme en la interpretación de las mismas.

Al personal técnico de los diferentes centros (*CINDECA, LASEISIC*), y a *Agustín Ponzinibbio* y *Rubén Rimada*, del *LADECOR*, por los diferentes espectros y datos necesarios para las caracterizaciones.

La *Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales* por abrirme sus puertas para poder desarrollarme profesionalmente.

Mis compañeros de las Cátedras de *Química Orgánica* y *Química General e Inorgánica* por su apoyo.

El personal del *CINDECA* por hacerme sentir un miembro más del Centro.

Graciela Baronetti y *Patricia Vásquez*, por el entrenamiento en la preparación de los catalizadores.

Mi familia *Laura, Agus, July, Nico y Sergio* por acompañarme todos estos años; y a personas que fueron muy importantes para mí y marcaron un camino: a *Laura Voisard*, y al profesor *Mayo*.

A todos Muchas Gracias.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

| | |
|------------------------------------|---|
| MARCO REFERENCIAL Y OBJETIVOS..... | 2 |
|------------------------------------|---|

CAPÍTULO 2: QUÍMICA VERDE

| | |
|--|----|
| 2.1 Introducción..... | 7 |
| 2.2 Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental..... | 9 |
| 2.3 Reacciones en ausencia de solventes o que emplean solventes amigables para el medio ambiente..... | 11 |
| 2.4 Catalizadores y reacciones catalíticas..... | 14 |
| 2.5 Diseño de productos químicos más seguros..... | 16 |
| 2.6 Plaguicidas..... | 17 |
| 2.6.1 Clasificación de los plaguicidas..... | 19 |
| REFERENCIAS..... | 22 |

CAPÍTULO 3: CATÁLISIS Y CATALIZADORES

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

| | |
|--|----|
| 3.1 Introducción..... | 27 |
| 3.2 Heteropolicompuestos..... | 29 |
| 3.2.1 Estructura de Keggin..... | 31 |
| 3.2.2 Estructura de Wells-Dawson..... | 32 |
| 3.2.3 Estructura de Preyssler-Pope-Jeannin..... | 33 |
| 3.3 Heteropoliácidos..... | 34 |
| 3.3.1 Estructura de los Heteropoliácidos..... | 34 |
| 3.3.2 Preparación de los heteropoliácidos..... | 35 |
| 3.3.3 Propiedades de los heteropoliácidos..... | 36 |
| 3.3.4 Propiedades redox de los heteropoliácidos..... | 37 |
| 3.3.5 Actividad catalítica..... | 37 |
| 3.3.5.1 Catálisis homogénea..... | 38 |

| | |
|--|----|
| 3.3.5.2 Catálisis heterogénea..... | 39 |
| 3.3.6 Heteropoliácidos soportados..... | 40 |
| 3.4 Materiales híbridos a base de sílice..... | 41 |
| 3.4.1 Preparación de sílice..... | 42 |
| 3.4.1.1 Sílices obtenidas por pirolisis..... | 42 |
| 3.4.1.2 Sílice obtenida vía sol-gel..... | 43 |
| 3.4.2 Síntesis y clasificación de los materiales híbridos..... | 44 |

PARTE EXPERIMENTAL

| | |
|--|----|
| 3.5 Sustancias empleadas..... | 46 |
| 3.6 Equipamiento utilizado para la caracterización de los catalizadores..... | 46 |
| 3.6.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM-EDAX)..... | 47 |
| 3.6.2 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)..... | 47 |
| 3.6.3 Resonancia magnética nuclear de ³¹ P (³¹ P-RMN)..... | 47 |
| 3.6.4 Difracción de rayos X (DRX)..... | 47 |
| 3.6.5 Análisis termogravimétrico (TGA)..... | 48 |
| 3.6.6 Propiedades texturales..... | 48 |
| 3.6.7 Titulación potenciométrica..... | 48 |
| 3.7 Preparación de catalizadores..... | 48 |
| 3.7.1 Preparación de heteropoliácido de estructura Wells-Dawson..... | 48 |
| 3.7.1.1 Preparación de la sal (K ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ .10H ₂ O)..... | 49 |
| 3.7.1.2 Preparación del ácido de Wells-Dawson..... | 49 |
| 3.7.1.3 Preparación del ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice..... | 49 |
| 3.7.2 Preparación de heteropoliácido de estructura Preyssler..... | 50 |
| 3.7.2.1 Preparación de la sal (K _{12,5} Na _{1,5} (NaP ₅ W ₃₀ O ₁₁₀).15H ₂ O)..... | 50 |
| 3.7.2.2 Preparación del ácido de Preyssler..... | 50 |
| 3.7.3 Preparación de materiales híbridos a base de sílice..... | 50 |
| 3.7.3.1 Preparación de sílice por el método sol-gel..... | 51 |
| 3.7.3.2 Funcionalización de sílice con 3-aminopropiltrimetoxisilano..... | 51 |

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

| | |
|---|----|
| 3.8 Microscopía electrónica de barrido..... | 53 |
| 3.9 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)..... | 54 |
| 3.10 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier..... | 55 |
| 3.11 Resonancia magnética nuclear en sólidos..... | 56 |
| 3.12 Difracción de rayos X..... | 57 |

| | |
|---|----|
| 3.13 Análisis termogravimétrico (TGA)..... | 59 |
| 3.14 Análisis de las propiedades texturales..... | 59 |
| 3.15 Titulación potenciométrica..... | 60 |
| 3.16 Síntesis y caracterización de heteropoliácidos de estructura Wells-Dawson..... | 61 |
| 3.17 Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice..... | 63 |
| 3.18 Síntesis y caracterización de heteropoliácidos de estructura Preyssler..... | 65 |
| 3.19 Síntesis y caracterización de materiales híbridos a base de sílice..... | 67 |
| REFERENCIAS..... | 73 |

CAPÍTULO 4: BENZODIAZEPINAS

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

| | |
|---|----|
| 4.1 Introducción..... | 81 |
| 4.2 Las 1,5-Benzodiazepinas..... | 82 |
| 4.3 Propiedades de las benzodiazepinas..... | 85 |
| 4.4 Síntesis de las 1,5-benzodiazepinas..... | 86 |
| 4.5 Propiedades de los derivados fenólicos..... | 88 |

PARTE EXPERIMENTAL

| | |
|--|----|
| 4.6 Reactivos y materiales de partida..... | 91 |
| 4.7 Catalizadores..... | 92 |
| 4.8 Preparación de 2,4-difenil-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepina..... | 93 |
| 4.8.1 Optimización de las condiciones de reacción usando Wells-Dawson..... | 93 |
| 4.8.1.1 Optimización de la temperatura de reacción..... | 93 |
| 4.8.1.2 Optimización del tiempo de reacción..... | 94 |
| 4.8.1.3 Optimización de la relación molar entre los reactivos..... | 94 |
| 4.8.1.4 Optimización de la cantidad de catalizador..... | 94 |
| 4.8.1.5 Reutilización del catalizador..... | 95 |
| 4.8.2 Experiencias realizadas con WD soportado sobre sílice (0,1WDSiO ₂ ; 0,2WDSiO ₂ ; 0,4WDSiO ₂ y 0,6WDSiO ₂)..... | 95 |
| 4.8.3 Procedimiento general para la preparación de 2,4-difenil-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas..... | 96 |
| 4.8.4 Experiencias realizadas con ácido de Preyssler másico..... | 99 |

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

| | |
|--|-----|
| 4.9 Preparación de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepina usando WD másico..... | 109 |
| 4.9.1 Optimización de las condiciones de reacción..... | 109 |
| 4.9.1.1 Efecto de la temperatura..... | 111 |
| 4.9.1.2 Efecto del tiempo de reacción..... | 111 |
| 4.9.1.3 Efecto de la relación molar de sustratos..... | 112 |
| 4.9.1.4 Efecto de la cantidad de catalizador..... | 113 |
| 4.9.1.5 Reutilización del catalizador..... | 114 |
| 4.10 Preparación de benzodiazepinas sustituidas..... | 115 |
| 4.11 Experiencias realizadas con WD soportado sobre sílice..... | 117 |
| 4.12 Preparación de 2,4-diaril-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas usando AP másico..... | 119 |
| 4.12.1 Preparación de 2,4-difenil-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas sustituidas..... | 119 |
| 4.12.2 Preparación de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas..... | 121 |
| 4.12.3 Preparación de 2-(2-hidroxifenil)-4-naftil-3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepinas..... | 123 |
| 4.13 Racionalización de un probable mecanismo de reacción..... | 124 |
| REFERENCIAS..... | 127 |

CAPÍTULO 5: N-SULFONILISOQUINOLINAS Y DERIVADOS

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

| | |
|--|-----|
| 5.1 Los pesticidas..... | 133 |
| 5.1.1 Herbicidas..... | 133 |
| 5.1.2 Fungicidas..... | 135 |
| 5.1.3 Insecticidas..... | 136 |
| 5.2 Isoquinolinas..... | 137 |
| 5.2.1 Síntesis de las isoquinolinas..... | 137 |

PARTE EXPERIMENTAL

| | |
|--|-----|
| 5.3 Reactivos y materiales de partida..... | 142 |
| 5.4 Heteropoliácidos utilizados..... | 144 |
| 5.5 Preparación de N-sulfonilisoquinolinas: N-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina usando WD como catalizador..... | 144 |
| 5.5.1 Optimización de las condiciones de reacción..... | 144 |
| 5.5.1.1 Optimización del tiempo de reacción..... | 144 |

| | |
|--|-----|
| 5.5.1.2 Ensayo en blanco..... | 145 |
| 5.5.1.3 Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea..... | 145 |
| 5.5.1.4 Optimización de la temperatura de reacción..... | 145 |
| 5.5.1.5 Reutilización del catalizador..... | 146 |
| 5.6 Experiencias realizadas empleando ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice..... | 146 |
| 5.6.1 Catalizadores soportados con diferente cantidad de fase activa..... | 146 |
| 5.6.2 Optimización del tiempo de reacción (catalizador: 0,4WDSiO ₂)..... | 147 |
| 5.6.3 Optimización de la temperatura de reacción (catalizador: 0,4WDSiO ₂)..... | 147 |
| 5.6.4 Optimización de la cantidad de catalizador (catalizador: 0.4WDSiO ₂)..... | 147 |
| 5.6.5 Reutilización del catalizador (catalizador: 0,4WDSiO ₂)..... | 148 |
| 5.6.6 Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea (catalizador: 0,4WDSiO ₂)..... | 148 |
| 5.7 Procedimientos generales para la preparación de N-Sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas..... | 149 |
| 5.8 Procedimientos generales para la preparación de 2,3,4,5 tetrahydro-1H-benzazepinas..... | 152 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS | |
| 5.9 Preparación de N-(3,4-diclorobencilsulfonil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina usando WD como catalizador..... | 157 |
| 5.9.1 Optimización de las condiciones de reacción..... | 157 |
| 5.9.2 Ensayo en blanco..... | 157 |
| 5.9.3 Verificación de la ausencia de catálisis homogénea..... | 157 |
| 5.9.4 Efecto del tiempo de reacción..... | 158 |
| 5.9.5 Efecto de la temperatura..... | 159 |
| 5.9.6 Reutilización del catalizador..... | 160 |
| 5.10 Experiencias realizadas con Ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice | 160 |
| 5.10.1 Efecto del tiempo de reacción..... | 162 |
| 5.10.2 Efecto de la temperatura..... | 162 |
| 5.10.3 Efecto de la cantidad de catalizador..... | 164 |
| 5.10.4 Reutilización del catalizador..... | 165 |
| 5.11 Preparación de diferentes N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas..... | 166 |
| 5.12 Racionalización de un probable mecanismo de reacción de la síntesis de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y derivados..... | 170 |

| | |
|------------------|-----|
| REFERENCIAS..... | 172 |
|------------------|-----|

CAPÍTULO 6: CHALCONAS

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

| | |
|---|-----|
| 6.1 Introducción..... | 178 |
| 6.2 Propiedades y aplicaciones..... | 179 |
| 6.3 Síntesis de chalconas..... | 181 |
| 6.4 Síntesis de chalconas por la reacción de Claisen-Schmidt..... | 181 |

PARTE EXPERIMENTAL

| | |
|--|-----|
| 6.5 Reactivos y materiales de partida..... | 186 |
| 6.6 Catalizadores utilizados..... | 186 |
| 6.7 Preparación de chalconas. Optimización de condiciones de reacción..... | 187 |
| 6.7.1 Optimización de la temperatura y el tiempo de reacción..... | 188 |
| 6.7.2 Optimización de la cantidad de catalizador empleado..... | 190 |
| 6.7.3 Reutilización del catalizador..... | 190 |
| 6.8 Procedimiento general para la preparación de chalconas..... | 191 |

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

| | |
|--|-----|
| 6.9 Preparación de chalconas. Optimización de las condiciones de reacción..... | 197 |
| 6.9.1 Actividad catalítica en presencia de sílices aminofuncionalizadas..... | 199 |
| 6.9.2 Efecto de la temperatura y tiempo de reacción..... | 200 |
| 6.9.3 Efecto de la cantidad de catalizador..... | 201 |
| 6.9.4 Reutilización del catalizador..... | 202 |
| 6.10 Racionalización de un posible mecanismo de reacción..... | 203 |
| 6.11 Preparación de chalconas sustituidas..... | 204 |
| REFERENCIAS..... | 207 |

CAPÍTULO 7 APÉNDICE

| | |
|------------------------------|-----|
| RESUMEN Y CONCLUSIONES | 212 |
|------------------------------|-----|

APÉNDICE

| | |
|--|-----|
| Lista de abreviaturas y acrónimos..... | 223 |
|--|-----|

Capítulo 1

Marco referencial y objetivos

La promoción del desarrollo, a nivel tanto industrial como de pymes es una de las alternativas para el crecimiento de un país. Sin embargo, este desarrollo derivado generalmente del progreso científico tiene como contrapartida un costo medioambiental muy elevado. Las consecuencias nocivas producidas sobre el planeta son innegables, y muchas veces, irreversibles. Dentro de los factores que contribuyen contra el medioambiente se encuentran el uso indiscriminado de fuentes naturales no renovables y la generación de productos químicos que se vierten al entorno, ya sean gases o residuos líquidos y sólidos, que se depositan en suelos y finalizan en diferentes efluentes acuosos. Una manera de reducir los efectos causados por el hombre sobre el medioambiente es implementar el uso de tecnologías sustentables, que reducen la producción de sustancias perjudiciales para el entorno natural, utilizando de manera eficiente la materia prima y evitando el uso de reactivos y solventes peligrosos.

La concientización por parte de la sociedad de la importancia del cuidado del planeta ha dado lugar al desarrollo de la denominada Química Verde “Green Chemistry”. El desafío “Sustentable”, asumido por la Química Verde, es el diseño de procesos benignos con el medio ambiente. Un desarrollo sustentable deberá conseguirse con nuevas tecnologías que provean a la sociedad con los productos que necesite, pero con responsabilidad hacia el medio ambiente. Los principios de la Química Verde garantizan alcanzar, al mismo tiempo, los objetivos económicos de la industria, los de protección ambiental y los de beneficio social.

Los procesos catalíticos constituyen una de las posibles alternativas para el desarrollo de una nueva industria química con características más amigables con el medio ambiente. Los procesos catalíticos, al minimizar los efluentes y productos secundarios nocivos para el medio ambiente, conducen a generar tecnologías limpias. Estos hechos acentúan los esfuerzos hacia el diseño de nuevos catalizadores, lo que conduce, entre otros logros, a la posibilidad de utilizar catalizadores eco-compatibles conjuntamente con condiciones de reacción de menor impacto ambiental, como por ejemplo trabajar sin usar solventes, o a temperaturas cercanas a la del ambiente.

Estos nuevos catalizadores pueden ser utilizados en infinidad de procesos, especialmente en procesos heterogéneos, por ejemplo en reacciones por transferencia entre fases en medios líquidos bifásicos, o en sistemas líquido-sólido o gas-sólido, o incluso en procesos donde no se requiera de solvente.

Otro aspecto relevante del desarrollo sustentable lo constituye la factibilidad de tecnologías para el control de plagas en la agricultura. En este sentido suelen destacarse dos herramientas: el control biológico y el control químico por medio de pesticidas, de los cuales los más selectivos resultan ser los llamados pesticidas de cuarta generación los cuales producen una modificación en el comportamiento de los insectos, sin dañar animales superiores y el medio ambiente. Una clasificación simple de ellos nos dice que pueden ser: atractantes, repelentes y antialimentarios. Una alternativa para la elección o postulación de especies químicas que pudieran resultar de utilidad para tal fin, radica en los compuestos denominados fitoalexinas; sustancias biosintetizadas por los vegetales en respuesta a agresiones externas, por ejemplo debidas a microorganismos, o por cambios físicos en el medio. Si bien estos compuestos poseen actividad y selectividad elevadas son generadas en cantidades ínfimas, lo que haría necesaria su síntesis a nivel industrial. Un ejemplo claro de esto lo representan los fenilpropanoides, por ejemplo moléculas correspondientes a la familia de chalconas. La idea central de éste trabajo es la obtención mediante reacciones sintéticas de bajo impacto ambiental, de compuestos con actividad insecticida comprobada o potencial. Para ello se han realizado reacciones clásicas en condiciones de mayor sustentabilidad que las que introducían técnicas conocidas e informadas hasta el momento. Entre dichas condiciones se destacan el uso de catalizadores, entre ellos, heteropolícompuestos y materiales híbridos a base de sílice que sean insolubles en los medios de reacción, de fácil reutilización sin pérdida de su actividad, tanto como la realización de preparaciones en ausencia de solventes.

El objetivo general del presente trabajo es realizar las síntesis sustentables de compuestos con actividad insecticida comprobada o potencial correspondiente a las familias de benzodiazepinas, N-sulfonilisoquinolinas y derivados, y chalconas. Para ello fueron empleados catalizadores heteropolíácidos de estructura de Wells-Dawson y Preyssler y materiales híbridos a base de sílice.

Además se han planteado como objetivos específicos:

- 1- La búsqueda de reacciones orgánicas catalíticas de utilidad preparativa.
- 2-La aplicación de nuevos catalizadores sólidos, con alta selectividad, conversión, rendimiento, etc, con respecto al uso de otros catalizadores sólidos conocidos.
- 3-Estudiar la estructura molecular de compuestos que sean sustratos o intermediarios en dichas reacciones, así como los productos buscados.

4-Optimizar experimentalmente las diferentes transformaciones planteadas en el presente trabajo de modo que constituyan herramientas de síntesis más eficientes, simples y económicas en la preparación de compuestos útiles para la industria de agroquímicos.

El trabajo se inició con una profunda revisión bibliográfica sobre las posibles moléculas objetivo a sintetizar. Posteriormente se procedió a la obtención y caracterización de los catalizadores. Finalmente, utilizando los catalizadores obtenidos, se realizó la síntesis de las benzodiazepinas, *N*-sulfonilisoquinolinas y chalconas, en medios de reacción amigables con el medio ambiente; como por ejemplo en medio heterogéneo, haciendo posible la recuperación y la reutilización de los catalizadores, o realizando las reacciones en ausencia de solvente.

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

Capítulo 2: Química Verde

Capítulo 3: Catálisis y catalizadores

Capítulo 4: Benzodiazepinas

Capítulo 5: *N*-sulfonilisoquinolinas y derivados

Capítulo 6: Chalconas

Cada uno de los capítulos 3, 4, 5 y 6 está subdividido en cuatro secciones: Antecedentes bibliográficos, Parte experimental, Discusión de resultados, y Referencias bibliográficas. En el Capítulo 7 se incluyen el Resumen de la Tesis y las Conclusiones.

*Capítulo 2: Química
Verde*

2.1 Introducción

Transcurridos los primeros años del siglo XXI, entre los temas más importantes para solucionar podemos destacar: El cambio climático, el agujero de ozono, la crisis energética, el agotamiento del petróleo, el aumento de los precios de los alimentos, el incremento en los niveles de gases de efecto invernadero, como el CO₂, CH₄, SO₂ y NO_x, que hacen reformular a los combustibles, y la contaminación del agua, del suelo, de los alimentos por el uso indiscriminado de pesticidas y abonos sintéticos, entre otros [1].

Dar solución a cada uno de estos problemas, es el desafío para este nuevo siglo, grandes cambios tendrán que ocurrir, cambios de rumbo que no son fáciles de ejecutar, ya que entran en juego intereses económicos y sociales. Uno de los problemas a solucionar está relacionado con la industria química, considerada por la sociedad como una de las grandes culpables de los desastres ambientales, y responsable de la contaminación del planeta [2], a pesar de que ha contribuido en gran medida al alto nivel de bienestar y comodidad que disfruta la sociedad actual; ya que prácticamente, todos los objetos que nos rodean y que manejamos a diario están contruidos por completo, o al menos en algunas de sus partes, con sustancias y materiales elaborados por la industria química [3].

Casi todas las manufacturas involucran procesos químicos, por eso la Química tiene como objetivo hoy, para solucionar la contaminación del planeta, crear procesos de fabricación con menores riesgos ambientales y económicos, repensando cómo elaborar los productos sin tener que usar materiales tóxicos ni generar desechos contaminantes; utilizando nuevas tecnologías menos costosas, más funcionales, que consuman poca energía y contaminen menos, lo cual podrá volver rentables a las empresas y beneficiar a los países que las utilicen [3].

Una revolución Química “Verde” recorre el planeta y promete ser rentable al tiempo de disminuir riesgos de desastres ambientales. Esta Química más limpia no trata de maquillar de Verde a viejas tecnologías, sino que es parte fundamental de nuevas aplicaciones que funcionen más eficientemente, y que traerían mejores beneficios para la sociedad. La Química Verde, desarrolló solventes no tóxicos, redujo de manera drástica los contaminantes derivados de la manufactura de fármacos como por ejemplo el ibuprofeno y aprovechó derivados de biomasa para fabricar plásticos [4].

A finales de los años 90 del siglo pasado Paul Anastas y John Warner en su libro “Green Chemistry (Theory and Practice)”, propusieron los fundamentos hacia una Química Sustentable, definiéndola y enunciando doce principios que sirvan como una herramienta para llevar a cabo dicha Química. La Química Verde se define como la invención, el diseño y la aplicación de productos y procesos químicos, con el objetivo de reducir o eliminar el uso o la producción de sustancias peligrosas, teniendo en cuenta los aspectos tecnológicos, económicos y sociales [2].

La Química Verde representa los pilares que podrán mantener nuestro futuro sostenible. Se trata de una filosofía que consiste en el esfuerzo colectivo para reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo la contaminación desde su inicio, mediante el uso de procesos “limpios”, evitando al máximo el residuo o uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la elaboración de productos químicos “limpios”, que no atenten contra la salud o el ambiente.

Los doce principios de la Química Sustentable (Química Verde) implican [5]:

- 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-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 funcionen y no sean tóxicos.
- 5-Reducir el uso de sustancias auxiliares: evitar, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos de separación) 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. 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-Catalizadores: favorecer el empleo de catalizadores selectivos.

10-Diseño de degradación de productos: que al término de su función, los productos se degraden y no contaminen.

11-Metodologías 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: seleccionar sustancias que disminuyan el riesgo de accidentes, explosiones y fuego.

2.2 Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental.

La Química Orgánica es una ciencia que aporta una incuestionable contribución a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene, o la preparación de nuevos materiales. Cada año se sintetizan miles de compuestos nuevos, por el camino de la síntesis orgánica.

Debido a la preocupación por las cuestiones medioambientales en los últimos años surgió un nuevo enfoque dentro de la Química Orgánica, en particular que tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o docencia. Es lo que hemos denominado justamente Química Verde. Esto supone ir más allá de lo que sería el mero hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse, sino algo mucho más importante, es decir evitar la formación de los desechos contaminantes. Esto implica el rediseño de los procesos químicos mediante la aplicación de los doce principios de la Química Verde.

En los procesos sintéticos, uno de los pilares fundamentales es la catálisis [6]. Los requerimientos de energía, la cantidad de residuos, y el número de pasos en los procesos de aislamiento y purificación, todos son minimizados al incrementar la selectividad de las reacciones.

Se han propuesto varias maneras de cuantificar qué tan sostenible es un proceso, uno de ello es calculando la economía atómica, una propuesta sugerida por Barry M. Trost de la Universidad de Stanford [7].

La eficiencia atómica implica que en un proceso sintético, la mayor parte de la masa de los reactivos quede incorporada en la masa de los productos. La economía atómica se define por la siguiente relación:

$$\text{Economía atómica (\%)} = \frac{\text{número de átomos del producto obtenido} \times 100}{\text{número de átomos de todos los productos}}$$

Como ejemplo de esto podemos citar la síntesis industrial del ibuprofeno, con una economía atómica anterior a 1990 de solo 40 %, y en la actualidad del 77% sumado a un ahorro energético de 30 % [4,8].

Otros parámetros utilizados para medir qué tan sustentable es el proceso, son el rendimiento porcentual, la selectividad y el Factor E, definidos de la siguiente forma:

$$\text{Rendimiento \%} = \frac{\text{cantidad real obtenida del producto} \times 100}{\text{cantidad teóricamente obtenible del producto}}$$

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

$$\text{Factor E} = \frac{\text{masa de residuo producido}}{\text{masa de producto deseado obtenido}}$$

El Factor E, fue definido por Roger Sheldon [9], y se refiere al cociente entre la masa de residuo (todo lo producido en el proceso, excepto el producto deseado) y la masa de producto buscado para un proceso químico. Este concepto tiene gran importancia a nivel industrial, debido a que permite evaluar los diferentes procesos que se llevan a cabo en la industria para la obtención de sus productos. De esta forma se determinó que algunos procesos son poco eficientes, es decir, que generan limitada cantidad de producto útil y una gran cantidad de desechos, como en el caso de la industria farmacéutica y de la Química Fina, en las cuales algunos procesos llegan a valores E de alrededor de 100. Algunos ejemplos con su Factor E, se pueden ver en la Tabla 1 [10].

Tabla 1. Factor E según el tipo de industria

| INDUSTRIA | PRODUCTOS (Ton/año) | FACTOR E Kg residuo/Kg producto |
|--------------------|------------------------|------------------------------------|
| Petroquímica | 10^6 - 10^8 | < 0,1 |
| Productos a granel | 10^4 - 10^6 | < 1-5 |
| Química fina | 10^2 - 10^4 | 5-50 |
| Farmacéutica | 10 - 10^3 | 25-100 |

A continuación desarrollaremos algunos tópicos que serán estudiados en particular durante el desarrollo del presente trabajo: Las reacciones en ausencia de solvente, los procesos catalíticos de bajo impacto ambiental empleando heteropolcompuestos, y la generación de productos químicos más seguros tendientes a la preparación de plaguicidas de baja toxicidad.

2.3 Reacciones en ausencia de solventes o que emplean solventes amigables para el medio ambiente.

En un proceso químico los solventes son utilizados con diferentes objetivos: Para disolver sustancias, para lograr dispersiones homogéneas, para permitir un eficaz transporte de masa y energía, para modificar la reactividad, y en algunos casos para la deposición de sólidos (separaciones).

En la lista de los productos químicos perjudiciales, los solventes ocupan los primeros puestos, ya que por un lado, son utilizados a menudo en grandes cantidades, y además porque son en general líquidos volátiles, tóxicos e inflamables, ejemplos de esto son el benceno, nitrobenceno, clorobenceno, xileno, acetona, diclorometano, por mencionar solo algunos. Muchos de ellos son también responsables de la destrucción del ozono estratosférico, de la formación del smog en las ciudades al reaccionar con otros contaminantes atmosféricos como son los óxidos de nitrógeno y generalmente son también causantes de afecciones como irritación ocular, rinitis, laringitis, molestias de garganta, cefaleas, reacciones alérgicas cutáneas, náuseas, fatiga y mareos. Todos estos

efectos sobre la salud, dependen del compuesto, de su concentración en el aire y del tiempo de exposición al mismo [11].

La investigación en Química Verde sobre nuevos solventes es un tópico de gran interés, ya que muchos de los solventes utilizados comúnmente en los laboratorios y en la industria química son considerados peligrosos por las razones ya mencionadas tanto para el ambiente como por su efecto sobre la salud humana.

Un solvente amigable no debería ser tóxico, y ser relativamente inofensivo (no ser inflamable ni corrosivo). Además, no debería ser volátil, y ser fácilmente separable de los productos y reutilizable. Para ver qué tan sustentable es un solvente, es necesario analizar ciertos parámetros asociados al mismo de los que depende el requerimiento energético para su empleo (su capacidad calorífica, calor de vaporización, punto de ebullición, viscosidad); y además su factibilidad de reciclado, la solubilidad del soluto; la toxicidad de los posibles subproductos, la eficacia atómica del proceso y la separación de los productos [11].

El agua es la opción obvia para investigaciones en Química Verde, junto al desarrollo de nuevos solventes ambientalmente benignos como los líquidos iónicos, los fluidos supercríticos o los solventes fluorados [12]. Sin embargo, el agua rara vez es el solvente de elección para llevar a cabo una síntesis química, simplemente porque muchas sustancias no son solubles en agua. El uso de agentes tensioactivos, sistemas bifásicos y catalizadores de transferencia de fase, podría solucionar el problema de solubilidad. Pero una de sus desventajas es el alto costo energético para su calentamiento y enfriamiento, dada su elevada capacidad calorífica.

Otra opción es sustituir los solventes derivados del petróleo, por otros procedentes de la biomasa, que pueden obtenerse por procesos enzimáticos. Muchos de estos solventes presentan baja o nula toxicidad, baja volatilidad, no son corrosivos ni carcinogénicos, y son biodegradables. Las biorefinerías son capaces de producir este tipo de solventes en grandes cantidades, como por ejemplo el etanol, los glicoles, los éteres de glicol, el ácido láctico y los lactatos, los terpenos y, los ésteres de ácidos grasos [13,14].

Los fluidos supercríticos son compuestos que, por sobre su presión y temperatura crítica no son líquidos ni gaseosos, sino que comparten propiedades de ambos estados, fluyen como gases y son capaces de disolver solutos, como si fueran líquidos. Como ventajas de los fluidos supercríticos podemos mencionar su mejor transporte de masa, ser totalmente miscibles con gases, tener nulas tensión superficial y viscosidad, ser inertes y no tóxicos, ser medioambientalmente benignos y relativamente baratos, como mejor ejemplo podemos citar el CO₂.

Como otros ejemplos de solventes sustentables podemos mencionar los líquidos iónicos, que son sales o mezclas de sales con punto de fusión inferiores a la temperatura ambiente, que poseen estabilidad térmica (300°C), son líquidos en un amplio rango de temperatura y presentan volatilidad nula [12,15].

Al intentar llevar a cabo una síntesis, uno de los principales objetivos es cumplir, como fue expresado, con la mayor cantidad de principios de la Química Verde; es por ello que se evita en lo posible el uso de sustancias auxiliares que no sean imprescindibles. Por ejemplo, existe una gran cantidad de reacciones que pueden ser llevadas a cabo en ausencia de solventes. Estas reacciones conocidas también como “solvent-free reactions”, tienen ciertas ventajas: En muchos casos, mayores rendimientos, rapidez y selectividad [16,17]; conllevan un ahorro de pasos, como por ejemplo de cromatografías, extracciones, recristalizaciones o destilaciones, así como un ahorro energético. Estas reacciones libres de solventes pueden ser activadas, bien sea mediante radiación de microondas o alcanzando los puntos de fusión de los reactivos y productos.

Las reacciones libres de solventes han sido muy estudiadas en los últimos años por su bajo impacto ambiental, como puede verse en el número de publicaciones relacionadas con ellas, en función del tiempo (Figura. 1).

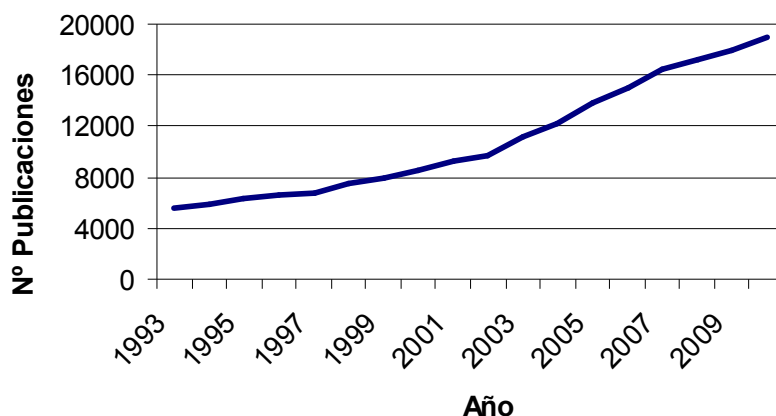


Figura 1. Evolución del número de publicaciones sobre reacciones sin disolvente en los últimos años. [Datos obtenidos de Science Direct (Abril 2011), usando como palabras claves de búsqueda “solvent-free reaction”.]

2.4 Catalizadores y reacciones catalíticas.

La producción de los compuestos químicos industriales más importantes involucra el uso de catálisis. La utilización de catalizadores en la industria, involucra actualmente a un 90% de los procesos químicos [18]. El desarrollo de la química industrial se debe en gran medida a la catálisis, ya que por medio de su empleo, se consiguen la disminución de costos, y la simplificación de instalaciones por el requerimiento de condiciones menos severas de presión y temperatura, y de reactores y aparatos más pequeños, además de la obtención de productos de mayor calidad.

Un catalizador es una sustancia química, simple o compuesta, que modifica la velocidad de una reacción química o su selectividad, interviniendo en ella pero sin llegar a formar parte de los productos resultantes de la misma. Proporciona un mecanismo alternativo que involucra un estado de transición diferente y una menor energía de activación.

Los catalizadores pueden clasificarse en homogéneos o heterogéneos, esto dependerá de si el catalizador está en la misma fase que el sustrato o no. Los biocatalizadores son vistos a menudo como un grupo separado.

Catalizadores homogéneos: normalmente están disueltos en un disolvente junto con los sustratos. Este tipo de catálisis tiene como principal dificultad la separación del catalizador. En la actualidad y debido al aumento de las restricciones medioambientales se hace más difícil el uso de los métodos estequiométricos clásicos con catalizadores homogéneos (ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etóxido de sodio, etc.) que generalmente no pueden reciclarse y generan gran cantidad de residuos. Por otra parte, los catalizadores de metales de transición, como los de Wilkinson y otros relacionados, si bien cumplen con gran número de ciclos catalíticos, igualmente presentan dificultad para su separación y reciclado luego del batch de reacción.

Catalizadores heterogéneos: la catálisis heterogénea es de gran importancia para la economía mundial, permite convertir las materias primas en productos químicos valiosos y en combustibles de manera económica, eficiente y hasta cierto punto más benigna para el medio ambiente. Los catalizadores heterogéneos tienen numerosas aplicaciones industriales, por ejemplo son ampliamente usados en la industria petroquímica debido a su alta eficiencia y gran selectividad [19]. Los catalizadores heterogéneos son aquellos que actúan en una fase diferente a la que contiene los reactivos. La mayoría de estos catalizadores son sólidos que actúan sobre sustratos en una mezcla de reacción líquida o gaseosa. Ofrecen muchas ventajas por encima de los catalizadores homogéneos, reaccionando en condiciones más suaves, y frecuentemente con mayor selectividad, fácil separación de los productos y posibilidad de reutilización del catalizador, haciendo el proceso menos costoso y reduciendo los desechos [20-23].

En este trabajo se han utilizado catalizadores heterogéneos sólidos, y como veremos más adelante en el capítulo III, los mismos son los más apreciados en Química Verde. El uso de catalizadores heterogéneos reduce la generación de contaminantes y el uso de sustancias auxiliares y energía, aumentando los beneficios económicos y ecológicos; por lo que su utilización es preferible frente a los homogéneos.

La investigación en catálisis es uno de los principales campos en ciencia aplicada e involucra muchas áreas de la Química, especialmente la Química Organometálica y la Ciencia de los materiales.

Estos catalizadores tienen un rol determinante en la sociedad moderna, ya que sería muy difícil desarrollar nuevos procesos de producción y satisfacer la enorme

demanda de consumo sin su uso; ya que ofrecen innumerables ventajas con respecto a los procesos en los que no participan. Asimismo la catálisis presenta un futuro con grandes desafíos: Desarrollar catalizadores para generar procesos sin desechos, mejorar la producción de fármacos, desarrollar nuevas fuentes de energía y de combustibles, y hacer los procesos productivos más seguros, generando beneficios para toda la sociedad [24].

2.5 Diseño de productos químicos más seguros.

La industria química genera numerosos productos útiles, como los medicamentos, plásticos, combustibles, productos agroquímicos como fertilizantes y plaguicidas y polímeros sintéticos o de aplicación textil como el nylon, rayón o poliéster, etc.

Los avances operados, han originado una serie de nuevos riesgos derivados de la fabricación, transporte, manipulación y eliminación de los productos químicos tecnológicos; y en consecuencia problemas de contaminaciones y toxicidad de los nuevos productos, perjudicando el ambiente y la salud humana.

Se estima que se comercializan alrededor de 100.000 sustancias químicas y cerca de un millón de preparados químicos sólo en el mercado europeo y se añaden cada año otras mil sustancias. En este marco se identifican alrededor de 1500 compuestos catalogados como muy peligrosos: 850 cancerígenos, mutágenos y/o tóxicos para la reproducción, 150 tóxicos persistentes, bioacumulativos y otras 500 sustancias que se prevé serán clasificadas en las categorías anteriores cuando se completen los análisis correspondientes. A esta lista habría que añadir sustancias disruptoras del sistema endocrino, neurotóxicos y tóxicos por exposición crónica [25].

Los productos agroquímicos desarrollados por el hombre han producido enormes beneficios para la sociedad; existen en el mercado compuestos fitosanitarios que aumentan la producción de cultivos, fundamentalmente para la alimentación del hombre y el ganado, y que protegen los cultivos de plagas de muy diversa índole; sin embargo muchos de estos productos suponen una amenaza para la vida silvestre y para el hombre. Los seres vivos se encuentran expuestos a un número elevado de compuestos de uso agroquímico, muchos de las cuales resultan cada vez más sospechosos de estar

relacionados con el desarrollo de enfermedades, entre ellas diferentes tipos de cáncer, alergias y problemas reproductivos [26].

Muchos de los compuestos y materiales que intervienen en nuestra vida han sido producidos a través de procesos químicos industriales, aunque durante décadas tales procesos se diseñaron sin tener en cuenta su repercusión en el entorno. Debemos asumir el desafío de que estos productos, que hacen nuestra vida más cómoda, puedan ser obtenidos a través de procesos no contaminantes, y que los productos sean cada vez más seguros.

El diseño de estos productos medioambientalmente benignos deben ser guiados por los doce principios de la química sostenible enunciados por Anastas y Warner, esto se logrará con el esfuerzo de los químicos para desarrollar procesos y productos que prevengan la contaminación y que sean seguros para el medio ambiente, incluidos los seres humanos.

2.6 Plaguicidas.

Las plagas han marcado la historia del mundo agrícola, la erradicación de insectos y plagas ha llevado al ser humano a utilizar distintos tipos de estrategias. La Biblia contiene muchas referencias de devastaciones de insectos, enfermedades de las plantas y algunos principios agrícolas básicos tales como dejar “descansar” la tierra. Homero mencionaba al azufre para prevenir plagas. Los griegos trataban las uvas con cenizas debido a su alcalinidad, antes de transformarlas en pasas y los indígenas de América del Norte usaban peces muertos para fertilizar la tierra

Es difícil precisar con exactitud la época en que los productos químicos comenzaron a ser aplicados en la agricultura. Se sabe, sin embargo, que es muy probable que el tratamiento de las cosechas por adición de sustancias ajenas se remonte muchos siglos atrás en la historia [27].

Como resultado del antiguo anhelo del ser humano por librarse de las plagas que condicionaron la disponibilidad de alimentos, ha surgido una gran variedad de sustancias, utilizadas para combatir las plagas y enfermedades de las plantas; dichas sustancias son conocidas como *plaguicidas* o *pesticidas*.

Definiremos ahora el concepto de plaga, que se refiere a todos los animales, vegetales y microorganismos que tienen un efecto negativo sobre la producción agrícola. Bajo esta definición se incluyen los insectos, roedores y otros animales, plantas no productivas que compiten con las productivas, malezas, hongos, microorganismos tales como las bacterias.

Bajo el nombre de *plaguicida* agrupamos cualquier sustancia o mezcla de sustancias dirigida a destruir, prevenir, repeler, o mitigar plagas. El término plaguicida es amplio, se puede utilizar para designar compuestos que sean herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas, etc. Puede tratarse de un compuesto químico, un agente biológico, un antimicrobiano, o desinfectante utilizados en el control de plagas tales como insectos, hongos, virus, bacterias u otros patógenos vegetales.

Por su propia naturaleza, la mayoría de los pesticidas crean algún riesgo de daño más amplio, tanto a los seres humanos, animales o al medio ambiente, ya que están diseñados para afectar negativamente o matar organismos vivos.

Sin embargo los plaguicidas tienen un papel fundamental en nuestras vidas, no solo para la protección de cultivos en la agricultura, sino también para evitar la propagación de plagas, en general insectos, vectores de enfermedades tales como la malaria, el tifus, etc [28].

El uso no controlado de pesticidas altamente tóxicos durante varias décadas ha provocado efectos negativos al medio ambiente, así como el envenenamiento de otras especies inclusive benéficas, por ello es necesario el desarrollo de pesticidas selectivos, de acción restringida, relativamente rápida descomposición química y biológica y difícil desplazamiento del sitio donde se los aplica.

Los primeros plaguicidas químicos se introdujeron a mediados del siglo XX [28]. Anteriormente el control de plagas se basaba en el uso de agentes inorgánicos, tales como azufre, arsénico, cianuro de hidrógeno, algunos de los cuales se siguen utilizando a pesar de su alta toxicidad, no solo para los insectos objetivo, sino también para especies no objetivo, incluyendo los vertebrados. Pero sin ellos no se podría haber dado el gran aumento de producción de alimentos, llamada la “revolución verde”, que ha permitido alimentar, cada vez mejor, a una población mundial que ha ido creciendo continuamente. Otra importante utilidad de los plaguicidas como ya se ha comentado, ha sido la lucha contra epidemias que afectan a una significativa proporción de la población mundial,

como el tifus, la fiebre tifoidea o la malaria, transmitidas por insectos y otros parásitos, que en virtud del uso de los plaguicidas han disminuido considerablemente en su incidencia.

2.6.1 Clasificación de los plaguicidas.

Los plaguicidas pueden clasificarse de muchas y muy variadas formas. Así por ejemplo, existen clasificaciones de tipo cronológico, clasificaciones de acuerdo a las plagas que controla, por su composición química o por su modo de acción, por considerar solo algunas de ellas [29].

Clasificación por su origen: Aún se usan insecticidas *naturales*, especialmente botánicos: por ejemplo rotenona, nicotina o piretro. Entre los insecticidas de *síntesis* podemos mencionar clorados, organofosforados, etc.

Clasificación por especies objetivo: La mayoría de los pesticidas pueden ser clasificados de acuerdo con las plagas a que están dirigidos, por ejemplo: alguicidas, avicidas, bactericidas, fungicidas, herbicidas, insecticidas.

Clasificación por su estructura química: Los plaguicidas con estructuras similares suelen tener bioactividad y modo de acción similares.

Los plaguicidas inorgánicos no poseen carbono y derivan de minerales extraídos de la corteza terrestre, como ejemplos podemos citar: sales de cobre, sales de hierro, compuestos de arsénico y azufre.

Los plaguicidas orgánicos algunos son productos naturales que se extraen de material vegetal como ejemplo el captan, la piretrina, etc, otros son sintetizados a partir de otros precursores.

Clasificación según su familia química: Los más importantes son: organoclorados, organofosforados, carbamatos, triazinas, piretroides, aletrinas, fenilpirazoles, pirroles, etc.

Clasificación por su modo de acción: De acuerdo a su manera de actuar o la forma en que controlan la plaga objetivo. Esto también se refiere al sitio principal de acción, como ejemplo podemos citar un herbicida que pueda imitar los reguladores de crecimiento de las plantas y otro puede afectar la capacidad de la planta para convertir la luz en

alimentos. Un fungicida puede afectar la división celular y otro puede retardar la creación de un compuesto importante en los hongos.

En la Segunda Guerra Mundial tuvo origen la era moderna del control químico, con la introducción de un nuevo concepto, los *insecticidas orgánicos sintéticos* [27, 30]. Los plaguicidas orgánicos fueron los primeros en ser desarrollados [31], ya que resultaban muy apreciables debido a su estabilidad química, a su baja solubilidad en agua y a su elevada toxicidad para los insectos. El DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano) (Figura 2) aunque se sintetizó por primera vez en el año 1874, no se utilizó como insecticida hasta la década de 1940. A partir de ese momento contribuyó mucho al aumento del rendimiento de las cosechas.

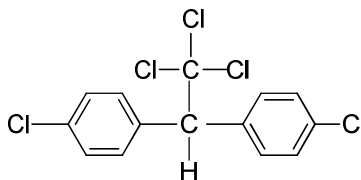


Figura 2. Estructura del DDT

Los plaguicidas no se utilizan puros, sino incorporados en una formulación, en la que, además del principio activo (el pesticida) contiene un adyuvante que incrementa la actividad del pesticida por medio de la alteración de sus propiedades y un componente de soporte para vehiculizarlo [31].

Los insecticidas, herbicidas, fungicidas y muchos otros plaguicidas se aplican intensivamente en muchos países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, lo cual provoca la contaminación del agua, aire, suelo y alimentos con compuestos que pueden afectar al ser humano y a muchas formas de vida silvestre.

El uso continuo e indiscriminado de estos compuestos puede ocasionar serios daños medioambientales. En el área agrícola la contaminación ambiental por plaguicidas se produce cuando éstos se utilizan en mayor cantidad de la que pueden absorber los cultivos generando además residuos de plaguicidas en los alimentos; por otro lado también se produce cuando los residuos de estos tóxicos son arrastrados por el agua o el viento antes de que puedan ser absorbidos.

Las intoxicaciones son de dos tipos: *Crónica*, es aquella que se presenta después de días, meses o incluso años de haber estado en contacto con plaguicidas. *Aguda*, es la producida a las pocas horas de haber estado en contacto con plaguicidas.

