

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA**



**SISTEMAS CATALÍTICOS POROSOS PARA LA  
SÍNTESIS DE QUINOLINAS A TRAVÉS DE LA  
REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER**

**TÉSIS DOCTORAL**

**JESÚS LÓPEZ SANZ**

**DIRECTORES:**

**Elena Pérez Mayoral**

**Rosa M. Martín Aranda**

**Antonio J. López Peinado**

**AÑO 2014**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA**



**SISTEMAS CATALÍTICOS POROSOS PARA LA  
SÍNTESIS DE QUINOLINAS A TRAVÉS DE LA  
REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER**

**TÉSIS DOCTORAL**

**JESÚS LÓPEZ SANZ**

**DIRECTORES:**

**Elena Pérez Mayoral**

**Rosa M. Martín Aranda**

**Antonio J. López Peinado**

**AÑO 2014**



*A Laura y Lucia*



## ***AGRADECIMIENTOS***

Deseo agradecer, en primer lugar a los directores del presente trabajo, a la Dra. María Elena Pérez Mayoral, la Dra. Rosa María Martín Aranda y el Dr. Antonio José López Peinado por su inestimable ayuda, supervisión y orientación del presente trabajo.

Agradezco a la Universidad Nacional de Educación a Distancia y concretamente al departamento de Química Inorgánica y Química Técnica y a cada uno de sus miembros, todas las facilidades y medios disponibles que me han prestado a lo largo de la realización del presente trabajo.

Agradezco al Dr. Jiří Čejka y a su grupo la realización de diversas medidas de caracterización de las zeolitas utilizadas en el presente trabajo.

Por último, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres, mi hermana, mi sobrina y sobre todo a mi pareja Laura por la paciencia y su constante apoyo.







**Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica**

**Facultad de Ciencias**

**Universidad Nacional de Educación a Distancia**

**Dña ELENA PÉREZ MAYORAL**, Profesora Titular de Química Inorgánica y **Dña ROSA MARÍA MARTÍN ARANDA** y **D. ANTONIO J. LÓPEZ PEINADO** Catedráticos de Química Inorgánica del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED,

**INFORMAN:**

Que **D. Jesús López Sanz** ha realizado su Tesis Doctoral en el grupo de investigación de “*Catálisis no Convencional Aplicada a la Química Verde*”, en el Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, de la Facultad de Ciencias, en la UNED.

Durante la realización de este trabajo D. Jesús López se ha mostrado como un estudiante trabajador y responsable demostrando su interés y buen hacer. El trabajo que ha realizado tiene carácter multidisciplinar y nos es grato decir que D. Jesús ha sido capaz de llevarlo a cabo satisfactoriamente. El Sr. López destaca por ser un investigador en formación de trato impecable, tanto con sus superiores como con sus compañeros de laboratorio.

La formación de D. Jesús López Sanz está avalada por la comunicación de los resultados obtenidos en numerosos congresos, tanto en el ámbito nacional como internacional, y por la publicación de artículos científicos en revistas internacionales especializadas de alto índice de impacto en su categoría:

1. F. Fernández-Domínguez, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Čejka “Novel Basic Mesoporous Catalysts for Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1H)-ones vs. Quinolines” *ChemCatChem* 2009, 1, 241–243.
2. J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado “Zeolites Promoting Quinoline Synthesis via Friedländer Reaction” *Top. Catal.* 2010, 53, 1430–1437.

3. J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Čejka “New inorganic–organic hybrid materials based on SBA-15 molecular sieves involved in the quinolines synthesis” *Catal. Today* 2012, 187, 97–103.
4. J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, D. Omenat-Morán, C. Durán, R. M. Martín-Aranda, I. Matos y I. Fonseca “Acid activated carbons: cheaper alternative catalysts for the synthesis of substituted quinolines” *ChemCatChem* 2013, 5, 3736–3742.
5. A. Smuszkiewicz, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado “Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights” *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2013, 378, 38–46.

Por todo ello, informamos que esta Tesis Doctoral titulada “**SISTEMAS CATALÍTICOS POROSOS PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER**”, realizada por D. Jesús López Sanz, bajo nuestra dirección en el laboratorio del Departamento, reúne todos los requisitos, por lo que autorizamos su presentación y posterior defensa pública.

Madrid, 23 octubre de 2014

Fdo.: Elena Pérez Mayoral

Fdo.: Rosa María Martín Aranda

Fdo.: Antonio J. López Peinado

*Las investigaciones realizadas se han financiado con cargo a los proyectos de investigación concedidos por MICINN (CTQ2009-10478 y CTQ2011-27935).*

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	17
<b>1.1. CATÁLISIS HETEROGÉNEA</b> .....	22
<b>1.1.1. Sólidos microporosos</b> .....	24
<b>1.1.1.1. Zeolitas</b> .....	24
1.1.1.1.1. Estructura de las zeolitas .....	25
1.1.1.1.2. Síntesis de las zeolitas .....	29
1.1.1.1.3. Aplicaciones de las zeolitas .....	31
<b>1.1.1.2. Carbones activados (CAs)</b> .....	32
1.1.1.2.1. Estructura de los CAs .....	33
1.1.1.2.2. Síntesis de los CAs .....	35
1.1.1.2.3. Aplicaciones de los CAs .....	36
<b>1.1.2. Sólidos mesoporosos</b> .....	37
<b>1.1.2.1. Sílices mesoporosas</b> .....	37
1.1.2.1.1. Estructura de los materiales mesoporosos de silicio.....	38
1.1.2.1.2. Síntesis de materiales mesoporosos de silicio .....	41
1.1.2.1.3. Funcionalización de materiales mesoporosos de silicio.....	43
1.1.2.1.4. Aplicaciones de materiales mesoporosos de silicio.....	46
<b>1.1.2.2. Carbones mesoporosos (CM)</b> .....	47
1.1.2.2.1. Estructura de los CM .....	47
1.1.2.2.2. Síntesis de los CM .....	48
1.1.2.2.2.1. Carbones activados (CAs) .....	49
1.1.2.2.2.2. Carbones mesoporosos ordenados (CMO) .....	50
1.1.2.2.2.3. Geles de carbón: nanomateriales con porosidad jerarquizada .....	52
1.1.2.2.3. Aplicaciones de los CM.....	55
<b>1.2. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS POR CONDESACIÓN DE FRIEDLÄNDER</b> .....	56
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	63
<b>2.1. SINTETIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO</b> .....	65
<b>2.2. CARACTERIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO</b> .....	66
<b>2.3. EVALUAR LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS DIFERENTES SÓLIDOS SINTETIZADOS</b> .....	67

2.4. SINTETIZAR QUINOLINAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA .....	67
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>69</b>
3.1. EQUIPOS .....	71
3.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES .....	71
3.3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES .....	73
3.4. DATOS ESPECTROSCÓPICOS .....	73
3.5. SÍNTESIS DE QUINOLINAS MEDIANTE LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER CATALIZADA POR ZEOLITAS .....	79
3.6. NUEVOS CATALIZADORES BÁSICOS PARA LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER A PARTIR DE O-AMINOARIL CETONAS: QUINOLIN- 2(1H)ONAS FRENTE A QUINOLINAS .....	91
3.7. NUEVOS MATERIALES HÍBRIDOS ORGÁNICO-INORGÁNICOS BASADOS EN ESTRUCTURAS MESOPOROSAS DEL TIPO SBA-15 INVOLUCRADOS EN LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS .....	99
3.8. CARBONES ÁCIDOS ACTIVADOS: CATALIZADORES ALTERNATIVOS PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS SUSTITUIDAS .....	113
<b>4. DISCUSION INTEGRADORA .....</b>	<b>125</b>
4.1. SÍNTESIS DE LOS CATALIZADORES .....	127
4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES .....	129
4.3. ACTIVIDAD CATALÍTICA .....	137
4.3.1. Zeolitas y sílices mesoporosas .....	137
4.3.2. Sílices mesoporosas híbridas inorgánico-orgánicas .....	143
4.3.3. Carbones activados (CAs) .....	151
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>157</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>163</b>