A nivel de investigación básica, hoy se están produciendo importantes avances sobre la búsqueda de pesticidas selectivos y de toxicidad reducida para la salud humana y los animales superiores. Se sabe que muchas sustancias presentes en las plantas tienen un rol importante en su mecanismo defensivo [32]. Las plantas, en conjunto, producen más de 100.000 sustancias de bajo peso molecular conocidas también como metabolitos secundarios. Estos, normalmente, no son esenciales para el proceso metabólico básico de la planta. Entre ellos se encuentran terpenos, lignanos, chalconas, flavonoides, alcaloides, azúcares, esteroides, ácidos grasos, etc. En los últimos años se está retornando al uso de compuestos naturales como fuente de plaguicidas más seguros para el medio ambiente y la salud humana [33]. Son ejemplos los compuestos pertenecientes a la familia de los fenilpropanoides: cinamatos, cumarinas, flavonas, chalconas (Figura 3). Están relacionadas con interacciones entre los vegetales y diversos microorganismos, insectos y otros vegetales. Esto ha dado lugar al desarrollo de agentes agroquímicos naturales [34]. También afectan a los insectos inhibiendo la alimentación de las larvas o actuando como disuasivo alimentario [35].

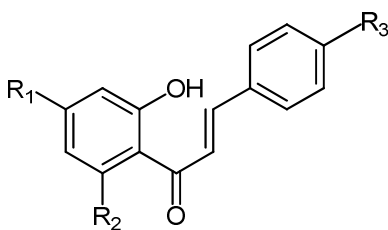


Figura 3. Estructura tipo de una chalcona natural

Referencias

1. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura. Roma, **2011**. <http://www.fao.org/docrep/014/i2330s/i2330s00.htm> (01/2013).
2. Nudelman, N.S., *Química Sustentable*, Ediciones UNL, Santa Fe, **2004**.
3. Sánchez, J.A., *Química para el acceso a ciclos formativos de grado superior*, Editorial MAD, España, **2004**.
4. Tappan B., *Recognizing the Best in Innovation: Breakthrough Catalyst*. R&D Magazine, **2005**. 20.
5. Anastas, P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Science Publications, Oxford, **1998**.
6. Trost, B.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.
7. Trost, B.M., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 695.
8. G. Rothenberg, *Catalysis, Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
9. Sheldon R.A., *Pure Appl. Chem*, **2000**, 72, 1233.
10. Sheldon, R.A., *Green Chemistry*, **2007**, 9, 1273.
11. Leitner, W., Jessop, P.G., Li, C.J., Wasserscheid, P., Stark, A., *Handbook of Green Solvents*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
12. Wasserscheid P., Welton T., *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
13. Dupont, J., Consorti, C.S., Spencer, J. *Braz. J. Chem. Soc.*, **2000**, 11, 337.
14. Wolfson, A., Litval, G., Dlugy, C., Shortland, Y., Tavor, D., *Industrial crops and products*, **2009**, 30, 78.
15. Romero, S.A., *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.*, **2008**, 102, 79.
16. Metzger, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2975.
17. Loupy, A., Petit, A., Hamelin, J., Boulet, F., Jacquault, P., Mathé, D, *Synlett*, **1998**, 1213.
18. Thomas, J.M., Thomas, W.J., *Principles and practice of heterogeneous catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, 688.
19. Kwak, B., *Catal. Surv. Asia*, **2005**, 9, 103.
20. Anastas, P., Kirchoff, M., Williamson, T., *Appl. Catal. A: General* **2001**, 221, 3.
21. Wilson, K., Clark, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1313.
22. Clark, J. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 791.

23. Corma, A., García, H. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4307.
24. Clark, J.H., Mcquarrie, D., *Handbook of Green Chemistry and Technology*. Blackwell Science Ltd, London, **2002**.
25. Blount, E., Clarimón, L., Cortés, A., Riechmann, J., Romano, D., *Industria como naturaleza. Hacia la producción limpia.*, Editorial La Catarata, Madrid, **2003**, 101.
26. Nebel, B.J., Wright, R.T., *Ciencias ambientales: Ecología y desarrollo sostenible*, Pearson, Mexico, **1999**, 237.
27. Isern, M.D. *La química de los pesticidas y su metodología analítica*. Colección de cuadernillos UCEL (Universidad del Centro Educativo Latinoamericano). Rosario, **2002**.
28. López, O., Fernández-Bolaños, J.G., Gil, M. V., *Green Chem.*, **2005**, 7, 431.
29. Balandrin, M.F., Klocke, J.A., Wurtele, E.S., Bollinger, W.H., *Science*, **1985**, 228, 1154.
30. Baird, C., *Química ambiental*. Reverté, Barcelona, **2001**.
31. Doménech X., Peral, J., *Química Ambiental de Sistemas Terrestres*, Reverté, Barcelona, **2006**.
32. Dixon R., *Nature*, **2001**, 411, 843.
33. Mansaray, M., *Chem. Ind.*, **2000**, 20, 677.
34. Morimoto, M., Tanimoto, K., Nakano, S., Ozaki, T., Nakano, A., Komai, K.J. *Agric. Food Chem.*, **2003**, 51, 389.
35. Martens, S., Mithöfer, A. *Phytochemistry*, **2005**, 66, 2399.

Capítulo 3: Catálisis y catalizadores

Antecedentes Bibliográficos

3.1 Introducción

Como es bien sabido, existe un gran número de reacciones químicas, desarrolladas ya sea en el laboratorio, en las industrias y en toda la naturaleza que ocurren muy lentamente, siendo en algunos casos todo un inconveniente, más aún en los procesos industriales, y procesos biológicos en los cuales es necesario que ocurran a una velocidad considerable. Es aquí, donde surge la importancia de esas especies químicas llamadas “catalizadores”, que son capaces de modificar la velocidad y selectividad de una reacción química, aumentando en consecuencia el rendimiento de las reacciones y generando menos productos secundarios [1].

Los catalizadores tienen dos características importantes, la primera es que participan en cantidades muy pequeñas si se los compara con la cantidad de reactivos utilizados, y segundo, modifican la velocidad de la reacción, a pesar de no intervenir directamente en ella. Sin embargo nunca permiten una reacción que sea termodinámicamente imposible sino que crea un camino alternativo, una forma de interactuar los reactivos mucho más eficiente. Así la catálisis es el proceso por el cual se aumenta o disminuye la velocidad de una reacción química.

En la producción de los compuestos químicos industriales más importantes se llevan a cabo reacciones catalíticas. La catálisis es una ciencia crucial para el desarrollo de la industria química. Cerca del 90 % de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieran el empleo de por lo menos una etapa en la que se emplea un catalizador [2,3]. Del mismo modo, la mayoría de los procesos biológicamente significativos son catalizados.

La investigación en catálisis es uno de los principales campos en ciencia aplicada, e involucra muchas áreas de la química, especialmente en química organometálica, ciencia de materiales, ciencia de superficie y química de coordinación, por mencionar solo algunas.

La importancia de la catálisis sobre el medio ambiente, adquiere mucha importancia en los últimos tiempos, así las reacciones catalíticas son las preferidas en la Química Verde, debido a la reducción de la cantidad de residuos que se generan, haciendo a la industria más amigable con el medio ambiente [4].

Los productos obtenidos mediante procesos catalíticos son muy variados, tanto en su naturaleza química como en la cantidad producida y su costo por unidad de masa. Desde los combustibles líquidos o el ácido sulfúrico, que son sustancias de estructura química simple y que se producen en cantidades enormes a un precio relativamente bajo, hasta diferentes tipos de fármacos, fragancias y productos agroquímicos, algunos de los cuales presentan estructuras químicas extremadamente complejas y que en general, se producen en cantidades relativamente reducidas, pero cuyo precio por unidad de peso es en algunos casos muy elevado [5].

En química coexisten dos tipos de catálisis, la cual se la puede clasificar como catálisis homogénea y heterogénea (capítulo 2).

En la catálisis homogénea clásica el uso de ácidos minerales como el ácido sulfúrico o clorhídrico generan problemas ambientales, debido a la gran cantidad de residuos acuosos de alta acidez que son liberados al medio. También el uso de ácidos de Lewis que suelen ser utilizados en cantidades estequiométricas, ocasionando contaminación. Uno de los inconvenientes de este tipo de catálisis, es que el catalizador no suele recuperarse o es de difícil recuperación [6,7].

El otro tipo de catálisis es la heterogénea, donde los procesos químicos involucrados en la reacción ocurren en una fase diferente a aquella en que se encuentra el catalizador, y requiere de la adsorción de algunos reactivos, o de los intermedios de reacción, sobre un sólido. Algunos catalizadores ácidos heterogéneos tienen una acidez similar a los ácidos clásicos y permiten su recuperación y reuso durante numerosos ciclos de reacción, y al ser catalizadores, insumen una cantidad mínima en comparación con las cantidades estequiométricas requeridas por los ácidos minerales [8].

La catálisis heterogénea es de vital importancia para la economía del mundo, permite convertir las materias primas en productos químicos valiosos y en combustibles de manera económica, eficiente y benigno para el medio ambiente. Los catalizadores heterogéneos tienen numerosas aplicaciones en las industrias química, y en otro tipo de industria como la alimentación, la farmacéutica, la automovilística y las industrias petroquímicas. La catálisis heterogénea ha encontrado nuevas aplicaciones en áreas emergentes como células de combustible, Química Verde y nanotecnología. La continua investigación en catálisis heterogénea tiene como objetivo contribuir a solucionar el cada

vez más complicado medio ambiente y problemas energéticos que enfrenta nuestra sociedad industrializada [9].

Dentro del amplio espectro de compuestos estudiados y aplicados para llevar a cabo catálisis heterogénea se pueden citar: zeolitas, alúmina, sílice, arcillas, resinas de intercambio iónico, ácidos de Lewis soportados, heteropolicompuestos y materiales híbridos a bases de sílice, estos sólidos son fáciles de separar del medio de reacción y pueden ser reutilizados sin grandes pérdidas en los rendimientos de las reacciones. De esta forma resultan excelentes sustitutos de los ácidos minerales usados en la industria, evitándose de esta forma la generación de grandes cantidades de desechos tóxicos [10-13].

3.2 Heteropolicompuestos

Los catalizadores ácidos son los más utilizados en la industria, desde la refinería de petróleo hasta la fabricación de productos químicos [14]. Desde hace unas décadas existe una tendencia al reemplazo de los clásicos catalizadores líquidos por sólidos ácidos, lo que implica claras ventajas, como simplicidad de proceso, re-uso del catalizador, disminución de problemas de corrosión y disposición de residuos en forma ambientalmente segura. La mayoría de los esfuerzos se enfocan hacia la preparación de sólidos térmicamente estables en los que los sitios ácidos sean del tipo y fuerza requeridos para catalizar una reacción específica.

Los heteropolicompuestos son buenos candidatos como catalizadores ácidos, por ello la química de los heteropolicompuestos ha sido extensamente estudiada desde hace mucho tiempo [15]. Los polioxometalatos (POMs), son compuestos poliatómicos, formados por un heteropolianión que está constituido por oxígeno y un metal de transición. Presentan distintos tamaños, composición y forma. Normalmente los átomos que forman estos compuestos son los metales de los grupos 5 o 6 en el mayor estado de oxidación. Una de las características de la química de los metales de transición como el W, Mo, Nb, Ta, etc, es su capacidad de formar poliácidos o polianiones, mediante la unión de estructuras de tipo MO_6 [16,17].

El primer ejemplo de heteropolianión, fue el obtenido por Berzelius en 1826 [18], al obtener un precipitado cristalino amarillo, que era el ion fosfomolibdato $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$. Las estructuras de estos compuestos fueron resueltas posteriormente, en 1933, Keggin

resolvió la estructura del anión $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ por difracción de rayos X, Evans en 1948 presentó la estructura del anión $[\text{TeMo}_6\text{O}_{24}]^{6-}$, denominada de Anderson, y en 1950 se publicó la estructura $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ [19].

Son especies estables en el aire y en el agua, de gran tamaño y alta carga iónica, pero se descomponen en solución acuosa en presencia de iones hidroxilos. Muchos polioxoaniones son poderosos agentes oxidantes que por reducción múltiple reversible (uno o dos electrones) forman especies intensamente coloreadas de estado de oxidación mixto conocidas como “heteropoly-blues”. Tienen alta estabilidad térmica en estado sólido [20].

Los polioxometalatos se pueden dividir en dos categorías: isopolioxometalatos y heteropolioxometalatos [19].

Los isopolioxometalatos contienen sólo metales de transición, W y Mo, V, Nb, Ta, etc, como ejemplos podemos citar $[\text{W}_6\text{O}_{19}]^{2-}$, $[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]^{2-}$, $[\text{Ta}_6\text{O}_{19}]^{8-}$, $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ y $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$ (Figura 1).

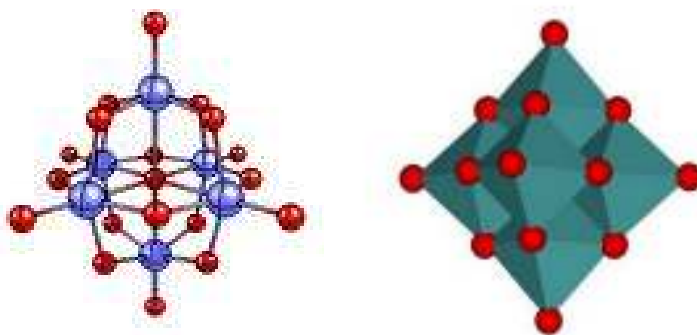


Figura 1. Estructura de Lindqvist de un anión isopolioxometalato

Los heteropolioxometalatos poseen otros átomos además de los metales de transición, se encuentran en ellos elementos del grupo representativo, como fósforo y silicio, se denomina heteroátomo. Son compuestos formados por un conjunto de octaedros MO_6 fusionados, situados alrededor de un tetraedro que contiene un elemento de un grupo representativo o un metal de transición [21]. Existen heteropolioxometalatos de fórmulas variadas, se los suele agrupar según la composición y geometría molecular de los mismos:

3.2.1 Estructura de Keggin

Se trata de una estructura en la que el átomo central, como por ejemplo P o Si, tiene coordinación tetraédrica con los heteroátomos, dando el nombre de Keggin a los compuestos $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$, donde X es el átomo central que puede ser B(III), Si(IV), Ge(IV), P(V), As(V) o metales de transición (Cu, Fe, Co,...) con diferentes estados de oxidación. M es Mo(VI) o W(VI), y puede a su vez ser substituidos por otros iones, como los siguientes: V(V), V(IV), V(III), Co(III), Co(II), Zn(II), Fe(III).

Su estructura (Figura 2) está conformada por un heteroátomo central X contenido en un tetraedro de O (XO_4). Este está rodeado por 12 octaedros MO_6 (M se denomina poliátomo) que comparten vértices y aristas. Los octaedros están dispuestos en cuatro grupos (tríadas) M_3O_{13} , que comparten vértices. Cada grupo está formado por tres octaedros que comparten aristas y tienen un átomo de O común que es compartido con el tetraedro central XO_4 .

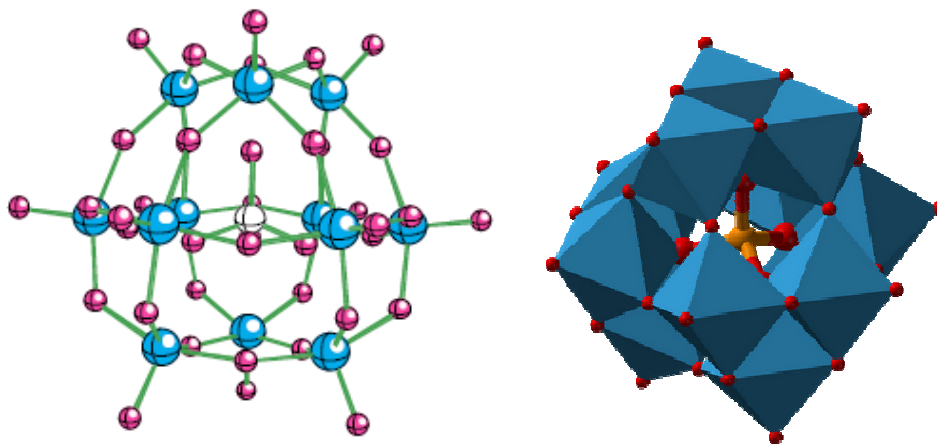


Figura 2. Estructura de α -Keggin

En esta estructura los átomos de O se dividen en cuatro clases: 4 átomos de O (O_a) internos que unen al heteroátomo con las tríadas $X-O_a-M$; 12 átomos de O (O_b) que unen dos tríadas a través del vértice ($M-O_b-M$); 12 átomos de O (O_c) que unen octaedros

MO₆ a través de las aristas (M-O_c-M); y 12 átomos de O terminales (O_d) que se unen solo a 1 M (O_d-M).

3.2.2 Estructura de Wells-Dawson

También se trata de una estructura en la que el ión central y los heteroátomos tienen coordinación tetraédrica. El heteropolianión tiene como fórmula general: X₂M₁₈O₆₂²ⁿ⁻¹⁶ donde X se encuentra rodeado por unidades octaédricas de tipo MO₆ y puede ser P, As, S, F, etc.; M es W o Mo; y n es el número de oxidación de X (Figura 3). Es posible obtener dos clases de estructuras isoméricas de tipo Wells-Dawson, la denominada alfa, que está formada por dos unidades idénticas de tipo XM₉O₃₁ unidas mediante átomos de oxígeno, y el isómero beta, también formado por dos unidades idénticas, excepto que estas se encuentran rotadas 60° con respecto al eje que pasa a través de los átomos de X [22].

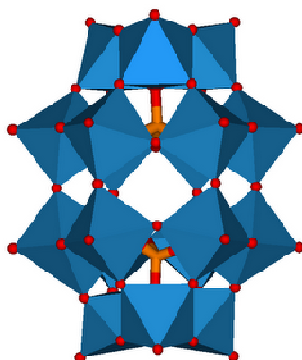


Figura 3. Estructura de Wells-Dawson (forma isomérica α)

Es posible también obtener compuestos con estructura Wells-Dawson que posean huecos en su estructura, compuestos “no saturados”, a los que se le da el nombre de lacunares, y se obtienen por la remoción de unidades MO₆, a través de la degradación del anión X₂M₁₈O₆₂²ⁿ⁻¹⁶ en un medio básico controlado. De esta manera, el anión fosfotúngstico P₂W₁₈O₆₂⁶⁻, produce P₂W₁₇O₆₁¹⁰⁻ a pH = 8,4 y P₂W₁₅O₅₆¹²⁻ a pH = 9,0, estas especies han sido aisladas puras [23].

El ácido fosfotúngstico se presenta a temperatura ambiente como un sólido blanco a amarillo-verdoso, es soluble y estable en medio acuoso hasta pH = 6, y en

algunos solventes orgánicos como metanol y acetonitrilo. Estudios de la actividad catalítica en condiciones homogéneas demostraron que el ácido presenta alta estabilidad en la mayoría de los solventes orgánicos empleados para síntesis orgánica [24] y que presenta una estructura estable hasta los 600°C, pero modificándose sustancialmente los sitios ácidos durante la deshidratación provocada durante el calentamiento. El ácido totalmente hidratado posee “clusters” de agua protonada, $H(H_2O)_n^+$, [25] los que se degradan a $H_5O_2^+$ a una temperatura de 200 °C, y finalmente a sitios protónicos aislados cuando el ácido es deshidratado completamente; estos sitios se encuentran ubicados entre las unidades de los heteropolianiones, lo que los hace inaccesibles a los reactivos causando de esta manera un descenso en la actividad catalítica del ácido, al ser completamente deshidratado.

3.2.3 Estructura de Preyssler-Pope-Jeannin

El anión de Preyssler $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{-14}$ corresponde también a la familia de heteropoliácidos, sin embargo existen solo algunos ejemplos con dicha estructura. Entre ellos: $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$, $H_{14}NaP_5W_{29}MoO_{110}$ y $H_{12}EuP_5W_{30}O_{110}$.

Poseen una alta capacidad de actuar como catalizadores en reacciones redox. Su geometría resulta de la fusión de cinco grupos PW_6O_{22} en forma cíclica, conformando una estructura toroidal con simetría pentagonal. En su estructura poseen una cavidad interna, en la que se encuentra el catión que forma parte del heteropolianión [26-28].

En estos compuestos se pueden encontrar diferentes tipos de átomos de oxígeno: Átomos de oxígeno terminal (forman el doble enlace con el átomo metálico), oxígenos puente axiales (se encuentran en las zonas superior e inferior del toroide que constituye la molécula), oxígenos puente ecuatoriales (son aquellos átomos de oxígeno puente que “rodean” la molécula cerca del radio central del toroide), y oxígenos cavitales (corresponden a los llamados “oxígenos internos” con la salvedad que en este caso se encuentran expuestos dentro de la cavidad de la molécula) [29] (Figura 4).

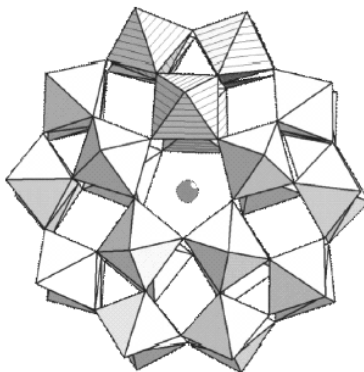


Figura 4. Estructura de Preyssler.

3.3 Heteropoliácidos

3.3.1 Estructura de los Heteropoliácidos

Para entender las propiedades de los heteropoliácidos (HPAs) analizaremos sus diferentes niveles estructurales. En esta clase de compuestos se distinguen tres niveles estructurales, estructuras primaria, secundaria y terciaria (Figura 5) [30-32].

Estructura primaria: Consiste en el polianión que constituye el cristal iónico. Está formado por octaedros constituidos por enlaces oxígeno-metal como base de la estructura, esta es la forma en la que está presente en solución coordinada por moléculas de solventes.

Estructura secundaria: aquí se tiene en cuenta el arreglo tridimensional conformado por el polianión, cationes, agua de cristalización, y algunas otras moléculas que pudieran estar presentes.

Estructura terciaria: representa la manera en la cual la estructura secundaria se ensambla en partículas sólidas; se relaciona con propiedades tales como el tamaño de partícula, la distribución de centros ácidos, y todos aquellos factores estructurales que determinan la capacidad catalítica de los compuestos.

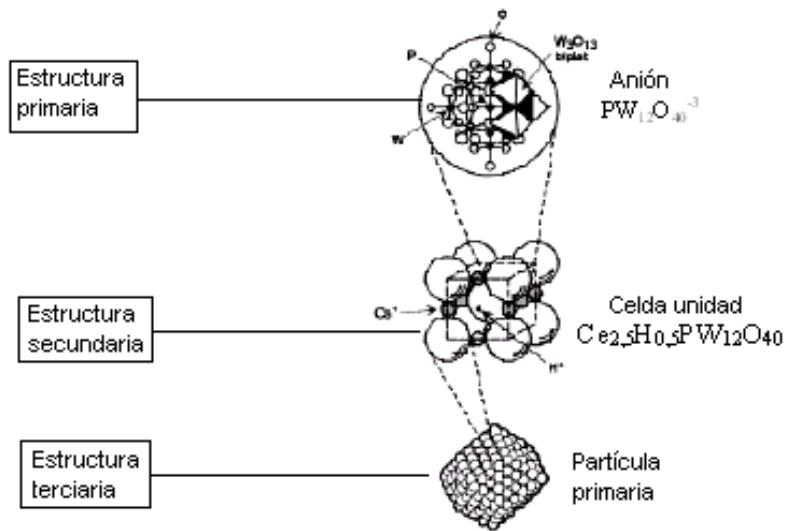
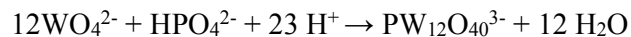


Figura 5. Estructuras primaria, secundaria y terciaria de HPAs con estructura tipo Keggin.

3.3.2 Preparación de los heteropoliácidos

Los HPAs son preparados por acidificación y calentamiento en un intervalo conveniente de pH de una solución acuosa conteniendo una sal del heteroátomo o un oxoácido y el oxoanión del poliátomo. Por ejemplo en la Ecuación 1 se muestra la formación del 12-tungstosfosfato.



Ecuación 1. Preparación del dodecatungstosfosfato

El control del pH es fundamental en la síntesis de los HPAs ya que determina la relación heteroátomo/metal en la especie predominante.

Los ácidos libres pueden obtenerse por dos métodos:

1-La solución que contiene la sal del HPA se agita vigorosamente con éter y se deja reposar, separándose en tres fases, una etérea, una acuosa y una que contiene un complejo formado entre el éter y el HPA. Por descomposición de este complejo se obtiene el HPA [33].

2-Mediante el intercambio de iones a partir de una solución acuosa de las sales de heteropoliácidos, utilizando una resina de intercambio protónico, con posterior evaporación de la solución [34].

3.3.3 Propiedades de los heteropoliácidos

Los HPAs poseen elevada solubilidad en solventes polares como agua, ciertos alcoholes, ésteres, ácidos carboxílicos, y son insolubles en medios no polares como hidrocarburos, solventes halogenados y tolueno [35]. Forman sales insolubles o ligeramente solubles con K^+ , Cs^+ , Ag^+ , Tl^+ , Hg^{2+} , NH_4^+ y aminas orgánicas. Estas sales son insolubles en agua y suelen poseer una alta superficie específica. Su baja solubilidad es atribuida a la baja energía de solvatación de los cationes de gran tamaño, y su alta superficie específica es consecuencia del pequeño tamaño de las partículas primarias y la presencia de microporos. Los microporos y mesoporos son resultado de la formación de huecos interparticulares por aglomeración de las partículas primarias. El área superficial depende en gran medida de la naturaleza del catión, así como del grado de sustitución de los protones por cationes grandes, induciendo también modificaciones en la fuerza ácida y en la distribución de sitios ácidos superficiales, obteniéndose alta densidad superficial de protones comparada con la de los ácidos máxicos [34].

Se conocen numerosos HPAs los cuales muestran una acidez comparable a la de los ácidos minerales como H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 por lo que se los considera ácidos fuertes. En solución su protón de mayor acidez se encuentra totalmente disociado. Los HPAs son más fuertes que ciertos sólidos ácidos como las zeolitas, mezclas de SiO_2 - Al_2O_3 y la alúmina sulfatada [36].

En estado sólido los HPAs muestran un comportamiento superácido, dicho comportamiento está de acuerdo con su reactividad, la cual depende del número de

centros ácidos, geometría y composición del heteropolianión, grado de hidratación, pretratamiento térmico y tipo de soporte [37].

Debido a su estructura secundaria flexible, absorben fácilmente un gran número de moléculas polares o básicas como alcoholes y bases nitrogenadas en el cristal. De esta forma se expande la distancia entre polianiones, formándose solvatos (fase pseudolíquida). Las moléculas no polares no son capaces de ser absorbidas por la masa del HPA, sólo interactúan con la superficie [38].

Los HPAs poseen una acidez Brønsted fuerte, y pueden encontrarse diferentes tipos de sitios ácidos [39] :

- Sitios protonados en la estructura del sólido.
- Iones hidronio generados por la protonación de las moléculas de agua de coordinación.
- Protones de las sales ácidas.
- Iones hidronio generados durante la reducción de las sales.
- Sitios ácidos de Lewis en las sales.
- Protones generados por la hidrólisis parcial del polioxoanión.

3.3.4 Propiedades redox de los heteropoliácidos

Estos tipos de compuestos presentan una capacidad oxidante elevada, especialmente los compuestos que contienen Mo y V. Se ha estimado por varios métodos la capacidad oxidativa de los HPAs en estado sólido [40], encontrándose, que varía de acuerdo al método de preparación utilizado y de la pureza de la muestra. Se han propuesto como factores que controlan las propiedades redox de los HPAs el calentamiento de su forma oxidada, el potencial iónico y la electronegatividad [41, 42], entre otras. Los HPAs son oxidantes eficientes, exhibiendo transformaciones redox multielectrónicas rápidas y reversibles bajo condiciones suaves de reacción [38].

3.3.5 Actividad catalítica

Los heteropoliácidos han atraído la atención de diferentes grupos de investigación, ya que funcionan eficientemente catalizando reacciones tanto en fase

homogénea como heterogénea. [43-45]. Uno de los campos de gran desarrollo en los últimos años es el uso de heteropolicompuestos como catalizadores en reacciones orgánicas a baja temperatura en fase líquida, por ejemplo para la síntesis de compuestos de química fina, productos medicinales y agroquímicos [46].

Estos pueden usarse en diferentes medios:

- líquidos homogéneos
- líquidos bifásicos (con catálisis por transferencia de fase)
- líquido-sólido
- gas-sólido

3.3.5.1 Catálisis homogénea

Los HPAs son utilizados como catalizadores de reacciones en medio líquido homogéneo, haciendo más eficientes los procesos, comparados con los ácidos minerales convencionales [47].

Los HPAs son usados en catálisis homogénea en reemplazo de los ácidos inorgánicos, como H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 , mostrando ser ácidos más fuertes, teniendo de esta forma una capacidad catalítica más elevada (en medio orgánico puede ser hasta 1000 veces más alta que con ácido sulfúrico [38]). Esto tiene como ventaja que el proceso catalítico pueda ser llevado a cabo empleando una baja concentración del catalizador y menores temperaturas de reacción. Sin embargo, el uso de estos HPAs elimina posibles reacciones secundarias que podrían tener lugar con el uso de los ácidos minerales. Cuando la reacción tiene lugar en solución acuosa, la diferencia de fuerza ácida es menor debido a que se encuentran completamente disociados, la capacidad catalítica esta influenciada en gran medida por la basicidad del heteropolianión, que permite la estabilización de los intermediarios de reacción. [37, 48].

Una de las desventajas de la catálisis homogénea es la dificultad de recuperar el catalizador en forma activa, para luego ser re-utilizado. Es por ello que una forma más eficiente del empleo de un catalizador homogéneo es en un sistema bifásico, o en un medio heterogéneo, ya sea haciéndolo insoluble o soportándolo sobre un adsorbente de alta área superficial [49].

3.3.5.2 Catálisis heterogénea

Al analizar el comportamiento catalítico de los HPAs en un medio heterogéneo, se encuentra la existencia de tres probables mecanismos [50].

- **Catálisis de tipo superficial:** es la catálisis heterogénea clásica, donde la reacción tiene lugar en la superficie bidimensional del catalizador sólido, esto es en la superficie externa y en las paredes de los poros. En este caso, la velocidad de reacción es proporcional al área superficial del catalizador (Figura 6).

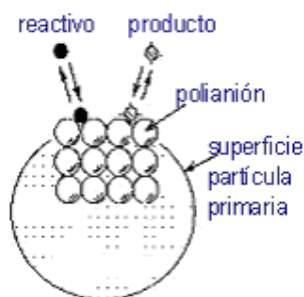


Figura 6. Catálisis de tipo superficial

- **Catálisis másica tipo I:** las moléculas de los reactivos son absorbidas entre los polianiones en el cristal iónico, reemplazando al agua de cristalización o expandiendo la red, y la reacción ocurre allí. La estructura del polianión está normalmente intacta. El sólido se comporta como una solución y el medio de reacción es tridimensional. La catálisis másica tipo I se denomina también catálisis pseudolíquida. La velocidad de reacción es proporcional al volumen del catalizador en el caso ideal. Para una reacción catalizada por ácidos, la velocidad es proporcional al número total de grupos ácidos en el seno del sólido (Figura 7).

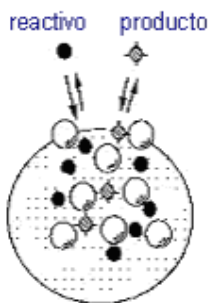


Figura 7. Catálisis másica tipo I (pseudolíquida)

- **Catálisis másica tipo II:** Ocurre en el caso de reacciones redox a alta temperatura. Aunque la reacción principal tiene lugar en la superficie, toda la masa del catalizador toma parte en la catálisis redox debido a la rápida migración de los protones y electrones en el seno del catalizador. La velocidad de reacción es proporcional al volumen del catalizador en el caso ideal (Figura 8).

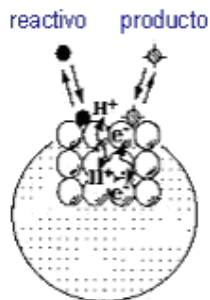


Figura 8. Catálisis másica tipo II

3.3.6 Heteropoliácidos soportados

Los heteropoliácidos másicos tienen como desventaja que su superficie específica es baja ($1-5 \text{ m}^2/\text{g}$). Es por ello que para reacciones de tipo superficial, es necesario aumentar el área superficial o el número de sitios ácidos accesibles a los reactivos. Esto puede hacerse preparando sales de heteropoliácidos, conteniendo cesio, rubidio o amonio [51]. Esto conduce a sólidos con superficie específica alta debido al pequeño tamaño de las partículas primarias y la presencia de microporos. Otra opción consiste en soportarlos en un sólido de alta área superficial de características adecuadas, como sílice, carbón activado, alumina, entre otros.

La preparación de estos heteropoliácidos soportados se realiza frecuentemente por impregnación de soportes preformados, un método utilizado para este caso se denominan: impregnación a llenado de poros del soporte por una solución acuosa del HPA y impregnación por adsorción en equilibrio. El llamado método sol-gel consiste en obtener el catalizador, incorporando la especie catalíticamente activa en el medio en el cual se está generando el soporte [52].

Las variables a tener en cuenta en la preparación de catalizadores soportados son numerosas. La interacción del HPA con el soporte es un aspecto muy importante para el posterior desempeño del catalizador, y depende del método de preparación y de la correcta optimización de las variables involucradas, entre estas la concentración de la solución impregnante, las condiciones de secado del sólido impregnado y la temperatura de calcinación [53].

En este tipo de catalizadores soportados es importante la estabilidad de los HPAs y su atracción con el soporte [50]. Las sustancias ácidas o neutras como SiO_2 , carbón activado, resinas de intercambio iónico ácidas son adecuadas como soporte, sin embargo algunos sólidos básicos como Al_2O_3 y MgO tienden a descomponer los HPAs.

La sílice es el soporte más común [49], siendo las más utilizadas sílice Davison 62 (área específica: $300 \text{ m}^2/\text{g}$), sílice mesoporosa MCM-41 (área específica: $1200 \text{ m}^2/\text{g}$) y SBA-15 (área específica: mayor a $700 \text{ m}^2/\text{g}$) [54].

La estabilidad térmica del HPA sobre sílice en muchos casos es más baja que la del HPA másico [35], sin embargo el ácido de Wells-Dawson, es estable aproximadamente hasta los $400 \text{ }^\circ\text{C}$ [33, 55].

En la preparación de heteropoliácidos incluidos en una matriz de sílice obtenida por sol-gel son numerosas las variables a tener en cuenta, ya que este proceso se caracteriza por numerosas etapas: formación del sol, gelación por policondensación, envejecimiento del gel, secado y tratamiento térmico [56].

3.4 Materiales híbridos a base de sílice

Si consideramos los distintos tipos de materiales a lo largo de la historia de la Química, podríamos decir que si el siglo XIX fue el de los materiales cerámicos, y el siglo XX el de los polímeros, el siglo XXI será sin duda el tiempo de los materiales híbridos. Se llaman materiales híbridos a los materiales compuestos por una parte orgánica y otra parte inorgánica. En la naturaleza tenemos muchos ejemplos de estos tipos de materiales, quizá el más notable son los huesos, que reúnen cualidades como dureza y rigidez que no se encuentran en ningún material sintético.

En el presente trabajo de tesis se emplearon materiales híbridos a base de sílice. Estos son materiales obtenidos modificando la superficie de materiales silíceos.

Consisten en la generación de enlaces covalentes con especies orgánicas, especialmente organosilanos.

Los materiales híbridos mesoporosos orgánicos-inorgánicos, son una nueva clase de materiales caracterizados por grandes superficies específicas y tamaños de poros entre 2 y 15 nm. El desarrollo de este tipo de materiales porosos es actualmente un área de una extensa investigación, particularmente con respecto a posibles aplicaciones en campos como la adsorción, la cromatografía, la catálisis, tecnología de sensores, y almacenamiento de gases [57].

Los materiales híbridos mesoporosos de sílice se han empleado también en el desarrollo de catalizadores básicos heterogéneos [58]. El grupo de Avelino Corma [59] ha estudiado muestras de sílice funcionalizadas con 1,8-*bis*(dimetilaminonaftaleno), que han demostrado ser catalizadores altamente eficientes en la condensación Knoevenagel de benzaldehído con compuestos con metilenos activos, y la condensación Claisen-Schmidt de benzaldehído con 2-hidroxiacetofenona [57].

Este tipo de materiales se muestran como una alternativa limpia para la síntesis de chalconas y flavanonas en reacciones heterogéneas. Así la síntesis de chalconas por medio de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenona y aldehídos se puede llevar a cabo usando como catalizador heterogéneo materiales híbridos a base de sílice en ausencia de solvente [60].

3.4.1 Preparación de sílice

La preparación de la sílice empleada en la obtención de los diferentes catalizadores se puede llevar a cabo por dos vías distintas:

3.4.1.1 Sílices obtenidas por pirolisis: (sílices pirogénicas) son materiales sintéticos, no porosos, obtenidos por hidrólisis de SiCl_4 en una llama de hidrógeno y oxígeno. La síntesis industrial fue propuesta por Kloeffer en 1941. Los desarrollos tecnológicos en esta técnica, han producido gran número de sílices pirogénicas con propiedades y aplicaciones muy diversas [61]. La técnica general de su preparación consiste en pasar una corriente de cloro en caliente sobre un lecho de arena de sílice y carbón, formándose

en esta etapa del proceso SiCl_4 gaseoso, este se mezcla con hidrógeno y aire dentro de una cámara de combustión, en la que se produce la hidrólisis del SiCl_4 [62].

Se obtiene de esta forma un material de menos de 100 μm , denominado sílice ultra fina, que se separa de los subproductos por centrifugación y posterior filtración. Posteriormente se hace pasar vapor de agua caliente, eliminando de esta forma el HCl residual, obteniéndose partículas de sílice de pureza mayor al 99,8%, y una homogeneidad en la forma y tamaño. Son partículas esféricas con un rango de diámetros que va desde 7 a 40 nm, y poseen una superficie específica que oscila entre 50 y 380 m^2/g . Estas propiedades pueden ser manipuladas modificando parámetros experimentales tales como la concentración de SiCl_4 , temperaturas del proceso, la concentración de gases inertes, etc [63].

La superficie de este material posee las interesantes propiedades de ser tanto hidrofílica (las interacciones se deben a los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos silanol), como hidrofóbica; se producen fuerzas de atracción entre los grupos siloxanos de la superficie. Estas propiedades hacen de este tipo de sílice sean utilizadas en pinturas, adhesivos, lubricantes, productos farmacéuticos, cosméticos, etc [63].

3.4.1.2 Sílice obtenida vía sol-gel: esta técnica se utilizó por primera vez en 1931 por Steven S. Kistler [64], quien obtuvo los geles mediante la condensación de silicato de sodio acuoso o materiales similares. La desventaja de esta técnica es la formación de sales dentro del gel, sin embargo la eliminación de esta se realiza por medio de una serie de lavados. Hoy la mayoría de los geles se preparan utilizando como precursores, alcóxidos como ortosilicatos de tetrametilo (TMOS), o el ortosilicato de tetraetilo (TEOS). Las sílices elaboradas con la técnica sol-gel poseen una diferencia principal con las pirogénicas, en que las obtenidas por sol-gel poseen una mayor cantidad de sitios Si-OH libres en la superficie, lo que las hace más activas para la posterior funcionalización. La uniformidad en el tamaño de los poros de estos materiales, al igual que su gran área superficial y la alta concentración de grupos -OH en su superficie, los vuelve apropiados no solo para uso catalíticos, sino también como adsorbentes, entre muchas otras aplicaciones [65-67].

3.4.2 Síntesis y clasificación de los materiales híbridos

La síntesis de materiales híbridos requiere de la preparación por un lado de la sílice, y por otro la incorporación de los agentes funcionalizantes. La síntesis de estos materiales puede realizarse mediante cuatro vías: la silanización directa, el recubrimiento de la superficie de la sílice utilizando grupos alquitrilalcoxisilanos, empleando la técnica sol-gel y mediante la unión de bases orgánicas a la superficie de la sílice [68]. Dependiendo del método utilizado para prepararlos podemos diferenciar a los materiales híbridos de la siguiente forma [62]:

- ***Sílices funcionalizadas***: Son aquellas en las cuales se obtiene la sílice en un primer paso y luego se la hace reaccionar por ejemplo con organosilanos.
- ***Sílices modificadas***: Son aquellas en las que los modificadores están presentes con los precursores de la sílice (es decir forman parte de la mezcla de reacción, durante la preparación de la sílice). Las sílices modificadas pueden ser preparadas a través del proceso sol-gel en presencia de especies orgánicas (modificadores) capaces de interactuar químicamente con los alcóxidos metálicos, estos materiales híbridos forman un intrincado conjunto de redes orgánicas e inorgánicas, el grado de unión y entrecruzamiento de estas redes influyen en las propiedades mecánicas y químicas y pueden ser controladas mediante la variación de parámetros tales como la cantidad de precursor orgánico o el tiempo de agitación de la mezcla.

Parte experimental

3.5 Sustancias empleadas

Acetato de potasio: Aldrich, 99%.

Ácido ortofosfórico: Merck, 85%.

Ácido acético glacial: Aldrich, 99%

3-aminopropiltrimetoxisilano: Aldrich, 97%

Bromo: Merck, p.a.

Diclorometano: Dorwil, puro

Etanol Absoluto: Soria, p.a.

Eter etílico: Dorwil, puro

Molibdato de sodio dihidratado: Aldrich, 99%.

Resina ácida de intercambio iónico: Dowex 50W x8 (100-200 mesh). Capacidad de intercambio 4,8 meq/g.

Silicagel: Grace-Davison, grado 62, 60 x 200 mesh.

Tetraetilortosilicato (TEOS) Aldrich 98%

Tolueno: Carlo Erba RPE.

Wolframato de sodio dihidratado: Aldrich, 99%.

3.6 Equipamiento utilizado para la caracterización de los catalizadores.

Los materiales sintetizados fueron caracterizados mediante diferentes técnicas. Se llevó a cabo un análisis químico semicuantitativo (EDAX). La caracterización estructural y morfológica se realizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM-TEM) y difracción de rayos X (DRX). Asimismo se realizaron caracterizaciones mediante FT-IR, ³¹P-RMN, y análisis termogravimétrico (TGA). Se midieron las propiedades texturales y se determinó la acidez mediante titulación potenciométrica. El fundamento de cada una de las técnicas será descriptas más adelante en la sección “Discusión de resultados”, pagina 52.

3.6.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM-EDAX)

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.

3.6.2 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 cm^{-1} , a temperatura ambiente.

3.6.3 Resonancia magnética nuclear de ^{31}P (^{31}P -RMN)

Las muestras sólidas fueron analizadas por ^{31}P MAS-RMN en un equipo Bruker ASX400 operándose a una frecuencia de 161,9 MHz. Se utilizó un soporte para muestras de 5 mm de diámetro y 17 mm de altura. La velocidad de rotación fue de 5 KHz. Las medidas se realizaron a temperatura ambiente usando H_3PO_4 (85% p/v) como referencia externa. Por otro lado, con fines preparativos, se midieron los espectros ^{31}P -RMN de soluciones acuosas de los HPAs máxicos en un equipo Varian Mercury Plus 200 a una frecuencia de resonancia de 80,98 MHz, a temperatura ambiente, usando H_3PO_4 (85% p/v) como referencia externa.

3.6.4 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 $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,5417 \text{ \AA}$), filtro de níquel, 20 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, ángulo de barrido (2θ) comprendido entre 5° y 60° , velocidad de barrido de dos grados por minuto.

3.6.5 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.

3.6.6 Propiedades texturales

El área superficial específica (SBET), el volumen poral y el diámetro principal de poro de los sólidos preparados fue determinado por adsorción/desorción de nitrógeno usando un equipo Micromeritics ASAP 2020 a la temperatura del nitrógeno líquido. Antes de ser medida, la muestra fue desgasificada previamente a 100 °C durante 1 h.

3.6.7 Titulación potenciométrica

La acidez del catalizador se determinó mediante titulación potenciométrica de una suspensión del sólido (25 mg) en acetonitrilo (45 ml), usando una solución 0,025 N de n-butilamina en acetonitrilo, en un equipo Metrohm 794 Basic Titrino.

3.7 Preparación de catalizadores

En el presente trabajo se prepararon una serie de catalizadores máscicos y soportados sobre sílice con estructuras Wells-Dawson, Preyssler y catalizadores híbridos a base de sílice.

3.7.1 Preparación de heteropoliácido de estructura Wells-Dawson

Inicialmente fue necesaria la preparación de una sal de potasio y a partir de ella se obtuvo el correspondiente heteropoliácido.

3.7.1.1 Preparación de la sal ($K_6P_2W_{18}O_{62}\cdot 10H_2O$)

Se preparó siguiendo el procedimiento de Lyon y colaboradores [69] a partir de una solución de 80,10 g (0,24 moles) de $Na_2WO_4\cdot 2H_2O$ en 280 ml de agua a reflujo a la que se agregaron gota a gota 66 ml de H_3PO_4 85%. La solución resultante se calentó a reflujo durante 8 horas con agitación constante tras lo cual se agregó una gota de Br_2 . Luego se agregaron 80,18 g (1,04 moles) de KCl en una sola porción, precipitando el producto crudo que se purificó por recristalización con 150 ml de agua. El sólido se separó por filtración (utilizando un embudo con vidrio sinterizado) y se lavó con agua (3 x 15 ml), etanol 96° (3 x 15 ml) y éter etílico (3 x 15 ml). Finalmente el sólido fue secado a vacío y temperatura ambiente durante 10 horas.

3.7.1.2 Preparación del ácido de Wells-Dawson

El ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62}\cdot 24H_2O$) fue preparado por el método Drechsel [70], 10 g de la sal obtenida en la sección precedente se disolvieron en 20 ml de agua y se agregaron 20 ml de éter etílico y 15 ml HCl concentrado (37%), el cual fue agregado en pequeñas alícuotas mientras se agitaba vigorosamente. De esta forma se formó un compuesto de adición entre el ácido de Wells-Dawson y el éter. Esta fase se separó de la solución y el éter fue eliminado mediante una corriente de aire seco, bajo campana. La solución remanente fue colocada en un desecador a vacío hasta total evaporación y cristalización.

3.7.1.3 Preparación del ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice

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

3.7.2 Preparación de heteropoliácido de estructura Preyssler

Se obtuvo un heteropoliácido de estructura Preyssler a base de W, a partir de la correspondiente sal cuya preparación se indica a continuación:

3.7.2.1 Preparación de la sal ($K_{12,5}Na_{1,5}(NaP_5W_{30}O_{110}) \cdot 15H_2O$)

Se preparó siguiendo el procedimiento de Kharat y colaboradores [71] a partir de una solución de 32,05 g (0,1 moles) de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ en 30 ml de agua a 60 °C a la que se agregaron gota a gota 26 ml de H_3PO_4 85% durante 1 hora, con agitación. Dicha solución ácida se calentó a reflujo durante 24 horas con agitación constante tras lo cual se agregó una gota de Br_2 , virando el color de la solución de verde a amarillo. Luego se agregaron 10,36g (0,13 moles) de KCl, precipitando el producto crudo, un sólido blanco. Se separó por filtración, se lavó con solución 2M de acetato de potasio y se recristalizó 3 veces a partir de agua. Luego de filtrar la masa de cristales se secó obteniéndose 19,85 g de la sal.