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> La Química Verde (QV) entendida como un proceso de reducción. ....	199
<b>Figura 2.</b> Distribución del tamaño de poro en función de la cantidad de gas adsorbido en algunos materiales porosos. ....	24
<b>Figura 3.</b> Estructura de la zeolita Faujasita. ....	26
<b>Figura 4.</b> Estructura de la zeolita ZSM-5. ....	27
<b>Figura 5.</b> Estructura de la zeolita Mordenita. ....	27
<b>Figura 6.</b> Estructura de la zeolita BEA. ....	28
<b>Figura 7.</b> Formación de las zeolitas en la naturaleza. ....	29
<b>Figura 8.</b> Síntesis más común de una zeolita. ....	30
<b>Figura 9.</b> Mecanismo de formación de una zeolita. ....	31
<b>Figura 10.</b> Modelo propuesto para la estructura del carbón activado. ....	33
<b>Figura 11.</b> Representación de los principales grupos funcionales que pueden encontrarse en un carbón activado. ....	34
<b>Figura 12.</b> Estructura de los poros de un carbón activado. ....	35
<b>Figura 13.</b> Representación esquemática de la distribución de mesoporo en MCM-41 antes y después del proceso de calcinación. ....	39
<b>Figura 14.</b> Imágenes TEM de la estructura de MCM-41. ....	39
<b>Figura 15.</b> Imágenes TEM de la estructura de SBA-15. ....	40
<b>Figura 16.</b> Ácidos de Brønsted en materiales mesoporosos. ....	41
<b>Figura 17.</b> Tipos de micelas. De izquierda a derecha, micelas cilíndricas, bicapa y esférica. ....	41
<b>Figura 18.</b> Funcionalización de materiales mesoporosos. ....	44
<b>Figura 19.</b> Estructura de los carbones mesoporosos sintetizados a partir de las plantillas a) MCM-41 y b) SBA-15. ....	48
<b>Figura 20.</b> Estructura polimérica tridimensional resultante de la polimerización de resorcionol y formaldehído. ....	54
<b>Figura 21.</b> Estructura de las quinolinas con actividades biológicas. ....	57
<b>Figura 22.</b> Estructura general de las quinolonas con actividad antimicrobiana, <i>fluoroquinolonas (2a)</i> , <i>ácido nalidíxico (2b)</i> y <i>ciprofloxacino (2c)</i> . ....	57
<b>Figura 23.</b> Estructura de los modelos reducidos que simulan materiales mesoporosos de silicio MCF. ....	60

<b>Figura 24.</b> Isoterma de adsorción / desorción de la sílice mesoporosa SBA-15/APS.....	130
<b>Figura 25.</b> Estructura de SBA-15/APS y SBA-15/S. ....	134
<b>Figura 26.</b> Difractograma de Rayos-X de SBA-15, SBA-15/S y SBA-15/APS. ....	134
<b>Figura 27.</b> A) Espectro de IR de la región vibracional de los grupos hidroxilo; donde la línea gris representa el espectro de las muestras activadas y la línea negra representa el espectro 20 minutos después de la desorción a temperatura ambiente. B) Espectro de la región del $d_3$ -acetoniitrilo después de la adsorción de la zeolita, a) H-FAU, b) H-MFI, c) H-BEA y d) H-MOR. ....	135
<b>Figura 28.</b> Representación esquemática del proceso de aluminización de SBA-15 a) SBA-15 y b) (Al)SBA-15.....	136
<b>Figura 29.</b> Imágenes realizadas mediante la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para las zeolitas: a) H-FAU, b) H-MFI, c) H-BEA, d) H-MOR.....	136
<b>Figura 30.</b> Selectividad de las zeolitas hacia la formación de la quinolina <b>5b</b> en la reacción de Friedländer entre la <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ) a 363K durante 6 horas.....	139
<b>Figura 31.</b> Influencia de la cantidad de H-BEA en la condensación entre <b>3a</b> o <b>3b</b> con AA ( <b>4b</b> ), en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas.....	141
<b>Figura 32.</b> Reutilización de 50 mg de H-BEA en la condensación de <b>3b</b> con AA ( <b>4b</b> ), en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas. ....	142
<b>Figura 33.</b> Conversión de las quinolinas <b>1b</b> y <b>7</b> obtenidas por reacción de 5-cloro-2-aminobenzofenona ( <b>8</b> ) con AA ( <b>4b</b> ) o cloroacetilacetato de etilo ( <b>9</b> ) respectivamente. ....	143
<b>Figura 34.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminoacetofenona ( <b>3a</b> ) con AAE ( <b>4a</b> ) en presencia de distintos disolventes, utilizando DEAP/MCM-41 como catalizador.....	144
<b>Figura 35.</b> Estructura de la amida acíclica <b>10</b> .....	145
<b>Figura 36.</b> Estructuras optimizadas (B3LYP/6-311G(3d,2p)) de las <i>o</i> -aminoaril cetonas <b>3a</b> (izquierda) y <b>3b</b> (derecha). ....	149
<b>Figura 37.</b> Estructuras optimizadas (B3LYP/6-311G(3d,2p)) de los isómeros <b>5a</b> , <b>5b</b> , <i>cis</i> - <b>11</b> (izquierda), <i>trans</i> - <b>11</b> (derecha). ....	149

<b>Figura 38.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ) catalizada por a) CMNS y SBA-15/S y b) carbones microporosos, a 363K, en ausencia de disolvente. ....	151
<b>Figura 39.</b> Conversiones totales y selectividades hacia la quinolina <b>5a</b> en la condensación de <i>o</i> -aminoacetofenona ( <b>3a</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ), a 363K, en ausencia de disolvente, después de 1 hora de tiempo de reacción. ....	152
<b>Figura 40.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) y AA ( <b>4b</b> ) catalizada por distintos sólidos a 363 K, en ausencia de disolvente. ....	153
<b>Figura 41.</b> Interacción entre los reactivos y los modelos reducidos que simulan los catalizadores, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -SO <sub>3</sub> H. ....	154
<b>Figura 42.</b> Estructuras de transición en la condensación aldólica inicial entre <b>3b</b> y <b>4a</b> catalizada por C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -SO <sub>3</sub> H ( $\Delta H^\ddagger = 25,1 \text{ kcalmol}^{-1}$ )(izquierda) y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H ( $\Delta H^\ddagger = 30,4 \text{ kcalmol}^{-1}$ ) (derecha). ....	155
<b>Figura 43.</b> Estructuras de transición en la condensación aldólica inicial entre <b>3b</b> y <b>4a</b> catalizada por C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -SO <sub>3</sub> H (izquierda) y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H (derecha). ....	155

## ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Formación de sílices mesoporosas: a) hidrólisis y b) condensación de precursores de sílice. ....	42
<b>Esquema 2.</b> Preparación del sólido mesoporoso MCM-41. ....	43
<b>Esquema 3.</b> Polimerización de resorcinol y formaldehído. ....	53
<b>Esquema 4.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminoaril aldehídos/cetonas y compuestos carbonílicos con grupos metilenos activos. ....	58
<b>Esquema 5.</b> Mecanismo general de la reacción de Friedländer. ....	61
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de MCM-41. ....	127
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de materiales mesoporosos híbridos inorgánico-orgánicos. ....	128
<b>Esquema 8.</b> Reacción de Friedländer entre <i>o</i> -aminoaril cetonas y compuestos 1,3-dicarbonílicos. ....	137
<b>Esquema 9.</b> Reacción de Friedländer del compuesto 5-cloro-2-aminobenzofenona ( <b>8</b> ) con la AA ( <b>4b</b> ) y cloroacetilacetato de etilo ( <b>9</b> ). ....	142
<b>Esquema 10.</b> Rutas de reacción posibles para la condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminaril cetonas ( <b>3</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ). ....	148

<b>Esquema 11.</b> Regioselectividad en la condensación de Friedländer en función de las propiedades ácido-base del catalizador empleado. ....	156
--	-----

## **TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Parámetros texturales de las sílices mesoporosas. ....	130
<b>Tabla 2.</b> Parámetros texturales de las zeolitas. ....	131
<b>Tabla 3.</b> Parámetros texturales de los carbones activados. ....	131
<b>Tabla 4.</b> Composición química de las sílices mesoporosas. ....	132
<b>Tabla 5.</b> Composición química y concentración de los sitios ácidos de Lewis y Brönsted de las zeolitas. ....	132
<b>Tabla 6.</b> Composición química de los carbones activados. ....	133
<b>Tabla 7.</b> Condensación de <i>o</i> -aminoacetofenona ( <b>3a</b> ) con AAE ( <b>4a</b> ) en tolueno a 363K. ....	138
<b>Tabla 8.</b> Condensación de <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) con AAE ( <b>4a</b> ) en tolueno a 363K durante 6 horas. ....	138
<b>Tabla 9.</b> Condensación de <i>o</i> -aminoaril cetonas ( <b>3</b> ) con AA ( <b>4b</b> ), durante 6 horas a 363K, catalizada por zeolitas. ....	140
<b>Tabla 10.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminoaril cetonas ( <b>3</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ) catalizada por sólidos mesoporosos, en tolueno, a 373K. ....	144
<b>Tabla 11.</b> Condensación de <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) con AAE ( <b>4a</b> ) catalizada por sólidos mesoporosos, en ausencia de disolvente, a 363K. ....	146
<b>Tabla 12.</b> Condensación de Friedländer entre <i>o</i> -aminobenzofenona ( <b>3b</b> ) y AAE ( <b>4a</b> ) catalizada por materiales de carbón ácidos, después de 4 horas de reacción. ....	151