3.7.2.2 Preparación del ácido de Preyssler

Se disolvieron 18,15 g de la sal $K_{12,5}Na_{1,5}(NaP_5W_{30}O_{110}) \cdot 15H_2O$ en 160 ml de agua y la solución se hizo pasar por una columna de 20,36 g de resina ácida Dowex 50 Wx8 (100-200 mesh). La solución se percoló tres veces por la columna y luego se lavó la resina con agua (4 x 30 ml). Se juntaron las aguas de lavado con la solución, se eliminó el agua por evaporación a 80 °C y se secó en una estufa de vacío durante 24 h, a la misma temperatura, obteniéndose 16 g de sólido color castaño claro.

3.7.3 Preparación de materiales híbridos a base de sílice.

Inicialmente se preparó la sílice y posteriormente se llevó a cabo su funcionalización con 3-aminopropiltrimetoxisilano (APS).

3.7.3.1 Preparación de sílice por el método sol-gel

En una atmósfera de nitrógeno fueron mezclados 150 mmoles (34 ml) de tetraetilortosilicato (TEOS), 240 mmoles (14 ml) de etanol absoluto (99,99% p/v) y 170 mmoles (10 ml) de ácido acético glacial, en relación molar igual a 1:1,6:1,1, dentro de una caja con guantes con atmósfera controlada, a temperatura ambiente. La mezcla se continuó luego trabajando en condiciones ambientales. Se le agregó otra porción de etanol absoluto (30 ml), permitiendo que ocurra la gelación. Finalmente, el gel húmedo se dejó envejecer en el mismo medio, hasta obtener partículas de sílice seca. Estas partículas se secaron a temperatura ambiente. El sólido obtenido se denominó SI

3.7.3.2 Funcionalización de sílice con 3-aminopropiltrimetoxisilano

Se tomaron 1,0 g de SiO₂ (SI) y se mantuvieron a reflujo (110 °C) en tolueno (50 ml) por 1 h. Luego se agregó APS (la cantidad apropiada de acuerdo al catalizador a preparar) y, se continuó manteniendo el reflujo con agitación, durante 5 h. Posteriormente, el sólido se filtró, se lavó en un aparato Soxhlet con tolueno (20 ml) éter etílico (20 ml) y diclorometano (20 ml) y se secó a 40 °C, según el método descrito en la bibliografía [72].

Los sólidos se identificaron como SI-X con X = A, B, C, D, E, F, G correspondiente con cantidades crecientes de funcionalizante 0,25; 0,50; 0,75; 1; 1,5; 2; y 3 ml respectivamente.

Discusión de resultados

En la presente sección se discuten los resultados obtenidos en la preparación y caracterización de los diferentes catalizadores a base de HPAs con estructura Wells-Dawson y Preyssler que fueron utilizados en la síntesis de benzodiazepinas y las N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. Asimismo se discuten las caracterizaciones obtenidas para los materiales híbridos a base de sílice empleados en las reacciones de formación de chalconas. A continuación se realiza una breve descripción de las técnicas empleadas en la caracterización de dichos compuestos [52,53].

3.8 Microscopía electrónica de barrido

La microscopía electrónica de barrido (SEM), utiliza un haz de electrones para formar una imagen, se emplea para investigar la topografía superficial de sólidos. Tiene una gran profundidad de campo (cercana a 15 μm), permitiendo enfocar gran parte de la muestra, se caracteriza por su alta resolución (hasta $\sim 100 \text{ \AA}$), y determina en forma directa la morfología, tamaño y localización de determinados componentes. Un haz de electrones primarios es emitido desde un filamento de tungsteno, y acelerados por un alto voltaje hacia el ánodo. Este haz de electrones se colima a través de un sistema de lentes electromagnéticas hasta alcanzar un diámetro en la superficie de la muestra, que puede variar entre 10 y 500 nm.

La incidencia del haz de electrones con la muestra, produce diversas interacciones entre los electrones del haz y los átomos presentes en la muestra, produciendo la emisión de electrones secundarios de baja energía, electrones retrodispersados, rayos X, electrones absorbidos en la muestra y electrones Auger. Dichas interacciones pueden ser afectadas por la topografía, composición, cristalinidad, propiedades eléctricas y magnéticas u otras características de la muestra. En el estudio de los catalizadores las interacciones más importantes son las que involucran electrones secundarios y retrodispersados, que proveen información sobre la topografía superficial.

El detector utilizado para los electrones secundarios es el centellador fotomultiplicador, que produce una señal eléctrica que posibilitará la formación de la imagen. El sistema de visualización de imágenes cuenta con dos tubos de rayos catódicos, uno para la observación directa y otro para el registro fotográfico o digital.

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

La preparación de las muestras es relativamente fácil pues la mayoría de SEMs sólo requieren que estas sean conductoras. Cuando se desea estudiar un material aislante hay que tener presente que cuando el haz de electrones incide sobre su superficie se produce una acumulación de electrones generando una región de carga que puede deflectar el haz incidente en los reiterados barridos, lo que lleva a una distorsión en la imagen. Para evitar esto se suele cubrir la muestra con una capa muy delgada de un material conductor tal como carbono, oro, cobre, etc.

3.9 Microscopia electrónica de transmisión (TEM)

El microscopio electrónico de transmisión (TEM) utiliza un haz de electrones para visualizar un objeto. Lo característico de este microscopio es el uso de una muestra ultrafina y que la imagen se obtenga de los electrones que atraviesan la muestra, pudiendo aumentar un objeto hasta un millón de veces. La iluminación proviene de un cañón de electrones emitidos por un filamento de W o LaB₆. Los electrones son acelerados al aplicar un potencial negativo (100 kV - 1000 kV) y focalizados mediante dos lentes condensadoras sobre una muestra delgada, transparente a los electrones.

Una vez que los electrones pasan a través de la muestra son recogidos y focalizados por la lente objetivo dentro de una imagen intermedia ampliada. La imagen es ampliada aún más gracias a las lentes proyectoras, las cuales controlan la ampliación de la imagen en la pantalla fluorescente. La imagen final se proyecta sobre una pantalla fluorescente o una película fotográfica.

Un TEM de dos lentes puede aumentar la imagen alrededor de 1000 veces. El poder de resolución podría llegar hasta 5 nm siempre y cuando se consiguieran aumentos de 50.000 veces lo que es posible utilizando una lente de vidrio sobre la imagen

fluorescente en el microscopio, o una ampliación fotográfica de la imagen registrada en la película.

3.10 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

El infrarrojo medio (aproximadamente $4000-400\text{ cm}^{-1}$) puede ser usado para estudiar las vibraciones fundamentales y la estructura rotacional vibracional.

Mientras que los modos vibracionales involucran de hecho el movimiento de todos los átomos en la molécula, el movimiento vibracional asociado a una frecuencia dada está dominado, usualmente, por el movimiento de unos pocos átomos o un grupo de átomos. Esto ocurre cuando hay una gran diferencia en masa o en constante de fuerza entre un dado átomo, o átomos, y el resto de la molécula, resultando la denominada frecuencia de grupo. Estas frecuencias son características de un grupo de átomos, más o menos independientes, de la estructura del resto de la molécula. Algunas ventajas de la espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier son:

- las radiaciones penetran el sólido másico.
- permite determinar la naturaleza de especies químicas superficiales
- permite distinguir según tipo, concentración y fuerza de los enlaces químicos
- permite trabajar in situ (alta temperatura, baja presión)

Con el fin de caracterizar los sólidos obtenidos, los compuestos sintetizados se estudiaron por FT-IR.

El análisis de los espectros de estos sólidos obtenidos (heteropoliácidos), suele ser complejo. De todos los modos de vibración teóricamente esperados, en la práctica sólo algunos son generalmente observados. Algunos de muy baja intensidad, no son observables en las condiciones de medidas usuales.

En principio, para apreciar los efectos de las interacciones observables en el espectro IR, se decidió seguir el método de identificación por similitud de bandas. Esto nos permite verificar la pureza de los compuestos y evaluar en los sólidos la influencia de las modificaciones introducidas en la estructura de los heteropoliácidos.

3.11 Resonancia magnética nuclear en sólidos

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es un método espectrométrico de análisis, estudia el comportamiento de los núcleos atómicos con spin nuclear diferente de cero, cuando absorben energía en la zona de radiofrecuencia bajo la influencia de un campo magnético externo intenso y de alta homogeneidad. Cada núcleo se ve afectado por dicho campo, así como por los campos creados en su entorno por los núcleos cercanos y por la distribución electrónica. Estas interacciones nucleares dependen de la orientación relativa de las moléculas. En los espectros registrados en disolución, las interacciones se promedian debido al rápido movimiento de las moléculas, dando lugar a señales estrechas. En estado sólido, donde la movilidad está muy restringida, se obtienen señales anchas, resultado de la suma de señales de todas las posibles orientaciones. Estos espectros, sin embargo, contienen información única acerca de la estructura y la dinámica de los materiales estudiados.

Una dificultad del método reside en la abundancia natural del núcleo en estudio. En efecto, la mayor parte de los núcleos estables no poseen momento magnético y los isótopos observables están a menudo en cantidades muy bajas.

El momento magnético de espín nuclear (μ_I) está asociado a I (número cuántico de espín) siguiendo la relación:

$$\mu_I = \gamma I \hbar$$

$$\hbar = h / 2\pi$$

donde: h es la constante de Planck, γ es la relación giromagnética nuclear que está especificada para cada isótopo.

En presencia de un campo magnético externo, μ_I puede orientarse con referencia a dicho campo en las $2I+1$ direcciones correspondientes cada una a los valores de diferencia de energía, creándose así $2I+1$ valores de energía distintos, niveles de energía Zeeman. La resonancia magnética nuclear consiste en inducir una transición entre estos niveles de energía tal que $\Delta m = +/-1$ de manera de modificar su población (m : número cuántico magnético).

Los datos son informados en base al parámetro δ (desplazamiento químico), el cual relaciona la resonancia observada para la muestra problema con aquella del

compuesto de referencia. El desplazamiento químico está asociado con la protección o desprotección relativa al campo magnético externo, producida por los electrones que rodean al núcleo en cuestión. Éste puede tener diferentes valores en diferentes partes de la molécula y también depender de la orientación de la molécula respecto del campo externo.

Los espectros de RMN de estado sólido difieren según el tipo de núcleo en estudio. En nuestro caso, el isótopo en estudio es ^{31}P , con una abundancia natural de 100%, siendo un núcleo de espín nuclear $\frac{1}{2}$. A diferencia de la solución, los núcleos de espín nuclear $\frac{1}{2}$ presentan en RMN de sólidos líneas bastante anchas debido a dos fenómenos físicos: la interacción dipolar y la anisotropía del desplazamiento químico. La interacción dipolar originada en el campo magnético crea un nivel de cada átomo por los momentos magnéticos nucleares de átomos vecinos. Resulta en una modificación de los niveles de energía y en consecuencia un ensanchamiento de la línea. La rotación rápida de la muestra alrededor de un eje (con ángulo $54,7^\circ$), en referencia a un campo magnético, permite anular un término que interviene en la expresión de la interacción bipolar, y entonces la señal de RMN se vuelve más fina.

Esta técnica llamada “Rotación de Angulo Mágico”, conocida por las siglas MAS- RMN, es la que se utilizó para caracterizar los heteropoliácidos preparados. El segundo fenómeno que origina el ensanchamiento de la línea es la anisotropía del desplazamiento químico, que puede ser a su vez promediada por la aplicación de dicha técnica. La rotación de la muestra engendra, sistemáticamente, la aparición de bandas de rotación espaciadas de la frecuencia de rotación y centradas sobre el pico anisotrópico.

3.12 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X por el método del polvo cristalino es una de las técnicas con mayor potencial para la cuantificación de fases cristalinas. Materiales micro y nano cristalinos pueden ser caracterizados por esta técnica, incluyendo materiales orgánicos e inorgánicos (minerales, zeolitas, catalizadores, metales).

La cantidad de información que se puede extraer depende de la microestructura de la muestra, de la complejidad de la estructura del cristal y de la calidad de los datos experimentales.

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

- la posición del ángulo de reflexión 2θ a la máxima intensidad (referida al espaciado de la red d del plano de difracción hkl y la longitud de onda λ según la ley de Bragg, $\lambda = 2d \sin \theta$)
- la dispersión de la distribución
- el factor de forma de la línea y
- la intensidad integrada (proporcional al cuadrado de la amplitud del factor estructural).

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

La representación gráfica de las posiciones angulares y de las intensidades de los picos de difracción resultantes produce un diagrama que es característico de la muestra. Cuando una mezcla de diferentes fases está presente, el difractograma está formado por la suma de los diagramas individuales.

Así una de las principales aplicaciones de esta técnica es la identificación de fases presentes en una muestra sólida en polvo, tradicionalmente basada en la comparación de los datos observados (difractogramas-diagramas de difracción de rayos X) con espaciados interplanares de intensidades relativas compiladas para materiales cristalinos. Existe una base de datos internacionalmente reconocida, Powder Diffraction File, editada por el Centro Internacional de Datos de Difracción (USA).

3.13 Análisis termogravimétrico (TGA)

En un análisis termogravimétrico (TGA) se registra continuamente la variación de masa que experimenta una muestra a medida que se incrementa la temperatura, en una atmósfera controlada. La representación de la masa o del porcentaje de masa en función de la temperatura o el tiempo se denomina termograma o curva de descomposición térmica. Es una técnica cuantitativa ya que los cambios que se producen en la muestra derivan en variaciones de masa que son registradas directamente, y provee información sobre la estabilidad térmica de la muestra, como así también sobre su pureza y grado de hidratación.

Esta técnica, TGA, sirve para estudiar la estabilidad térmica de los heteropolianiones, factor sumamente importante para su utilización en catálisis, especialmente cuando las temperaturas de reacción son elevadas. Por otro lado, mediante TGA es posible obtener el grado de hidratación del HPA, en particular aquellos utilizados en forma másica.

3.14 Análisis de las propiedades texturales

Para medir el área superficial y la distribución de poros (propiedades importantes en catálisis heterogénea) se usó el método BET (desarrollado por Brunauer, Emmet y Teller), que consiste en la medida de la cantidad de gas adsorbido requerida para cubrir la superficie libre del adsorbato, con una capa del espesor de una molécula, volumen de monocapa (V_m). El área superficial es igual al V_m multiplicada por el área cubierta por el volumen unitario del gas. Usando N_2 , el área superficial se obtiene mediante la ecuación:

$$S_{BET} \text{ (m}^2\text{/g)} = 4,35 V_m \text{ (cm}^3 \text{ (CNTP)/g)}$$

Siendo 4,35 una constante que corresponde al área cubierta por una molécula de N_2 .

Para llevar a cabo un análisis BET, el sólido es desgasificado, pesado y enfriado a 77 K. Luego se introduce el nitrógeno gaseoso que es adsorbido sobre la muestra. Se

registran los cambios de presión por medio de transductores, permitiendo calcular los volúmenes de gas y de este modo la cantidad de nitrógeno adsorbido. En el rango de presiones relativas 0,05-0,35 es capaz de interpolar los datos experimentales para la mayoría de los sólidos. En el caso de sólidos microporosos, el V_m computado por la ecuación de BET corresponde al volumen de microporos más el volumen de la monocapa sobre la superficie externa de los microporos. En este caso es recomendable utilizar el término área aparente. .

3.15 Titulación potenciométrica

Para determinar la acidez de catalizadores en solventes no acuosos se utiliza el método de titulación potenciométrica, especialmente en el caso catalizadores coloreados o de muy baja acidez que no pueden evaluarse usando indicadores de Hammett. El sistema consiste en un sólido disperso en un solvente no acuoso, que es titulado con una solución de una amina en el mismo solvente no acuoso. El potencial de electrodo varía como una función del entorno en el cual está inmerso el electrodo.

Se usa acetonitrilo como solvente polar para eliminar el problema de la adsorción irreversible desde un solvente inerte. En este método potenciométrico, la medida del potencial de electrodo puede surgir de varias fuentes. Por ejemplo, si los electrodos usados son de vidrio y calomel, la medida de potencial puede deberse a:

- el potencial de electrodo estándar del electrodo de referencia.
- el potencial de junta líquida entre la solución acuosa de KCl dentro del electrodo de calomel y la dispersión en acetonitrilo fuera del electrodo.
- la diferencia de potencial a través de la membrana de vidrio que separa la dispersión en acetonitrilo y la solución buffer acuosa dentro del electrodo.
- el potencial del electrodo sensor en el electrodo de vidrio, la interfase Ag-AgCl.

Si los primeros dos potenciales permanecen sin cambio durante la titulación, el segundo efecto, parece no influir apreciablemente durante la misma. Por lo tanto, el potencial de electrodo queda determinado primariamente por el tercer efecto, es decir por el entorno ácido impuesto en las afueras de la membrana del electrodo de vidrio por inmersión en las partículas de ácido.

El gráfico de la curva de titulación consiste en el potencial de electrodo medido en función de los miliequivalentes de base agregados por gramo de sólido. Como criterio para interpretar los resultados obtenidos sobre acidez superficial por titulación potenciométrica con n-butilamina se sugiere que el potencial inicial del electrodo (mV) indica la máxima fuerza ácida de los sitios superficiales y el rango de (miliequivalentes de base/g sólido), hasta que se alcanza una meseta indica el número total de sitios ácidos que presenta el sólido titulado. La fuerza de los sitios ácidos puede clasificarse según la siguiente escala: $E > 100$ mV (sitios muy fuertes); $100 > E > 0$ mV (sitios fuertes); $0 > E > -100$ mV (sitios débiles) y $E < -100$ mV (sitios muy débiles).

3.16 Síntesis y caracterización de heteropoliaácidos de estructura Wells-Dawson

El ácido de Wells Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) fue preparado por el método Drechsel [51], a partir de la mezcla de sales isoméricas α/β $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$. Esta se obtuvo siguiendo el procedimiento de Lyon y col. [69], mediante el empleo de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, H_3PO_4 concentrado y KCl, como se muestra en la ecuación:



La mezcla salina obtenida se caracterizó por espectroscopía ^{31}P -RMN para determinar la pureza isomérica de los heteropolianiones. El isómero α tiene dos átomos de P equivalentes y en consecuencia muestra solamente un pico en el espectro. En contraste, el isómero β exhibe corrimientos químicos levemente diferentes para sus dos átomos de P. Los valores observados fueron -12,4, -11,6 y -10,9 ppm (lit.: -12,7, -11,6 y -11,0 ppm [70]).

El ácido de Wells-Dawson, una vez obtenido por acidificación de una solución acuosa de la sal α/β $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$, se caracterizó por espectroscopía de ^{31}P RMN e IR para confirmar su pureza. Por TGA se determinó el número de moléculas de agua de cristalización involucradas en su estructura.

El espectro ^{31}P RMN mostró un solo pico, con un corrimiento químico de $-12,8$ ppm (lit.: $-12,9$ ppm [69]).

En el espectro IR se observaron las bandas de vibración fuertes a 1091 , 963 , 911 y 778 cm^{-1} . La banda a 1091 cm^{-1} puede ser asignada a la frecuencia de estiramiento del PO_4 tetraédrico (P-O_a), y por comparación con la estructura Keggin, la banda a 963 cm^{-1} corresponde a W=O_d . Las bandas a 911 y 778 cm^{-1} , pueden asignarse a los puentes $\text{W-O}_b\text{-W}$ y $\text{W-O}_c\text{-W}$ de los grupos W_3O_{13} , respectivamente [70].

Por TGA se obtuvo una pérdida de peso del 10% , lo que corresponde a 24 moléculas de agua de cristalización [73].

Para determinar las propiedades ácidas del ácido sin soportar (WD) se realizó una titulación potenciométrica con n-butilamina, cuya curva se observa en la Figura 9.

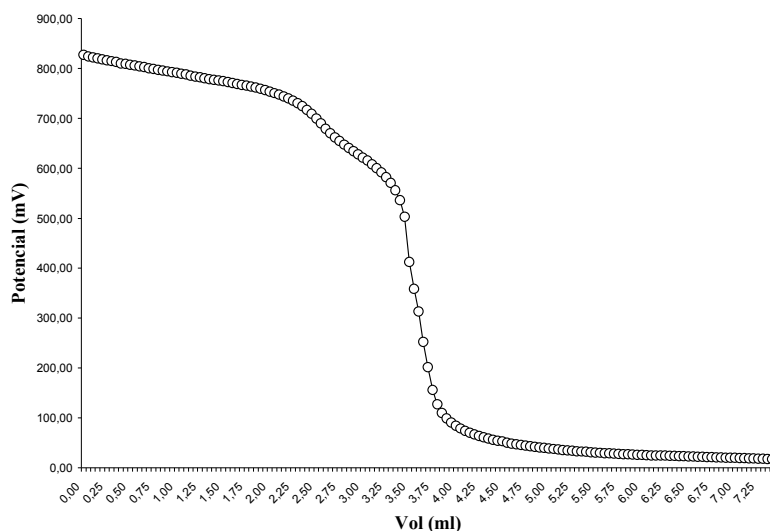


Figura 9. Curva de titulación potenciométrica de WD

El potencial a volumen cero, de $827,40\text{ mV}$ indica una acidez elevada para este compuesto.

3.17 Preparación y caracterización del ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice

Una vez obtenido el ácido de Wells-Dawson, se utilizó para la preparación de catalizadores soportados. El soporte elegido fue sílice Grace Davison (Grado 59, área específica: 250 m²/g). Se empleó el método de impregnación.

Se prepararon cuatro catalizadores soportados: 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 g/g (denominados 0,1WDSiO₂; 0,2WDSiO₂; 0,4WDSiO₂ y 0,6WDSiO₂, respectivamente). Todos ellos fueron caracterizados por espectroscopías ³¹P RMN e IR, y DRX.

En la Figura 10 se muestran, a modo de ejemplo, los espectros ³¹P RMN de los catalizadores 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂. En ambos casos se observa un pico principal con un corrimiento químico de -12,7 ppm. También pueden verse dos pequeñas señales a -12 y -11 ppm, aproximadamente. Estas podrían estar relacionadas a la presencia de diferentes especies Dawson, tales como H₆P₂W₁₈O₆₂ interactuando fuertemente con los grupos Si-OH (silanoles) del soporte y a especies como P₂W₂₁O₇₁⁶⁻, respectivamente [40]. Los otros catalizadores 0.1WDSiO₂ y 0.2WDSiO₂ presentaron espectros similares a los anteriores con un pico principal ubicado en -12,7 ppm, confirmándose lo observado por Baronetti y colaboradores [55]. Todo esto indica que luego de la impregnación y secado, el HPA mantiene su estructura Dawson, independientemente de la carga (en el rango de 0,1 a 0,6 g/g).

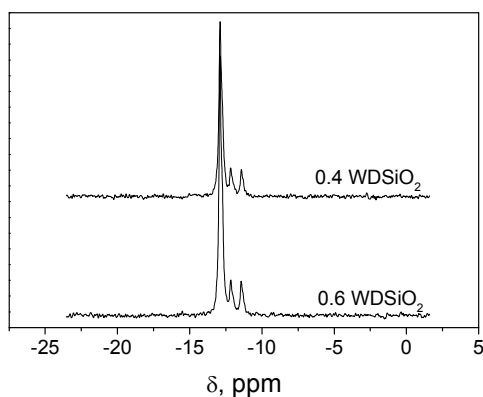


Figura 10. Desplazamiento químico de ³¹P de muestras WD soportado sobre sílice.

La espectroscopía IR también muestra que luego de la impregnación el HPA mantiene su estructura Dawson. En la Figura 11 aparecen los espectros IR del ácido de Wells-Dawson, másico y, a modo de ejemplo, el soportado 0.2WDSiO_2 (en este caso luego de sustraer el espectro correspondiente al soporte). En éste se observan las cuatro bandas características del HPA másico. Sin embargo, se ve un ensanchamiento de la banda a 1091 cm^{-1} . Esto podría deberse a una pérdida de la simetría tetraédrica como consecuencia de la interacción entre octaedros WO_6 y grupos silanoles del soporte. Además se observa un leve corrimiento de la banda a 778 cm^{-1} que podría ser atribuido al mismo motivo. Los demás catalizadores soportados dieron espectros similares [74].

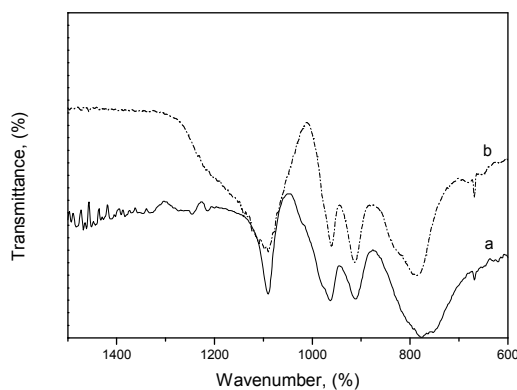


Figura 11. Espectros IR obtenidos para muestras de WD, (a) másico y (b) soportado sobre sílice 0.2WDSiO_2

Además se compararon los difractogramas de RX de la sílice empleada, el ácido de Wells-Dawson y los catalizadores soportados. Estos últimos produjeron difractogramas similares al de la sílice, sin las líneas de difracción características del HPA. Considerando los resultados obtenidos por espectroscopías ^{31}P RMN e IR, que permiten concluir que el HPA conservaba su estructura sobre el soporte, los resultados de DRX indican que el ácido de Wells-Dawson se encontraba bien disperso, de manera que su estructura no se detectaba [75].

El análisis BET de adsorción de nitrógeno para el ácido soportado (0.4WDSiO_2) mostró los siguientes parámetros texturales (en la Tabla 1 se comparan con los valores determinados para el soporte):

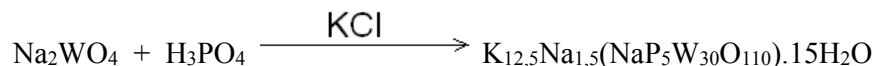
Tabla 1. Parámetros texturales del ácido de Wells-Dawson soportado.

| Propiedad | WD soportado | Soporte |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Sup. <i>BET</i> | 245,7 m ² /g | 268,41 m ² /g |
| Vol. poro | 1,02 cm ³ /g | 1,123 cm ³ /g |
| Vol. microporo | 0,014 cm ³ /g | 0,012 cm ³ /g |

Se observa una reducción de la superficie específica, que puede ser atribuida a la aglomeración de partículas, mientras que no se observan cambios significativos en lo que se refiere a la porosimetría. Puede observarse además el importante aumento que tiene lugar en la superficie específica (245,7 m²/g) cuando se compara con el ácido en su forma másica cuyo valor de superficie específica es 1,9 m²/g [76]. Respecto a la forma de las isothermas de adsorción/desorción, el ácido soportado presenta el mismo tipo de histéresis que el soporte (isothermas tipo II con histéresis tipo A), lo que implica que la porosidad mantiene las características macroporosas de la sílice [76].

3.18 Síntesis y caracterización de heteropoliácidos de estructura Preyssler

El ácido de Preyssler (H₁₄(NaP₅W₃₀O₁₁₀) (AP)) se preparó siguiendo un procedimiento descrito en la literatura [77], a partir de sus respectivas sales. Estas se obtuvieron mediante el empleo de Na₂WO₄.2H₂O, H₃PO₄ concentrado y KCl como se muestra en la ecuación:



El heteropoliácido AP muestra un espectro FT-IR característico con una banda a 1616 cm⁻¹ correspondiente a las moléculas de agua de hidratación, tres bandas a 1163, 1079 y 1022 cm⁻¹ correspondientes a los enlaces P-O (estiramiento), dos bandas a 941 y 913 cm⁻¹ correspondiente a los enlaces W-O-W, una banda a 757 cm⁻¹ correspondiente a los enlaces W=O, y una banda de 536 cm⁻¹ correspondiente a los enlaces P-O (deformación).

Aunque no se han informado patrones de difracción para el caso de los ácidos y las sales con estructura de Preyssler, en la Figura 12 puede observarse que los difractogramas para el caso de los ácidos presentan una mayor dispersión y señales menos definidas que en el caso de las sales. Dicho "ruido" o dispersión puede atribuirse al fuerte carácter higroscópico que los ácidos poseen.

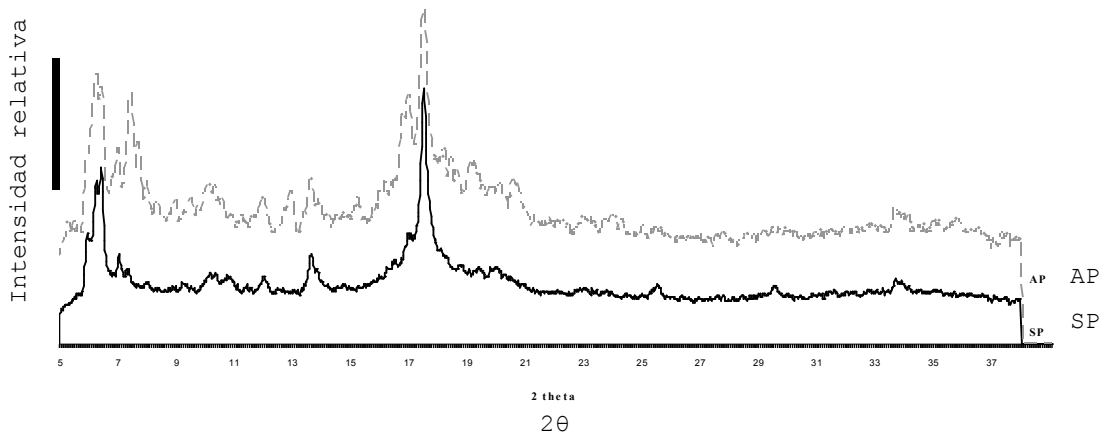


Figura 12. Difractogramas de rayos X de los ácidos de Preyssler y sus sales.

Los resultados semicuantitativos del analizador EDAX (con corrección según ZAF) se informan en la Tabla 2 y muestran concordancia en cuanto a la composición elemental de las sales y los heteropoliácidos, dentro del margen de error experimental:

Tabla 2. Análisis EDAX del ácido de Preyssler (AP).

| Elemento | AP | |
|----------|--------|---------|
| | % EDAX | % Calc. |
| Na | 0,49 | 0,31 |
| P | 2,91 | 2,07 |
| O | 20,78 | 23,55 |
| W | 75,82 | 73,88 |

La determinación de la superficie específica y porosidad del sólido AP por el método BET, arroja valor negativo, que son consistentes con el mencionado comportamiento higroscópico y las propiedades redox de este tipo de compuestos [40].

La propiedad ácida del ácido de Preyssler se estudio mediante la titulación potenciométrica con n-butilamina. Los resultados se muestran en la Figura 13, se observa una elevada acidez del AP en virtud de su elevado potencial inicial (862,10mV).

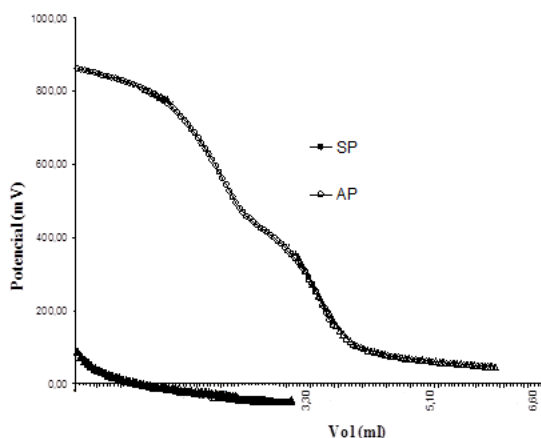


Figura 13. Titulación potenciométrica del AP.

Los restantes resultados experimentales de caracterización: FT-IR, DRX, Superficie BET, y SEM-EDAX son consistentes con los informados previamente para la estructura de Preyssler $H_{14}(NaP_5W_{30}O_{110})$ [40].

3.19 Síntesis y caracterización de materiales híbridos a base de sílice

Obtención de sílice (SI):

Fue preparada mediante la técnica de sol-gel, empleando una relación molar de tetraetilortosilicato (TEOS), etanol (EtOH) y agua de 1:1:4. Esta solución fue agitada a 20°C. El proceso de hidrólisis comienza con el agregado en pequeñas porciones de agua destilada. Luego de este agregado, la gelación del sol se lleva a cabo a 20°C y se produce

la maduración de los geles húmedos. Estos sólidos se lavan con agua destilada y luego secan a 20°C. La nomenclatura de la sílice obtenida es SI.

Silices funcionalizadas (SI-X):

Se prepararon una serie de catalizadores por funcionalización de la sílice SI con diferentes cantidades de 3-aminopropiltrióxido de silicio (APS), como agente funcionalizante. La nomenclatura de los catalizadores obtenidos es: SI-A, SI-B, SI-C, SI-D, SI-E, SI-F, y SI-G, correspondientes a cantidades crecientes de APS; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; y 3 ml respectivamente. La síntesis de los mismos se llevó a cabo por adición de 3-aminopropiltrióxido de silicio a una suspensión de sílice, en reflujo de tolueno. En la Tabla 3 se observan cada uno de los catalizadores preparados: nomenclatura, cantidad de funcionalizante empleado y el porcentaje de agente funcionalizante sobre la superficie de la sílice.

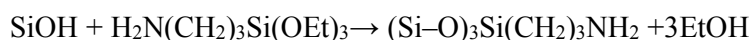
Tabla 3. Nomenclatura de las muestras sintetizadas y contenido de APS sobre la superficie de la sílice

| Entrada | Nomenclatura | APS (ml) | % APS |
|----------------|---------------------|-----------------|--------------|
| 1 | SI | - | - |
| 2 | SI-A | 0,25 | 8.5 |
| 3 | SI-B | 0,50 | 6.6 |
| 4 | SI-C | 0,54 | 8.0 |
| 5 | SI-D | 1,0 | 19.3 |
| 6 | SI-E | 1,5 | 28.2 |
| 7 | SI-F | 2,0 | 37.9 |
| 8 | SI-G | 3,0 | 56.6 |

Las interfases que involucran la presencia de sílice juegan un importante rol en los procesos de adsorción y por lo tanto en catálisis heterogénea. Se emplean diferentes técnicas para caracterizar a este tipo de superficies. Por ejemplo para investigar el comportamiento de los poros de la sílice al unírsele grupos siloxanos, Gilpin y colaboradores [78] emplean técnicas de adsorción de nitrógeno para el área superficial

luego de la funcionalización determinar así la porosidad. Mediante el tratamiento térmico las superficies hidrofílicas (que presentan grupos –OH libres) son transformadas en forma irreversible en superficies hidrófobas por la eliminación de grupos –OH adyacentes [79,80].

En nuestro caso la sílice obtenida por la técnica sol-gel fue modificada por el agregado de 3-aminopropiltriétoxilano (APS). El proceso de funcionalización puede racionalizarse de manera simplificada por la ecuación:



La modificación de la superficie de la sílice empleando APS bloquea tres grupos silanoles (Si-OH) y genera un grupo amino (-NH₂) terminal. Es importante destacar además que la cantidad de APS empleada en el proceso de funcionalización y el proceso de lavado y secado del material tiene gran influencia sobre las propiedades texturales del nuevo material híbrido generado [81-84].

Las sílices se caracterizaron mediante las siguientes técnicas: BET, FT-IR y TEM.

Determinación de área superficial (BET)

Para observar el efecto de los modificadores en la red de la sílice se midieron el área superficial y el tamaño medio de los poros. Los resultados se indican en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades texturales de las sílices funcionalizadas.

| Catalizador | S_{BET} (m²/g) | Tamaño medio de poro (A) |
|--------------------|--|---------------------------------|
| SI | 459 | 67,3 |
| SI-A | 209 | 106,7 |
| SI-B | 106 | 133,3 |
| SI-C | 45 | 172,3 |
| SI-D | 54 | 140,2 |
| SI-E | 46 | 178,7 |
| SI-F | 5 | 9,4 |
| SI-G | 5 | 7,3 |

De los resultados de la Tabla 4 puede extraerse que se registra una drástica reducción tanto en la superficie específica como en el tamaño medio de poro de las muestras modificadas con respecto a la muestra sin funcionalizar. Esto está asociado a la disminución del contenido de grupos silanoles en la superficie de la sílice. Esta merma además puede deberse a la aglomeración de la sílice al ser sometida a los tratamientos de funcionalización con los compuestos mencionados [85].

Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier (FT-IR)

En la Figura 14 se representa el espectro FT-IR de la sílice sin funcionalizar SI y funcionalizada con APS, particularmente la SI-G.

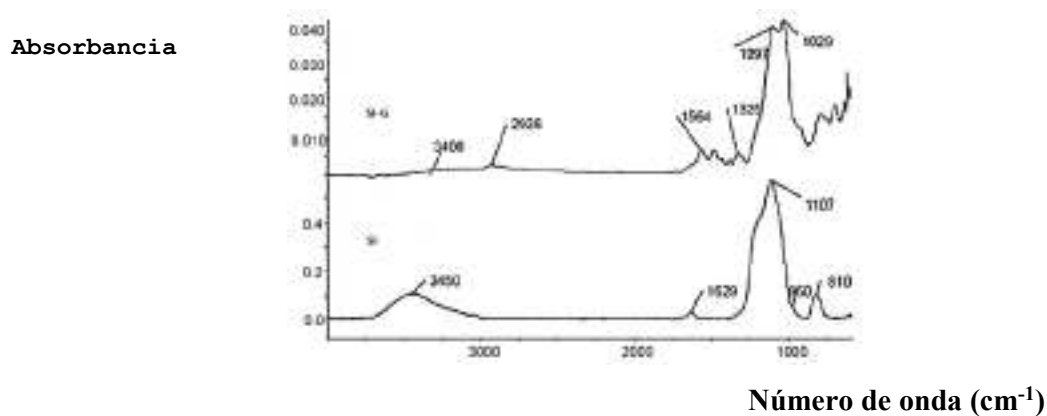


Figura 14. Espectro FT-IR de SI y SI-G

El espectro FT-IR de la sílice sin funcionalizar (SI-G) presenta una banda ancha centrada en 3450 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de los grupos $-\text{OH}$ de silanol. Se observan además bandas de vibración simétrica y asimétrica de Si-O, localizadas a 810 y 1107 cm^{-1} . Por su parte la banda a 1629 cm^{-1} corresponde a la flexión Si-O-H. El espectro FT-IR de la sílice funcionalizada SI-G presenta algunas pequeñas diferencias con respecto al de SI, por un lado la desaparición de la banda a 3450 cm^{-1} y en su lugar una banda ancha y de muy baja intensidad a 3400 cm^{-1} debida al estiramiento de los enlaces N-H. También se observa la aparición de una banda a 2926 cm^{-1} asignable a los estiramientos C-H. A 1564 cm^{-1} se registra una banda de deformación del grupo NH y a 1325 cm^{-1} bandas de flexión C-H [86].

Micrografías TEM

En la Figura 15 se presentan las micrografías TEM de la sílice sin modificar con magnificaciones de 200 y 50 nm , respectivamente. De estas micrografías se deduce que dicha sílice presenta un tamaño de partícula no superior a 12 nm , con forma ovoide o esférica, predominando ésta última.

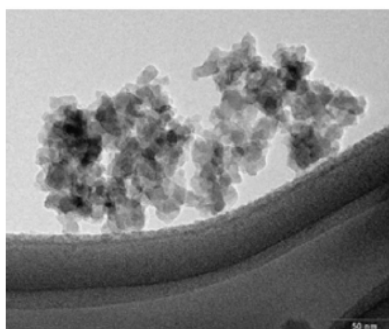
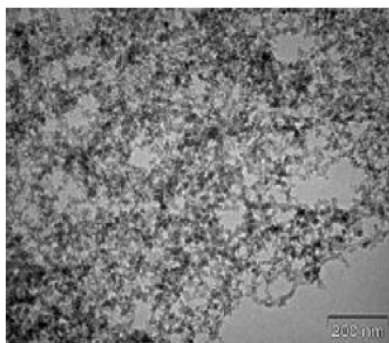


Figura 15. Micrografías TEM de sílice sin modificar, a distintas magnificaciones

Las siguientes imágenes (Figura 16 y 17) corresponden a micrografías TEM de las sílices SI-C, SI-E y SI-G. En todas ellas puede observarse que la funcionalización condujo a partículas de mayor tamaño y áreas con aglomeración. Asimismo la aglomeración es independiente de la cantidad de agente funcionalizante.

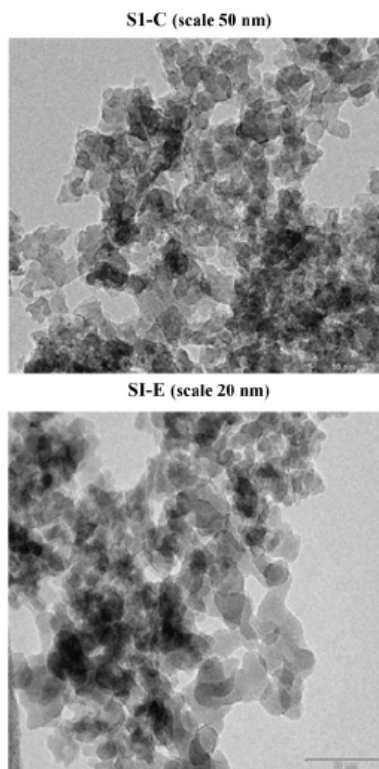


Figura 16. Micrografías TEM de los catalizadores SI-C y SI-E

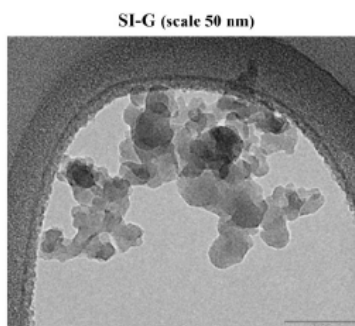


Figura 17. Micrografías TEM de catalizador SI-G

Referencias

1. Laidler, K.J., Meiser, J.H., *Physical Chemistry*, Amsterdam, **1982**, 423.
2. Bell, A.T., Manzer, L.E., Chen, N.Y., Weekman, V.W., Hegedus, L.L., Pereira, C.J., *Chemical engineering progress*, **1995**, 91, 26.
3. Anastas, P.T., Kirchoff, M.M., Williamson, T.C., *Applied Catalysis A: General*, **2001**, 221, 3.
4. Anasta, P.T., Bartlett, L.B., Kirchoff, M.M., Williamson, T.C., *Catalysis Today* **2000**, 55(1-2), 11.
5. Sheldon, R.A., Arends, I., Hanefeld, U., *Green Chemistry and Catalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
6. Mitsutani, A., *Catal. Today*, **2002**, 73, 57.
7. Okuhara, T., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3641.
8. Rothenberg, G., *Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. 10.
9. Clark James H., *Catalysis for green chemistry. Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 103.
10. Yadav, G., *Catal. Surv. Asia*, **2005**, 9, 117.
11. Clark, J., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 791.
12. Mitsutani, A., *Catal. Today*, **2002**, 73, 57.
13. Wilson, K., Clark, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1313.
14. Kwak, B., *Catal. Surv. Asia*, **2005**, 9, 103.
15. Ertl, G., Knözinger, H., *Preparation of Solid Catalysts*. Wiley-VCH, weinheim . **1999**, 240.
16. Jeannin, Y.P., *Chem. Rev.*, 98, **1998**, 51.
17. Pope, M.T., *Angewandte Chemie*, **1983**, Berlin, XIII, 730.
18. Berzelius, J., *Poggend. Ann. Phys. Chem.*, **1826**, 6, 369.
19. Maestre Horcajo, J. M., Tesis Doctoral:” Propiedades electrónicas y magnéticas en Polioxometalatos de Lindqvist y de Keggin”. Universitat Rovira i Virgili. España. Departament de Química Física e Inorgànica, **2003**.
<http://hdl.handle.net/10803/9068>
20. Wiberg, N., Holleman, A.F., Wiber, E., *Inorganic Chemistry*, **2001**, Berlin, 314.
21. Keggin, J., *Proc. Roy. Soc.*, **1934**, 144, 75.
22. Dawson, B., *Acta Cryst.*, **1953**, 6, 113.
23. Finke, R., Droege, M., Domaille, P., *Inorg Chem.* **1987**, 26, 3886.
24. Romanelli, G., Autino, J., Baronetti, G., Thomas, H., *Molecules*, **2001**, 6, 1006.

25. Sambeth, J., Baronetti, G., Thomas, H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 191, 35.
26. Kaba, M.S., Song, I.K., Duncan, D.C., Hill, C.L., Barteau, M.A., *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 398.
27. Antonio, M.R., Soderholm, L., *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 5988.
28. Antonio, M.R., Williams, C.W., Soderholm, L., *J. Alloys and Compounds*, **1998**, 846.
29. Fernandez, J.A., López, X., Bo, C., de Graaf, C., Baerens, E.J., Poblet, J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **129**, **2007**, 12244.
30. Mizuno, N., Misono, M., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 199.
31. Pope, M. T., Müller, A., *Angew. Chem. Int.*, **1991**, 30, 34.
32. Keggin, J. F., *Nature*, **1933**, 131, 908.
33. Briand, L., Baronetti, G., Thomas, H., *Appl. Catal. A: General*, **2003**, 256, 37.
34. Arabi, M., Mohammadpour Amini, M., Abedini, M., Nemati, A., Alizadeh, M., *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, **2003**, 200, 105.
35. Kozhevnikov, I., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171.
36. Dias, J., Osegovic, J., Drago, R., *Journal of Catalysis*, **1999**, 183, 83.
37. Timofeeva, M.N., *Appl. Catal. A*, **2003**, 256, 19.
38. Bennardi, D.O., Tesis Doctoral: “*Síntesis sustentable de flavonas, cromonas y cumarinas, catalizadas por heteropoliácidos*”; Universidad Nacional de La Plata, **2007**.
39. Ruiz, D. M., Tesis Doctoral: “*Síntesis sustentable de fenilpropanoides: cinamatos de arilo, 4-fenilcumarinas, dihidrocumarinas y dihidroangelicinas*”; Universidad Nacional de La Plata, **2009**.
40. Katamura, K., Nakamura, T., Sakata, K., Misomo, M., Yoneda, Y. *Chem. Lett.* **1981**, 89.
41. Ai, M. *Appl. Catal. A*, **1982**, 245.
42. Akimoto, M., Tsuchida, Y., Sato, K., Echigoya, E., *J. Catal.*, **1981**, 72, 83.
43. Izumi, Y., Urabe, K., Onaka, M., *Organic Reactions*, Tokyo, **1992**, 99.
44. Misono, M., *Catal. Rev.*, **1987**, 29, 269.
45. Chu, W., Shao, Z., Sun, W., Ye, X., Wu, Y., *Catal. Lett.*, **1998**, 55, 57.
46. Romanelli, G., Autino, J., *Mini-reviews Org. Chem.*, **2009**, 6, 359.
47. Kozhevnikov, I., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 171.

48. Yadav, G., *Catal. Surv. Asia*, **2005**, 9, 117.
49. Kozhevnikov, I., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171.
50. Misono, M.; *Chem. Commun.*, **2001**, 1141.
51. Pozniczek, J., Lubanska, A., Mucha, D., Bielanski, A., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 257, 99.
52. Palermo, V., Tesis Doctoral: “*Síntesis y caracterización de heteropoliácidos constituyendo materiales híbridos para su aplicación como catalizadores en la oxidación ecológica de sulfuros*”; Universidad Nacional de La Plata, **2012**.
53. Villabrille, P. I., Tesis Doctoral: “*Heteropolímeros como catalizadores para reacciones sostenibles de oxidación de fenoles en fase líquida*”; Universidad Nacional de La Plata, **2006**.
54. Katiyar, A., Yadav, S., Panagiotis G.S, Pinto, G.N., *Journal of Chromatography A*, **2006**, 1122, 13.
55. Baronetti, G., Thomas, H., Querini, C. *Appl. Catal. A: General* **2001**, 217, 131.
56. Borrás-Almenar, J., Coronado, E., Müller, A., Pope, M., NATO Science Series, Amsterdam , **2001**, 366.
57. Hoffmann, F., Cornelius, M., Morell, J., Fröba, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3216.
58. Weitkamp, J., Hunger, M., Ryma, U. *Microporous Mesoporous Matter*, **2001**, 48, 255.
59. Corma, A., Iborra, S., Rodríguez, I., Sánchez, F., *J. Catal.*, **2002**, 211, 208.
60. Wang, X., Cheng, S., *Catalysis communications*, **2006**, 7, 689.
61. Plinio, I., Yuriy, L.Z., Vadim, G.K., NATO Science for peace and security Series C: Environmental Security, Ukraine , **2008**.
62. Sathicq, A.G., Tesis Doctoral: “*Síntesis de dihidropirimidinonas, mediante tecnologías limpias*”; Universidad Nacional de La Plata, **2009**.
63. Maciá-Agulló, T., Fernández-García, J., Torró-Palau, A., Orgilés-Barceló, A., Martín-Martínez, J. *J. Adhesion*, **1993**, 50, 265.
64. Kistler, S. J., *Phys. Chem.*, **1932**, 34, 52.
65. Kazasinski, P., Rogozinski, R., *Optics Commun.*, **2008**, 281, 2472.
66. Suzuki, T., Nakamura, T., Fukumoto, K., Yamamoto, M., Akimoto, Y., Yano, K., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2008**, 280, 224.

67. Brunel, D., *Micropor. Mesopor. Mat.*, **1999**, 27, 329.
68. Brunel, D., Blanc, A., Galarneau, A., Fajula, F., *Catal. Today*, **2002**, 73, 139.
69. Lyon, D., Millar, W., Novel, T., Domaille, P., Evitt, E., Jonson, D., Finke, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7209.
70. Baronetti, G., Briand, L., Sedran, U., Thomas, H., *Appl. Catal. A: General*, **1998**, 173, 265.
71. Kharat, A.N., Abedini, M., Amini, M.M., Pendleton, P., Badalyan, A., *Transition Metal Chem.*, **2003**, 28, 339.
72. Romanelli, G., Pasquale, G., Sathicq, A., Thomas, H., Autino, J., Vázquez, P., *J. Mol. Cat A: chemical*, **2011**, 340, 24.
73. Sambeth, J., Baronetti, G., Thomas, H., *J. Mol. Cat. A: Chem*, 35, **2003**, 191.
74. Pasquale, G., Vázquez, P., Romanelli, G., Baronetti, G., *Catalysis Communications*, **2012**, 18, 115.
75. Baronetti, G., Thomas, H., Guerini, C., *Applied Catalysis A: General* 217, **2001**, 217, 131.
76. Gambaro, L.A., Briand, L.E., *Appl. Catal. A: General*, **2004**, 264, 151.
77. Kharat, A. N., Abedini, M., Amini, M., Pendleton, P., Badalyan, A., *Transition Metal Chem.*, **2003**, 28, 339.
78. Bose, A., Gilpin, R., Jaroniec, L., *Colloid Interface Sci.*, **2001**, 240, 224.
79. Bolis, V., Fubini, B., Marchese, L., Martra, G., Costa, D., *J. Chem. Soc. Faraday trans.*, **1991**, 87, 497.
80. Parida, S., Dash, S., Patel, S., Mishra, B., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2006**, 121, 77.
81. Pizzio, L., Vázquez, P., kikot, A., Basaldella, E., Cáceres, C., Blanco, M., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2002**, 142, 234.
82. Pizzio, L., Vázquez, P., kikot, A., Basaldella, E., Cáceres, C., Blanco, M., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2006**, 143, 739.
83. Mutante, L., Turallas, A., Romanelli, P., Vázquez, P., *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **2006**, 37, 153.
84. Vega-Baudrit, J., Sibaja-Ballesteros, J., Martín-Martínez, P., *Rev. Iberoamericana Polím.*, **2007**, 8, 138.

85. Vega-Baudrit, J. M., Sibaja-Ballester, Vázquez, P., Torregrosa, R., J., Martín-Martínez, P., *Int. J. Adhes. Adhes.*, **2007**, 27, 469.
86. Lásperas, M., Lloret, T., Chávez, L., Rodríguez, L., Clauvel, A., Brunel, D., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, 108, 75.

Capítulo 4:
Benzodiazepinas

Antecedentes Bibliográficos

4.1 Introducción

Muchos compuestos heterocíclicos tienen interés biológico, medicinal o químico. Un importante número de compuestos heterocíclicos nitrogenados es utilizado para sintetizar moléculas de mayor complejidad que tienen aplicación directa en productos farmacéuticos y agroquímicos. También muchos heterocíclicos tienen un uso práctico como colorantes, antioxidantes, etc. [1]. La literatura sobre la química heterocíclica es enorme, y más de la cuarta parte de los trabajos de investigación que se publican están relacionados con este campo [2].

Estas importantes clases de compuestos que pueden ser aromáticos o no, están ampliamente difundidos en la naturaleza y son de gran importancia, ya que juegan un importante papel farmacológico y bioquímico, como ejemplo las bases nitrogenadas en las moléculas de ADN, ARN, muchos alcaloides como la morfina y la nicotina, las vitaminas, y subestructuras de antibióticos como las penicilinas.

Debido al amplio rango de aplicaciones farmacológicas, sintéticas e industriales que poseen, es muy importante mejorar su síntesis, tanto desde el punto de vista económico como ambiental.

Los compuestos heterocíclicos que tienen dos átomos de N en un anillo de 7 miembros, con el máximo número de enlaces dobles no acumulados, son las **diazepinas**. Hay diferentes diazepinas isómeras; según la disposición de los nitrógenos pueden clasificarse en 1,4-diazepinas (con nitrógeno en posición 1 y 4); 1,5-diazepinas y 3,4-diazepinas respectivamente (Figura 1).

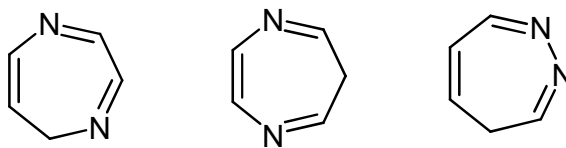


Figura 1. Estructuras de diazepinas isómeras

Una clase importante de compuestos heterocíclicos nitrogenados con anillos de siete átomos son las benzazepinas (tienen un átomo de nitrógeno), y las benzodiazepinas

(con dos átomos de nitrógeno) (Figura 2). Ambas presentan un anillo bencénico condensado con el heterocíclico.

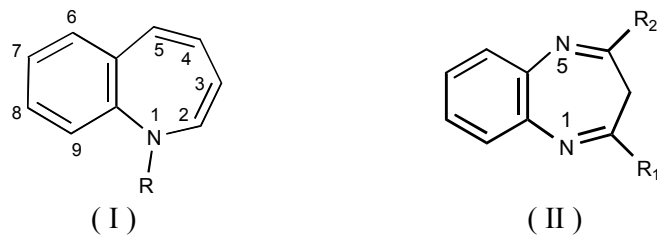


Figura 2. Estructuras de benzazepinas (I) y benzodiazepinas (II)

Es posible clasificar a las benzodiazepinas como 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas y 3,4-benzodiazepinas respectivamente (Figura 3).

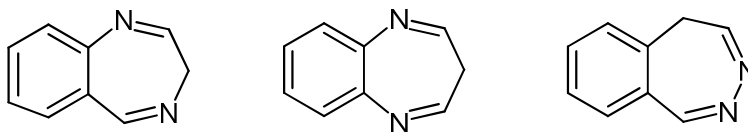


Figura 3. Estructuras isoméricas de algunas benzodiazepinas

La estructura básica de las benzodiazepinas está presente en compuestos que poseen muy variadas bioactividades. Todas ellas, en mayor o menor medida, son sustancias liposolubles y de carácter básico y pueden descomponerse por exposición a la luz [3].

4.2 Las 1,5-Benzodiazepinas

Las 1,5-benzodiazepinas suelen presentarse en forma de diimina (I) en lugar de su forma tautomérica, con estructura (II) [4] (Figura. 4):

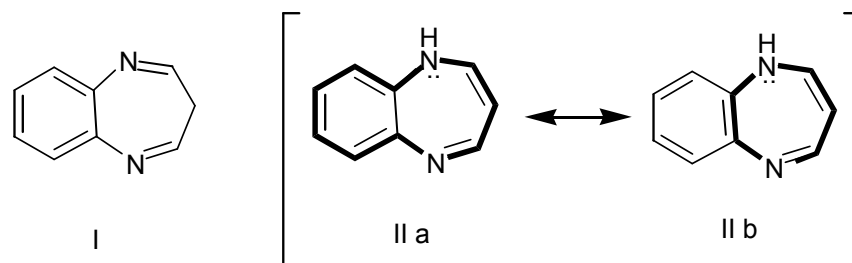


Figura 4. Formas isoméricas de las 1,5-Benzodiazepinas

En la forma de diimina (I), posee una cierta estabilidad adicional que surge de la conjugación de los grupos imina con el anillo del benceno. Conjugaciones cíclicas como en (II) y (III), pueden conducir a la desestabilización de la molécula, ya que implica la interacción de los 12 electrones π alrededor de la periferia de la molécula como se ve en (IIa), o de 8 electrones π alrededor del anillo de 7 miembros como en (IIb) [5].

Thiele y Steimming [6] proponen la existencia de las estructuras (I) y (II) para las 1,5-benzodiazepinas, sin embargo Baltrop y Finar [7] proponen solo la forma (I). Ellos estudiaron los espectros de IR de 2,4-dimetil-1,5-benzodiazepinas y 2,4-difenil-1,5-benzodiazepina en CHCl_3 y mezcla de Nujol. La ausencia de la banda de estiramiento N-H y la presencia de la banda de estiramiento C-H del grupo metileno apoya ese resultado.

Lloyd and Marshall [8,9] proponen la formación de la estructura (II) en lugar de la estructura (I), indicando que dicho cambio tautomérico se produce cuando la estructura (I) sufre protonación.

Según el trabajo de Kulkarni y Thakar [10] los espectros IR (KBr) mostraron la banda de estiramiento N-H (3300 cm^{-1}) y las bandas debidas al grupo metileno no se observaron. Los autores llegaron a la conclusión de que las 1,5-benzodiazepinas se pueden representar como un equilibrio tautomérico entre I y II con mayor contribución de esta última.

Las soluciones alcoholicas de estos compuestos producen coloraciones violeta con HCl, una propiedad característica de las 1,5-benzodiazepinas. La coloración violeta es debida a la formación del monocatión (ión benzodiazepinio), y la posterior protonación para la formación del dicatión (Figura 5) [10].

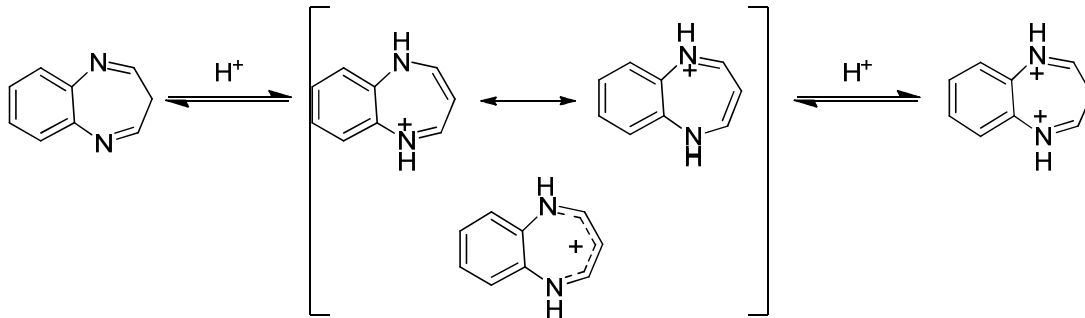


Figura 5. Protonación de las benzodiazepinas

Con pocas excepciones, las bases son incoloras o coloreadas amarillo pálido, al igual que los dicaciones, que deben existir como sales de bis-iminio. En contraste los mono cationes son intensamente coloreados, comúnmente púrpura o azul, y en solución acuosa toman un color violeta intenso, y son casi negro en estado sólido [10].

El anillo *3H*-1,5-benzodiazepina no es planar; su conformación es tipo bote, entre dos conformaciones equivalentes A y B (Figura. 6), de modo que los H-3 (H_a y H_b) no son equivalentes. Es por ello que los espectros de RMN de algunas *3H*-1,5-benzodiazepinas 2,4-disustituidas, a temperatura ambiente han mostrado las señales correspondientes a H_a y H_b como singletes. Al determinar los espectros a bajas temperaturas, estos protones de C-3 aparecen como singletes a temperatura ambiente, y a bajas temperaturas se observa un sistema AB [11].

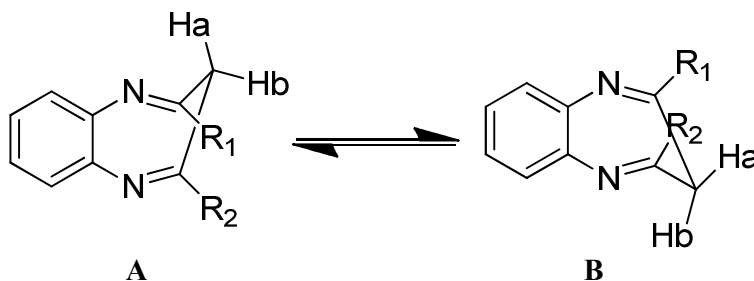


Figura 6. Conformaciones interconvertibles en 1,5-benzodiazepinas.

4.3 Propiedades de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas y sus derivados son un tipo de moléculas que poseen variadas bioactividades y son productos de aplicación industrial [12,13]. Debido a sus propiedades farmacológicas y bioquímicas, fueron introducidas en terapéutica a partir de los años sesenta [3] como anticonvulsivos, ansiolíticos, analgésicos, antiinflamatorios, sedantes, antidepresivos [14], antifúngicos, antibacterianos [15], y en aplicaciones agronómicas como: antialimentarios para el control de insectos [16], herbicidas [17] y pesticidas en general [18]. Más recientemente, se han sintetizado 1,5-benzodiazepinas como anticancerígenas [19], antivirales [20,21] (inhibidores no nucleósidos del VHI-1), y para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares [22].

Estos compuestos encuentran aplicación en la industria fotográfica donde son empleados como tintes para fibras acrílicas por ser materiales sensible a la luz [23]; también son precursores para la síntesis de anillos condensados como triaxoles [24], oxadiazoles [25], y furanobenzodiazepinas [26-31].

Las 1,4-benzodiazepinas fueron las primeras sintetizadas y utilizadas en terapia clínica, ejemplo de ellas son: diacepam, oxacepam, y clordiazepóxido. Las 1,5-benzodiazepinas ya se utilizan con un sinnúmero de aplicaciones como por ejemplo: clobazam, 1,5-benzodiazepin-2-ona con propiedades pesticidas, y las 2,4-difenil-1,5-benzodiazepinas, 7-nitro-2,4-dimetil-1,5-benzodiazepina, 7-amino-2,4-dimetil-1,5-benzodiazepina y 7-bis-(2-cloroetil)-amino-2,4-dimetil-1,5-benzodiazepina con actividad cancerostática [10] (Figura 7).

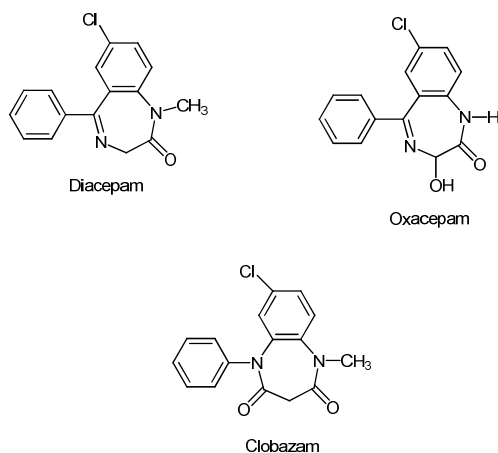
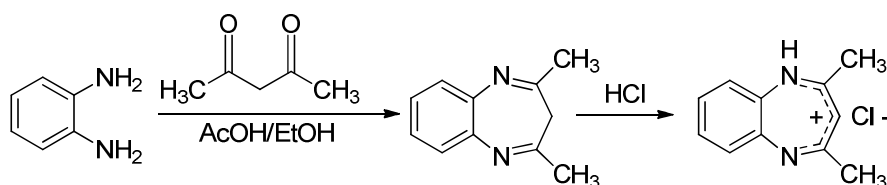


Figura 7. Estructura de algunas benzodiazepinas bioactivas.

4.4 Síntesis de las 1,5-benzodiazepinas

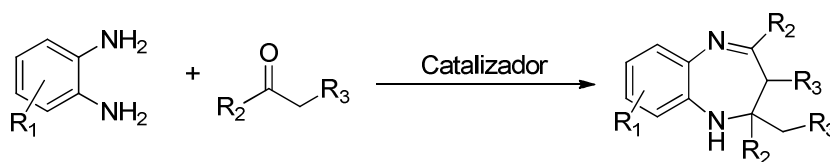
El primer ejemplo sintetizado de una 1,5-benzodiazepina fue un derivado de la 2,4-dimetil-1,5-benzodiazepina, preparado en 1907 por Thiele y Steimmig [6] (Esquema 1). Por condensación de la *o*-fenilendiamina con acetilacetona en etanol-ácido acético y posterior precipitación del clorhidrato de color violeta.

A pesar de la gran importancia de esta familia de compuestos, la literatura informa pocas variantes de síntesis y la mayoría de estos métodos han sido publicados recientemente [32].



Esquema 1. Síntesis de clorhidrato de 2,4-dimetil-3*H*-1,5-benzodiazepina

El método más común para la preparación de 1,5-benzodiazepinas sigue siendo la reacción de condensación catalizada con ácido, entre las *o*-fenilendiaminas con compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 1), y β -halocetonas o cetonas [33, 34] (Esquema 2).

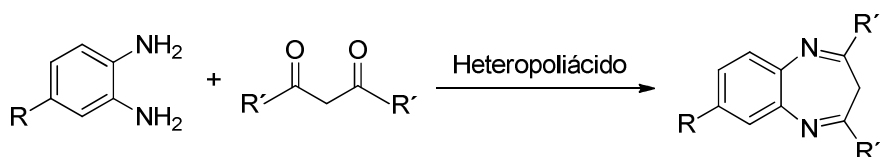


Esquema 2. Síntesis de 1,5-benzodiazepinas por condensación de *o*-fenilendiaminas con compuestos carbonílicos.

Durante los últimos años se ha desarrollado un gran número de procedimientos alternativos, debido a la necesidad de disponer tecnologías más limpias y compatibles con el medio ambiente. Algunas de las alternativas destacadas son las que emplean catalizadores tales como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [35], InCl_3 [36], $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ [37], $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$ [38], HClO_4 sobre silica gel [39], SmI_2 , líquidos iónicos [40], o radiación de microondas

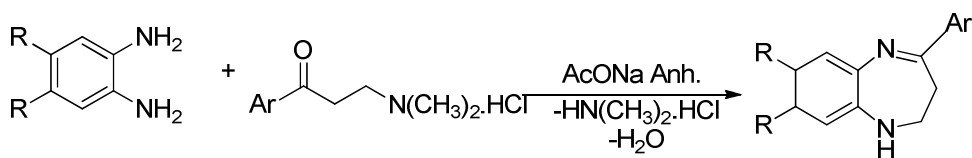
para disminuir los tiempos de reacción [41]. Muchos de estos procesos requieren condiciones drásticas, reactivos caros, y tiempos de reacción relativamente largos, y se obtienen rendimientos bajos, por la generación de productos secundarios [12].

El empleo de catalizadores ácidos sólidos, como los heteropoliácidos de Preyssler $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$, Keggin $H_5[P_5Mo_{10}O_{40}]$, y Wells-Dawson $H_6[P_2W_{18}O_{62}]$ [14] (Esquema 3), aplicados en un medio de reacción heterogéneo, permite su fácil separación y reutilización sin que disminuya su actividad catalítica luego de reutilizarlos.



Esquema 3. Síntesis de 1,5-benzodiazepina usando HPAs como catalizadores ácidos sólidos

La síntesis de 1,5-benzodiazepinas puede ser llevada a cabo en medio básico, mediante una reacción de ciclocondensación de bases de Mannich derivadas de acetofenona con *o*-fenilendiamina catalizada por acetato de sodio. Como ejemplo podemos mencionar la síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzodiazepina, [42] por ciclocondensación de la correspondiente *o*-arilfenilendiamina y clorhidrato de 3-dialquilaminopropiofenona en etanol, en presencia de acetato de sodio (Esquema 4).

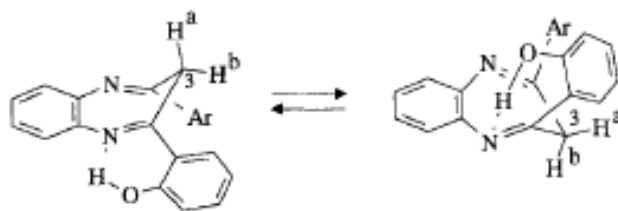


Esquema 4. Síntesis de 2,3-dihidro-1,5-benzodiazepinas por medio de bases Mannich.

La síntesis de los derivados fenólicos de 1,5-benzodiazepinas, se realizan por reacción entre la diamina y 1-(2-hidroxifenil)-3-aryl-1,3-propanodiona, por los métodos ya descritos.

4.5 Propiedades de los derivados fenólicos

Se ha publicado que la introducción de un grupo hidroxilo en posición orto-, conduce a la formación de un enlace de hidrógeno, y que dicho enlace no afecta significativamente la barrera de inversión del anillo en sus distintas conformaciones interconvertibles, ya descritas anteriormente (Esquema 5). También se ha reportado que el enlace de hidrógeno no se cliva durante la interconversión de la molécula entre sus dos conformaciones equivalentes A y B. [11].



Esquema 5 : Formación del enlace de hidrógeno y conformaciones interconvertibles de los derivados fenólicos de las 1,5-benzodiazepinas.

Parte experimental

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

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

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

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona o vaselina con control de temperatura y agitación.

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

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

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

Los productos fueron aislados por cromatografía en columna. Las columnas se prepararon compactando una suspensión del adsorbente (silicagel 60, de 230-400 mesh) en el solvente apropiado. El producto se aplicó en todos los casos en forma de cabeza de columna, adsorbido sobre la misma fase estacionaria, tomada a razón de tres a cinco veces el peso de material a separar. Para la elución se usaron mezclas de solventes, aplicadas según su polaridad creciente. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por CCD.

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^1H -RMN) se obtuvieron a 200 y a 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}C -RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50 y 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 5 a 30 mg) fue disuelta en 0,4-0,6 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

4.6 Reactivos y materiales de partida

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.

Diclorometano: Anedra, reactivo analítico.

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

Etanol absoluto: Anedra, reactivo analítico.

Materiales de partida

Aminas

o-fenilendiamina (1,2-Diaminobenceno): Aldrich, 99.5 %

3-metil-*o*-fenilendiamina (3-Metil-1,2-diaminobenceno): Aldrich, 97 %

4-cloro-*o*-fenilendiamina (4-Cloro-1,2-diaminobenceno): Aldrich, 97 %

4-bromo-*o*-fenilendiamina (4-Bromo-1,2-diaminobenceno): Aldrich, 97 %

4-nitro-*o*-fenilendiamina (4-Nitro-1,2-diaminobenceno): Aldrich, 98 %

Cetonas

Con excepción de la 1,3-difenil-1,3-propanodiona el resto fueron preparadas de acuerdo a procedimientos descriptos en la literatura y se indican a continuación:

1,3-Difenil-1,3-propanodiona: Aldrich, 98 %.

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

Se prepararon según un método general descrito en la literatura [43], a partir del correspondiente benzoato de 2-acetilfenilo.

1-(2-Hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: rendimiento: 82%, p.f.: 118-119°C (lit.: p.f. 121°C [43]). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 240 (M⁺, 13%), 121 (24%), 105 (100%), 77 (36%).

1-(2-Hidroxifenil)-5-metilfenil-3-fenil-1,3-propanodiona: rendimiento: 77%, p.f.: 90-91°C (lit.: p.f. 92-94 °C [44]).

1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona: rendimiento: 75%, p.f.: 112-113°C (lit.: p.f. 107-110°C [44]).

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

Se prepararon según un método general detallado en la literatura [45], a partir del correspondiente naftoato de 2-acetilfenilo.

1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona: Rendimiento: 87%, p.f.: 189-190°C (lit.: p.f. 188-189°C [47]). Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 324 (M⁺, 7%), 155(100%), 128(15%), 127(46%), 77(6%).

4.7 Catalizadores

Acido de Wells-Dawson (WD, P₂W₁₈O₆₂H₆.24H₂O): Su preparación y caracterización fueron descriptos en el Capítulo III del presente trabajo.

Acido de Wells-Dawson soportado sobre sílice [Grace Davison Grado 59]: La preparación y caracterización fueron descriptos en el capítulo III de la presente tesis. Se emplearon cuatro catalizadores con diferente contenido de fase activa denominados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂.

Ácido de Preyssler (AP, $H_{14}NaP_5W_{30}O_{110}$): Su preparación y caracterización fueron descritas en el Capítulo III del presente trabajo.

4.8 Preparación de 2,4-diaril-3H-1,5-benzodiazepina

4.8.1 Optimización de las condiciones de reacción usando Wells-Dawson

Inicialmente se optimizaron las condiciones de la reacción, para lo cual se realizaron una serie de experiencias usando ácido de WD másico en diferentes condiciones.

4.8.1.1 Optimización de la temperatura de reacción

Experiencia 1: Se mezclaron 1 mmol de 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona y 1 mmol de *o*-fenilendiamina. Se agregó entonces 1% mmol del catalizador másico: $H_6P_2W_{18}O_{62}.24H_2O$ (aprox. 40 mg) y se calentó a 80°C con agitación. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como solvente de desarrollo. La experiencia se dio por terminada a las 2 h, no observándose la presencia del producto. La mezcla de reacción se extrajo con tolueno 5 ml, quedando insoluble el catalizador, el cual se lavó dos veces con tolueno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío a 80°C hasta peso constante. Se obtuvo un rendimiento de la correspondiente benzodiazepina de 0 %.

Experiencia 2: Se procedió como en la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 100°C y el tiempo de reacción 30 minutos. Se obtuvo un rendimiento de la correspondiente benzodiazepina de 45%.

Experiencia 3: Fue llevada a cabo igual que la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 130°C y el tiempo de reacción 30 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 78 %.

Experiencia 4: Fue llevada a cabo igual que la experiencia 1, pero en este caso la temperatura de la reacción fue de 140°C y el tiempo de reacción 30 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 70 %.

4.8.1.2 Optimización del tiempo de reacción

Experiencia 5: Se procedió como en la experiencia 1, a una temperatura de 130 °C, y el tiempo de reacción fue de 15 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 69 %.

Experiencia 6: Se llevó a cabo como en la experiencia 1, a 130 °C, pero el tiempo de reacción fue de 45 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 80 %.

Experiencia 7: Usando las condiciones de la experiencia 1, a una temperatura de 130 °C, y el tiempo de reacción fue de 60 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 78 %.

4.8.1.3 Optimización de la relación molar entre los reactivos.

Experiencia 8: Se procedió como en la experiencia 1, con una relación molar 1:1.5 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 80%.

Experiencia 9: Se llevó a cabo como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 86%.

Experiencia 10: Se realizo como en la experiencia 1, con una relación molar 1:3 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 85%.

4.8.1.4 Optimización de la cantidad de catalizador

Experiencia 11: Se procedió como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron 10 mg del catalizador másico. Se alcanzó un rendimiento de 49%.

Experiencia 12: Se llevó a cabo como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron 20 mg del catalizador másico. Se alcanzó un rendimiento de 86%.

Experiencia 13: Se realizó como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron 30 mg del catalizador másico. Se obtuvo un rendimiento de 86%.

4.8.1.5 Reutilización del catalizador

Experiencia 14: Se procedió como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron 20 mg del catalizador másico, recuperado de la experiencia 12. El rendimiento de este primer reuso fue de 84%.

Experiencia 15: Se llevó a cabo como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron los 20 mg del catalizador másico recuperado de la experiencia 14. El rendimiento del segundo reuso fue de 83%.

Experiencia 16: Se realizó como en la experiencia 1, con una relación molar 1:2 a una temperatura de 130°C en un tiempo de 30 minutos. Se agregaron los 20 mg del catalizador másico recuperado de la experiencia 15. El rendimiento del tercer reuso fue de 83%.

4.8.2 Experiencias realizadas con WD soportado sobre sílice (0,1WDSiO₂; 0,2WDSiO₂; 0,4WDSiO₂ y 0,6WDSiO₂)

La preparación de los diferentes catalizadores a base de ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice fue descrita en el Capítulo 3 del presente trabajo. Se simbolizan con la siguiente nomenclatura: XWDSiO₂ donde X = 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 son cantidades crecientes de ácido de Wells-Dawson másico. Por ejemplo 0,1WDSiO₂ indica la presencia de 0,1 gramos de ácido de Wells-Dawson en 1 gramo de sílice.

Experiencia 17: Se procedió como en la experiencia 1, empleando (0,1WDSiO₂) 0.5% de WD, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 55%.

Experiencia 18: Se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando (0,2WDSiO₂) 0.5% de WD, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 76%.

Experiencia 19: Usando las condiciones de la experiencia 1, empleando (0,4WDSiO₂) 0.5% de WD, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 76%.

Experiencia 20: Se realizó como en la experiencia 1, empleando (0,4WDSiO₂) 0.5% de WD, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 30 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 78%.

Experiencia 21: Repitiendo como en la experiencia 1, empleando el (0,4WDSiO₂) 0.5% de WD recuperado de la experiencia 19, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 79%.

Experiencia 22: Usando las condiciones de la experiencia 1, empleando el (0,6WDSiO₂) 0.5% de WD, con una relación molar (1:2), en un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 130°C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 71%.

4.8.3 Procedimiento general para la preparación de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepinas.

Se mezclaron 1 mmol de la correspondiente 1,3-difenil-1,3-propanodiona y 2 mmol de la correspondiente o-fenilendiamina. Se agregó entonces 0.5% (en milimoles) del catalizador másico: H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O (aprox. 20 mg) y se calentó a 130°C con agitación, por espacio de 30 minutos; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como solvente de desarrollo. Finalizada la reacción se extrajo con tolueno (5 ml), quedando insoluble el catalizador, el cual se lavó dos veces con tolueno (2 x 2 ml). El catalizador recuperado fue secado en vacío a 80°C hasta peso constante. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

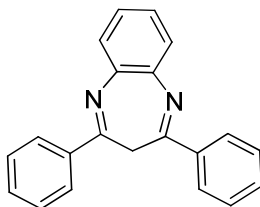
columna de silicagel empleando como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente, para obtener las benzodiazepinas puras.

Experiencia 23:

2,4-Difenil-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 1,2-fenilendiamina.

Rendimiento: 56%



P.f.: 135-136 °C (etanol), 137-138 °C (hexano) (lit. p.f.: 138-140 °C) [48].

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,70 (2H, br s); 7,38 (2H, dd J = 3 Hz; 6 Hz); 7,41-7,47 (6H, m); 7,64 (2H, dd J = 3 Hz; 6 Hz); 7,97-8,01 (4H, m).

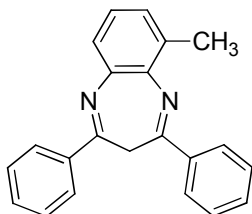
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 35,1; 125,5; 128,2; 128,7; 128,7; 130,6; 137,3; 140,7; 154,2.

Experiencia 24:

2,4-Difenil-6-metil-3H-1,5-benzodiazepinas.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 3-metil-o-fenilendiamina.

Rendimiento: 88 %



P.f.: 98-100 °C (etanol). El compuesto no está previamente descrito en la literatura.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,60 (3H, s); 3,70 (2H, br s); 7,24-7,30 (2H, m); 7,41-7,51 (7H, m); 7,98-8,05 (4H, m).

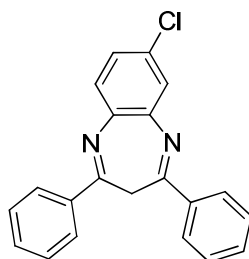
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 18,7; 35,0; 125,1; 126,5; 128,1; 128,2; 128,6; 128,7; 129,3; 130,4; 130,5; 136,3; 137,4; 137,5; 139,1; 140,4; 151,8; 153,9.

Experiencia 25:

Preparación de 2,4-difenil-7-cloro-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-cloro-o-fenilendiamina.

Rendimiento: 81 %



P.f.: 160-162 °C (etanol). El compuesto no está previamente descrito en la literatura [49].

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,70 (2H, br s); 7,31 (1H, dd J=2,3 Hz; 8,4 Hz); 7,42-7,49 (6H, m); 7,56 (1H, dd J=0,45 Hz; 8,4Hz); 7,63 (1H, dd J=0,45 Hz; J=2,3 Hz); 7,97-8,00 (4H, m).

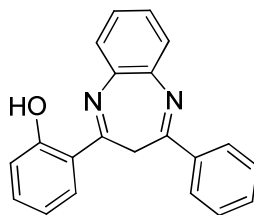
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): 35,2; 125,8; 128,1; 128,2; 128,2; 128,8; 130,1; 130,5; 129,5; 130,9; 131,0; 136,9; 137,1; 139,3; 141,4; 154,4; 154,9.

Experiencia 26:

2-Fenil-4-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona; o-fenilendiamina.

Rendimiento: 78 %



P.f. obtenido: 180-181 °C (etanol) (lit. p.f.: 183-184 °C [50]).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (2H, br s); 6,87-6,92 (1H, m); 7,02 (1H, dd J=8,0 Hz; J= 1,14 Hz), 7,35-7,45 (3H, m); 7,48-7,52 (3H, m); 7,58 (1H, dd J=7,2 Hz; J= 2,0 Hz); 7,66 (1H, dd J=7,2 Hz; J= 2,0 Hz); 7,82 (1H, dd J=8,0 Hz; J= 2,0 Hz); 8,04-8,07 (2H, m); 14,52 (1H, S).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 33,4; 118,0; 118,4; 118,6; 125,9; 126,4; 128,0; 128,4; 128,4; 128,8; 129,1; 131,0; 133,6; 136,8; 137,3; 141,7; 155,3; 158,5; 162,6.

4.8.4 Experiencias realizadas con ácido de Preyssler másico

Procedimiento general: se mezclaron 1 mmol de la 1,3-diaril-1,3-propanodiona correspondiente y 2 mmoles de la diamina. Se agregó entonces 0.5% (en milimoles) del catalizador másico: H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀].58H₂O (aprox. 30 mg) y se calentó a 130°C con agitación durante 15 minutos, el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) como solvente de desarrollo. Finalizada la reacción se extrajo con tolueno (5 ml), quedando insoluble el catalizador, el cual se lavó dos veces con tolueno (2 x 2 ml) y se secó a vacío a 80 °C hasta peso constante. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel empleando como eluyentes mezclas de: Éter de petróleo (60-80), y acetato de etilo de polaridad creciente, para obtener las benzodiazepinas puras.

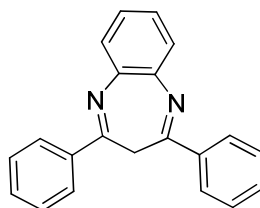
Experiencia 27

Preparación de 2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; o-fenilendiamina.

Rendimiento: 53%

La caracterización consta en la experiencia 23.



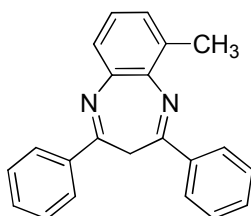
Experiencia 28

Preparación de 2,4-difenil-6-metil-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 3-metil-o-fenilendiamina.

Rendimiento 95%

La caracterización consta en la experiencia 24.



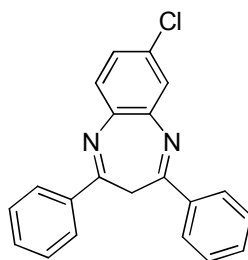
Experiencia 29

Preparación de 2,4-difenil-7-cloro-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-cloro-o-fenilendiamina.

Rendimiento: 84 %

La caracterización consta en la experiencia 25.

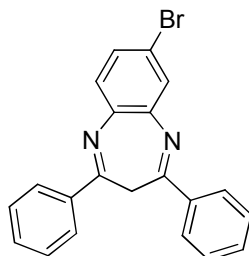


Experiencia 30

Preparación de 7-bromo-2,4-difenil-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1,3-difenil-1,3-propanodiona; 4-bromo-o-fenilendiamina.

Rendimiento: 76 %



P.f.: 170-172 °C (EtOH). El compuesto no se encuentra descrito en la literatura.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,75 (2H, br s); 7,42-7,50 (8H, m); 7,79 (1H, dd J= 2,0 Hz; J= 0,6 Hz); 8,00-7,98 (4H, m).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): 35,2; 118,3; 128,8; 128,2; 128,5; 128,8; 128,8; 130,3; 130,9; 131,0; 131,1; 136,9; 137,0; 139,7; 141,7; 154,5; 154,0.

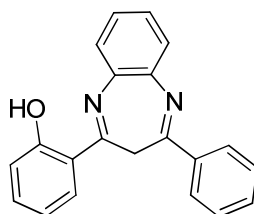
Experiencia 31

Preparación de 2-fenil-4-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona; o-fenilendiamina.

Rendimiento: 93 %

La caracterización consta en la experiencia 26.

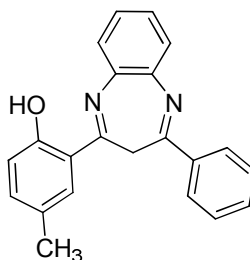


Experiencia 32

Preparación de 2-fenil-4-(2-hidroxil-5-metilfenil)-3H-1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxil-5-metilfenil)-1,3-propanodiona; o-fenilendiamina.

Rendimiento: 70 %



P.f.: 187-188 °C (EtOH) (lit. p.f.: 187-188 °C) [50].

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,30 (3H, s); 3,74 (2H, br s); 6,92 (1H, d J=8,0 Hz); 7,18 (1H, dd J= 8 Hz; J= 2,0 Hz), 7,36-7,44 (2H, m); 7,49-7,52 (3H, m); 7,56-7,59 (2H, m); 7,64-7,67 (1H, m); 8,04-8,09 (2H, m) ; 14,22 (1H, s).

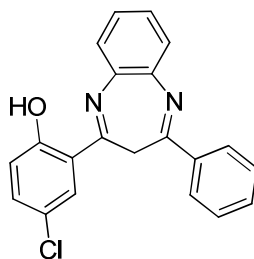
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 20,7; 33,5; 117,6; 118,2; 125,9; 126,2; 127,5; 128,0; 128,4; 128,5; 128,8; 129,0; 131,0; 134,5; 136,8; 137,4; 141,6; 155,2; 158,3; 160,3.

Experiencia 33

Preparación de 2-fenil-4-(2-hidroxi-5-clorofenil)-3H -1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-1,3-propanodiona;
4-cloro-o-fenilendiamina.

Rendimiento: 75%



P.f.: mayor a 183-184°C (EtOH) (lit. p.f.: 186-187) °C [50].

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (2H, br s); 6,96 (1H, d J= 8,0 Hz); 7,29 (1H, dd J=2,0 Hz; J=9,0 Hz); 7,37-7,46 (2H, m); 7,51-7,58 (4H, m); 7,66 (1H, dd J= 2 Hz; J=8,0 Hz); 7,76 (1H, d J= 2,5 Hz); 8,04-8,08 (2H, m); 14,45 (1H, s).

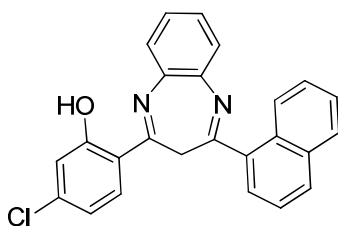
^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 33,4; 118,7; 119,9; 123,2; 126,0; 126,7; 127,8; 127,9; 128,4; 129,0; 129,1; 131,3; 133,3; 136,4; 136,9; 141,7; 154,7; 157,0; 161,0.

Experiencia 34

2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-(α -naftil)-3H -1,5-benzodiazepina.

Materiales de partida: 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(α -naftil)-1,3-propanodiona;
o-fenilendiamina.

Rendimiento: 80 %



P.f. obtenido: mayor a 193°C (EtOH). El compuesto no se encuentra descrito en la literatura.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,75 (2H, br s); 6,56 (1H, dd, J= 3,0; J= 8,0 Hz); 7,00 (1H, d, J=2,0 Hz); 7,06 (1H, d, J=8,0 Hz); 7,43-7,70 (8H, m); 7,93-8,00 (3H, m); 14,45 (1H, s).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 38,7; 116,5; 118,3; 119,1; 125,0; 125,0; 126,3; 126,5; 126,6; 127,0; 127,4; 127,8; 128,8; 128,9; 129,3; 130,5; 130,9; 134,0; 135,9; 136,8; 139,0; 141,3; 156,9; 157,2; 163,1.

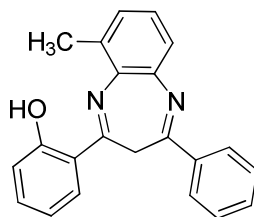
Experiencia 35

Materiales de partida: 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona;
3-metil-o-fenilendiamina.

Se obtiene una mezcla de 2-fenil-4-(2-hidroxifenil)-6-metil-3H -1,5-benzodiazepina y 2-fenil-4-(2-hidroxifenil)-9-metil-3H -1,5-benzodiazepina. Rendimiento conjunto de ambos productos sin separar: 58%

2-fenil-4-(2-hidroxifenil)-6-metil-3H-1,5-benzodiazepinas. (10)

Rendimiento: 9% (Total aislado 58%).



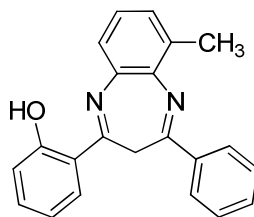
P.f. obtenido: 141-143 °C (EtOH). No se encontraron descrito en la literatura.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,58 (3H, s); 3,70 (2H, br s); 6,91-6,95 (1H, m); 7,01 (1H, dd, J=1,5; J= 8,0 Hz); 7,27-7,31 (2H, m); 7,35-7,43 (2H, m); 7,47-7,50 (3H, m); 7,91 (1H, dd J= 1,5; J= 8,0 Hz); 8,10-8,14 (2H, m); 14,60 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 18,6; 33,2; 117,9; 118,5; 118,5; 125,5; 125,6; 127,4; 128,3; 128,4; 128,7; 130,8; 133,5; 136,8; 136,8; 136,9; 140,1; 152,8; 158,3; 162,6.

2-fenil-4-(2-hidroxifenil)-9-metil-3H-1,5-benzodiazepinas. (11)

Rendimiento: 20% (Total aislado 58%).



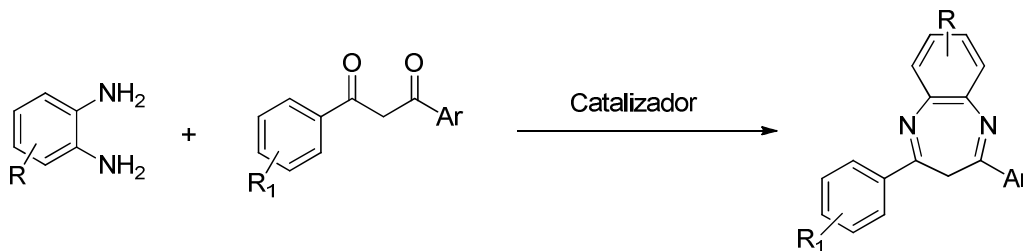
P.f. obtenido: 152-153 °C (EtOH). No se encontraron reportes del compuesto en la literatura.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,60(3H, s); 3,70 (2H, br s); 6,86-6,90 (1H, m); 7,01 (1H, dd J= 1,5; J= 8,0 Hz); 7,27-7,38 (3H, m); 7,48-7,53 (4H, m); 7,80 (1H, dd J= 1,5; J=8,0 Hz); 8,02-8,07 (2H, m); 14,80 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 19,2; 33,7; 118,0; 118,4; 118,6; 126,0; 126,8; 127,1; 128,3; 128,4; 128,8; 131,0; 133,5; 134,9; 136,1; 136,8; 141,6; 155,0; 157,2; 162,6.

Discusión de resultados

El objetivo general de este Capítulo fue la preparación de compuestos correspondientes a la familia de las benzodiazepinas mediante un procedimiento de bajo impacto ambiental. En particular se planteó como objetivo la preparación de 2,4-diaril-3*H*-1,5-benzodiazepinas, que como hemos mencionado en la introducción del presente Capítulo pueden obtenerse (ver esquema 6) por reacción de *o*-fenilendiamina con compuestos 1,3-diaril-1,3-dicarbonílicos.



Esquema 6. Reacción de preparación de 2,4-diaril-3*H*-1,5-benzodiazepinas

Se plantearon como objetivos específicos y relacionados con la búsqueda de un procedimiento de impacto ambiental reducido, tanto el uso de catalizadores sólidos reciclables, como la conducción de cada una de las reacciones en ausencia de solvente. Para ello, se emplearon heteropoliácidos de estructura Wells-Dawson másico y soportado sobre sílice y de estructura tipo Preyssler másico, en reemplazo de catalizadores ácidos tradicionales como por ejemplo ácido sulfúrico, clorhídrico o acético. La preparación y caracterización de los mismos fue informada y discutida en el Capítulo 3 del presente trabajo. Como hemos ya mencionado, estos heteropoliácidos ofrecen muchas de las ventajas de los catalizadores heterogéneos como por ejemplo: propiedades superácidas, elevada actividad, facilidad en el manejo, no suelen presentar problemas de corrosión, bajo costo y fácil separación de la mezcla de reacción, lo que posibilita su reutilización.

Para comenzar la evaluación de estos catalizadores se realizaron una serie de experiencias (Capítulo 4, experiencia 1-16), empleando ácido de Wells-Dawson másico. Se estudiaron diferentes variables de reacción: temperatura, tiempo, relación molar de sustratos, cantidad de catalizador y reutilización del mismo.

Posteriormente y de similar forma, se llevó a cabo una serie de reacciones empleando diferentes catalizadores a base de ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice (denominados 0,1WDSiO₂; 0,2WDSiO₂; 0,4WDSiO₂ y 0,6WDSiO₂), (Capítulo 4, experiencias 17 a 22).

Las condiciones óptimas de reacción fueron empleadas en la preparación de cuatro 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas, (Capítulo 4, experiencias 23 a 26).

En todos los casos ensayados, las 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas fueron obtenidas con alta selectividad, sin formación de productos secundarios; siendo posible la recuperación de los materiales de partida no transformados. Los productos fueron identificados por espectroscopías de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

En la Figura 8 se indica la estructura de los compuestos sintetizados, el compuesto 2 no se encontraba descrito en la literatura.

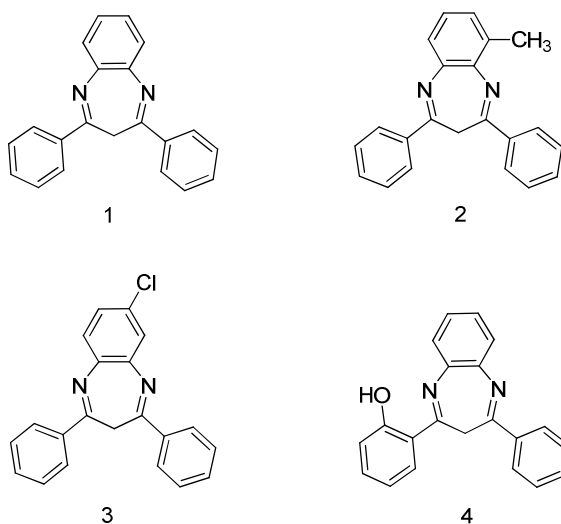


Figura 8. Estructura de las 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas sintetizadas empleando ácido de Wells-Dawson

Posteriormente se llevó a cabo una serie de ensayos empleando un heteropoliácido de estructura Preyssler, másico (H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀].58H₂O). De manera análoga a los ensayos realizados con ácido de Wells Dawson másico (WD,

$P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$), los resultados óptimos de reacción fueron empleados en la preparación de diez 2,4-diaril-3*H*-1,5-benzodiazepinas, cuatro de las cuales no se encontraban descritas en la literatura. Similarmente al caso anterior, en todas las experiencias las benzodiazepinas fueron obtenidas con alta selectividad, sin formación de productos secundarios, siendo posible la recuperación de los materiales de partida no transformados. Los productos fueron identificados por espectroscopías de 1H -RMN y ^{13}C -RMN (Capítulo 4, experiencias 27-35).

Las diferentes benzodiazepinas preparadas pueden clasificarse en tres grupos: 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas, 2-(2-hidroxifenil)-4-fenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas y 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-naftil-3*H*-1,5-benzodiazepina. Las estructuras se muestran en las figuras 9, 10 y 11.

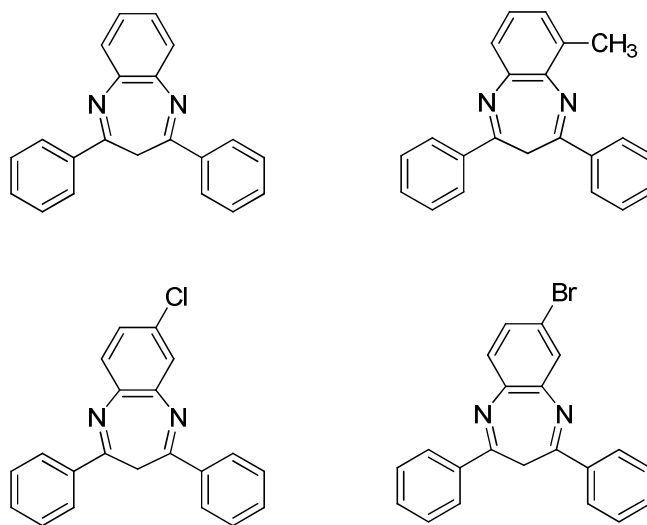


Figura 9. Estructura de las 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas sintetizadas

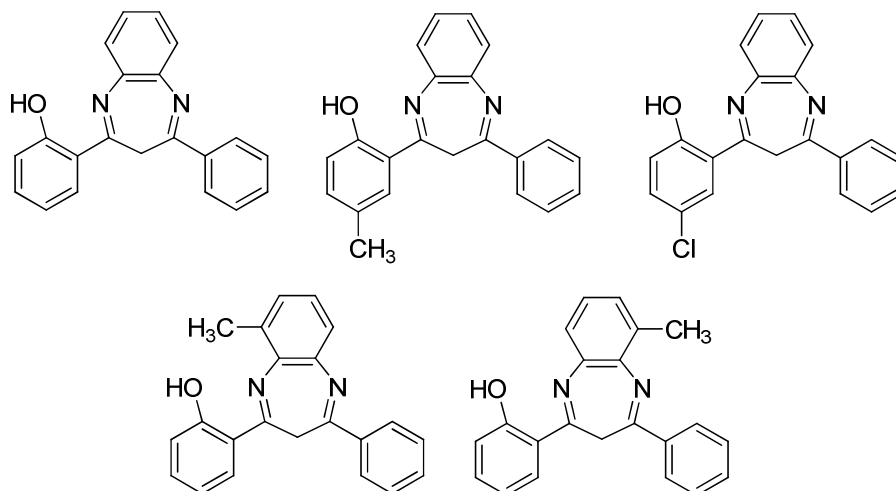


Figura 10. Estructura de las 2-(2-hidroxifenil)-4-fenil-3H-1,5-benzodiazepinas

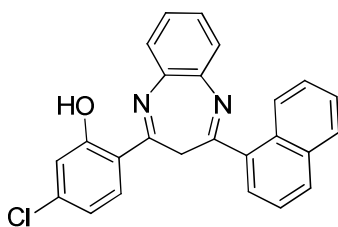
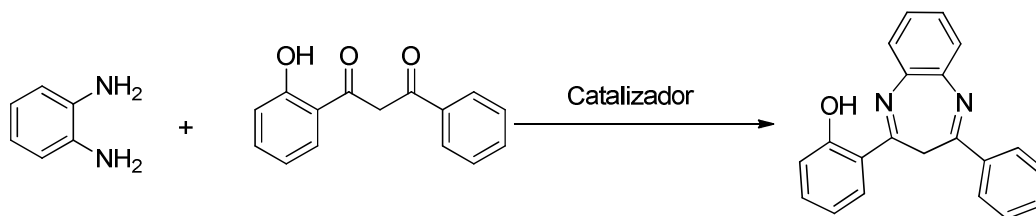


Figura 11. Estructura de las y 2-(4-cloro-2-hidroxi)fenil-4-(β-naftil)-3H-1,5-benzodiazepinas

4.9 Preparación de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina usando WD másico.

4.9.1 Optimización de las condiciones de reacción

Se optimizaron las condiciones de reacción empleando *o*-fenilendiamina y 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona:



Esquema 7: Síntesis de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina

Inicialmente, y antes de estudiar la actividad catalítica de los diferentes catalizadores, se llevó a cabo una reacción en ausencia de catalizador entre *o*-fenilendiamina y 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona, empleando una relación molar de sustratos de 1:1, en ausencia de solvente y a 130°C. En dichas condiciones no se observó producto de reacción por CCD.

La literatura describe el uso de ácido acético a la temperatura de reflujo para llevar a cabo esta reacción [51]. Se llevó a cabo dicha reacción reproduciendo esas condiciones y se obtuvo un rendimiento 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-1,5-benzodiazepina del 86%. Sin embargo en nuestro caso dicho solvente no es apropiado, ya que solubiliza los catalizadores. El objetivo del trabajo es llevar a cabo estas transformaciones en condiciones más amigables con el medio ambiente, por tal motivo el estudio de procesos heterogéneos en ausencia de solvente es necesario.

Considerando diferentes solventes, los posibles para llevar a cabo transformaciones heterogéneas con heteropoliácidos son: tolueno, hexano y solventes clorados como el cloroformo y el diclorometano. De entre ellos, el hexano fue descartado dada la insolubilidad de los sustratos, y los clorados, por su elevada toxicidad y que expresamente no son recomendados para llevar a cabo reacciones de bajo impacto ambiental.

Nuestro grupo de investigación ya ha estudiado el uso de tolueno en reacciones heterogéneas para la síntesis de heterociclos catalizada por heteropoliácidos [52-54].

Se llevó a cabo una reacción entre *o*-fenilendiamina y 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona, empleando una relación molar de sustratos de 1:1, en tolueno como solvente a 110°C por espacio de 4 horas. En dichas condiciones solo fue posible recuperar el material de partida y no se registró formación de la benzodiazepina (análisis por cromatografía en capa delgada).

Esto nos motivó a llevar a cabo las próximas reacciones en ausencia de solvente. A continuación se discuten los resultados obtenidos al variar las siguientes condiciones de reacción: temperatura, tiempo, relación molar de sustrato, cantidad de catalizador y reutilización.

4.9.1.1 Efecto de la temperatura (Capítulo 4, sección experimental, experiencia 1 a 4)

La temperatura juega un rol importante en la síntesis catalítica de las benzodiazepinas. Se llevaron a cabo cuatro experiencias a diferentes temperaturas: 80, 100, 130 y 140°C respectivamente, en ausencia de solvente y empleando el catalizador de WD másico. Se definió un tiempo de reacción de 30 minutos con propósitos comparativos. La reacción a 80°C (Tabla 1, entrada 1) fue continuada por espacio de 2 horas no detectándose producto por cromatografía en capa delgada. Los resultados se ilustran en la Tabla 1.

Tabla 1. Efecto sobre el rendimiento de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina

| Entrada | Temperatura (°C) | Rendimiento % |
|---------|------------------|---------------|
| 1 | 80 | - |
| 2 | 100 | 45 |
| 3 | 130 | 78 |
| 4 | 140 | 70 |

Se observa que un aumento en la temperatura de la reacción se traduce en un aumento en el rendimiento de la benzodiazepina. El rendimiento de la reacción a una temperatura de 100°C y un tiempo de 30 minutos fue de solo 45% (Tabla 1, entrada 2) . El rendimiento de benzodiazepina para una temperatura de 130°C, en el mismo tiempo de reacción fue 78% (Tabla 1, entrada 3) . Por último para el mismo tiempo de reacción y una temperatura de 140°C el rendimiento de reacción desciende levemente a 70% (Tabla 1, entrada 4) y se detectan por cromatografía en capa delgada productos secundarios que no fueron identificados.

4.9.1.2 Efecto del tiempo de reacción (sección experimental, experiencias 5-7)

De manera análoga a los experimentos llevados a cabo a diferentes temperaturas, se seleccionó aquella cuyo rendimiento de benzodiazepina fue el más elevado (130°C), y sin formación de productos secundarios, y se evaluaron los rendimientos de la reacción realizando cuatro experiencias a tiempos: 15, 30, 45 y 60 minutos respectivamente. La

reacción se llevó a cabo empleando cantidades equimolares de los sustratos y una cantidad de catalizador (WD másico) del 1%. Los resultados se indican en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto de la temperatura sobre el rendimiento de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina.

| Entrada | Tiempo (min) | Rendimiento % |
|----------------|---------------------|----------------------|
| 1 | 15 | 69 |
| 2 | 30 | 78 |
| 3 | 45 | 80 |
| 4 | 60 | 78 |

Se observa que en un tiempo de 30 minutos (Tabla 2, entrada 2) ya se obtiene un valor muy próximo al máximo en el rendimiento de la correspondiente benzodiazepina (78%) y que se mantiene prácticamente constante hasta los 60 minutos (Tabla 2, entrada 4). Nuevamente y como en el caso anterior para un tiempo de 60 minutos comenzaron a visualizarse por capa delgada productos secundarios.

4.9.1.3 Efecto de la relación molar de sustratos (sección experimental, experiencias 8-10)

De los resultados obtenidos precedentemente se observa posiblemente que la reacción llega a un equilibrio ya que los rendimientos de la benzodiazepina permanecen prácticamente constantes luego de 30 minutos de reacción. Se estudió entonces el efecto de diferentes relaciones molares entre los sustratos. Para ello se llevaron a cabo cuatro experiencias con diferentes relaciones molares de *o*-fenilendiamina a 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona de 1:1; 1.5:1; 2:1; y 3:1 respectivamente. Las condiciones de reacción fueron: temperatura 130°C, tiempo 30 minutos, 1% de WD másico y la reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la relación molar de sustratos sobre el rendimiento de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-1,5-benzodiazepina.

| Entrada | Relación molar (Diamina-dicetona) | Rendimiento % |
|----------------|--|----------------------|
| 1 | 1:1 | 78 |
| 2 | 1.5:1 | 80 |
| 3 | 2:1 | 86 |
| 4 | 3:1 | 85 |

En este caso se observa que un aumento en la relación molar de los sustratos se traduce en un sensible incremento en los rendimientos de reacción hasta un valor máximo que se registra cuando la relación molar entre *o*-fenilendiamina y 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona fue de 2:1 (Tabla 3, entrada 3). Las próximas experiencias fueron llevadas a cabo empleando dicha relación molar.

4.9.1.4 Efecto de la cantidad de catalizador (sección experimental, experiencias 11-13)

A continuación se evaluó el efecto de la cantidad de catalizador sobre la síntesis de la 2-(2-hidroxifenil)-4-fenil-3*H*-1,5-benzodiazepina. Las condiciones óptimas de reacción previamente establecidas: *o*-fenilendiamina (2 mmol), 2-(2-hidroxi)-fenil-4-fenil-1,3-propanodiona (1 mmol), temperatura de 130°C, y tiempo de reacción de 30 minutos se emplearon en las próximas experiencias. Se llevaron a cabo 4 experiencias con diferentes cantidades de catalizador WD másico: 10 mg (0.25%), 20 mg (0.5%), 30 mg (0.75%) y 40 mg (1%) mg respectivamente. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 4:

Tabla 4. Efecto de la cantidad de catalizador sobre el rendimiento de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-1,5-benzodiazepina.

| Entrada | Cantidad de catalizador (mg) | Cantidad de catalizador (mmol %) | Rendimiento (%) |
|----------------|-------------------------------------|---|------------------------|
| 1 | 10 | 0.25 | 49 |
| 2 | 20 | 0.5 | 86 |
| 3 | 30 | 0.75 | 86 |
| 4 | 40 | 1 | 78 |

Los resultados muestran que una cantidad de catalizador de Wells-Dawson de 20 mg (0.5%) (Tabla 4, entrada 2) es suficiente para la obtención de la correspondiente benzodiazepina con buen rendimiento.

4.9.1.5 Reutilización del catalizador (sección experimental, experiencias 14-16)

Con el objetivo de investigar la reutilizabilidad de los catalizadores, se llevaron a cabo una serie de experiencias con las condiciones óptimas de reacción establecidas: temperatura 130°C, tiempo de reacción 30 minutos, relación molar entre sustratos 2:1 y 20 mg de catalizador (0,5 %). En cada una de las experiencias el catalizador (residuo sólido), se lavó con tolueno y fue en secado estufa a vacío a 80°C hasta peso constante (aproximadamente 5 horas). Luego de ese tratamiento ya se encuentra en condiciones para ser reutilizado, lo que se realizó en tres experimentos consecutivos. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de los tres reusos fue solo del 9%. Se llevaron a cabo cuatro experiencias que se indican a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Reutilizabilidad del catalizador en la síntesis de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina.

| Entrada | Reacción | Rendimiento % |
|---------|---------------|---------------|
| 1 | Inicial | 86 |
| 2 | Primer reuso | 84 |
| 3 | Segundo reuso | 83 |
| 4 | Tercer reuso | 83 |

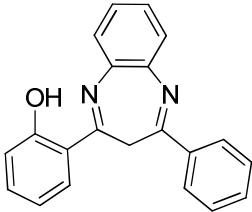
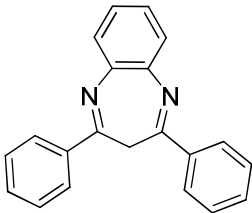
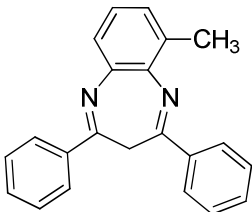
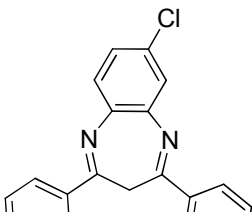
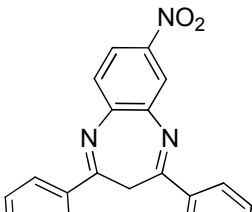
Los resultados obtenidos con WD másico muestran un rendimiento de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina de 86%, 84%, 83% y 83% respectivamente. Como puede observarse el descenso en el rendimiento de 2-(2-hidroxifenil)-4-fenil-3H-1,5-benzodiazepina luego de tres reutilizaciones del catalizador fue solo de 3% (Tabla 5, entrada 4) ; por lo que puede considerarse que no existe una pérdida apreciable de la actividad catalítica, luego de cuatro usos consecutivos del catalizador.

4.10 Preparación de benzodiazepinas sustituidas (sección experimental, experiencias 23-26)

Para explorar la validez general del procedimiento anteriormente descrito, se prepararon diferentes benzodiazepinas, fijando las condiciones optimizadas de reacción: Relación molar de sustrato: (diamina : dicetona) 2:1; catalizador WD másico, 20 mg; temperatura de reacción 130°C; tiempo de reacción de 30 minutos; y realización de las reacciones en ausencia de solvente.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6. Los productos fueron caracterizados por $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-NMR}$.

Tabla 6. Síntesis de benzodiazepinas catalizadas por WD másico

| Entrada | Producto | Rendimiento ^a (%) |
|----------------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 86 |
| 2 |  | 56 |
| 3 |  | 88 |
| 4 |  | 81 |
| 5 ^b |  | - |

^a El rendimiento de reacción fue calculado en base a la cantidad de producto puro.

^b No se detectó formación del producto por cromatografía en capa delgada.

No se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (CCD). Los rendimientos fueron buenos, superiores al 65 % para todos los ejemplos con la excepción de la reacción entre *o*-fenilendiamina y 1-fenil-3-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona (Tabla 6, entrada 2) donde se obtiene un rendimiento de 56%. Sin embargo fue posible la recuperación de los materiales de partida de manera cuantitativa.

Por último es de notar que la 3-nitro-1,2-fenilendiamina, no reacciona en las condiciones de reacción establecidas, ni aún extendiendo el tiempo de reacción a 3 horas. Esto puede justificarse en base al descenso de la nucleofilicidad de ambos grupos amino presentes en el reactivo.

4.11 Experiencias realizadas con WD soportado sobre sílice

Como es bien conocido, el aumento del área superficial de un catalizador trae aparejado un aumento en su actividad catalítica. Por esa razón se prepararon catalizadores de Wells-Dawson soportados sobre sílice. Se ensayaron cuatro catalizadores con diferente cantidad de fase activa sobre la superficie de la sílice llamados 0,1WDSiO₂; 0,2WDSiO₂; 0,4WDSiO₂ y 0,6WDSiO₂ y que se corresponden con cantidades de 0,1 g; 0,2 g ; 0,4 g y 0,6 g de WD por gramo de sílice (Capítulo 4, Sección Experimental, experiencias 17-22). Las condiciones de reacción utilizadas fueron similares a las optimizadas: temperatura: 130°C, tiempo 15 minutos, relación molar de sustratos: 2:1, y una cantidad de catalizador soportado equivalente a 20 mg de WD másico. Como puede apreciarse las condiciones de reacción fueron similares, solo se redujo el tiempo de reacción a 15 minutos, con fines comparativos. Fue corroborado, para el caso del catalizador 0.4WDSiO₂, que el aumento en el tiempo de reacción de 15 a 30 minutos no conduce a un incremento apreciable en el rendimiento de reacción (76 y 78 % respectivamente) (Tabla 7, entrada 3 y 4). Asimismo en un tiempo de reacción más corto es posible detectar diferencias en los rendimientos de la reacción.

En la Tabla 7 se indican los resultados obtenidos:

Tabla 7. Efecto de los diferentes catalizadores soportados (0,1WDSiO₂; 0,2WDSiO₂; 0,4WDSiO₂ y 0,6WDSiO₂) sobre los rendimientos de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepina

| Entrada | Catalizador^a | Rendimiento (%) |
|----------------|------------------------------------|------------------------|
| 1 | 0,1WDSiO ₂ | 55 |
| 2 | 0,2WDSiO ₂ | 76 |
| 3 | 0,4WDSiO ₂ | 76 |
| 4 | 0,4WDSiO ₂ ^b | 78 |
| 5 | 0,4WDSiO ₂ ^c | 79 |
| 6 | 0,6WDSiO ₂ | 71 |

^a Se empleó la misma cantidad de fase activa: 20 mg

^b tiempo de reacción de 30 minutos

^c Reutilización del catalizador

Se realizaron ensayos empleando los catalizadores soportados, manteniendo constante la relación entre la cantidad de reactivos y la masa de ácido de WD (misma cantidad de fase activa), para lo cual se utilizaron masas variables de catalizador. En la Tabla 7 se observa claramente que el rendimiento empleando 0,1WDSiO₂ como catalizador, fue bajo 55% (Tabla 7, entrada 1). Sin embargo para el catalizador 0,2WDSiO₂ (Tabla 7, entrada 2) ya se obtienen resultados más elevados y comparables a los obtenidos con 0,4WDSiO₂ (Tabla 7, entrada 3). Se observa además que el catalizador con alto contenido de ácido de Wells-Dawson 0,6WDSiO₂, (Tabla 7, entrada 6) produce un leve descenso en el rendimiento de reacción.

Si bien los resultados obtenidos con estos catalizadores ameritarían un estudio a menores temperaturas para evidenciar mayores diferencias, no hemos avanzado con este estudio debido a que las diferencias obtenidas no son muy grandes si los comparamos con los rendimientos de benzodiazepinas obtenidos empleando los catalizadores másicos.

De manera análoga al estudio de reutilizabilidad del catalizador empleando el ácido de WD másico, se llevó a cabo una experiencia empleando el catalizador soportado 0,4WDSiO₂. Luego de su uso, el catalizador fue lavado con tolueno y secado

a 50°C en una estufa de vacío. Como puede observarse, el rendimiento permaneció prácticamente constante (Tabla 7, entradas 3 y 5) 76 y 79% respectivamente, por lo que no existe pérdida apreciable de la actividad catalítica luego del reuso.

4.12 Preparación de 2,4-diaril-3*H*-1,5-benzodiazepinas usando AP másico.

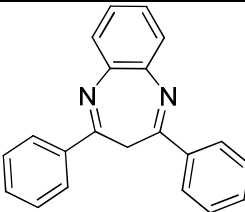
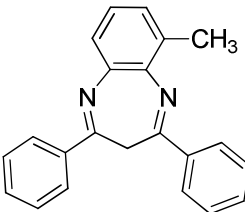
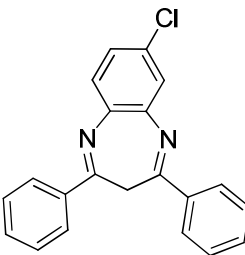
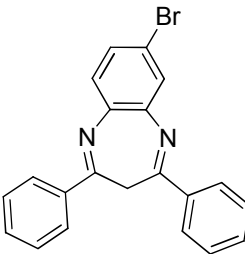
Nuestro grupo de investigación estudia desde hace algunos años también la performance de catalizadores de estructura tipo Preyssler en síntesis orgánica de bajo impacto ambiental. Por ejemplo hemos informado el uso de AP en reacciones de protección y desprotección de grupos funcionales y en la síntesis de heterociclos [55,56]. En general estos catalizadores mostraron una actividad levemente mayor que los heteropoliácidos de estructura Keggin y Wells-Dawson, lo que nos decidió a llevar a cabo esta reacción, empleando este tipo de catalizador. Asimismo se emplearon diferentes sustratos de partida con el objetivo de generar nuevas estructuras que posteriormente puedan ser analizadas como pesticidas selectivos.

En este caso, no se llevó a cabo un estudio pormenorizado de optimización de la reacción sino que se emplearon condiciones similares a las óptimas obtenidas con el ácido de Wells-Dawson másico. Se prepararon 10 benzodiazepinas que pueden clasificarse en los siguientes grupos: 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas, 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-1,5-benzodiazepinas y 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-naftil-3*H*-1,5-benzodiazepina, de las cuales cuatro no se encontraban descriptas en la literatura (sección experimental, experiencias 27-35).

4.12.1 Preparación de 2,4-diaril-3*H*-1,5-benzodiazepinas sustituidas

Se empleó como catalizador másico AP y se prepararon una serie de diferentes benzodiazepinas, bajo las siguientes condiciones de reacción: temperatura 130°C, tiempo de reacción 15 minutos, relación molar entre sustratos 2:1, y 0.5% de AP másico (aprox. 58 mg). La reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8. Las reacciones fueron 100% selectivas para las benzodiazepinas correspondientes, no registrándose formación de productos secundarios. Los productos de reacción fueron aislados por cromatografía en columna en forma pura y fueron recristalizados y caracterizados por ¹H-NMR y ¹³C-NMR.

Tabla 8. Síntesis de 2,4-difenil-3*H*-1,5-benzodiazepinas catalizadas por AP másico

| Entrada | Producto | Rendimiento ^a (%) |
|---------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 53 |
| 2 |  | 95 |
| 3 |  | 84 |
| 4 |  | 76 |

^a El rendimiento de reacción fue calculado en base a la cantidad de producto aislado por cromatografía líquida.

De manera análoga a los resultados obtenidos empleando WD másico como catalizador, no se detectó la formación de benzodiazepinas al emplearse 3-nitro-1,2-fenilendiamina, así con, 2,3-diaminopiridina como sustratos de partida. Esto puede ser justificado teniendo en cuenta la reducida nucleofilidad de los grupos amino en ambos compuestos, debida a la presencia de grupos atractores de electrones.

4.12.2 Preparación de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepinas

Se empleó AP como catalizador másico y se prepararon una serie de diferentes benzodiazepinas, bajo las siguientes condiciones de reacción: temperatura 130°C, tiempo de reacción 15 minutos, relación molar entre sustratos 2:1, y 0.5% de AP másico. La reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9. Las reacciones, fueron 100% selectivas para las benzodiazepinas correspondientes, no registrándose formación de productos secundarios. Los productos de reacción fueron aislados por cromatografía en columna, recristalizados y caracterizados por ¹H-NMR y ¹³C-NMR. Se obtuvieron siete 4-aryl-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepinas, de las cuales dos no esta descripta en la literatura (Capítulo 4, Sección experimental entradas 31-32 y 35-37).

Tabla 9. Síntesis de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-3H-1,5-benzodiazepinas catalizadas por AP másico

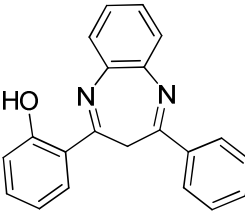
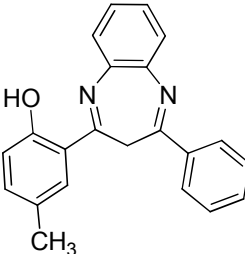
| Entrada | Producto | Rendimiento ^a (%) |
|---------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 93 |
| 2 |  | 70 |

Tabla 9 continuación: Síntesis de 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-4-3*H*-1,5-benzodiazepinas catalizadas por AP másico

| Entrada | Producto | Rendimiento ^a (%) |
|----------------|----------|---------------------------------|
| 3 | | 75 |
| 4 | | - |
| 5 | | 9 |
| 6 ^b | | 20 |

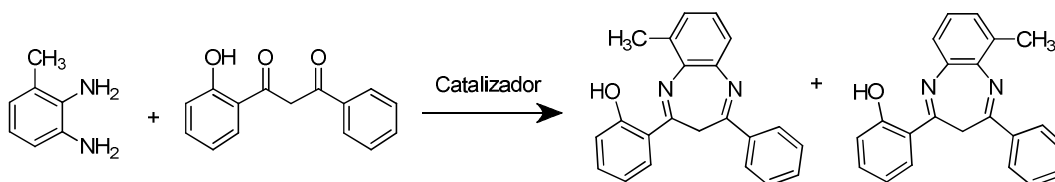
^a El rendimiento de reacción fue calculado en base a la cantidad de producto puro aislado por cromatografía líquida.

^b Estructuras intercambiables.

Para el caso de la reacción entre: 3-metil-1,2-fenilendiamina y 2-(2-hidroxifenil)-4-fenil-1,3-propanodiona (Capítulo 4, Sección experimental, experiencia 36) se obtienen dos regioisómeros. Los mismos fueron separados con dificultad y mediante la

realización de varias y consecutivas columnas de cromatografía líquida preparativa, para obtener algunos miligramos de cada uno de los productos puros, que fueron recristalizados y caracterizados por $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-NMR}$. Dada la estrecha similitud de los espectros de ambos compuestos, solamente se puede asignar el respectivo juego de espectros a los compuestos según el orden de elución, por lo tanto las estructuras correspondientes son intercambiables.

En la Esquema 8 se representa la formación de los dos regioisómeros al utilizar 3-metil-1,2-fenilendiamina y 4-fenil-2-(2-hidroxifenil)-1,3-propanodiona como sustratos de partida.



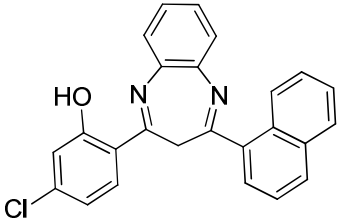
Esquema 8. Formación de benzodiazepinas regioisómeras a partir de 3-metil-1,2-fenilendiamina.

4.12.3 Preparación de 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-naftil-3*H*-1,5-benzodiazepina

Para completar este estudio se sintetizó una benzodiazepina con un anillo naftaleno en su estructura. Para ello se utilizó como sustrato 1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-1,3-propanodiona

La reacción como en los casos anteriores, fue 100% selectiva a la benzodiazepina correspondiente y no se registró formación de productos secundarios. El producto de la reacción fue aislado por cromatografía en columna, recristalizado y caracterizado por $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-NMR}$. Se obtuvo la 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-naftil-3*H*-1,5-benzodiazepina la cual no está descrita en la literatura. En la Tabla 10 se muestra el compuesto sintetizado y su correspondiente rendimiento de reacción.

Tabla 10. Síntesis de naftil benzodiazepina catalizada por AP másico.

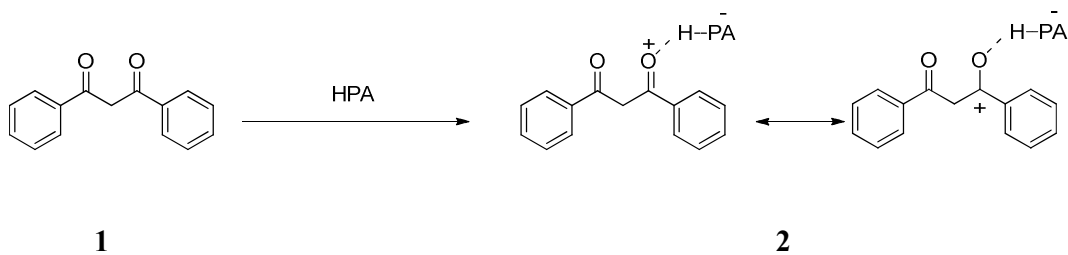
| Entrada | Producto | Rendimiento ^a (%) |
|---------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 80 |

^a El rendimiento de reacción fue calculado en base a la cantidad de producto aislado por cromatografía.

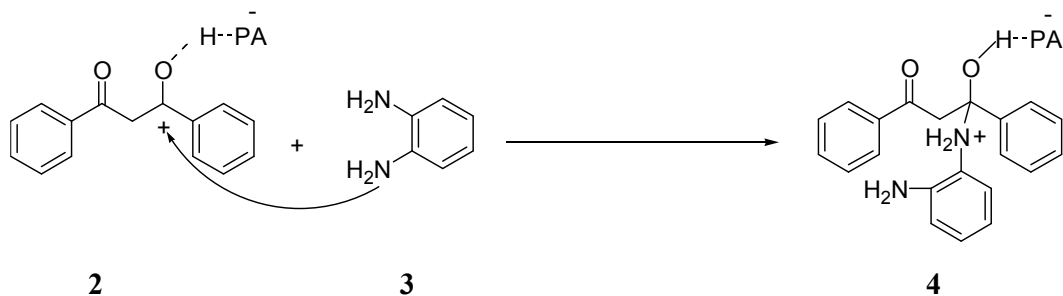
4.13 Racionalización de un probable mecanismo de reacción

Si bien no se ha realizado un estudio detallado del probable mecanismo de la reacción, en el presente apartado se describe brevemente la racionalización de un posible mecanismo, empleando *o*-fenilendiamino y 1,3-difenil-1,3-propanodiona como sustratos de partida:

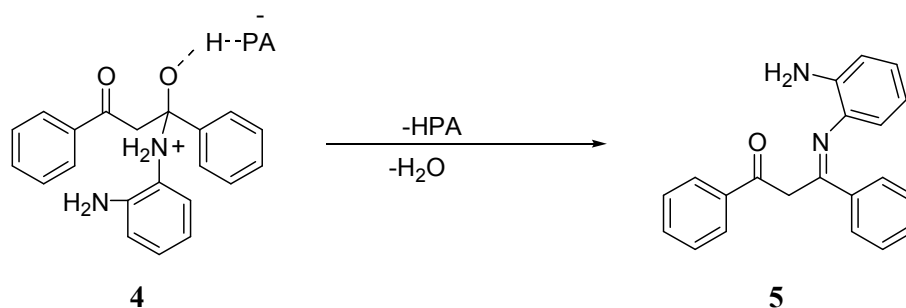
1-Activación de un grupo carbonilo de la 1,3-difenil-1,3-propanodiona 1 con el heteropoliácido (HPA)



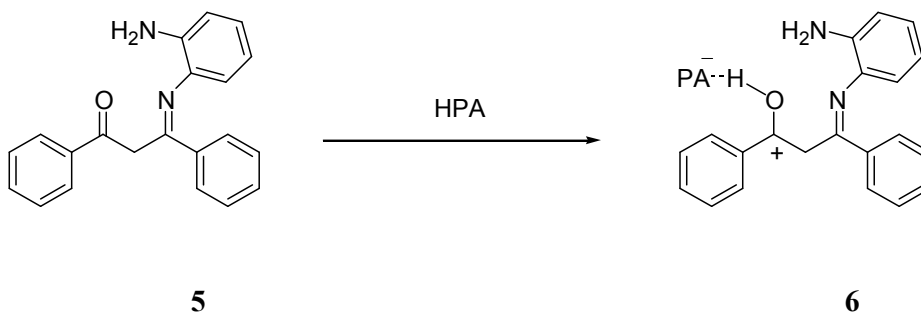
2-Ataque nucleofílico de un grupo amino presente en el o-fenilendiamino 3 al grupo carbonílico del intermediario 2 activado por el HPA.



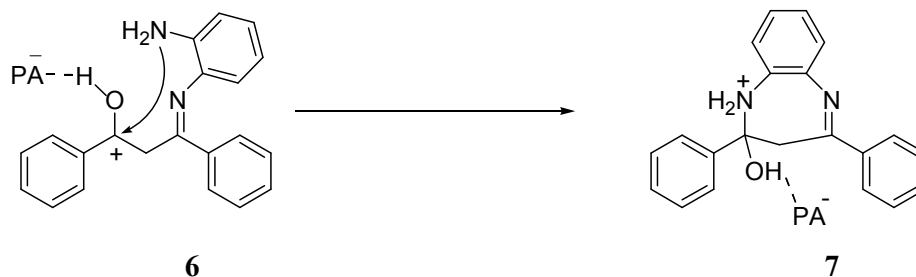
3-Pérdida de una molécula de agua del intermediario 4 y regeneración del HPA para dar el intermediario 5



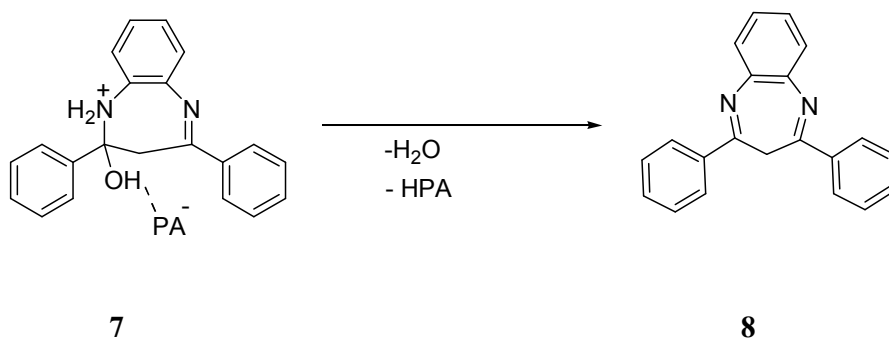
4-Activación del grupo carbonilo del intermediario 5 con el heteropoliácido (HPA) para generar el intermediario 6.



5-Ataque nucleofílico intramolecular del grupo amino al grupo carbonílico activado por el HPA presente en el intermediario **6**, con formación del intermediario **7**.



6-Pérdida de una segunda molécula de agua del intermediario **7** y regeneración del HPA para dar la benzodiazepina **8**.



Referencias

1. Varala, R., Enugala, R., Adapa, S. R., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, 2, 291.
2. Allinger, N.L., *Química Orgánica*, Editorial Reverté, S.A, Mexico, **1984**.
3. Velasco, M.A., Alvarez Gonzalez, F.J., *Compendio de psiconeurofarmacología*, Ediciones Diaz de Santos, S. A., Madrid., **1988**.
4. Abbas Gholipour Shilabin, Tesis Doctoral: “*Seven-Membered Ring Mesomeric Betaines. From Anti-Hückel Aromatics to Model Compounds of the Pyrrolobenzodiazepine Alkaloids Circumdatin A and B*”. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de los Materiales. Universidad Técnica de Clausthal. Alemania. **2005**.
5. Lloyd, D., McNab, H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 71, 1.
6. Thiele, J., Steimmig, G., *Ber.* **1907**, 40, 935.
7. Baltrop, J.A., Richards, C.G., Russel, D.M., Ryback, G., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1132.
8. Lloyd, D., Marshall, D.R., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2597.
9. Lloyd, D., McDougall, E.H., Marshall, D.R., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3785.
10. Kulkarni, S.U., Thakar, K.A., *J. Indian Chem. Soc.*, **1975**, 3, 849.
11. Ahmad, R., Zia-ul-Haq, M., Duddeck, H., Stefaniak, L., Sitkowski, J., *Monatshefte für Chemie*, **1997**, 128, 633.
12. Shivaji, S.P., Murlidhar, S.S., Shivaji N.T., *Chinese Chemical Letters*, **2009**, 20, 32.
13. Razieh Fazaeli, Hamid Aliyan; *Applied Catalysis A: General*, **2007**, 331, 78.
14. Mohammad Abdollahi-Alibeik , Iraj Mohammadpoor-Baltork, Zahra Zaghaghi, Behrooz H. Yousefi., *Catalysis Communications*, **2008**, 9, 2496.
15. Jadhav, K.P., Ingled, D.B., *Indian J. Chem.* **1983**, B22, 180.
16. Reddy, R.J., Ashok, D., Sharma, P.N., *Indian J. Chem.* **1993**, B32, 404.
17. Cutler S. J., Cutler, G. H., *Biologically Active Natural Products: Agrochemicals*, **1999**, ISBN: 978-1-4200-4862-9.
18. David P., Clifford, D.J., Roy, V.E., Jeffrey, P., *Pesticide Science*. **1976**, 7, 453.
19. Atwal, K.S., Bergey, J.L., Hedberg, A., Moreland, S.J.; *Med. Chem.* **1987**, 30, 635.

20. Merluzzi, V., Hargrave, K.D., Labadia, M., Grozinger, K., Skoog, M., Wu, J.C., Shih, C.K., Eckner, K., Hattox, S., Adams, J., Rosenthal, A.S., Faanes, R., Eckner, R.J., Koup, R.A., Sullivan, J. L., *Science*, **1990**, 250, 1411.
21. Benedikta, H., Puodziunaite, D., Janciene, R., Kosychova, L., *Arkivoc*. **2000**.
22. Braccio, M. D., Grossi, G., Roma, G., Vargiu, L., Mura, M., Marongiu, M.E., *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 935.
23. Ricaurte, R., Braulio, I., Rodrigo, A., Jairo, O., *Arkivoc*, **2004**, 13, 67.
24. Aversa, M.C., Ferlazzo, A., Gionnetto, P., Kohnke, F.H., *Síntesis*, **1986**, 3, 230.
25. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Zappala, M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 371.
26. Kumarand, R., Joshi, Y.C., *ARKIVOC*, **2007**, XIII, 142.
27. Bennamane, N., Kaoua, R., Hammal, L., Nedjar-Kolli, B., *Org. Commun.* **2008**, 1, 62.
28. Hammal, L., Bouzroua, S., André, C., Nedjar-Kolli, B., Hoffmann, P., *Synth. Commun.* **2007**, 37, 501.
29. Essaber, M., Hasnaoui, A., Benharref, A., Lavergne, J.P., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4097.
30. Sayed, A.M., Abdel-Ghany, H., Saghier, A.M.M., *Synth Commun.*, **1999**, 29, 3561.
31. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Zappala, M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 371.
32. Heravi, M.M., Derikvand, F., Ranjbar, L., Bamoharram, F. F., *Journal of Molecular A: Chemical*, **2007**, 261, 156.
33. Abdollahi-Alibeik, M., Mohammadpoor-Baltork, I., Yousefi, B. H. *10th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*. Department of Chemistry Yazd University, Iran, **2010**.
<http://www.usc.es/congresos/ecsoc/10/GOS/a035/a035.pdf>
34. Balakrishna, M.S., Kaboudin, B., *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 1127.
35. Curini, M., Epifano, F., Marcotullio, M.C., Rosati, O., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3193.
36. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Praveenkumar, S., Nagaiah, K., *Synthesis*, **2005**, 480.

37. Sabitha, G., Reddy, K.B., Reddy, N.M., Yadhav, J.S., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 921.
38. Kaboudin, B., Navace, K., *Heterocycles*, **2001**, 55, 1443.
39. Kodomari, B., Noguchi, T., Aoyama, T., *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 1783.
40. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Eshwaraiyah, B., Anuradha, K., *Green Chem.* **2002**, 4, 592.
41. Bahulayan, D., Narayan, G., *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 3565.
42. Roman, G., Comanita, E., Comanita, B., *Acta Chim. Slov.*, **2002**, 49, 575.
43. Furniss, B., Hannaford, A., Rodgers, V., Smith, P., Tatchell, A., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, New York, **1978**.
44. Catálogo Aldrich, **2003-2004**.
45. Jíos, J., Autino, J., Pomilio, A., *An. Asoc. Quím. Argent.* **1995**, 83, 183.
46. Virkar, V., Shah, R. *J. Univ. Bombay* **1942**, 11, 140.
47. Jíos, J., Duddeck, H., *Z. Naturforsch* **2000**, 55b, 193.
48. Tsoleridis, C., Pozarentzi, M., Mitkidou, S., Stephanatou, J., *Arkivoc*, **2008**, xv, 193.
49. Takahashi, M., Takada, T., Sakagami, T., *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, 24, 533.
50. Ahmad, R., Zia-Ul-Haq, M., Hameed, S., Nadeem, H., Duddeck, H., *J. Chem. Soc. Pakistan*, **2000**, 22, 302.
51. Southwick, P. L., Chou, Ch., Fink, T., Kirchner, J. *Synthesis*, **1985**, 3, 339.
52. Bennardi, D.O., Romanelli, G.P., Sathicq, A.G., Autino, J.C., Baronetti, G.T., Thomas, H.J., *Applied Catal. A: General*, **2011**, 404, 68.
53. Bennardi, D., Romanelli, G., Autino, J., Pizzio, L., Vázquez, P., Cáceres, C., Blanco, M. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, **2010**, 100, 165.
54. Romanelli, G., Ruiz, D., Vázquez, P., Thomas, H., Autino, J.C. *Chemical Engineering Journal*, **2010**, 161, 355.
55. Romanelli, G.P., Virla, E.G., Duchowicz, P.R., Gaddi, A.L., Ruiz, D.M., Bennardi, D.O., Del Valle Ortiz, E., Autino, J.C., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2010**, 58, 6290.

Capítulo 5:
N-sulfonilisoquinolinas
y derivados

Antecedentes Bibliográficos

5.1 Los pesticidas

La historia de la protección de los cultivos está estrechamente vinculada al azufre, que es sin duda, el más antiguo de todos los pesticidas [1]. Sus propiedades fungicidas ya eran conocidas por los antiguos griegos. Homero treinta siglos atrás se refiere a la utilización del elemento azufre para el control de plagas.

Desde 1824 el azufre en polvo fue ampliamente utilizado contra las enfermedades de frutas y uvas. A mediados del Siglo XIX se introdujeron nuevos fungicidas que contenían azufre en su estructura, así en 1852 se introdujo el polisulfuro de calcio, en 1855 el caldo bordelés, una mezcla de CuSO_4 y $\text{Ca}(\text{OH})_2$ [2] y en 1887 otra mezcla formada por Burgundy CuSO_4 y Na_2CO_3 [3]. Los derivados inorgánicos de azufre se siguen usando en la actualidad, pero los agroquímicos más importantes de hoy son compuestos orgánicos. Esto evidencia la importancia del azufre en la estructura de los compuestos con potencialidad como plaguicidas, a tal punto que un tercio de todos los pesticidas registrados en la actualidad contienen al menos un átomo de azufre en su estructura [4]. En lo que respecta a su estructura química, existe una gran diversidad estructural de compuestos químicos orgánicos azufrados. A continuación se mencionan algunos pesticidas azufrados:

5.1.1 Herbicidas: a mediados de 1970 se da comienzo a una nueva era en el control químico de las malezas, debido al descubrimiento por DuPont de la sulfonilurea, un inhibidor de crecimiento celular [5,6]. El desarrollo de estos tipos de compuestos ha llevado a la comercialización de más de 28 diferentes compuestos activos de esta clase, para el control selectivo de malezas en más de una docena de cultivos [4]. En la Figura 1 se muestran dos ejemplos:

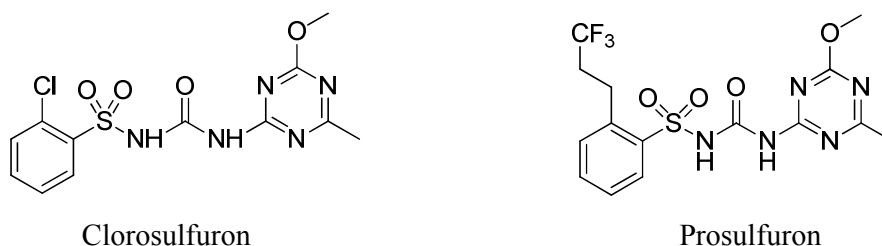


Figura 1. Estructura de dos herbicidas de sulfonilurea

Otros herbicidas sulfurados son los correspondientes a la familia de los triazolsulfonilados [7]. Poseen el mismo modo de acción que presentan las sulfonilureas [8], y son muy eficaces en el control de diversas especies de malezas de hoja ancha. En la Figura 2 se muestra un ejemplo conocido con el nombre de metosulam.

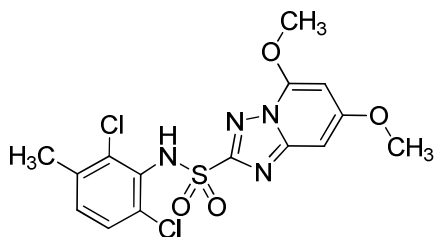


Figura 2. Estructura del herbicida metosulam

Los tiocarbamatos representan un grupo de herbicidas, introducidos por Stauffer a mediados de 1950 [9]. También aquí, un átomo de azufre juega un rol protagónico en la actividad de dichos compuestos. Dos ejemplos ampliamente conocidos son el thioencarb: S-(4-(clorobencil)-N,N-dietiltiocarbamato) y el pebulato: S-Propil-N-Etil-N-Butiltiocarbamato. (Figura 3):



Figura 3. Estructura molecular de dos tiocarbamatos

Hay además, varios herbicidas derivados de triazina usados para el control de malezas [10], que fueron descubiertos a principios de 1950, siendo inhibidores potentes de los procesos fotosintéticos. En la Figura 4 se pueden observar dos ejemplos de este tipo de herbicidas, ametrina y simetrina.



Figura 4. Estructura molecular de dos herbicidas de triazinas

Otro ejemplo de herbicidas que contiene azufre en la estructura son compuestos del grupo de las tricetonas [11], descubiertas a principios de 1980 por Staiffer, las cuales poseen el grupo metilsulfonilo en posición *orto* y *para* respecto de la cetona aromática. En la Figura 5 pueden observarse dos ejemplos representativos: mesotriona y sulcotriona.

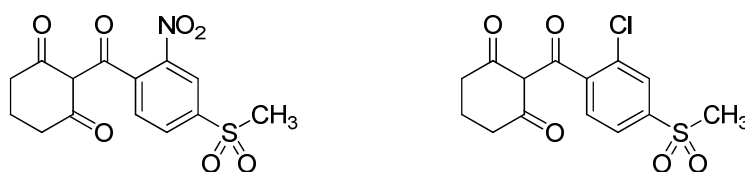


Figura 5. Estructura de dos herbicidas de tricetonas

5.1.2 Fungicidas: en 1934 DuPont descubre los fungicidas denominados ditiocarbamatos, introduciéndose por primera vez la síntesis orgánica en la obtención de agroquímicos para el control de enfermedades presentes en las plantas. Desde ese entonces, se ha utilizado ampliamente debido a las numerosas ventajas si se comparan con compuestos inorgánicos. En la Figura 6 se muestra la fórmula general de este tipo de compuestos:

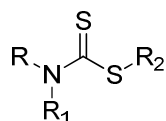


Figura 6. Estructura general de fungicidas de la familia de los ditiocarbamatos

Otro tipo de fungicidas de amplia aplicación y que contienen azufre en la estructura son los denominados *N*-trihaloalquiltioimida, descubiertos en 1950 [12]. En la Figura 7 se muestran dos ejemplos: el Folpet y la diclorofluamida.

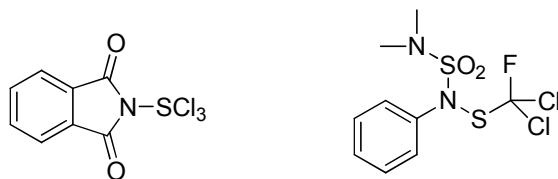


Figura 7. Estructura de dos fungicidas de *N*-trihaloalquiltioimida

5.1.3 Insecticidas: los insecticidas sintéticos de tipo fosfonatos fueron descubiertos por Bayer en 1930 [13]. Los mismos han sido utilizados ampliamente a pesar que es bien conocida su elevada toxicidad en animales superiores. El más utilizado se conoce con el nombre de paratión y se representa en la Figura 8.

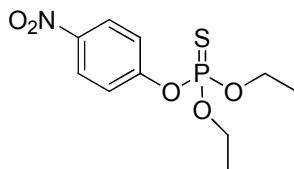


Figura 8. Estructura del paratión

Asimismo se han encontrado numerosísimos productos naturales con propiedades insecticidas [14-20]. En la Figura 9 se muestran dos ejemplos: nereistoxina y el ácido asparagúsico



Figura 9. Estructura de dos insecticidas naturales

Dentro de los diferentes compuestos heterociclos, los nitrogenados constituyen uno de los grupos más importantes; entre ellos se encuentran los derivados de las isoquinolinas cuya estructura se muestra en la Figura 10.

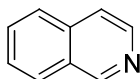


Figura 10. Estructura de la isoquinolina

5.2 Isoquinolinas

Existen numerosas estructuras que poseen el esqueleto básico de las isoquinolinas, muchas de ellas presentes en productos naturales, como por ejemplo los alcaloides isoquinolínicos y tetrahidroisoquinolínicos. Muchos compuestos heterocíclicos correspondientes a las familias de isoquinolinas han mostrado diversas bioactividades tales como anticonvulsiva, antimicrobiana, antitumoral, anti-VIH, antihipertensivas, antiarrítmica, brocobroncodilatadora, como fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson, entre otras [21]. Además se han estudiado numerosos compuestos con el esqueleto básico de isoquinolina como compuestos bioactivos que poseen actividades relacionadas con el control de plagas.

5.2.1 Síntesis de las isoquinolinas

Los métodos de síntesis para la formación de un esqueleto de isoquinolina son conocidos tradicionalmente desde ya hace muchos años y entre ellos se pueden destacar la síntesis de Pummerer [22], Bischler-Napieralski [23], Friedel-Crafts [24], Horner [25], y reacciones de Pictet-Spengler [26-29].

Como hemos visto, la introducción de átomos de azufre en los compuestos heterocíclicos es muy importante ya que proporcionan moléculas útiles para la protección de cultivos [30] y la introducción de estos grupos en heterociclos nitrogenados podría ser una buena opción para la generación de nuevas estructuras con potencial bioactividad.

Desde hace ya varios años, se ha desarrollado la síntesis de compuestos heterocíclicos con estructura de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (Figura 11). Si observamos su estructura (presencia de un anillo de isoquinolina y del grupo sulfonilo dichos compuestos podrían ser considerados como promisorios agentes para el control de plagas. En la Figura 11 puede verse el esqueleto básico de este tipo de compuestos.

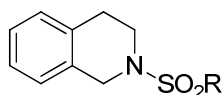
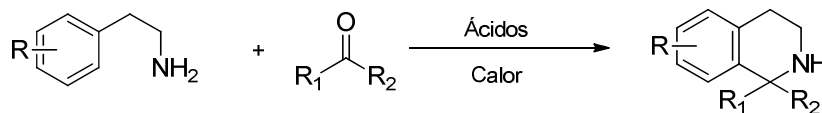


Figura 11. Esqueleto básico de una *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

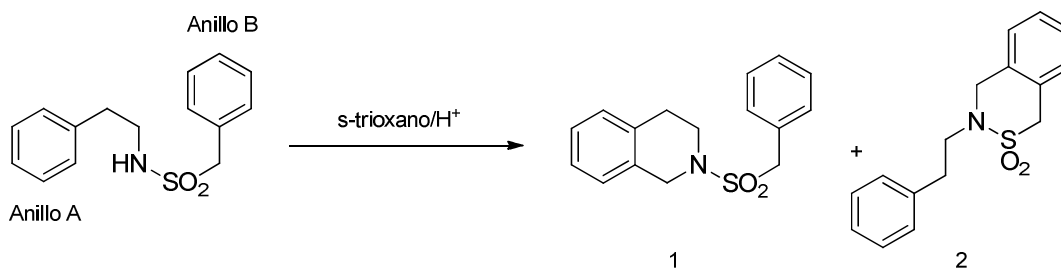
Entre los diferentes procedimientos para la síntesis de tetrahidroisoquinolinas la reacción de Pictet-Spengler es la más utilizada. Esta reacción de condensación fue descubierta en 1911 por Amé Pictet y Theodor Spengler, quienes publicaron la condensación de una β -ariletilamina con aldehídos en presencia de ácido para dar tetrahidroisoquinolinas. Poco después la reacción de Pictet-Spengler constituyó un método estándar para la obtención de tetrahidroisoquinolinas [31, 32], convirtiéndose en una reacción importante en el campo de la síntesis de alcaloides y productos farmacéuticos. Estas reacciones son generalmente catalizadas por un ácido de Bronsted o por ácidos de Lewis, como puede observarse en el Esquema 1.



Esquema 1. Reacción de Pictet-Spengler

Este procedimiento de síntesis consiste en la formación de un intermedio imínico por medio de la condensación de una ariletilamina y un compuesto carbonílico, y luego una sustitución electrofílica aromática intramolecular, generando la estructura de isoquinolina.

En los casos en que el grupo amino se encuentra sustituido, por un grupo arilsulfonilo o arilalquilsulfonilo ($-\text{SO}_2\text{R}$), formando una sulfonamida, es posible la formación de dos productos de reacción, como puede evidenciarse en el Esquema 2. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de *s*-trioxano, como fuente de formaldehído, en presencia de un medio ácido.



Esquema 2. Ciclación intramolecular de sulfonamidas

La formación de uno u otro producto dependerá del tipo de sustitución presente en cada uno de los anillos aromáticos. Así la presencia de grupos liberadores de electrones sobre el anillo A y la presencia de atractores de electrones en el anillo B favorecerán la formación de las *N*-sulfonilisoquinolinas 1. Se han estudiado distintas variantes de esta reacción, entre ellas: la síntesis de 1-(hidroxiquinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas en ausencia de solvente [33], el empleo de reactivos de Grignard en la síntesis de 4-ariltetrahidroisoquinolinas [34,35], y el empleo de catalizadores como por ejemplo superácidos [36], sales de iridio [37] y heteropoliácidos de Preyssler [38].

Parte experimental

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

Los materiales de partida fueron de origen comercial o preparados de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura.

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

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños de silicona calefaccionados con control de temperatura y agitación magnética.

El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa delgada. En este caso se utilizaron cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck, y el revelado de los cromatogramas se efectuó por visualización a la luz UV de longitud de onda de 254 nm.

Las reacciones se dieron por terminadas cuando los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción.

La evaporación del solvente de las mezclas de reacción, fue realizada en evaporador rotatorio a presión reducida (bomba de vacío). El secado de los productos de reacción, crudos o purificados, se efectuó en estufa a vacío con temperatura controlada.

Una vez aislados los productos, en general fueron purificados por cristalización. Cuando ésta se realizó en pequeña escala se emplearon tubos de Craig.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^1H -RMN) se obtuvieron a 400 MHz a 25 °C, en un equipo Bruker Avance DPX-400. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -RMN) se efectuaron también a 25 °C en el equipo indicado a 100 MHz. La muestra involucrada (de 5 a 100 mg) fue disuelta en 0,5 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) lo están en Hz.

5.3 Reactivos y materiales de partida

Reactivos inorgánicos:

Sulfato de sodio anhidro: Anedra, puro.

Sulfato de magnesio anhidro: Anedra, puro.

Hidróxido de sodio: Merck, calidad analítica

Hidróxido de potasio: Merck, calidad analítica.

Solventes:

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

Tolueno: Carlo Erba, RPE.

Diclorometano: Anedra, puro.

Metanol: Anedra, puro.

Acetona: Merck, reactivo analítico

Benceno: Dorwil, puro

Acetonitrilo: MCB, uso espectroscópico.

Piridina: Fluka Puro, fue secada sobre KOH y rectificada, p.e. 115-116 °C.

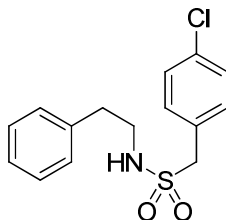
Materiales de partida:

s-Trioxano (1,3,5-trioxano): Aldrich 99%

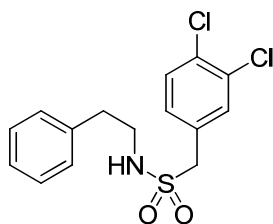
Sulfonamidas:

Estas sustancias se encontraban previamente preparadas en el laboratorio. El método de preparación, generalmente utilizado consiste en la reacción de una amina con el cloruro de sulfonilo en presencia de una amina terciaria [39-41].

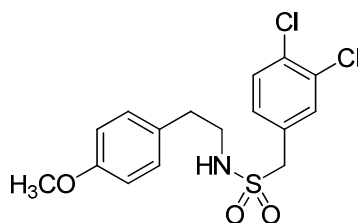
N-(2-Fenil)-4-clorobencilsulfonamida: p.f. 97-98°C (lit. 96-98°C) [39]. Solvente de cristalización: etanol.



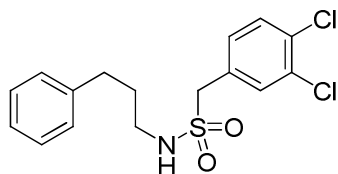
***N*-(2-Fenil)-3,4-diclorobencilsulfonamida:** p.f. 68-69°C (lit. 68-69°C) [39]. Solvente de cristalización: EtOH.



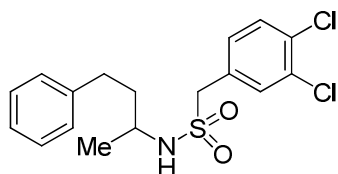
***N*-(4-Metoxifenil)-etil-3,4-diclorobencilsulfonamida:** p.f. 98-100°C (lit. 98-99°C) [39]. Solvente de cristalización: EtOH.



***N*-(3-Fenilpropil)-3,4-diclorobencilsulfonamida:** p.f. 111-113°C (lit. 112-113°C) [39]. Solvente de cristalización: EtOH.



***N*-(1-Metil-3-fenilpropil)-3,4-diclorobencilsulfonamida:** p.f. 110-111°C (lit. 110-111°C) [39]. Solvente de cristalización: EtOH.



5.4 Heteropoliácidos utilizados

El heteropoliácido utilizado fue el ácido de Wells-Dawson (WD) cuya preparación y caracterización fueron descritas en el Capítulo 3. También se utilizó WD soportado sobre sílice Grace Davison Grado 59. Se prepararon cuatro catalizadores con diferente carga de heteropoliácido sobre la sílice, denominados: 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente. Su preparación y caracterización se describió también en el Capítulo 3.

5.5 Preparación de *N*-sulfonilisoquinolinas: *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina usando WD como catalizador

5.5.1 Optimización de las condiciones de reacción

5.5.1.1 Optimización del tiempo de reacción

Experiencia 1: se disolvieron 1 mmol de *N*-(2-Fenetil)-3,4-diclorobencilsulfonamida (309,5 mg) y 3 mmoles de *s*-trioxano (270,0 mg) en 2 ml de tolueno. Se agregó entonces 1% en milimol del catalizador másico: H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O (aprox. 40 mg) y se calentó a 70°C con agitación durante 30 minutos; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo como solvente de desarrollo. Finalizado el tiempo de la reacción, se filtró el catalizador y se lavó con tolueno (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cristalización en acetona, obteniéndose con un rendimiento de 80%. El catalizador recuperado fue secado en tambor desecador a vacío a 80°C hasta peso constante.

Experiencia 2: se procedió como en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 15 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 48 %.

Experiencia 3: llevada a cabo igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 45 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 83%.

Experiencia 4: llevada a cabo igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 60 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 81%.

5.5.1.2 Ensayo en blanco

Experiencia 5: Se procedió igual que la experiencia 1, pero no se agregó catalizador. El tiempo de reacción fue de 120 minutos. No se observó conversión de sustrato.

5.5.1.3 Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea

Experiencia 6: Para ello se tomaron 40 mg de catalizador WD másico y se agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 120 minutos. Luego se separó el catalizador por filtración y en los 2 ml del solvente filtrado se disolvió 1 milimol de *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida y 3 milimoles de s-trioxano. Se calentó a 70°C con agitación durante 1 hora. Mediante el empleo de CCD, no se observó la formación de productos, recuperándose el material de partida (por evaporación del solvente a presión reducida).

5.5.1.4 Optimización de la temperatura de reacción

Experiencia 7: se procedió como en la experiencia 1, pero la temperatura de reacción fue de 100°C. Se obtuvo un rendimiento de 56 %.

Experiencia 8: se llevó a cabo como en la experiencia 1, pero la temperatura de reacción fue de 90°C. Se obtuvo un rendimiento de 78 %.

Experiencia 9: igual que en la experiencia 1, pero la temperatura de reacción fue de 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 38 %.

Experiencia 10: se procedió como en la experiencia 1, pero la temperatura de reacción fue de 25°C. No se registró conversión.

5.5.1.5 Reutilización del catalizador

Experiencia 11: igual que en la experiencia 1, empleando el catalizador recuperado. Se obtuvo un rendimiento de 80%.

Experiencia 12: se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando el catalizador recuperado en la experiencia 11. Se obtuvo un rendimiento de 78%.

5.6 Experiencias realizadas empleando ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice

Se emplearon los siguientes catalizadores de estructura Wells-Dawson soportados sobre sílice: 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂ y sílice Grace Davison (Grado 59, superficie específica: 250 m²/g), esta última sin WD.

5.6.1 Catalizadores soportados con diferente cantidad de fase activa

Experiencia 13: se procedió como en la experiencia 1, empleando 100 mg de catalizador 0.1WDSiO₂. El producto se obtuvo con un rendimiento de 45%

Experiencia 14: igual que en la experiencia 1, empleando 100 mg de catalizador 0.2WDSiO₂. El producto se obtuvo con un rendimiento de 75%

Experiencia 15: se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando 100 mg de catalizador 0.4WDSiO₂. El producto se obtuvo con un rendimiento de 82%

Experiencia 16: se realizó como en la experiencia 1, empleando 100 mg de catalizador 0.6WDSiO₂. El producto se obtuvo con un rendimiento de 78%

Experiencia 17: se procedió como en la experiencia 1, empleando 100 mg de sílice Grace Davison (Grade 59, superficie específica: 250 m²/g) (soporte). No se observó conversión de sustrato.

5.6.2 Optimización del tiempo de reacción (catalizador: 0.4WDSiO₂)

Experiencia 18: se procedió como en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 15 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 70 %.

Experiencia 19: se procedió como en la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 45 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 83 %.

Experiencia 20: llevada a cabo igual que la experiencia 1, pero el tiempo de la reacción fue de 60 minutos. Se alcanzó un rendimiento de 82 %.

5.6.3 Optimización de la temperatura de reacción (catalizador: 0.4WDSiO₂)

Experiencia 21: igual que en la experiencia 1, empleando una cantidad de 100 mg de 0.4WDSiO₂ a una temperatura de reacción de 100°C. Se obtuvo un rendimiento de 57 %.

Experiencia 22: se procedió como en la experiencia 1, empleando una cantidad de 100 mg de 0.4WDSiO₂ a una temperatura de reacción de 90°C. Se obtuvo un rendimiento de 77 %.

Experiencia 23: se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando una cantidad de 100 mg de 0.4WDSiO₂ a una temperatura de reacción de 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 49 %.

Experiencia 24: igual que en la experiencia 1, empleando una cantidad de 100 mg de 0.4WDSiO₂ a una temperatura de reacción de 25°C. No se registró conversión de sustrato.

5.6.4 Optimización de la cantidad de catalizador (catalizador: 0.4WDSiO₂)

Experiencia 25: se procedió como en la experiencia 1, empleando una cantidad de 10 mg de 0.4WDSiO₂. Se obtuvo un rendimiento de 33 %.

Experiencia 26: igual que en la experiencia 1, empleando una cantidad de 200 mg de 0.4WDSiO₂. Se obtuvo un rendimiento de 82 %.

Experiencia 27: se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando una cantidad de 500 mg de 0.4WDSiO₂. Se obtuvo un rendimiento de 83 %.

5.6.5 Reutilización del catalizador (catalizador: 0.4WDSiO₂)

Experiencia 28: se procedió como en la experiencia 1. Primer reuso del catalizador. Se obtuvo un rendimiento de 78 %.

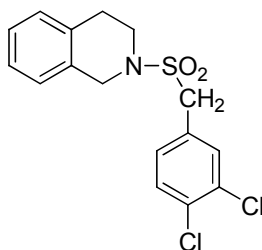
Experiencia 29: se llevó a cabo como en la experiencia 1. Segundo reuso del catalizador. Se obtuvo un rendimiento de 79 %.

Experiencia 30: igual que en la experiencia 1. Tercer reuso del catalizador. Se obtuvo un rendimiento de 77 %.

5.6.6 Comprobación de la ausencia de catálisis homogénea (catalizador: 0.4WDSiO₂)

Experiencia 31: a 150 mg de 0.4WDSiO₂ se agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 2 horas. Luego se separó el catalizador por filtración y en 2 ml del solvente filtrado se disolvió 1 mmol de sustrato. Se calentó a 70°C con agitación durante 2 horas. Mediante el empleo de CCD, no se observó la formación de productos, recuperándose el material de partida (por evaporación del solvente a presión reducida).

Caracterización de la *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



P.f. obtenido: 190-193°C (acetato de etilo) (lit. p.f.: 191-193°C [39]).

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 2,83$ (t, 2H, $J = 6$ Hz); 3,47 (t, 2H, $J = 6$ Hz); 4,17 (s, 2H); 4,39 (br s); 6,99 (br d, $J = 8,8$ Hz); 7,13 (br d, 1H, 8.8 Hz); 7,17 (ov m, 1H); 7,18 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz; 2,1 Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 28,9$; 43,8; 47,3; 56,2; 126,1; 126,6; 127,1; 129,1; 129,9; 130,7; 132,4; 132,9; 133,2.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 294 (6); 293 (7); 292 (9); 291 (9); 290 (27); 258 (4); 256 (9); 196 (25); 159 (100); 132 (97); 106 (38); 79 (11).

5.7 Procedimientos generales para la preparación de *N*-Sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas.

Se llevaron a cabo una serie de experiencias para la preparación de los diferentes compuestos. Si bien las condiciones de reacción fueron similares, se empleó catalizador de Wells-Dawson en el procedimiento A, y soportado sobre sílice (0.4WDSiO_2) en el procedimiento B.

Experiencia 32: Procedimiento A

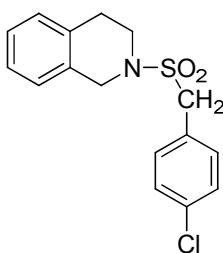
Se disolvió 1 mmol de la sulfonamida correspondiente y 3 mmoles de *s*-trioxano (270,0 mg) en 2 ml de tolueno. Se agregó entonces 1 % (mmol) del catalizador másico: $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (aprox. 40 mg) y se calentó a 70°C con agitación durante 30 minutos, el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo como solvente de desarrollo. Finalizada la reacción se filtró el catalizador y se lavó con tolueno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto de reacción obtenido se purificó por cristalización en acetona, obteniéndose con un rendimiento de 80%. El catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío a 80°C hasta peso constante.

Experiencia 33: Procedimiento B

Se mezcló 1 mmol de la sulfonamida correspondiente y 3 mmoles de *s*-trioxano (270,0 mg) en 2 ml de tolueno. A la mezcla se le agregó luego 100 mg del catalizador de Wells-Dawson soportado sobre sílice (0.4WDSiO_2) y se calentó a 70°C con agitación durante 30 minutos; el grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizando

mezclas de hexano-acetato de etilo como solvente de desarrollo. Finalizada la reacción se filtró el catalizador y se lavó con tolueno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto de reacción obtenido se purificó por cristalización en acetona, obteniéndose con un rendimiento de 82%. El catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío a 80°C hasta peso constante.

***N*-(4-clorobencilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



Material de partida: N-fenetil-4-clorobencilsulfonamida

Experiencia 34: Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en acetato de etilo. Rendimiento: 30%.

Experiencia 35: Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 35%.

P.f.: 190-193°C (etanol) (lit.: p.f.: 191-193°C [39]).

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,8 (t, 2H, J = 5,9 Hz); 3,42 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 4,21 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 6,97 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,17 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,28 (s, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 29,0; 43,7; 47,3; 56,7; 126,1; 126,5; 127,0; 127,4; 129,0; 131,9; 132,0; 133,3; 134,9.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 259 (14); 258 (18); 257 (15); 256 (49); 222 (14); 209 (18); 196 (36); 159 (12); 146 (13); 125 (100); 132 (72); 105 (26); 89 (13); 78 (12); 77 (12).

***N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

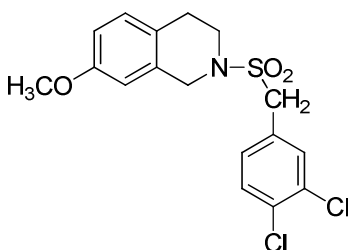
Compuesto preparado en las experiencias de optimización.

Material de partida: *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida

Experiencia 36: Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en acetato de etilo. Rendimiento: 80%.

Experiencia 37: Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 83%.

***N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



Material de partida: *N*-(4-metoxi)-3,4-diclorobencilsulfonamida

Procedimiento A (Experiencia 38): tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en acetona. Rendimiento: 61%.

Procedimiento B (Experiencia 39): la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 64%.

P.f. obtenido: 137-139°C (acetona) (lit. p.f.: 138-139°C [40]).

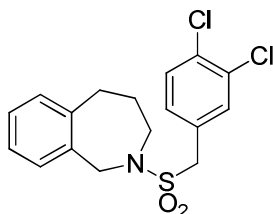
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2.76 (t, 2H, J = 6), 3.47 (t, 2H, J = 6), 4.16 (s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 6.49 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.6 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 28.0, 44.0, 47.6, 55.3, 56.4, 110.7, 113.6, 125.1, 129.1, 129.9, 130.1, 130.6, 132.4, 132.9, 133.2, 158.2.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 389 ((M+4)⁺, 7), 388 ((M+3)⁺, 7), 387 ((M+2)⁺, 16), 386 ((M+1)⁺, 8), 385 (M⁺, 17), 323 (8), 322 (7), 321 (9), 287 (7), 226 (13), 164 (7), 163 (18), 162 (80), 161 (90), 134 (100), 105 (8), 90 (11)

5.8 Procedimientos generales para la preparación de 2,3,4,5 tetrahidro-1H-benzazepinas

N-(3,4-diclorobencilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina



Material de partida: *N*-(3-fenilpropil)-3,4-diclorobencilsulfonamida

Experiencia 40: Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en acetato de etilo. Rendimiento: 79%.

Experiencia 41: Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 84%.

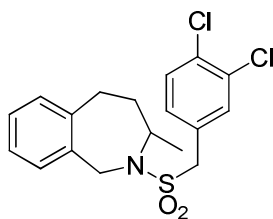
P.f. : 147-149°C (acetato de etilo) (lit. p.f.: 148-149°C [39]).

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,49 (m, 2H); 3,60 (br t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,84 (s, 2H); 4,45 (br s, 2H); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,19 (br d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,22 (ov m, 1H); 7,25 (ov m, 1H); 7,32 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 28,3; 52,3; 53,1; 58,3; 126,7; 128,6; 128,8; 129,2; 129,8; 130,0; 130,4; 132,4; 132,6; 132,9; 137,5; 141,9.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 373 ((M+4)⁺, 2); 372 ((M+3)⁺, 2); 371 ((M+2)⁺, 4); 370 ((M+1)⁺, 2); 369 (M⁺, 7); 336 (3); 334 (3); 309 (2); 308 (5); 307 (4); 306 (7); 305 (10); 306 (12); 274 (4); 277 (3); 273 (3); 272 (4); 271 (5); 228 (3); 210 (64); 188 (18); 163 (12); 162 (6); 161 (23); 160 (10); 159 (82); 147 (5); 146 (100); 118 (39); 92 (30).

N-(3,4-diclorobencilsulfonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



Material de partida: *N*-(1-metil-3-fenilpropil)-3,4-diclorobencilsulfonamida

Experiencia 42: Procedimiento A: tras la etapa de aislamiento, el producto obtenido se purificó por cristalización en alcohol. Rendimiento: 75%.

Experiencia 43: Procedimiento B: la purificación del producto que se obtuvo luego de la etapa de aislamiento se realizó de la forma indicada en A. Rendimiento: 82%.

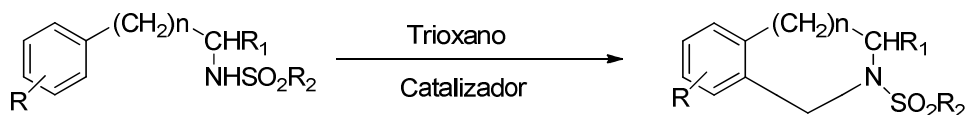
P.f.: 137-139°C (etanol) (lit. p.f.: 137-139°C [39]).

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,49 (m, 2H); 2,59(ddd, 1H); 3,08 (dd, 1H); 3,80 (s, 2H); 4,14 (s, 1H); 4,48 (s,2H); 6,86 (d, 1H); 6,87 (dd, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,26 (d, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 19,0; 32,9; 45,4; 53,4; 58,3; 126,4; 128,2; 128,5; 129,2; 129,8; 130,1; 130,3; 132,3; 132,4; 132,8; 137,1; 141,2.

Discusión de resultados

El objetivo de este capítulo fue la preparación de compuestos correspondientes a las familias de las isoquinolinas, mediante un proceso de bajo impacto ambiental. En particular se planteó como objetivo la obtención de *N-sulfonil* derivados de anillos nitrogenados benzofusionados. El método de preparación involucra la reacción de *N*-aralquil sulfonamidas con *s*-trioxano en presencia de catálisis ácida de acuerdo al siguiente esquema de reacción (Esquema 3).



n = 1 y 2

Esquema 3. Reacción de preparación de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y homólogos

Se emplearon heteropoliácidos de estructura Wells-Dawson másicos y soportados sobre sílice como catalizadores, en remplazo de catalizadores ácidos tradicionales que se han detallado en la introducción y cuyas ventajas también han sido mencionadas en los capítulos 2 y 3.

Para comenzar el análisis de estos catalizadores se realizaron una serie de experiencias empleando ácido de Wells-Dawson másico (WD, $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$) preparado en el laboratorio y cuya síntesis fue descrita en la Parte Experimental del Capítulo 3 de la presente Tesis. Se estudiaron diferentes variables como: temperatura y tiempo de reacción, cantidad de catalizador y reutilización del mismo.

Posteriormente y de manera análoga se llevó a cabo una serie de reacciones empleando diferentes catalizadores a base de ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice (denominados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂), es decir catalizadores con diferente carga de fase activa. El catalizador más activo (0.4WDSiO₂) fue estudiado en diferentes condiciones de reacción que también incluyen el estudio de las siguientes variables: temperatura y tiempo de reacción, cantidad de catalizador y reutilización del mismo.

Los resultados óptimos de reacción fueron empleados en la preparación de cinco *N*-sulfonilderivados. Tres de ellos corresponden a la familia de las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, y dos a la familia de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepinas. En la mayoría de los casos ensayados las moléculas objetivo fueron obtenidas con alta selectividad, sin formación de productos secundarios; siendo posible la recuperación de los materiales de partida para el caso en que no se registró reacción. En todos los ejemplos los productos fueron identificados por espectroscopías de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, y espectrometría de masas.

En las Figuras 13 y 14 se indican las estructuras de los compuestos sintetizados:

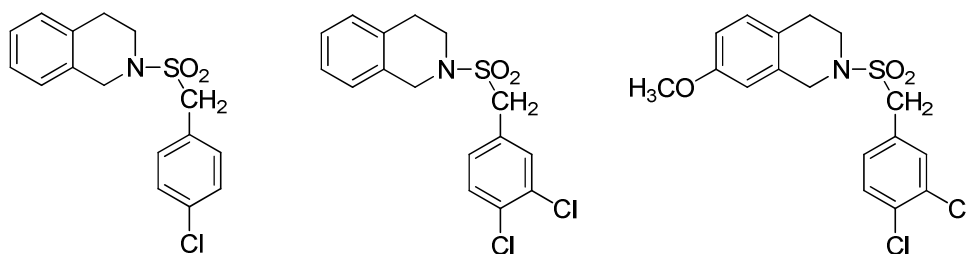


Figura 13. Estructura de las *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

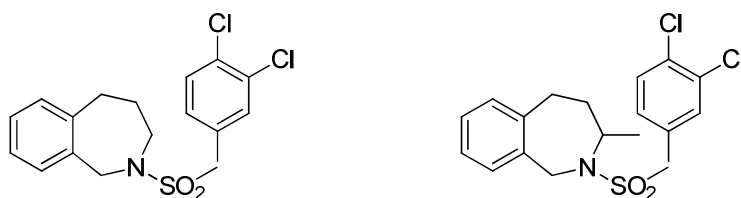
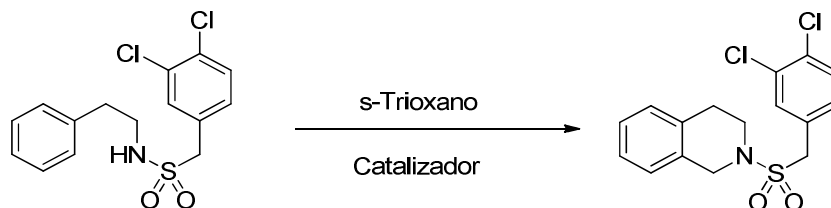


Figura 14. Estructura de las *N*-sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepinas

5.9 Preparación de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina usando WD como catalizador

5.9.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Inicialmente se optimizaron las condiciones de reacción para la síntesis de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Esquema 4).



Esquema 4. Preparación de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

5.9.2 Ensayo en blanco

Antes de estudiar la actividad catalítica de los diferentes catalizadores, se llevó a cabo una reacción en ausencia de catalizador entre *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida y *s*-trioxano. Las condiciones de reacción empleadas fueron el empleo de 1 mmol de *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida, 3 mmoles de *s*-trioxano en 2 mL de tolueno como solvente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 120 minutos, y el grado de avance de la reacción se controló por CCD. No se observó formación de producto de reacción (Parte Experimental, experiencia 5, del presente capítulo).

5.9.3 Verificación de la ausencia de catálisis homogénea

Se llevó a cabo un ensayo para verificar la ausencia de catálisis homogénea, para ello se tomaron 40 mg de ácido de Wells-Dawson y se agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 120 minutos. Luego se separó el catalizador por filtración y en 2 mL del solvente filtrado se disolvieron 1 milimol de *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida y 3 milimoles de *s*-trioxano. Se calentó a 70°C con agitación durante 120 minutos. Mediante el empleo de CCD, no se observó la formación de productos, recuperándose los materiales de partida (por evaporación del solvente a presión reducida). De esta forma se comprueba por un lado la

ausencia de reacción para el caso en que no se utiliza catalizador y la ausencia de catálisis homogénea considerando la segunda experiencia (sección experimental, experiencia 6 del presente capítulo).

A partir de estos dos análisis se llevaron a cabo las diferentes experiencias de optimización de las condiciones de reacción empleando el catalizador de Wells-Dawson, $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$, másico (WD).

5.9.4 Efecto del tiempo de reacción

Se seleccionó una temperatura de 70°C y se evaluaron los rendimientos de la reacción realizando cuatro experiencias a diferentes tiempos: 15, 30, 45 y 60 minutos respectivamente (sección experimental, experiencias 1-4). La reacción se llevó a cabo empleando la misma relación molar de reactivos (1:3) y una cantidad de catalizador (WD) del 1%. Los resultados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: Efecto de tiempo sobre el rendimiento de N-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina^a

| Entrada | Tiempo (min) | Rendimiento (%) ^b |
|---------|--------------|------------------------------|
| 1 | 15 | 48 |
| 2 | 30 | 80 |
| 3 | 45 | 83 |
| 4 | 60 | 81 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, *s*-trioxano, 3 milimoles, tolueno 2 ml, catalizador 1% mmol, temperatura 70°C y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado.

Se observa que en un tiempo de 30 minutos (Tabla 1, entrada 2), ya se alcanza un rendimiento de 80% del producto que, se mantiene prácticamente constante a los 45 y 60 minutos (Tabla 1, entradas 3 y 4). En ninguno de los ensayos realizados se observó (por CCD) la formación de productos secundarios.

5.9.5 Efecto de la temperatura

La temperatura juega un rol importante en la síntesis catalítica de las *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. Se llevaron a cabo cinco experiencias a diferentes temperaturas: 25, 50, 70, 90 y 100°C respectivamente, en tolueno como solvente de reacción y empleando el catalizador de WD másico (sección experimental, experiencias 1, 7-10, del presente capítulo). Se definió un tiempo de 30 minutos con propósitos comparativos. Los resultados se ilustran en la Tabla 2.

Tabla 2: Efecto de la temperatura sobre el rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina^a

| Entrada | Temperatura (°C) | Rendimiento (%) ^b |
|---------|------------------|------------------------------|
| 1 | 25 | 0 |
| 2 | 50 | 38 |
| 3 | 70 | 80 |
| 4 | 90 | 78 |
| 5 | 100 | 57 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, *s*-trioxano, 3 milimoles, tolueno 2 ml, catalizador 1% mmol, tiempo 30 minutos, y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado

Se observa que la reacción no ocurre a temperatura cercana a la del ambiente (25°C) (Tabla 2, entrada 1), y que un aumento en la temperatura de la reacción se traduce en un aumento en el rendimiento del producto. El rendimiento de la reacción a una temperatura de 50°C y en 30 minutos fue de solo 38% (Tabla 2, entrada 2), sin embargo al aumentar la temperatura a 70°C el rendimiento de reacción aumenta considerablemente en el mismo período de tiempo (80%) (Tabla 2, entrada 3). Para 90°C el rendimiento permanece casi constante y a 100°C desciende considerablemente a 57% (Tabla 2, entrada 5), detectándose por CCD varios productos secundarios que no fueron identificados. Se eligió entonces para los restantes experimentos una temperatura de 70°C.

5.9.6 Reutilización del catalizador

Con el objetivo de investigar la reusabilidad de los catalizadores, se llevaron a cabo dos experiencias de reutilización adicionales con el catalizador recuperado de la experiencia 1 (sección experimental, experiencias 11 y 12, del presente capítulo). Luego de su utilización, el catalizador (residuo sólido), fue lavado con tolueno y fue secado en estufa a vacío a 80°C hasta peso constante (aproximadamente 5 horas). Luego de ese tratamiento ya se encuentra en condiciones para su reuso. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego del proceso de recuperación fue de 3% para dos ciclos consecutivos. El rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, utilizando por primera vez el catalizador, fue de 80%, y de 78% para la segunda reutilización. Como puede observarse, el descenso en el rendimiento fue solo de 2 % por lo que puede considerarse que no existe una pérdida apreciable de la actividad catalítica.

5.10 Experiencias realizadas con Ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice

Como es bien conocido, en general el aumento del área superficial de un catalizador trae aparejado un aumento en su actividad catalítica. Por esa razón se prepararon catalizadores de Wells-Dawson soportados sobre sílice (sección experimental, experiencias 13-17, del presente capítulo). Se ensayaron cuatro catalizadores con diferente cantidad de fase activa sobre la superficie de la sílice llamados 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂ y que se corresponden con una cantidad de 0.1; 0.2; 0.4 y 0.6 gramos de ácido de WD por gramos de sílice. Las condiciones de reacción utilizadas fueron similares a las optimizadas en las secciones anteriormente descriptas: Temperatura: 70°C, relación molar de reactivos: 3:1, tiempo: 30 minutos y una cantidad de 100 mg de catalizador soportado. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3: Efecto de los diferentes catalizadores soportados (0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂) sobre los rendimientos de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina^a

| Entrada | Catalizador | Rendimiento (%) ^b |
|---------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | 0.1WDSiO ₂ | 45 |
| 2 | 0.2WDSiO ₂ | 75 |
| 3 | 0.4WDSiO ₂ | 82 |
| 4 | 0.6WDSiO ₂ | 78 |
| 5 | SiO ₂ | 0 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, *s*-trioxano, 3 milimoles, tolueno 2 ml, temperatura 70°C, 30 minutos, 100 mg de catalizador, y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado.

Se realizaron ensayos empleando los catalizadores soportados, para lo cual se utilizaron 100 mg de cada uno de los catalizadores (sección experimental, experiencias 13-16, del presente capítulo). En la Tabla 3 de la presente sección, se observa claramente que los rendimientos para bajos contenidos de fase activa (10 mg de ácido de Wells Dawson x gramo de SiO₂) conduce a rendimientos de producto bajos 45% (Tabla 3, entrada 1). Sin embargo para el catalizador 0.2WDSiO₂ (20 mg de fase activa) ya se obtienen rendimientos más elevados 75% (Tabla 3, entrada 2). El mejor resultado se obtiene con el catalizador 0.4WDSiO₂ (40 mg de fase activa) donde el rendimiento de la correspondiente *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fue de 82% (Tabla 3, entrada 3). Se observa además que para el catalizador con alto contenido de ácido de Wells-Dawson 0.6WDSiO₂ (60 mg de fase activa), se produce un leve descenso en el rendimiento de reacción (78%) (Tabla 3, entrada 4). El catalizador que dió los mejores resultados (0.4WDSiO₂) fue empleado en las próximas experiencias de optimización: temperatura, tiempo, cantidad de catalizador y reusabilidad. Los resultados muestran también que no hay una conversión catalítica cuando se usa sílice pura sin la fase activa del heteropoliácido (Parte Experimental, experiencia 17 del presente capítulo).

5.10.1 Efecto del tiempo de reacción

De igual forma que utilizando el catalizador másico, se evaluaron los rendimientos de la reacción realizando cuatro experiencias a diferentes tiempos: 15, 30, 45 y 60 minutos, empleando el ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice que proporcionó el mejor rendimiento (0.4WDSiO₂) (sección experimental, experiencias 15, 18-20 del presente capítulo). La reacción se llevó a cabo empleando la misma relación molar de sustratos (1:3) y una cantidad de catalizador del 1%. Los resultados se indican en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto del tiempo de reacción sobre el rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina^a

| Entrada | Tiempo (min) | Rendimiento (%) ^b |
|---------|--------------|------------------------------|
| 1 | 15 | 70 |
| 2 | 30 | 82 |
| 3 | 45 | 83 |
| 4 | 60 | 82 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, *s*-trioxano, 3 milimoles, tolueno 2 ml, catalizador 1% mmol, temperatura 70°C minutos, y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado.

Se observa que en un tiempo de 30 minutos ya se obtiene un rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de 82% (Tabla 4, entrada 2) que se mantiene prácticamente constante a los 45 y 60 minutos (Tabla 4, entradas 3 y 4). En ninguno de los ensayos realizados se observó por CCD la formación de productos secundarios.

5.10.2 Efecto de la temperatura

Se llevaron a cabo cinco experiencias a diferentes temperaturas: 25, 50, 70, 90 y 100°C respectivamente (sección experimental experiencias 15, 21-24), en tolueno como solvente de reacción, empleando el catalizador de 0.4WDSiO₂, por espacio de 30 minutos. Los resultados se ilustran en la Tabla 5.

Tabla 5: Efecto de la temperatura sobre el rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina^a

| Entrada | Temperatura (°C) | Rendimiento (%) ^b |
|---------|------------------|------------------------------|
| 1 | 25 | - |
| 2 | 50 | 49 |
| 3 | 70 | 82 |
| 4 | 90 | 77 |
| 5 | 100 | 57 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, *s*-trioxano, 3 milimoles, catalizador 0.4WDSiO₂ 100 mg, tolueno 2 mL, catalizador 1% mmol, tiempo 30 minutos, y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado.

Se observa que la reacción no ocurre a 25°C, (Tabla 5, entrada 1) y que un aumento en la temperatura de la reacción se traduce en un aumento en el rendimiento de la *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. El rendimiento de la reacción a 50°C y en 30 minutos fue de solo 49% (Tabla 5, entrada 2), sin embargo al aumentar la temperatura a 70°C el rendimiento de reacción aumenta considerablemente en el mismo período de tiempo 82%, (Tabla 5, entrada 3). Para una temperatura de 90°C el rendimiento desciende a 77% y a 100°C el rendimiento de reacción desciende drásticamente a 57%, (Tabla 5, entradas 4 y 5) detectándose por CCD en los dos últimos casos varios productos secundarios que no fueron identificados.

Puede también realizarse un análisis comparativo entre los rendimientos obtenidos con catalizador másico (WD) y soportado sobre sílice (0.4WDSiO₂). En la Tabla 6 se muestran los resultados a dos temperaturas diferentes. Puede observarse que la diferencia entre los rendimientos de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenidos a una temperatura de 70°C son muy poco relevantes (Tabla 6, entrada 2), mientras que a una temperatura menor de 50°C la diferencia se incrementa (Tabla 6, entrada 1). La escasa diferencia obtenida entre ambos catalizadores a temperaturas superiores a los 70°C podría justificarse en base al comportamiento pseudolíquido del catalizador másico como se ha publicado en trabajos previos [42].

Tabla 6: Estudio comparativo de los rendimientos obtenidos en la preparación de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

| Entrada | Temperatura (°C) | Rendimiento WD (%)^a | Rendimiento 0.4WDSiO₂^a (%) |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| 1 | 50 | 38 | 49 |
| 2 | 70 | 80 | 82 |

^a A dos temperaturas 50 y 70°C con catalizador WD másico y soportado 0.4WDSiO₂.

5.10.3 Efecto de la cantidad de catalizador

A continuación se evaluó el efecto de la cantidad de catalizador sobre la síntesis de la *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Se llevaron a cabo 4 experiencias con diferentes cantidades de catalizador soportado (0.4WDSiO₂): 10 (0.1%), 100 (1%), 200 (2%) y 500 (5%) mg respectivamente (sección experimental, experiencias 15, 25-27 del presente capítulo). Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 7

Tabla 7: Efecto de la cantidad de catalizador sobre el rendimiento de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina^a

| Entrada | Cantidad de catalizador (mg) | Cantidad de catalizador (mmol %)^b | Rendimiento (%)^b |
|----------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| 1 | 10 | 0,1 | 33 |
| 2 | 100 | 1 | 82 |
| 3 | 200 | 2 | 82 |
| 4 | 500 | 5 | 83 |

^a Condiciones de reacción: 3,4-dicloro-*N*-fenetilsulfonamida, 1 mmol, s-trioxano, 3 milimoles, tolueno 2 ml, temperatura 70°C, 30 minutos, y agitación.

^b Rendimiento de producto aislado

Los resultados muestran que una cantidad de catalizador de Wells-Dawson de 100 mg (1%) (Tabla 7, entrada 2) es suficiente para la obtención de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con buenos rendimientos.

5.10.4 Reutilización del catalizador

Con esta finalidad, se llevaron a cabo una serie de experiencias en las condiciones óptimas de reacción establecidas: temperatura 70°C, tiempo de reacción 30 minutos, relación molar entre sustratos 3:1 y 100 mg de catalizador (0.4WDSiO₂) (1%). En cada una de las experiencias el catalizador (residuo sólido), fue lavado con tolueno y secado en estufa de vacío a 80°C hasta peso constante (aproximadamente 5 horas). Luego de ese tratamiento ya se encuentra en condiciones para ser utilizado nuevamente. Se realizaron tres experimentos consecutivos con ese catalizador. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de los tres reusos fue solo del 7%. Los resultados de las tres experiencias consecutivas de reutilización que se indican en la Tabla 8 (sección experimental, experiencias 28-30 del presente capítulo).

Tabla 8: Reusabilidad del catalizador (0.4WDSiO₂).

| Entrada | Número de reutilizaciones | Rendimiento(%)^a |
|----------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | | 82 |
| 2 | 1 | 78 |
| 3 | 2 | 79 |
| 4 | 3 | 77 |

^a En la síntesis de *N*-(3,4-diclorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Como puede observarse, el descenso en el rendimiento de la reacción, cuando se emplea como catalizador 0.4WDSiO₂ es de 5% (Tabla 8, entradas 1-4), por lo que puede considerarse que no existe una pérdida apreciable de la actividad catalítica, luego de cuatro reacciones consecutivas.

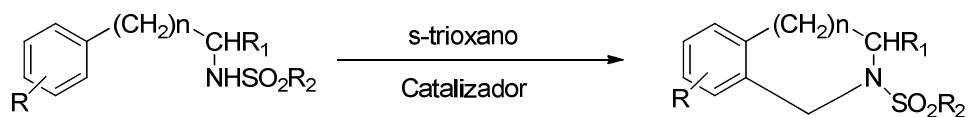
Se llevó a cabo, al igual que en el caso del uso del catalizador másico (experiencia 31, parte experimental del presente capítulo) un ensayo para verificar la ausencia de catálisis homogénea. Para ello se tomaron 100 mg del catalizador ácido de Wells-Dawson soportado sobre sílice, 0.4WDSiO₂ y se le agregaron 3 ml de tolueno. La suspensión se calentó a reflujo con agitación por espacio de 120 minutos. Luego se separó el catalizador por filtración, y en 2 ml del solvente filtrado se disolvió 1 mmol de *N*-fenetil-3,4-diclorobencilsulfonamida y 3 mmoles de *s*-trioxano. Se calentó a 70°C con agitación durante 120 minutos. Mediante el análisis por CCD, no se observó la formación de productos, y fue posible recuperar el material de partida por evaporación del solvente a presión reducida (sección experimental, experiencia 31 del presente capítulo).

5.11 Preparación de diferentes *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

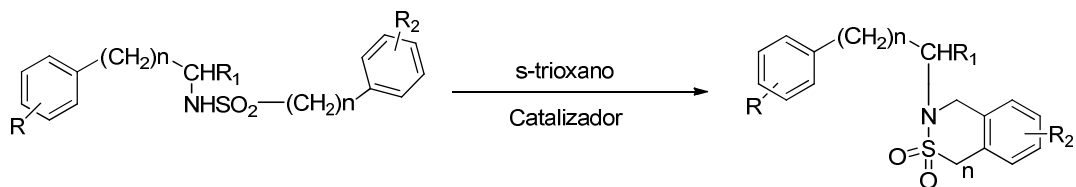
La preparación de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas consiste en un proceso de sulfonilamidometilación intramolecular en el cual una *N*-aralquilsulfonamida reaccionan con *s*-trioxano en medio ácido, para producir *N*-sulfonil derivados de anillos nitrogenados benzofusionados (Esquema 5). Esta reacción podría describirse como una ciclometilación electrofílica en el anillo aromático.

Los primeros métodos de síntesis de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas descritos en la literatura involucran la utilización de ácidos fuertes, en medios no acuosos, como ácido metansulfónico en ácido trifluoroacético o bien ácido metansulfónico, en anhídrido acético [39].

La ciclación representada en el Esquema 5, puede competir con condensaciones intermoleculares y por otro lado con otra reacción intramolecular que genera un heterociclo que incluye al grupo sulfonilo (Esquema 6).



Esquema 5. Reacción de preparación de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y homólogos [42]



Esquema 6. Reacción intramolecular competitiva en la preparación de de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y homólogos

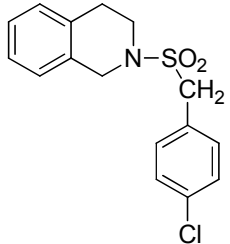
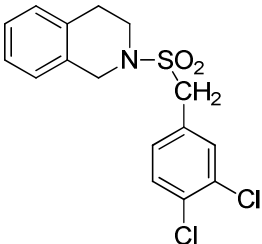
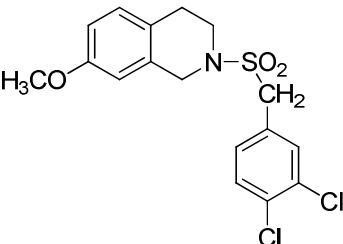
Para minimizar la formación del producto secundario (Esquema 6) es muy importante la elección de los sustituyentes en los anillos aromáticos de la sulfonamida de partida. Por ejemplo, es necesaria la presencia de grupos R liberadores de electrones a fin de activar la ciclación en ese anillo, así como es necesaria la presencia de grupos R₂ atractores de electrones a fin lograr desactivar la ciclación en el segundo anillo. Por consiguiente serán efectivos por ejemplo grupos –CH₃ y –OCH₃ para R y –Cl para R₂.

Se prepararon diferentes N-sulfonilisoquinolinas a fin de establecer la aplicabilidad de los catalizadores elegidos para la realización de esta reacción en una forma más amigable con el ambiente. Las reacciones se llevaron a cabo en las siguientes condiciones estándares de reacción: 1 mmol de la sulfonamida correspondiente, 3 mmoles de *s*-trioxano, 40 mg de catalizador de WD másico (Método A) o 100 mg de catalizador soportado sobre sílice (0.4WDSiO₂) (Método B), temperatura de reacción 70°C, un tiempo de reacción de 30 minutos, y las reacciones fueron conducidas en tolueno como solvente.

Los resultados obtenidos por el método B se muestran en la Tabla 9, y de ella se extrae que los rendimientos son muy buenos. En general las reacciones fueron limpias y en general los productos de reacción fueron purificados por recristalización e identificados por ¹H-NMR, ¹³C-NMR y espectrometría de masas.

La reacción fue selectiva y no se observaron reacciones competitivas en dos de los tres ejemplos seleccionados (entradas 2 y 3, Tabla 9), los rendimientos fueron muy buenos en esos dos casos, sin embargo la N-(4-clorobencilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (entrada 1, Tabla 9) se obtiene con un rendimiento de 35%.

Tabla 9: Síntesis de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas^a catalizadas por 0.4WDSiO₂.

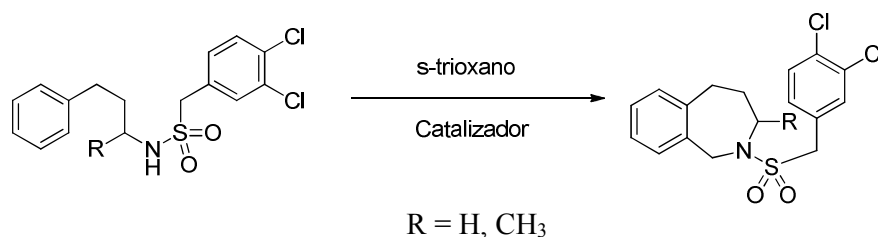
| Entrada | Producto | Rendimiento ^b % |
|---------|---|-------------------------------|
| 1 |  | 35 |
| 2 |  | 83 |
| 3 |  | 64 |

^a Condiciones de reacción: Relación de sustratos 3:1; catalizador 0.4WDSiO₂: 100 mg; temperatura: 70°C; tiempo de reacción: 30 minutos; reacción llevada a cabo en la presencia de tolueno.

^b El rendimiento de reacción se basa en el peso de producto recristalizado.

La comparación de los rendimientos registrados en las entradas 1 y 2 de la Tabla 9, difiriendo los productos en la presencia de un átomo o dos de cloro en el anillo de benceno, nos permite concluir que el compuesto monoclorado (entrada 1, Tabla 9), no tan desactivado, no es tan efectivo y no alcanzaría para impedir que se produzca la reacción secundaria planteada en el Esquema 6. Si bien no hemos caracterizado los productos secundarios de la reacción, en ese caso se observó la formación de varios productos y como se ha expresado el rendimiento es muy bajo, de solo 35%. La introducción de un segundo átomo de cloro aumenta la desactivación del anillo y esto se traduce en el aumento del rendimiento de la reacción.

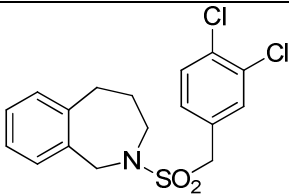
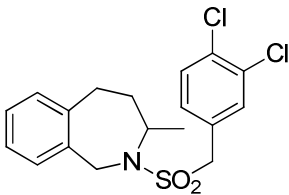
De manera análoga a los resultados obtenidos en la preparación de *N*-sulfonil-tetra-1,2,3,4-isoquinolinas, es posible la preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepinas de acuerdo a los siguientes esquemas de reacción (Esquema 7):



Esquema 7. Preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepinas

En la Tabla 10 se indican los resultados obtenidos en la síntesis de dichos compuestos:

Tabla 10: Síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas^a

| Entrada | Producto | Rendimiento ^b (%) |
|---------|---|---------------------------------|
| 1 |  | 84 |
| 2 |  | 82 |

^a Condiciones de reacción: Relación de sustratos 3:1; catalizador 0.4WDSiO₂: 100 mg; temperatura: 70°C; tiempo de reacción: 30 minutos; reacción llevada a cabo en la presencia de tolueno.

^b El rendimiento de reacción se basa en el peso de producto recristalizado.

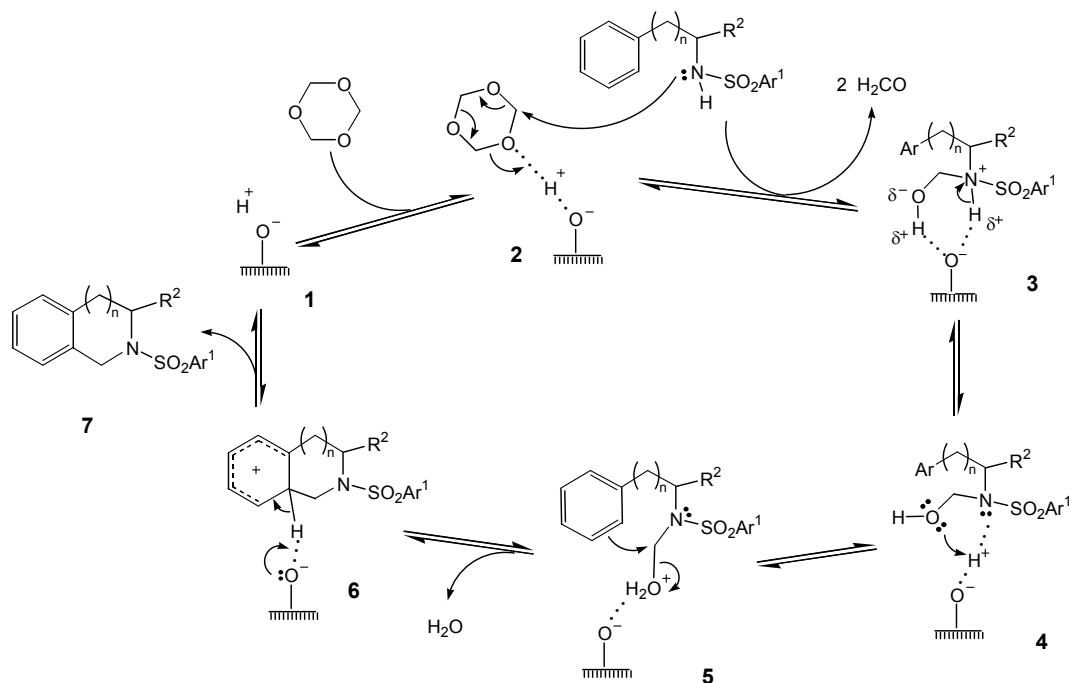
5.12 Racionalización de un probable mecanismo de reacción de síntesis de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y derivados

Si bien no hemos llevado a cabo un estudio de mecanismo de reacción, en el Esquema 9 se propone un mecanismo probable.

Esta reacción involucra la formación de una tetrahidroisoquinolina, o un homólogo superior en el anillo nitrogenado, a partir de una sulfonamida y formaldehído formado in situ a partir de 1,3,5-trioxano. La reacción es catalizada por un ácido fuerte. Diferentes ácidos como ha sido mencionado pueden ser utilizados para tal fin.

La racionalización propuesta corresponde a la reacción realizada en la cual el catalizador es el ácido de Wells-Dawson (**1**). Inicialmente el catalizador se coordina con una molécula de trioxano formando el aducto (**2**), en el cual ambos átomos de oxígeno participan en un enlace de hidrógeno. El aducto experimenta el ataque nucleofílico de la sulfonamida, simultáneamente con la protonación del trioxano, resultando en la

alquilación del átomo de N por un hidroximetilo y la formación de un ion amonio (**3**). En el sitio catalítico ácido, se genera momentáneamente la base conjugada del catalizador, que estabiliza el ión formando un puente de hidrógeno bifurcado, hacia ambos hidrógenos ácidos. Una transferencia de un protón, vuelve a protonar el ácido de Wells-Dawson, que queda coordinado a la hidroximetilsulfonamida (**4**). Una nueva transferencia de protón forma el oxonio (**5**) a partir de (**4**). El oxonio, nuevamente coordinado con la base conjugada del catalizador, experimenta una sustitución electrofílica aromática intramolecular mientras se elimina una molécula de agua. El intermedio (**6**) se desprotona finalmente, formando la isoquinolina (o su homólogo) (**7**) y regenerando el catalizador de Wells-Dawson.



Esquema 9. Racionalización de un posible mecanismo de reacción

Referencias

1. Tweedy, B.G., *Residue Rev.*, **1981**, 78, 43
2. Millardet, A. and Gayon, W., *J. Agric. Prat.* **1885**, 49, 513, 707.
3. Masson, E., *J. Agric. Prat.*, **1887**, 51, 814.
4. Tomlin, C.D.S. (Ed), The latest pesticide manual contains 812 chemicals as main entries, 236 (29%) of them are organic or inorganic sulfur compounds, The Pesticide Manual (British Crop Protection Council, Farnham), **2000**, 12th ed.
5. Hay, J.V., *Pestic. Sci.*, **1990**, 29
6. Brown, H.M., *Pestic. Sci.*, **1990**, 29, 263.
7. Kleschick, W.A., Costales, M. J., Dunbar, J.E., Meikle, R.W., Monte, W.T., Pearson, N.R., Snider, S.W., Vinogradoff, A.P., *Pestic. Sci.*, **1990**, 29, 341.
8. Gerwick, B.C., Subramanian, M.V., Loney-Gallant, V.I., *Pestic. Sci.*, **1990**, 29, 357.
9. Fang, S.C., In: Keamey, P.C., Kaufman, D.D. (Eds.), *Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of action* (Dekker, New York) **1975**, Vol I, 323.
10. Gysin, H., *Chem. Ind.*, **1962**, 1393.
11. Lee, D.L., Knudsen, C.G., Michaely, W.J., Chin, H.L., Nguyen, N.H., Carter, C. G., Cromartie, T. H., Lake, B.H., Shribls, J.M., Fraser, T. , *Pestic. Sci.*, **1998**, 54, 377.
12. Kühle, E., Klauke, E., Grewe, F., *Angew. Chem.*, **1964**, 76, 807.
13. Neal, R.A., Rosen, J. D., Magee, P.S., Casida, J.E. (Eds), *Sulfur in Pesticide Action and Metabolism* (American Chemical Society, Washington DC, 1981), ACS Symposium Series 158. P. 19.
14. Xie, Y., Lane, W.V., Loring, R.H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 264, 689.
15. Kato, A., Ichimaru, M. Hashimoto, Y. and Mitsudera, H., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3671.
16. Yanagawa, H., Kato, T., Kitahara, y., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1073
17. Ettliger, L., Gäumann, E., Hütter, R., Keller-Schierlein, W., Kradolfer, F., Neipp, L., Prelog, V., Zähner, H. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42, 563.
18. Celmer, W. D., Tanner, F. W., Harfenist, M., Lees, T.M., Solomons, I.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 6304.

19. Dell, I., Godfrey, C.R.A., Wadsworth, D. J., Baker, D.R., Fenyes, J.G., Steffens, J. J. (Eds.), *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals* (American Chemical Society, Washington DC, 1992), vol 3, ACS Symposium Series 504, P. 384.
20. Cansen, R., Schomburg, D., Hoeffe, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 701.
21. Pasquale, G., Ruiz, D., Autino, J., Baronetti, G., Thomas, H., Romanelli, G., *C. R. Chimie*, **2012**, 15, 758–763.
22. Toda, J., Sonobe, A., Ichikawa, T., Saitoh, T., Horiguchi, Y., Sano, T., *Arkivoc* **2000**, 165-180.
23. Awuah, E., Capretta, A., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5627–5634
24. Philippe, N., Denivet, F., Vasse, J. L., Sopkova-de Olivera Santos, J., Levacher, V., Dupas, G., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8049-8056.
25. Couture, A, Deniau, E., Lebrun, S., Grandclaudeon, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 789-794
26. Larghi, E.L., Amongero, M., Bracca, A.B.J., Kaufman, T.S., *Arkivoc*, **2005**, 98-153
27. Cox, E.D., Cook, J.M., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.
28. Hudlicky, T., Kutchan, T.M., Shen, G., Sutliff, V.E., Coscia, C.J., *J. Org. Chem.* **1998**, 46, 1738-1741.
29. Bonamore, A., Barba, M., Botta, B., Boffi, A., Macone, A., *Molecules*, **2010**, 15, 2070-2078.
30. Lamberth, C., *Sulfur Rep.* **2004**, 25, 39-62.
31. Cox, E.D., Cook, J.M., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1797-1874.
32. Jie Jack Li, *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*, **2004**, 469, Wiley
33. Szatmari, I., Fulop, F., *Synthesis*, **2011**, 5, 745-748.
34. Ruchirawat, S., Tontoolarug, S., Sahakitpichan, P., *Heterocycles*, **2011**, 55, 635-640.
35. Venugopal, S., Ramanatham, J., Devanna, N., Sanjeev Kumar, A., Ghosh, S., Soundararajan, R., Kale, B., Mehta, G. N., *Asian J. Chem.*, **2010**, 22, 1835-1840.
36. Yokoyama, A., Ohwada, T., Seudo, K., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 611-617.
37. Teichert, J. F., Fananas-Mastral, M., Jeringa B. L.; *Angew. Chem.*, **2011**, Int. Ed. 50 , 688-691.

38. Romanelli, G.P., Ruiz, D.M., Autino, J.C., Giaccio, H.E.; *Molecular Diversity* **2010**, 14, 803-807.
39. Giaccio, H.E.; Tesis Doctoral: “*Síntesis de heterociclos nitrogenados a través de sulfonil-amidometilación intramolecular*”; Universidad Nacional de La Plata, **1984**
40. Houben, J., Weyl, Th., *Methoden der Organischen CEIME*, G. Thieme Verlag Stuttgart, **1955**, Vol. 9
41. Meerwein, H., Dittmar, G., Gollner, R., Hafner, K., Mensch F., Steinfort, O., *Chem Ber.* , **1957**, 90, 841.
42. Bennardi, D.O., Romanelli, G.P., Sathicq, A.G., Autino, J.C., Baronetti, G.T., Thomas, H.J., *Appl. Catal A: Gen.*, **2011**, 404, 68-73.

Capítulo 6:

Chalconas

Antecedentes Bibliográficos

6.1 Introducción

Las chalconas o (*trans*-1,3-difenil-2-propen-1-onas) se caracterizan por poseer una estructura base de 15 átomos de carbono dispuestos de la siguiente forma C6-C3-C6 y que puede visualizarse en la Figura 1. Están formadas por dos anillos aromáticos unidos por una conjugación cruzada entre el grupo carbonilo y ambos anillos, es decir un sistema de electrones π deslocalizado que involucra ambos anillos aromáticos [1]. Esta estructura base puede presentar una importante variedad de grupos funcionales, o sustituyentes, principalmente en ambos anillos; las chalconas resultantes presentan múltiples actividades [2], utilizándose varias de ellas como agroquímicos y medicamentos [3].

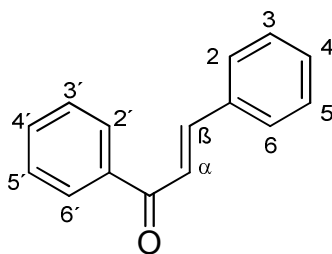


Figura 1. Estructura de una chalcona

Numerosas chalconas son compuestos naturales, metabolitos secundarios precursores de los flavonoides (por la ruta biosintética del ácido shikímico), compuestos de gran interés y muy abundantes en las plantas, con una amplia distribución en legumbres, frutas, hortalizas, también en el té, vino, aceite, y especias [4-6]. Un ejemplo es la 2',4,4',6'-tetrahidroxichalcona (Figura 2) [7,8].

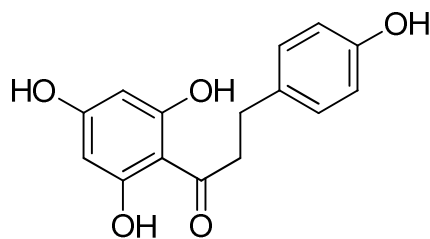


Figura 2. Estructura de la 2',4,4',6'-tetrahidroxichalcona

Como hemos mencionado, las chalconas son precursores en la biosíntesis de los flavonoides e isoflavonoides. En las plantas, las chalconas son cicladas bajo la acción de la enzima *chalcona isomerasa*, las chalconas son cicladas estereoespecíficamente a la correspondiente flavanona (Figura 3). Sintéticamente la ciclación de las chalconas a flavonoides se puede llevar a cabo en medios ácido o alcalino [9,10].

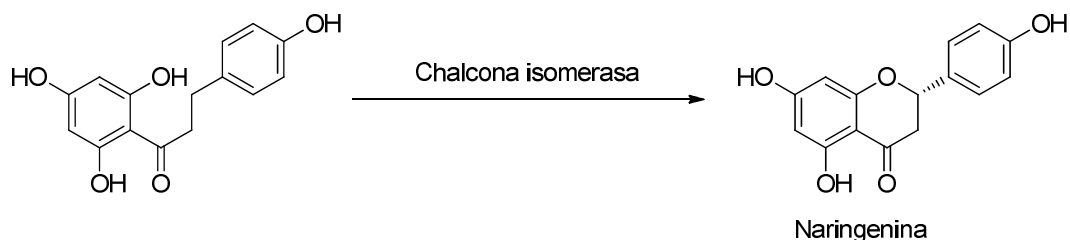


Figura 3. Ciclación enzimática de chalcona a flavanona por la chalcona isomerasa

Son además, moléculas biológicamente activas, que han atraído creciente atención por sus numerosas aplicaciones farmacológicas [11-16], lo que se ve reflejado en la bibliografía en los numerosos artículos de revisión acerca de ellas [17-20]. También son precursores clave en la síntesis de muchos heterociclos que presentan actividad biológica, como por ejemplo: pirazolinas, benzotiazepinas, y flavonas [1]. Muchas chalconas se utilizan como productos agroquímicos o medicamentos [12].

6.2 Propiedades y aplicaciones

Se conoce que las chalconas son sintetizadas en los vegetales con el fin de preservar la salud de los mismos frente a diferentes infecciones posibles y a la acción de parásitos, asimismo desempeñan diversas funciones fisiológicas como por ejemplo: atraer los polinizadores (mariposas y abejas), ya que las chalconas presentes en las flores poseen absorción en la región visible y/o en la región UV del espectro de la luz solar; y son repelentes de algunas especies de insectos. En varias especies vegetales se observa una acumulación de flavonoides en respuesta a un ataque de organismos patógenos [5].

Se ha informado que los compuestos con estructura de chalconas poseen diversas bioactividades, como por ejemplo antiinflamatoria [21], antituberculosa [22], antimaláricas [23], diurética, antiparasitaria, antitumoral [24], y fungistática [25]. Estas numerosas propiedades farmacológicas, han motivado la investigación en variaciones estructurales, que rindió nuevos compuestos que resultaron útiles para el desarrollo de nuevos medicamentos con mejor potencial y menor toxicidad [1].

Poseen además numerosas aplicaciones, debido a su alto coeficiente de extinción en la región UV-visible; por ejemplo, algunas chalconas son utilizadas como fotoprotectores de plásticos, en cremas solares, o en aditivos alimentarios [26].

Las chalconas han encontrado importantes aplicaciones en el campo de los agroquímicos. Recientes trabajos informan que especialmente algunas chalconas presentan importante actividad como antialimentarios para el control de insectos [27-30]. Especialmente G. Thirunarayanan y colaboradores llevaron a cabo un estudio sobre la síntesis y la medida de la actividad antialimentaria de diferentes chalconas frente a *Caster semilloper* y *Achoea janata L.* Estos investigadores encontraron que algunas chalconas, especialmente clorochalconas y bromochalconas, como por ejemplo la 3,4,4'-triclolorochalcona presentan una considerable actividad antialimentaria a una concentración de 200 ppm [27-30]. Varias chalconas son usadas en la agricultura, por ejemplo algunas muestran actividad alelopática [31], y muchas se usan como insecticidas y fungicidas [32].

Algunas chalconas presentan actividad larvicida sobre especies de mosquitos. Mediante el uso de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) se predijo la actividad larvicida contra *Culex quinquefasciatus*, de chalconas sintetizadas en este trabajo, encontrándose algunas de ellas muy activas. Las que poseen uno o ambos anillos sustituidos por grupos dadores de electrones presentan alta toxicidad, sin embargo la actividad se ve reducida por la presencia de grupos atrectores de electrones [33].

Naznin y colaboradores informaron que la mayoría de las chalconas hidroxiladas mostraban cierta toxicidad para larvas de *Culex quinquefasciatus*, siendo la estructura más favorable para la actividad larvicida, la sustitución de un hidroxilo en la posición 2 del anillo A o del B [34].

6.3 Síntesis de chalconas

Estos compuestos son usualmente preparados por medio de la reacción de condensación aldólica de aldehídos aromáticos y cetonas, catalizada por bases o ácidos (Figura 4); con cantidades estequiométricas de hidróxido de sodio sólido o en solución acuosa [35] o con catalizadores ácidos como ácido *p*-toluensulfónico [36].

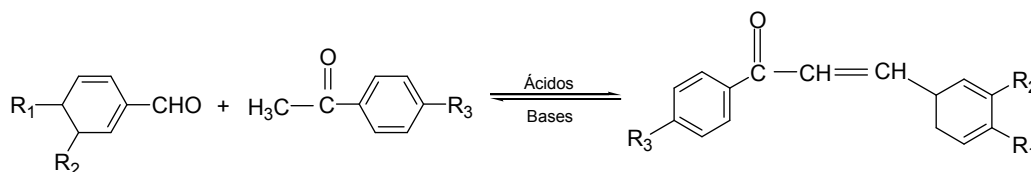


Figura 4. Reacción de condensación aldólica de formación de chalconas

6.4 Síntesis de chalconas por la reacción de Claisen-Schmidt

El principal procedimiento para la síntesis de chalconas es la condensación aldólica, llamada para este caso particular reacción de Claisen-Schmidt. Es un tipo de condensación de gran importancia en síntesis orgánica ya que posibilita la formación de enlaces C-C. El mecanismo de la reacción muestra las dos características importantes de los compuestos carbonílicos: la acidez de sus hidrógenos α y la tendencia de sus grupos carbonilo a sufrir adición nucleofílica. La reacción tiene lugar entre acetofenonas y derivados de benzaldehído (Figura. 4), obteniéndose cetonas α,β -insaturadas. Como el aldehído aromático no posee hidrógenos en posición α respecto al grupo carbonilo, no puede autocondensarse, pero sí reacciona fácilmente con el enolato de la cetona presente. El cetol inicial no puede ser aislado, ya que se deshidrata espontáneamente bajo las condiciones de reacción.

El procedimiento tradicional de síntesis de chalconas por la condensación de Claisen-Schmidt utiliza catalizadores como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o soluciones alcohólicas alcalinas [37,38], con tiempos prolongados y bajos rendimientos,

asimismo se generan grandes cantidades de residuos especialmente en los pasos de neutralización y separación.

Con la idea de obtener procesos no contaminantes se han desarrollado alternativas sintéticas de bajo costo y amigables con el medio ambiente. En este sentido, la catálisis heterogénea es considerada como una alternativa limpia para la síntesis de chalconas [39,40], y este tipo de catálisis suele ser preferida por la industria. Los catalizadores sólidos (de naturaleza ácida o básica) han demostrado ser eficientes y fáciles de separar, pudiendo ser reciclados y reutilizados, y reduciendo así la cantidad de residuos.

Diversos catalizadores sólidos han sido estudiados, tales como: Carbón [41], zeolitas [42], alúmina [43], óxido de magnesio [44,45], hidrotalcitas [46], hidróxido de potasio impregnado sobre sílice [47], y recientemente zirconia boratada mesoporosa [48], o ácido sulfúrico impregnado en sílice [49].

De los diferentes métodos recientes de síntesis de chalconas, los llevados a cabo en ausencia de solvente son los que más han sido estudiados, y numerosos catalizadores fueron empleados para tal fin: metales y quelatos [50-52], carbonatos [53], ésteres de boro quirales [54], fosfatos [55], reactivos organolíticos [56], líquidos iónicos [57], y nanopartículas [58].

Asimismo se han estudiado otros procedimientos que implican calentamiento no convencional como por ejemplo el uso de radiación por microondas, con el objeto de reducir considerablemente los tiempos de reacción [59-60].

También, se han llevado a cabo condensaciones de Claisen-Schmidt mediante el empleo de catalizadores ácidos solubles como por ejemplo HCl, ácido p-toluensulfónico, y ácidos de Lewis como TiCl_4 , BF_3 , B_2O_3 , y más recientemente $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ [61-63]. El método más común emplea etanol saturado con HCl. Pero los rendimientos suelen ser más bajos, variando entre 10% y 40%.

Particularmente, cuando se emplean como sustratos de partida 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos sustituidos, se obtienen mezclas de chalconas y flavanonas (Esquema 5), cuya composición depende del catalizador utilizado.

Algunos autores han informado la síntesis de chalconas y flavonoides usando diversos óxidos básicos como MgO, Na_2O soportados sobre óxidos de zinc. Por medio de la reacción entre 2'-hidroxiacetofenona con benzaldehído usando 2,20 gramos de

catalizador de MgO/ZnO a una temperatura de 140°C y tiempo de reacción de 3 horas se obtuvo un rendimiento de chalcona de 81 % (Figura. 5) [64,65].

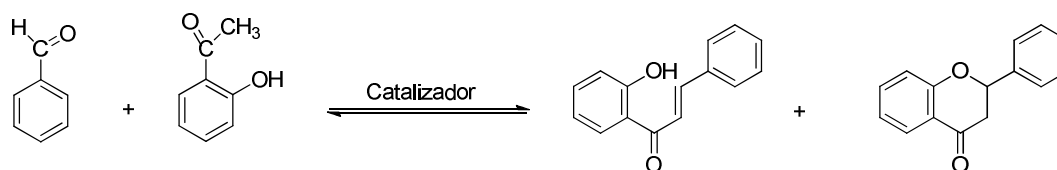


Figura 5. Preparación de chalconas y flavanonas a partir de 2'-hidroxiacetofenona

Parte experimental

Los reactivos empleados fueron de origen comercial; cuando fue necesario se los purificó por cristalización.

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

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

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona con control de temperatura y agitación.

El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), utilizando cromatofolios de silicagel-60 HF₂₅₄ Merck. El revelado de los cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV de longitud de onda de 254 nm.

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

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

La purificación de los productos sólidos se realizó por cristalización en pequeña escala mediante el empleo de tubos de Craig.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-RMN) se obtuvieron a 200, 250 o 400 MHz respectivamente, a 25 °C, en sendos espectrómetros Varian Mercury Plus 200, Bruker AC-250 y Bruker Avance DPX-400, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C-RMN) se efectuaron también a 25 °C en los equipos indicados a 50, 62,5 o 100 MHz, respectivamente. La muestra involucrada (de 5 a 50 mg) fue disuelta en 0.5 ml del solvente deuterado elegido DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) están en Hz.

6.5 Reactivos y materiales de partida

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:

Hexano: Dorwil, puro.

Tolueno: Carlo Erba, RPE.

Diclorometano: Anedra, reactivo analítico.

Acetona: Merck, reactivo analítico.

Acetato de etilo: Anedra, reactivo analítico.

Materiales de partida

Los materiales de partida que se mencionan a continuación fueron utilizados sin purificación previa:

Benzaldehido: Aldrich, 99 %

4-Metilbenzaldehido: Aldrich 97 %

4-Metoxibenzaldehido: Aldrich 98 %

4-Hidroxibenzaldehido: Aldrich 98 %

4-Clorobenzaldehido: Aldrich 97 %

Acetofenona: Aldrich 99 %

4'-Metilacetofenona: 95 %

4'-Cloroacetofenona: 97%

6.6 Catalizadores utilizados

Materiales híbridos a base de sílice: su preparación y caracterización fueron descritos en el capítulo 3. Los catalizadores se designan con la siguiente nomenclatura: SI, SI-A, SI-B, SI-C, SI-D, SI-E, SI-F y SI-G. Cada uno de ellos fue obtenido empleando diferentes cantidades de agente funcionalizante.

6.7 Preparación de chalconas. Optimización de condiciones de reacción.

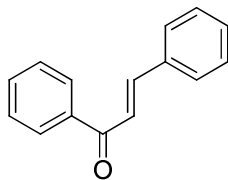
Se realizaron experiencias en ausencia de solvente a 140°C, evaluando la influencia de los diferentes catalizadores sintetizados sobre los rendimientos de la reacción.

Experiencia 1: la síntesis de la chalcona fue llevada a cabo en un tubo sellado en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente benzaldehído (1,3 mmol), acetofenona (1,0 mmol) y el catalizador 100 mg (sílice sin funcionalizar, SI) a 20°C y posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 140°C por espacio de 4 h. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de hexano-acetato de etilo como solvente de desarrollo.

Finalizada la reacción, se agregaron 10 ml de tolueno y se filtró en caliente con el fin de separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2x5 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

La fase orgánica reunida se secó empleando Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se resolvió por cromatografía en columna de silicagel empleando mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente, obteniendo la chalcona pura con un rendimiento de 38%.

Caracterización de la chalcona



P.f.: 56-57 °C (EtOH) (lit. p.f. : 56-57 °C) [66]

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,41-7,43 (3H), 7,52-7,59 (6H, m), 7,94 (1H, d, J:16), 8,10 (2H, dd, J:8,2; J:1,8).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 122,5; 128,4; 128,5; 128,6; 128,7; 130,7; 132,9; 134,7; 138,5; 144,9; 190,4.

Experiencia 2: procediendo como en la experiencia 1, sin el uso de catalizador. La chalcona se obtuvo con un rendimiento de solo 5%

Experiencia 3: similar a la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-A.

Rendimiento: 27%

Experiencia 4: se llevó a cabo como en la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-B.

Rendimiento: 21%

Experiencia 5: igual como en la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-C.

Rendimiento: 41%

Experiencia 6: como en la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-D.

Rendimiento: 39 %

Experiencia 7: similar a la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-E

Rendimiento: 74 %

Experiencia 8: igual que en la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-F.

Rendimiento: 75 %

Experiencia 9: se procedió como en la experiencia 1, empleando 100 mg de SI-G.

Rendimiento de 87 %

El catalizador más activo (SI-G) fue utilizado en los próximos ensayos. En el siguiente apartado se evalúa el efecto de la temperatura y el tiempo de reacción sobre el rendimiento de chalcona.

6.7.1 Optimización de la temperatura y el tiempo de reacción

Experiencia 10: similar a la experiencia 1, empleando el catalizador SI-G a una temperatura de 140 °C, durante 1 hora. Se obtuvo un rendimiento de 27 %.

Experiencia 11: se procedió igual que en la experiencia 10, pero el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Rendimiento: 50 %.

Experiencia 12: igual que en la experiencia 10, pero el tiempo de la reacción fue de 4 horas. Rendimiento: 83 %.

Experiencia 13: realizada igual que la experiencia 10, pero el tiempo de la reacción fue de 8 horas. Rendimiento: 84 %.

Experiencia 14: se llevó a cabo como en la experiencia 10, pero a una temperatura de 150°C y el tiempo de la reacción fue de 1 hora. Rendimiento: 38 %.

Experiencia 15: igual que en la experiencia 10, pero a una temperatura de 150°C y el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Rendimiento: 74 %.

Experiencia 16: similar a la experiencia 10, pero a una temperatura de 150°C y el tiempo de la reacción fue de 4 horas. Rendimiento: 85 %.

Experiencia 17: se llevó a cabo igual que en la experiencia 10, pero a una temperatura de 150°C y el tiempo de la reacción fue de 8 horas. Rendimiento: 86 %.

Experiencia 18: se procedió igual que en la experiencia 10, pero a una temperatura de 120°C y el tiempo de la reacción fue de 1 hora. Rendimiento: 12 %.

Experiencia 19: similar a la experiencia 10, pero a una temperatura de 120°C y el tiempo de la reacción fue de 2 horas. Rendimiento: 20 %.

Experiencia 20: como en la experiencia 10, pero a una temperatura de 120°C y el tiempo de la reacción fue de 4 horas. Rendimiento: 38 %.

Experiencia 21: igual que en la experiencia 10, pero a una temperatura de 120°C y el tiempo de la reacción fue de 8 horas. Rendimiento: 40 %.

6.7.2 Optimización de la cantidad de catalizador empleada

Nuevamente, el catalizador más activo SI-G, es utilizado en este apartado para evaluar el efecto de la cantidad de catalizador sobre el rendimiento de chalcona.

Experiencia 22: similar a la experiencia 10 , empleando el catalizador SI-G pero se utilizó una cantidad de catalizador de 25 mg. Rendimiento: 48 %.

Experiencia 23: como en la experiencia 22, pero se utilizó una cantidad de catalizador de 50 mg. Rendimiento: 67 %.

Experiencia 24: similar a la experiencia 22, pero se utilizó una cantidad de catalizador de 300 mg. Rendimiento: 79 %.

6.7.3 Reutilización del catalizador

Los catalizadores más activos SI-F y SI-G fueron sometidos a experiencias de reutilizabilidad. Ambos catalizadores fueron reutilizados dos veces.

Experiencia 25 (Primera reutilización de SI-G): realizada como la experiencia 9, utilizándose el catalizador (SI-G) que había sido recuperado por filtración en dicha experiencia. El rendimiento fue de 80%. El catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

Experiencia 26 (Segunda reutilización de Si-G): igual que la experiencia 9, empleándose el catalizador recuperado por filtración en la experiencia 25 (SI-G). El rendimiento fue de 79%. También en este caso, el catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

Experiencia 27 (Primera reutilización de SI-F): realizada como la experiencia 8 utilizándose el catalizador SI-F que había sido recuperado por filtración en dicha experiencia. El rendimiento fue de 76 %. El catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

Experiencia 28: (Segunda reutilización de SI-F): igual que la experiencia 8, utilizándose el catalizador SI-F que había sido recuperado por filtración en la experiencia 27. El rendimiento fue de 74 %. También en este caso, el catalizador recuperado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

6.8 Procedimientos generales para la preparación de chalconas

La síntesis de las diferentes chalconas fueron llevadas a cabo en tubos sellados en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente el correspondiente aldehído (1,3 mmol), la correspondiente acetofenona (1 mmol) y el catalizador SI-G (100 mg) a 20°C y posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 140°C por espacio de 4 h. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de hexano-acetato de etilo como solvente de desarrollo.

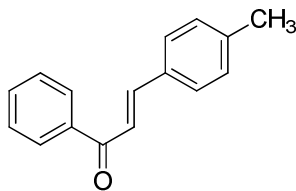
Finalizada la reacción, se agregaron 10 ml de tolueno y se filtró en caliente con el fin de separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2 x 5 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

La fase orgánica reunida se secó empleando Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se resolvió por cromatografía en columna de silicagel empleando mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente, para obtener las chalconas puras.

Experiencia 29: 4-Metilchalcona

Materiales de partida: 4-metilbenzaldehído y acetofenona

Rendimiento: 83 %



P.f.: 96-97 °C (EtOH) (lit. p.f. : 94-96 °C). [67]

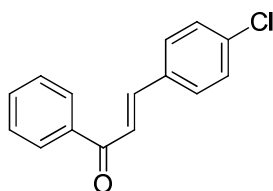
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,34 (3H); 7,10 (2H, d, J:8); 7,62-7,45 (6H, m); 7,86 (1H, d, J: 16); 8,03 (2H, dd, J: 8; 1,8).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21,4; 122,5; 128,5; 128,6; 128,9; 130,9; 131,7; 132,9; 138,4; 138,6; 144,9; 190,5.

Experiencia 30: 4-Clorochalcona

Materiales de partida: 4-clorobenzaldehído y acetofenona

Rendimiento 88 %



P.f.: 109-111 °C (EtOH) (lit. p.f. : 110-112 °C) [66]

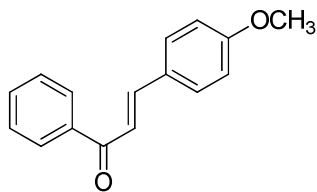
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,35 (2H, d, J: 8); 7,73-7,59 (6H, m); 7,85 (1H, d, J: 16); 8,1 (2H, dd, J: 8; 1,8); 8,03.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 122,5; 128,5; 128,6; 129,2; 129,5; 132,8; 133,4; 136,4; 138,0; 143,2; 190,2.

Experiencia 31: 4-Metoxichalcona

Materiales de partida: 4-metoxibenzaldehído y acetofenona

Rendimiento 83%



P.f.: 75-76 °C (EtOH) (lit. p.f. : 72-74 °C) [66]

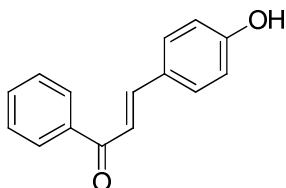
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,85 (3H, s); 6,93 (2H, d, J: 8); 7,3-7,7 (6H, m); 7,71 (1H, d, J: 16); 8,0 (2H, dd, J: 8; 1,9).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 55,2; 114,7; 119,5; 127,7; 128,4; 128,5; 130,4; 132,4; 138,5; 138,0; 144,5; 161,5; 190,4.

Experiencia 32: 4-Hidroxichalcona

Materiales de partida: 4-hidroxibenzaldehído y acetofenona

Rendimiento 84%



P.f.: 182-183 °C (EtOH) (lit. p.f. : 180-181 °C) [68]

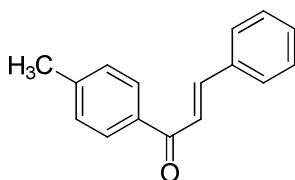
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,88 (2H, d, J: 8); 7,81-7,57 (7H, m); 8,11 (2H, dd, J: 8, 1,8); 10,1 (1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 115,8; 118,5; 125,7; 128,5; 128,6; 130,8; 132,6; 138,0; 144,6; 160,5; 188,8.

Experiencia 33: 4'-Metilchalcona

Materiales de partida: Benzaldehído y 4-metilacetofenona

Rendimiento: 90%



P.f.: 68-70 °C (EtOH) (lit. p.f. : 69-71 °C) [67]

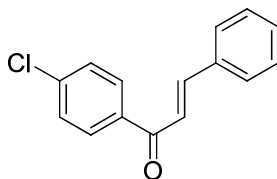
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,81-6,99 (5H, m); 7,55-7,40 (3H, m); 7,81 (1H, d, J: 16); 7,95 (2H, d, J: 8).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21,6; 122,4; 128,4; 128,6; 128,6; 128,9; 129,3; 130,3; 135,0; 135,6; 143,6; 144,5; 189,8.

Experiencia 34: 4'-Clorochalcona

Materiales de partida: Benzaldehído y 4-cloroacetofenona

Rendimiento: 89%



P.f. :98-99 °C (EtOH) (lit. P.f : 98-100 °C) [66]

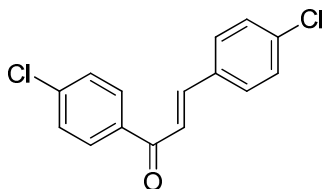
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,15-7,28 (3H, m); 7,65-7,49 (5H, m); 7,70 (2H, d, J: 8); 7,85 (1H, d, J: 16).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 121,8; 128,5; 129,7; 129,5; 130,8; 134,8; 135,1; 136,4; 139,2; 145,5; 189,1.

Experiencia 35: 4,4'-Diclorochalcona

Materiales de partida: 4-clorobenzaldehído y 4-clorobenzofenona

Rendimiento: 84 %



P.f.: 157-158 °C (EtOH) (lit. p.f : 159-159 °C) [66]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,95 (2H, d, J: 8); 7,82 (1H, d, J: 16); 7,56–7,47 (m, 5H); 7,38 (d, 2H).

^{13}C NMR(CDCl_3 (100 MHz): δ = 189,5; 144,1; 140,2; 136,5; 136,4; 133,4; 129,9; 129,5; 129,1; 128,9; 122,4.

Discusión de resultados

En este capítulo se presentan las experiencias realizadas con el objetivo de preparar chalconas mediante optimización de un proceso que fuese amigable con el medio ambiente. Se utilizó la reacción de Claisen-Schmidt, que como ya hemos mencionado en la introducción consiste en la condensación de un aldehído con una acetofenona en presencia de un catalizador (Figura 6)

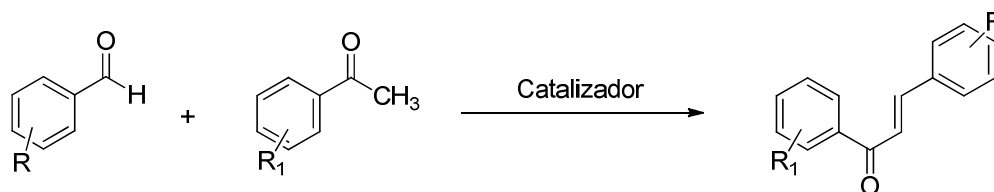


Figura 6. Reacción de Claisen-Schmidt para la formación de chalconas

Se emplearon como catalizadores materiales híbridos funcionalizados a base de sílice, en reemplazo de catalizadores básicos tradicionales que han sido mencionados en la introducción. Estos materiales híbridos a base de sílice presentan muchas de las ventajas de los catalizadores heterogéneos como por ejemplo: 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 y que han sido descritos en la Parte Experimental del capítulo 2. Los mismos fueron obtenidos variando la cantidad de agente funcionalizante. Los catalizadores se designan de la siguiente manera: SI, SI-A, SI-B, SI-C, SI-D, SI-E, SI-F y SI-G, y corresponden a un contenido creciente de agente funcionalizante (3-aminopropiltrimetoxisilano): 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2 y 3 ml respectivamente.

A continuación, empleando el catalizador más activo (SI-G) se estudiaron diferentes variables de reacción: tiempo, temperatura, cantidad de catalizador y reutilización.

Los resultados óptimos de reacción fueron empleados en la preparación de ocho chalconas que en todos los casos ensayados fueron obtenidas con alta selectividad, sin formación de productos secundarios; siendo posible la recuperación de los materiales de

partida no transformados. En todos los casos los productos fueron identificados por espectroscopía de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

6.9 Preparación de chalconas. Optimización de las condiciones de reacción

La síntesis de Claisen-Schmidt de chalcona (Figura 7) se llevó a cabo por condensación de benzaldehído y acetofenona:

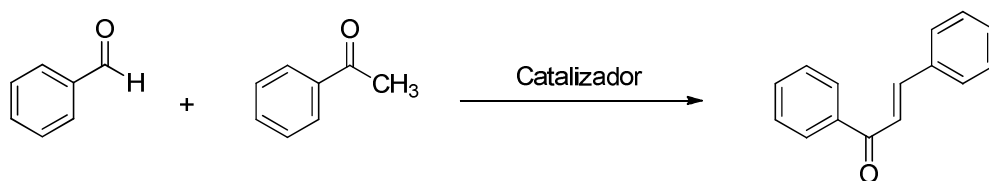


Figura 7. Síntesis de chalcona por la reacción de Claisen-Schmidt

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 acetofenona (relación molar 1,3:1) Las condiciones de reacción establecidas fueron: temperatura 140°C y tiempo de reacción 4 horas. La reacción fue llevada a cabo en ausencia de solvente. En dichas condiciones solo se obtuvo un rendimiento de 5 % de chalcona (sección experimental, experiencias 2, del presente capítulo), indicando que prácticamente que la reacción no tiene lugar en esas condiciones, en ausencia de catalizador.

Como fue establecido en la Introducción, la reacción de Claisen- Schmidt puede ser catalizada por ácidos o por bases, y además existen resultados preliminares del uso de sílice como catalizador [48-53]. Se decidió entonces repetir el ensayo indicado en el párrafo anterior empleando la sílice sol-gel (SI). Se llevó a cabo la reacción nuevamente a 140°C durante 4 horas, y en esas condiciones se obtuvo un rendimiento de chalcona de 38% (sección experimental, experiencias 1, del presente capítulo). Dicho resultado fue verificado mediante cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM). Asimismo no se observó la formación de otros productos secundarios como por ejemplo alcohol bencílico o ácido benzoico, productos de la reacción de Cannizzaro, la

autocondensación de la acetofenona o la oxidación del benzaldehído. El análisis por CG-EM confirmó la presencia de chalcona a través de su espectro de masas.

Espectro de Masas (70 Ev): m/z (intensidad relativa): 208 (M⁺), 179, 103, 77 (100), 65, 51.

Los resultados obtenidos reflejan que, si bien la sílice sol-gel (SI) preparada en el laboratorio mostró una baja actividad catalítica (38%), la conversión obtenida por la acción de este sólido (SI) puede considerarse una condensación de benzaldehído y acetofenona, asistida por sitios ácidos presentes sobre la superficie de la sílice. En la Figura 8, se propone una racionalización de la reacción, catalizada por sílice (SI), en la que se propone la intervención de la forma enólica de la acetofenona, que protagoniza un ataque nucleofílico sobre el benzaldehído. El alcohol bencílico resultante, finalmente se deshidrata catalíticamente generando la insaturación del fragmento cinamoilo.

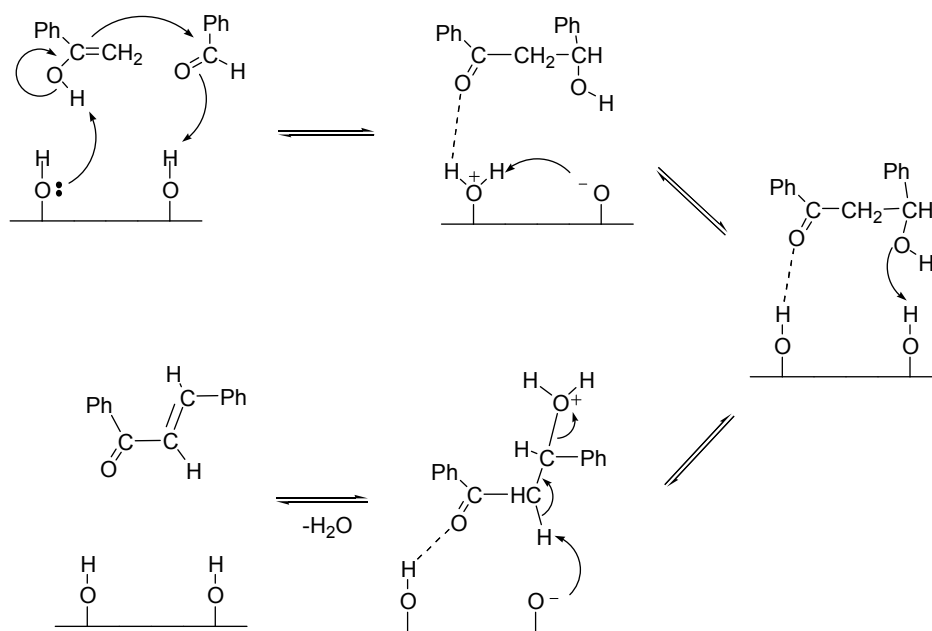


Figura 8. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de chalconas empleando sílice (SI).

6.9.1 Actividad catalítica en presencia de sílices aminofuncionalizadas

En el siguiente apartado se estudia la actividad catalítica para la síntesis de chalcona, empleando los catalizadores obtenidos por funcionalización de sílice sol-gel con diferentes cantidades de agente funcionalizante. Se utilizaron siete catalizadores (Tabla 1).

La reacción se estudió a 140°C, empleando una relación molar de benzaldehído:acetofenona 1,3:1, y una cantidad de catalizador de 100 mg. El tiempo de reacción fue de 4 horas. En la Tabla 1 se indica el acrónimo del catalizador, la cantidad de agente funcionalizante empleado en la preparación del mismo y los rendimientos de chalcona obtenidos.

Tabla 1. Síntesis de chalcona empleando los diferentes catalizadores sintetizados

| Entrada | Catalizador | Volumen APS (ml) | Rendimiento de chalcona (%) |
|----------------|--------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 1 | SI | - | 38 |
| 2 | SI-A | 0.25 | 27 |
| 3 | SI-B | 0.5 | 21 |
| 4 | SI-C | 0.75 | 41 |
| 5 | SI-D | 1 | 39 |
| 6 | SI-E | 1.5 | 74 |
| 7 | SI-F | 2 | 75 |
| 8 | SI-G | 3 | 87 |

De la Tabla 1, puede extraerse que los ensayos llevados a cabo con los catalizadores SI-E, SI-F y SI-G, los cuales fueron funcionalizados con una cantidad apreciable de 3-aminopropiltrimetoxisilano (APS), son los que muestran un rendimiento de reacción más alto (SI-E, SI-F y SI-G: 74, 75 y 87 % respectivamente). En contraste, los rendimientos de chalcona obtenidos con los catalizadores de bajo contenido de agente funcionalizante, (Tabla 1, entradas 1-5) fueron muy bajos, incluso más bajos o cercanos en comparación al rendimiento obtenido con sílice sin funcionalizar. Los

rendimientos obtenidos con los catalizadores SI-A y SI-B, menores con respecto a SI sin funcionalizar pueden deberse a la baja cantidad de grupos $-NH_2$ sobre la superficie de la sílice, los cuales son los responsables de catalizar la reacción; así como la drástica reducción de la superficie específica (BET) del catalizador al funcionalizarlo con APS (SI, SI-A y SI-B: 409, 209 y 106 m^2/g) respectivamente.

Los próximos ensayos fueron llevados a cabo con el catalizador más activo, el SI-G.

6.9.2 Efecto de la temperatura y tiempo de reacción

El efecto de la temperatura juega un efecto importante en la síntesis catalítica de chalcona. Se llevaron a cabo tres experiencias a diferentes temperaturas: 120, 140 y 150°C respectivamente, en ausencia de solvente y empleando el catalizador SI-G. Los resultados se obtienen en función del tiempo y se ilustran en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto de la temperatura y el tiempo de reacción sobre el rendimiento de chalcona

| Entrada | Temperatura | Tiempo (hs) | Rendimiento de chalcona (%) |
|---------|-------------|-------------|-----------------------------|
| 1 | 120 | 1 | 12 |
| 2 | 120 | 2 | 20 |
| 3 | 120 | 4 | 38 |
| 4 | 120 | 8 | 40 |
| 5 | 140 | 1 | 27 |
| 6 | 140 | 2 | 50 |
| 7 | 140 | 4 | 83 |
| 8 | 140 | 8 | 84 |
| 9 | 150 | 1 | 38 |
| 10 | 150 | 2 | 74 |
| 11 | 150 | 4 | 85 |
| 12 | 150 | 8 | 86 |

Se observa que un aumento en la temperatura de la reacción se traduce en un aumento en el rendimiento de chalcona. El rendimiento de la reacción a una temperatura de 120°C y un tiempo de 4 horas fue de solo 38%. Conforme al aumento de la temperatura se observa un incremento en los rendimientos de la reacción. El rendimiento de chalcona para una temperatura de 140°C, en un tiempo de 4 horas fue de 83%, es decir tres veces mayor. Por último para el mismo tiempo de reacción y una temperatura de 150°C el rendimiento de reacción solo se incrementó en un 3%. Asimismo se encuentra que la conversión a chalcona aumenta rápidamente hasta un tiempo de 4 horas, considerando las tres temperaturas analizadas; y posteriormente permanece prácticamente constante. Estos resultados concuerdan con los publicados por Wang y colaboradores [69] para materiales similares, estableciendo que puede ser debido a un parcial bloqueo de los centros catalíticos sobre la superficie del catalizador como consecuencia de una alta concentración de chalcona.

6.9.3 Efecto de la cantidad de catalizador

Para esta finalidad, se llevaron a cabo 4 experiencias con diferentes cantidades de catalizador SI-G. Las cantidades de catalizador y los resultados obtenidos se ilustran en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la cantidad de catalizador sobre el rendimiento de chalcona obtenido

| Entrada | Cantidad de catalizador en (mg) | Rendimiento de chalcona (%) |
|----------------|--|--|
| 1 | 25 | 48 |
| 2 | 50 | 67 |
| 3 | 100 | 87 |
| 4 | 300 | 79 |

Las experiencias fueron realizadas en las condiciones óptimas de reacción, previamente establecidas (benzaldehído 1,3 mmol, acetofenona 1 milimol, temperatura de 140°C y tiempo de reacción de 4 horas). Los resultados muestran que 100 mg de

catalizador es una cantidad óptima para la obtención de buen rendimiento de chalcona. Asimismo cuando se llevó a cabo la reacción empleando un gran exceso de catalizador (300 mg), el rendimiento de chalcona descendió sensiblemente (79%) y además se detectaron, en este caso, por cromatografía en capa delgada, pequeñas cantidades de productos secundarios, que no fueron identificados.

6.9.4 Reutilización del catalizador

Como fue expresado la reutilización de los catalizadores es una necesidad particularmente necesaria en catálisis heterogénea y de manera general en Química Verde. Con el objetivo de investigar la reusabilidad de los catalizadores, se llevaron a cabo una serie de experiencias con los dos catalizadores que resultaron más activos, SI-F y SI-G. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Reutilización de los catalizadores SI-F y SI-G en la síntesis de chalcona

| Entrada | Tipo de catalizador | Número de reutilizaciones | Rendimiento de chalcona (%) |
|----------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | SI-G | 1 | 83 |
| 2 | SI-G | 2 | 80 |
| 3 | SI-G | 3 | 79 |
| 4 | SI-F | 1 | 75 |
| 5 | SI-F | 2 | 76 |
| 6 | SI-F | 3 | 74 |

En los ensayos, se emplearon las condiciones óptimas de reacción previamente establecidas: 1,3 milimoles de benzaldehído, 1 milimol de acetofenona, 100 mg de catalizador (SI-F y SI-G), temperatura de 140°C y tiempo de reacción de 4 horas.

Al finalizar cada reacción, el catalizador fue recuperado, lavado dos veces con 5 ml de tolueno a ebullición, y posteriormente fue secado en estufa de vacío a 50°C por espacio de 5 horas. Posteriormente fue reutilizado en dos experimentos consecutivos

para verificar la reusabilidad. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de los dos reusos fue del 12%.

Los resultados obtenidos con SI-F muestran rendimientos de chalcona de 75%, 76 y 74% respectivamente. Mientras que para el caso del catalizador SI-G los valores fueron sensiblemente mayores 83, 80 y 79% respectivamente. Como puede observarse el descenso en el rendimiento de chalcona para ambos catalizadores fue solo de 2 y 4% respectivamente, por lo que puede considerarse que no existe una pérdida apreciable de la actividad catalítica de ambos catalizadores luego de tres instancias de utilización consecutivas.

6.10 Racionalización de un posible mecanismo de reacción

La reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre aldehídos y acetofenonas ha sido estudiada empleando catalizadores tanto ácidos como básicos. Los autores Wang y Cheng describen un mecanismo alternativo de catálisis básica empleando materiales híbridos funcionalizados con grupos amino [70].

Una propuesta alternativa al mecanismo de catálisis básica propuesto por Wang y Cheng, que consideramos más probable, se representa en la Figura 9. El catalizador básico desprotona inicialmente al carbono α de la acetofenona (1) formando un par iónico íntimo entre el ácido conjugado del catalizador y el enolato estable (2), éste ataca nucleofílicamente al benzaldehído formando un cetolato que desprotona al amonio dando el cetol (3). El catalizador desprotona a continuación el carbono α formándose otro par iónico íntimo entre el carbanión estable y el ácido conjugado del catalizador (4); la carga del carbanión, al aumentar el carácter básico del oxidrilo cetólico, asiste a la desprotonación del ácido conjugado formando el oxonio (5) que inmediatamente pierde una molécula de agua formando el enlace π conjugado de la chalcona.

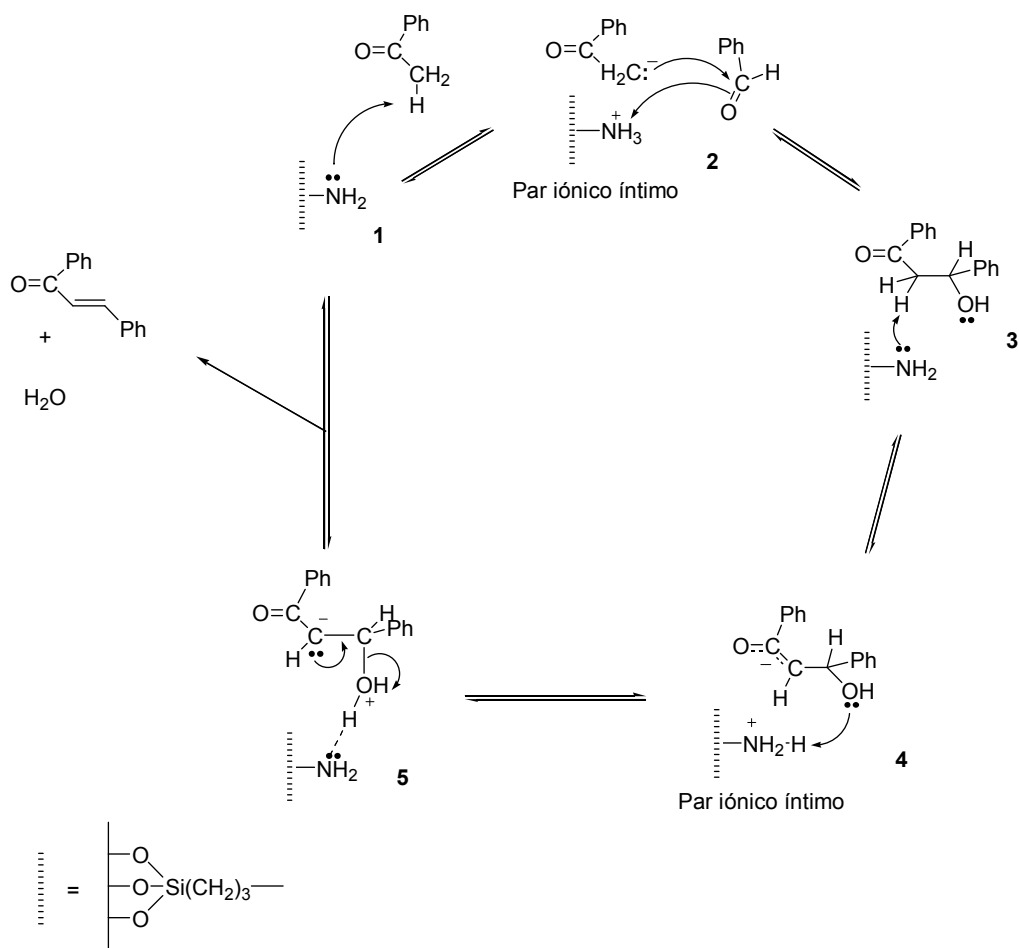


Figura 9. Mecanismo de reacción propuesto para la condensación de benzaldehído con acetofenona

6.11 Preparación de chalconas sustituidas

Para explorar la validez general del proceso anteriormente descrito, se prepararon una serie de chalconas, en las condiciones óptimas de reacción. La reactividad de los aldehídos y acetofenonas se comprobó en las siguientes condiciones: relación benzaldehído/acetofenona 1,3/1, catalizador SI-G 100 mg, una temperatura de

140°C, un tiempo de reacción de 4 horas, y las reacciones fueron conducidas en ausencia de solvente.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5, e indican que en general las reacciones fueron selectivas: Por lo cual los productos de reacción pudieron ser obtenidos en forma pura por cromatografía líquida en columna, sin requerir una posterior purificación. Los productos fueron identificados por $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-NMR}$.

Tabla 5. Síntesis de chalconas utilizando como catalizador sílice funcionalizada por grupos amino^a.

| Entrada | R | R₁ | Rendimiento^b (%) |
|----------------|------------------|----------------------|--|
| 1 | H | H | 87 |
| 2 | CH ₃ | H | 83 |
| 3 | OCH ₃ | H | 83 |
| 4 | -OH | H | 84 |
| 5 | -Cl | H | 88 |
| 6 | H | CH ₃ | 90 |
| 7 | H | Cl | 89 |
| 8 | Cl | Cl | 84 |

^a Condiciones de reacción: benzaldehído (1,3 mmol); acetofenona (1 mmol); catalizador SI-G 100 mg; 4 horas a 140 °C, en ausencia de solvente.

^b El rendimiento de reacción fue calculado en base a la cantidad de producto puro aislado por cromatografía líquida.

La reacción fue muy selectiva y no se observaron reacciones competitivas debidas a productos de descomposición, reacción de Cannizzaro o condensación de acetofenona.

Se estudió además la influencia de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos de benzaldehído y acetofenona sobre los rendimientos de chalcona obtenidos. Las reacciones de aldehídos que poseen sustituyentes donadores de electrones tales como los grupos-Me, -OMe u -OH dieron rendimientos similares a los de la correspondiente

reacción con benzaldehído sin sustituir (tabla 5, entradas 2: 83%, 3: 83% y 4: 84% respectivamente). Por otra parte la presencia de grupos aceptores de electrones en la acetofenona, tales como el cloro dieron también rendimientos de reacción comparables a los obtenidos con acetofenona sin sustituir, incluso cuando el aldehído contiene un grupo aceptor de electrones como el cloro. Esto puede atribuirse presumiblemente a la facilidad de formación del anión enolato en el primer paso del mecanismo de reacción (véase Figura 9 y resultados Tabla 5, entradas 5: 88% y 7: 89%).

Por último es de notar que los datos obtenidos por la ^1H -RMN nos permiten confirmar que los compuestos obtenidos son diastereoisoméricamente puros. El enlace etilénico en la chalcona posee configuración *trans*, de acuerdo con la constante de acoplamiento entre los hidrógenos vinílicos observada en ^1H -RMN, y que fue de 15-16 Hz [71].

Referencias

1. Rahman, M. A., *Chemical Sciences Journal*, **2011**, CSJ-29, 1.
2. Winternitz, F., Conder, G., Vassort, P., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 26, 5981.
3. Misra, S. S., Tenavi, R. S., *J. Indian Chem Soc.* **1973**, 50, 68.

4. Narender, T., Papi Reddy, K., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3177-3180
5. Harborne, J.B., *The Flavonoids. Advances in Research Science*, **1986**; Ed. Chapman and Hall, London.
6. Aherne, S. A., O'Brien, N. M., *Nutrition*, **2002**, 18, 75.
7. Thirunarayanan, G., *Asian. J. Chem.* **2003**, 15, 907.
8. Svetaz, L., Tapia, A., López, S.N., Furlán, R.L.E., Petenatti, E., Pioli, R., Schmeda- Hirschmann, G., Zacchino, S.A., *J. Agricultural Food Chem.* **2004**, 52, 3297.
9. Drexler, M. T., Amirids, M. D., *J. of Catal.*, **2003**, 214, 136-145.
10. Choudary, B. M., Ranganath, K. V. S., Yadav, J., Kantam, L., *Tetrahedron Lett*, **2005**, 46, 1369-1371.
11. Boeck, P., Leal, P. C., Yunes, R. A., Fiiho, V. C., Lopez, S., Sortino, M., Escalante, A., Furlan, R. L. E., Zacchino, S., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, 338, 87.
12. Ni, L., Meng, C. Q., Sikorski, J. A., *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, 14, 1669.
13. López, S. N., Castelli, M. V., Zacchino, S. A., Dominguez, J. N., Lobo, C., Charris-Charris, J., Cortes, J. C. G., Ribas, J. C., Devia, C., Rodriguez, A. M., Entriz, R. D., *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1999.
14. Opletalova, V., Ricicarova, P., Sedivy, D., Meltrova, D., Krivakova, J., *Pharm. Univ. Carol.* **2000**, XXV, 21.
15. Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A., Kandepu, N. M., *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 1125.
16. Xue, C. X., Cui, S. X., Liu, M. C., Hu, Z. D., *J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 745.
17. Bukhari, S.N., Jasamai, M., Jantan, I. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2012**, 12, 1394.
18. Katsori, A., Hadjipavlou-Litina, D., *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2011**, 21, 1575.
19. Batovska, D., Todorova, I., *Curr. Clinical Pharm.* , **2010**, 5, 1.
20. Patil, C., Mahajan, C., Katti, S.; *J. Pharm. Sci. Research*, **2009**, 1, 11.
21. Hsieh, H. K., Tsao, L. T., Wang, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2000**, 52, 163

22. Lin, L. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., Chen, F. C., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2795.
23. Furman, C., Lebeau, J., Fruchart, J. C., Bernier, J. L., Duriez, P., Cotelle, N., Teissier, E., *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2001**, 15, 270.
24. Xia, Y., Yang, Z. Y., Xia, P., Bastow, K. F., Nakanishi, Y., Lee, K. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 699.
25. Lahtchev K. L. , Batovska D. I., Parushev St. P., Ubiyvovk V. M., Sibirny A. A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 2220.
26. Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S., Primo, J., *J. Catal.* **1995**, V151, 60-66
27. Mirinda, C. L., Aponso, G. L. M., Stevens, J. F., Denizer, Ml. L., Buhler, D. R., *Cancer Lett.* **2000**, 149, 21.
28. Monostory, K., Tamasi, V., Vereckey, L., Perjesi, P., *Toxicology*, **2003**, 184, 203
29. Nowakowska, Z., *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125.
30. Tyrunarayanan, G., Surya, S., Srinivasan, S., Vanangamudi, G., Sathiyendiran, V. *Spectrochim. Acta A*, **2010**, 75, 152.
31. Thirunarayanan, G., Vanangamudi, G., *J. Indian Chem. Soc.* **2008**, 85, 447.
32. Jin, H., Geng, Y., Yu, Z., Tao, K., Hou, T., *Pest Biochem. Physiol.* **2009**, 93, 133.
33. Pasquale, G. Romanelli, P., Autino, J., García, J., Ortiz, E., Duchowicz, P., *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 692.
34. Naznin, A. B., Nayan, R., Rajibul, A. L., Kunal R. *Med. Chem Res*, **2010**, 350.
35. Cave, G. W., Raston, *Chem. Commun.* **2000**, 2199.
36. Le Gal, E., Texier-Boullet, F., Hamelien, J., *Synth. Commun.* **1999**, 29.
37. Mitsutani, A., *Catal Today*, **2002**, 73, 57
38. Cave, G. W., Raston, C. L., *Chem. Commun.* **2000**, 2199.
39. Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J., Kossir, A., Ouminoun, H., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7953
40. Climent M. J., Corma, A., Iborra, S., Velty, A., *J. Catal.* **2004**, 221, 474.
41. Corma, A., Climent, M. J., Garcia, H., Primo, J., *Catal. Letters*, **1990**, 4, 85.
42. Varma, R. S., Kabalka, G. W., Evans, L. T., Pagni, R. M., *Synth. Commun.* **1985**, 15, 279.
43. Drexler, M. T., Amiridis, M. D., *J. Catal.*, **2003**, 214, 136.

44. Saravanamurugan, S., Palanichamy, M., Arabindoo, B., Murugesan, V. , *Catal. Commun.*, **2005**, 6, 399-403.
45. Guida, A., Lhouty, M. H., Ticht, D., Figueras, F., Geneste, P., *Appl. Catal. A* **1997**, 164, 251.
46. Natekar, R. S., S. D., *Indian J. Chem. Sect B*, **1994**, 30, 313.
47. Waldemar, A., Bheema Rao, P., Degen, G. H., Sha-Moller, C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5654.
48. Sinhamahapatra, A., Pal, P., Tarafdar, A., Bajaj, H., Panda, A., *ChemCatChem*. **2013**, 5, 331.
49. Patel, R., Malani, M., Dholakiya, B., *Res. Chem. Intermediates*, **2012**, 38, 2371.
50. Irie, K., Watanabe, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 52, 1366.
51. Zheng, W.L., Shao, J., Zhong, Q., *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4349.
52. Zhang, Z., Dong, Y. W., Wang, G. W., *Chem. Lett.* **2003**, 32, 966.
53. Mears, R.J., Sailes, H., Watts, J. P., Whiting, A., *Arkivoc* **2006**, 1, 95.
54. Pore, D. M., Desai, U. V., Thopate, T. S., Wadgaonkar, P.P., *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1088.
55. Daskiewicz, J.B., Comte, G., Barron, D., Pietro, A. D., Thomasson, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 40, 7095.
56. Fringueli, F., Pani, G., Piermatti, O., Pizzo, F., *Tetrahedron*, **2002**, 50, 11499.
57. Raveendran, P., Fu, J., Wallen, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13940.
58. Straub, S., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 663.
59. N. Patel, F. Shaikh, H. Patel, D. Rajani, J. Saudi. Chem. Soc., 2013, DOI: 10.1016/j.jscs.2013.01.008.
60. Janaki, P., Sekar, K., Thirunarayanam, G., Saudi, J., *Chem. Soc.*, **2013**, DOI: 10.1016/j.jscs.2012.11.013.
61. Lin, L.M., Zhou, Y., Flavin, M.T., Zhou, L.M., Nie, W., *Chen, Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2795.
62. Furman, C., Lebeau, J., Fruchart, J.C., Bernier, J.L., Duriez, P., Cotelte, N., Teissier, E., *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2001**, 15, 270.
63. Xia, Y., Yang, Z.Y., Xia, P., Bastow, K.F., Nakanishi, Y., Lee, K. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 699.
64. Drexler, M.T., Amiridis, M.D., *J. Catal.*, **2003**, 214, 136

65. Saravanamuirugan, S., Palanichamy, M., Arabindoo, B., Murugesan, V., *Catal. Comm.*, **2005**, 6, 399-403.
66. Lahyani, A., Chtouron, M., Frikha, M., Trabelsi, M., *Ultrasonics Sonochemistry*, **2013**, 20, 1296.
67. Treadwell, E. M., *Acta Crystallographica Section E*, **2006**, 62, 5899.
68. Goswami, P., Talukdar, M., Bora, T., Phukana, P., Sarma, J., *C. R. Chimie*, **2013**, 16, 442.
69. Wang, X, Tseng, Y.H., Chan, J., Cheng, S., *J. Catal.* **2005**, 233, 266.
70. Wang, X., Cheng, S., *Catal. Commun.* **2006**, 7, 689.
71. Kunde, L., Gade, S., Kalyani, V., Gupte, S., *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1881.

Capítulo 7: resumen **y conclusiones**

Resumen

En este trabajo, titulado “Síntesis sustentable de compuestos de interés agroquímico: Chalconas, Benzodiazepinas y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas”, se abordó la síntesis sustentable de los compuestos pertenecientes a las familias de benzodiazepinas, *N*-sulfonilisoquinolinas y derivados y chalconas, importantes por su bioactividad y por su potencial aplicación en el campo de las ciencias agronómicas.

En el Capítulo 2 se introduce el concepto de desarrollo sustentable y los principios fundamentales de la Química Verde (Green Chemistry) definidos por Anastas y Warner en 1998. Los principios de la Química Verde se aplican a las reacciones orgánicas con el fin de transformarlas en procesos amigables con el medio ambiente. Se describe la posibilidad de llevar a cabo transformaciones cumplimentando la mayor cantidad de principios; la posibilidad de usar catalizadores sólidos reciclables, el uso de solventes de baja toxicidad o incluso la ausencia de solventes, la selección de reacciones con economía atómica elevada y la generación de productos químicos más seguros. Dentro de este último aspecto se destaca el uso de pesticidas selectivos de baja toxicidad para lograr una agricultura con mayor grado de sustentabilidad.

En el Capítulo 3 se hace una reseña sobre los catalizadores empleados en la presente trabajo, los catalizadores HPAs y los materiales híbridos a base de sílice. Particularmente, para el caso de los HPAs se los define, clasifica y se destacan sus propiedades características como acidez, actividad catalítica, moléculas de agua de hidratación, estabilidad térmica, superficie específica y soportes en los cuales puede ser dispersado. También se resumen las aplicaciones más importantes de los HPAs, así como las diferentes técnicas de preparación y caracterización de los mismos. El capítulo posee una sección experimental en la que se describen las preparaciones y caracterizaciones de los diferentes heteropoliácidos, con estructura de Wells-Dawson y Preyssler en forma másica o soportada sobre sílice. Además se describe la preparación de los materiales híbridos a base de sílice empleados en la preparación de chalconas. Se describen las diferentes técnicas de caracterización empleadas para identificar los compuestos, como por ejemplo: RMN de sólidos, FT-IR, DRX, SEM-EDAX, Superficie BET y titulación potenciométrica, y la evaluación de los resultados para verificar las estructuras propuestas.

Los capítulos 4, 5 y 6, que se encuentran estructurados en: introducción, parte experimental y discusión de resultados, presentan las diferentes familias de compuestos sintetizadas en el presente trabajo. Se describen las familias de las benzodiazepinas, *N*-sulfonilisoquinolinas y derivados, y las chalconas. En la introducción se describen específicamente, y para cada uno de los grupos se hace referencia a las propiedades y aplicaciones más importantes, como así también los diferentes métodos y condiciones de síntesis reportados en la literatura. Se informan los procedimientos experimentales llevados a cabo para la preparación de los compuestos mencionados, y de sustancias intermediarias de reacción. En primer lugar se describen los ensayos llevados a cabo para la optimización de las condiciones de cada uno de los métodos, modificando las diferentes variables involucradas: tipo y cantidad de catalizador, relación molar entre sustratos, temperatura y tiempo de reacción, y reutilización del catalizador. A continuación se obtienen compuestos sustituidos para cada familia de compuestos estudiada, aplicando las condiciones optimizadas a los respectivos sustratos. Finalmente se analizan los resultados experimentales obtenidos, estableciéndose las conclusiones

Conclusiones

En el presente trabajo se aplicaron los postulados de la Química Verde a la preparación de compuestos orgánicos de variada estructura, relacionados con las familias de las benzodiazepinas, *N*-sulfonilisoquinolinas y derivados, y chalconas, algunas de las cuales han mostrado actividad relacionada a pesticidas de cuarta generación (baja toxicidad).

En el capítulo 3 se discutieron los resultados obtenidos en la preparación y caracterización de los diferentes catalizadores a base de heteropoliácidos (HPAs) con estructura Wells-Dawson y Preyssler que fueron utilizados en la síntesis de benzodiazepinas y de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, y los materiales híbridos a base de sílice empleados en las reacciones de formación de chalconas.

Los catalizadores obtenidos y las caracterizaciones realizadas se enuncian a continuación:

1- HPA de estructura Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) neto (másico): Fue caracterizado por ^{31}P RMN, FT-IR, TGA, BET y titulación potenciométrica.

2- HPA de estructura Wells-Dawson $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ soportado sobre sílice: El soporte elegido fue sílice Grace Davison (Grado 59, área específica: $250 \text{ m}^2/\text{g}$). Se empleó el método de impregnación. Se prepararon cuatro catalizadores soportados, con 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 g/g (denominados $0.1WDSiO_2$; $0.2WDSiO_2$; $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$, respectivamente). Fueron caracterizados por espectroscopías ^{31}P RMN e IR, y DRX.

3- Heteropoliácido de estructura Preyssler ($H_{14}(NaP_5W_{30}O_{110})$): Fue caracterizado por FT-IR, BET, EDAX y titulación potenciométrica.

4- Materiales híbridos a base de sílice: Se prepararon una serie de catalizadores por funcionalización de la sílice SI con diferentes cantidades de 3-aminopropiltrióxido de silano (APS), como agente funcionalizante. Se prepararon siete catalizadores denominados SI-A, SI-B, SI-C, SI-D, SI-E, SI-F, y SI-G, que se corresponden con cantidades crecientes de APS; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; y 3 ml respectivamente y que fueron caracterizados por: SBET, FT-IR y TEM.

En el capítulo 4 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de benzodiazepinas por un procedimiento de impacto ambiental reducido, empleando

catalizadores sólidos a base de HPAs de tipo Wells-Dawson y Preyssler. Los catalizadores másicos y para el caso del HPA de estructura Wells-Dawson soportado sobre sílice mostraron una muy buena capacidad como catalizadores ácidos para la síntesis de benzodiazepinas diferentemente sustituidas, mediante la reacción entre *o*-fenilendiamina y compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Las condiciones óptimas de la reacción se obtuvieron empleando pequeñas cantidades de catalizador de Wells-Dawson o Preyssler a una temperatura de reacción de 130°C, tiempos de reacción muy cortos (15-30 minutos), relación molar de *o*-fenilendiamina:compuesto 1,3-dicarbonílico de 2:1, y conduciendo la reacción en ausencia de solvente.

El catalizador de Preyssler muestra mejores rendimientos a menor tiempo que el catalizador de Wells-Dawson. Los catalizadores pueden usarse, recuperarse y reciclarse sin apreciable pérdida de la actividad catalítica luego de dos reusos. Se ha demostrado además que los catalizadores sintetizados son selectivos y eficientes, y su costo es bajo. Asimismo, la simplicidad operativa de la reacción y del aislamiento de los productos, hacen al procedimiento amigable con el medio ambiente, tanto como una alternativa limpia para la industria química. Los productos se obtienen puros en la mayoría de los casos sin formación de productos secundarios, pudiéndose recuperar los materiales de partida que no han reaccionado.

En el capítulo 5 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y sus homólogos 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepinas, empleando catalizadores sólidos a base de HPAs de tipo Wells-Dawson. Los catalizadores másicos y soportados sobre sílice mostraron una muy buena capacidad como catalizadores ácidos para la síntesis de los compuestos mencionados, mediante la reacción de Pictet-Spengler de sulfonamidas con *s*-trioxano.

Las condiciones óptimas para la reacción se obtuvieron empleando pequeñas cantidades de catalizador de Wells-Dawson (1%) a una temperatura de reacción de 70°C, tiempos de reacción muy cortos (30 minutos), relación molar de sustratos 3:1 y la utilización de tolueno como solvente.

Los catalizadores pueden usarse, recuperarse y reciclarse sin apreciable pérdida de la actividad catalítica luego de varios reusos. Se ha demostrado además que los

catalizadores sintetizados son selectivos y eficientes, siendo su costo relativamente bajo. Asimismo, la simplicidad operativa de la reacción y del aislamiento de los productos de la reacción, proporcionan un procedimiento amigable para el medio ambiente, y eventualmente, una alternativa de síntesis limpia en escala de industria. En la mayor parte de los casos, los productos se obtienen puros, y los materiales de partida que no han reaccionado pueden recuperarse en forma sencilla.

En el capítulo 6 se describieron los resultados obtenidos en la preparación de chalconas, empleando los catalizadores híbridos a base de sílice obtenidos previamente. Los materiales sintetizados, con diferente contenido de agente funcionalizante mostraron una muy buena capacidad como catalizadores básicos para la síntesis de chalconas de diferente naturaleza estructural a través de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

Las condiciones óptimas de la síntesis de chalconas involucraron el empleo del catalizador SI-G, el cual fue obtenido empleando la máxima cantidad de agente funcionalizante (3 ml APS por gramo de sílice, 56.6%). Se observó además que una reducción en la cantidad de agente funcionalizante va en detrimento de los rendimientos de la reacción.

Las condiciones óptimas de reacción fueron: 1,3 mmoles de aldehído, 1 mmol de acetofenona, 100 mg de catalizador SI-G, temperatura de 140°C y tiempo de reacción de 4 horas. La reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente, constituyendo un proceso amigable con el medio ambiente.

Se estudió además el efecto de los sustituyentes sobre los rendimientos de chalconas obtenida, encontrándose que no se observa un efecto pronunciado.

Los catalizadores pueden usarse, recuperarse y reciclarse sin apreciable pérdida de la actividad catalítica luego de dos reusos.

Se ha demostrado además que los materiales híbridos a base de sílice sintetizados son eficientes y selectivos, asimismo su costo es bajo. En este caso también, la simplicidad operativa de la reacción y el simple aislamiento de los productos de reacción, configuran un procedimiento ambientalmente amigable y una opción de proceso limpio para la industria química.

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

En revistas internacionales

Transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid materials based on silica sol-gel
Catalysis Today, 133-35, **2008**, 455-460.

G. Sathicq, L. Musante, G. Pasquale, G. Romanelli, J. Autino, H. Thomas, P. Vázquez.

Solvent-free synthesis of chalcones catalyzed by aminopropylated silica sol-gel
Journal of Molecular Catalysis A: General, **2011**, 340, 24-32.

G. Romanelli, G. Pasquale, A. Sathicq, H. Thomas, J. Autino, P. Vázquez

Quantitative structure-activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives

J. Agric. Food Chem., **2012**, 60 (2), 692–697

Gustavo Pasquale, Gustavo P. Romanelli, Juan C. Autino, Javier García, Erlinda V. Ortiz, and Pablo R. Duchowicz

Efficient and suitable preparation of N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and ring analogues using recyclable $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O/SiO_2$ catalyst

Comptes Rendus Chimie, **2012**, 15, 758-763.

Gustavo Pasquale, Diego Ruiz, Juan Autino, Graciela Baronetti, Horacio Thomas, Gustavo Romanelli.

Preyssler catalyst-promoted rapid, clean, and efficient condensation reactions for 3H-1,5-benzodiazepine synthesis in solvent-free conditions

Tetrahedron Letters, **2013**, 54, 6574-6579

Gustavo A. Pasquale, Diego M. Ruiz, Jorge L. Jios, Juan C. Autino, Gustavo P. Romanelli

Capítulos de libros:

Clean transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid silica sol-gel

Studies in surface science and catalysis, **2006**, 162, 227-234.

G. Sathicq, L. Musante, G. Romanelli, J. Autino, H. Thomas, P. Vázquez.

Trabajos presentados en Congresos

Transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid materials based on silica sol-gel

G. Sathicq, L. Musante, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, H. Thomas, P. Vázquez

XX Simposio Iberoamericano de Catálisis. Gramado, Rio Grande do Sur, Brasil, 2006.

Clean transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid silica sol-gel

G. Sathicq, L. Musante, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, P. Vázquez.

Scientific Bases for the preparation of heterogeneous catalysts IX International Symposium Louvain-la-Neuve, Belgica, 2006.

Síntesis de chalconas, en ausencia de solvente, usando sílices modificadas como catalizadores

G. Pasquale, P. Aispuro, J. Autino, G. Romanelli, P. Vázquez

XV Congreso Argentino de catálisis. IV Congreso de Catálisis del Mercosur. La Plata, Argentina 2007

Green transesterification of β -ketoesters catalyzed by hybrid materials

G. Sathicq, L. Musante, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, H. Thomas, P. Vázquez

XX North American Catalysis Society Meeting, Texas. USA. 2007

Síntesis térmica de chalconas, en ausencia de solventes, usando como catalizadores básicos sílice híbrida

G. Pasquale, P. Aispuro, A. Elia, J. Autino, G. Romanelli, P. Vázquez

XXI SICAT. Málaga, España, 2008.

Síntesis de chalconas en ausencia de solvente, empleando materiales híbridos a base de sílice como catalizadores

G. Pasquale, G. Romanelli, P. Vázquez, J. Autino

XVII Simposio Nacional de Química Orgánica, Mendoza, 2009.

Green Application of Preyssler catalyst in Organic Synthesis

D. Ruiz, G. Pasquale, G. Romanelli, P. Vázquez, J. Autino

1st Argentinean Workshop in Environmental Science, Rosario 2009

Catálisis con heteropoliácidos con estructura de Wells-Dawson en la síntesis de N-sulfonil-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolinas y N-sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas

D. Ruiz, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas

XXII CICAT Congreso Iberoamericano de catálisis. Chile. 2010.

Preparación de N-sulfonil-1-2-3-4-tetrahidroisoquinolinas y N-sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas utilizando heteropoliácidos con estructura de Wells-Dawson

D. Ruiz, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas

XXVIII Congreso Argentino de Química y 4° Workshop de Química Medicinal, Lanús, 2010.

Preparación de N-sulfonil-1-2-3-4-tetrahidroisoquinolinas y N-sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas utilizando heteropoliácidos con estructura de Wells-Dawson

D. Ruiz, G. Romanelli, G. Pasquale, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas

I Jornadas de Investigación del CINDECA, La Plata, 2010.

Estrategias sintéticas sustentables para la síntesis de compuestos orgánicos

Pasquale, Gustavo Antonio; Pérez, María Emilia; Abramovich, Diego; Ruiz, Diego

Congreso de Ciencias Ambientales, COPIME, Buenos Aires, 2011.

Síntesis de benzodiazepinas en ausencia de solvente empleando un ácido de estructura Preyssler como catalizador

Pasquale, G.A.; Ruiz, D.M.; Jios, J.L.; Autino, J.C.; Romanelli, G.P.

XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Villa Carlos Paz. 2011.

Alternativas de síntesis limpia para compuestos con potencial actividad Pesticida selectiva, ambientalmente amigables

Gustavo Romanelli, Diego M. Ruiz, Daniel Bennardi, Gustavo Pasquale, María Emilia Pérez y Diego Abrahamovich y Juan Carlos Autino.

9na Expo Universidad - 2011, La Plata, 6 al 13 de agosto de 2011

Apéndice

Lista de abreviaturas y acrónimos

| | |
|---------------------|---|
| AcOH | Ácido acético |
| AP | Ácido de Preyssler |
| APS | 3-aminopropiltrietoxisilano |
| CCD | Cromatografía en capa delgada |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| CG-EM | Cromatografía gaseosa-espectrometría de masas |
| DMSO-d ₆ | Dimetil sulfóxido deuterado |
| DMSO | Dimetil sulfóxido |
| DRX | Difracción de rayos X |
| EDAX | Análisis químico semicuantitativo |
| EM | Espectroscopia de masas |
| EtOH | Etanol |
| FT-IR | Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier |
| HIV | Virus de inmunodeficiencia humana |
| HPA | Heteropoliácido |
| Lit. | Literatura |
| MAS-RMN | Resonancia magnética nuclear con magic spin angle |
| mmol | Milimol |
| P. f. | Punto de fusión |
| Ph | Fenilo |
| POMs | Polioxometalatos |
| QSAR | Relaciones estructura-actividad cuantitativas |
| RMN | Espectroscopia de resonancia magnética nuclear |
| SBET | Área Superficial específica |
| SEM | Microscopía electrónica de barrido |
| EDAX | Análisis químico semicuantitativo |
| TEM | Microscopio electrónico de transmisión |

| | |
|------|---|
| SI | Sílice |
| TEOS | Tetraetoxisilano o ortosilicato de tetraetilo |
| TGA | Análisis termogravimétrico |
| TMOS | Ortosilicatos de tetrametilo |
| UV | Radiación ultravioleta |
| WD | Wells-Dawson. |