## ***ABREVIATURAS***

AA: Acetilacetona

AAE: Acetilacetato de etilo

AchE: Acetilcolinesterasa

AP: Aminopropilo

BEA: Zeolita BEA

BTC: Ácido bencenotricarboxílico

CAs: Carbones Activados

C<sub>B</sub>: Concentración de sitios ácidos de Brönsted

CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado

C<sub>L</sub>: Concentración de sitios ácidos de Lewis

CM: Carbones Mesoporosos

CMO: Carbones Mesoporosos Ordenados

CTAB: Bromuro de cetilmetilamonio

DEAP: Dietilaminopropilo

DMF: *N,N*- dimetilformamida

DMSO-d<sub>6</sub>: Dimetilsulfóxido hexadeuterado

DRX: Difracción de Rayos-X

FAU: Zeolita Faujasita

FTIR: Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier

ICP-MS: Espectrometría de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo

MAP: Metilaminopropilo

MCF: Mesostructured Cellular Foams

MCM-41: Mobile Composition of Matter 41

MFI: Zeolita tipo ZSM-5

MOR: Zeolita Mordenita

PL123: Copolímero Plurónico 123

PZC: Punto Carga Cero

QV: Química Verde

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SBA-15: Santa Barbara Amorphous N° 15

S<sub>BET</sub>: Area Superficial BET

SEM: Microscopía Electrónica de Barrido

TEM: Microscopía Electrónica de Transmisión

TEOS: Tetraetilortosilicato

TG-ATD: Termogravimetría- Análisis Térmico Diferencial

TLC: Cromatografía en capa fina

TMOS: Tetrametilortosilicato

TMS: Trimetilsulfóxido

$V_{\text{MESO}}$ : Volumen de los mesoporos

$V_{\text{MICRO}}$ : Volumen de los microporos

XPS: Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos-X

## ***1. INTRODUCCIÓN***



## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la conservación y cuidado del medio ambiente está adquiriendo gran importancia. Se trata, no sólo de restringir todas aquellas acciones humanas que influyan negativamente en la protección de los espacios naturales, sino también de establecer los mecanismos necesarios para la gestión de diversas actuaciones procedentes del sector industrial. La industria, en general, y la industria química en particular, son fuentes de generación de muchos contaminantes, por lo que el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente se ha convertido en una prioridad. Así, el objetivo principal de la Química Verde (QV) es el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan un desarrollo sostenible.



**Figura 1.** La Química Verde (QV) entendida como los 12 principios.

En la **Figura 1** se representan los distintos aspectos que engloban la QV – 12 principios QV –. Desde un punto de vista industrial, el coste de la puesta en marcha de las tecnologías verdes es un factor de especial relevancia, teniendo en cuenta que el principal reto de una industria es proporcionar beneficios a la sociedad sin sobrecargar o causar daño al medio ambiente y todo ello con un coste aceptable<sup>[1, 2]</sup>.

La QV es un concepto ampliamente difundido en educación, investigación y práctica industrial, incluso socialmente. Sin embargo, es importante mencionar que la QV no se considera una área nueva dentro de la Química, sino la interfaz entre varias de ellas como es el caso de la Química Orgánica e Inorgánica, entre otras.

Como puede observarse en la **Figura 1**, la QV está regida por doce principios que se resumen muy brevemente a continuación:

1. **Prevención:** es más adecuado prevenir la formación de residuos que su eliminación una vez generados.
2. **Economía de átomos:** los métodos sintéticos deben diseñarse de tal forma que el producto final contenga la mayoría de los átomos de los reactivos de partida.
3. **Síntesis química menos peligrosa:** los métodos sintéticos deben diseñarse, en la medida que sea posible, utilizando sustancias (reactivos o disolventes) con baja toxicidad, tanto para las personas como para el medio ambiente.
4. **Diseño de productos seguros:** el diseño de productos de demanda social debe efectuarse reduciendo al máximo la toxicidad de los mismos.
5. **Disolventes y auxiliares seguros:** el uso de disolventes y otras sustancias, por ejemplo aquellas empleadas en los procesos de separación y purificación, se debe evitar siempre y cuando sea posible. En caso contrario se emplearán aquellas sustancias de menor toxicidad.
6. **Eficiencia energética:** los procedimientos químicos empleados se deben diseñar de manera que el proceso tenga lugar con el menor coste energético. Siempre que sea posible se diseñarán rutas sintéticas en las que los procesos ocurran a temperatura ambiente y presión atmosférica.
7. **Uso de materiales reusables:** las materias primas empleadas, en general, deben ser preferiblemente reusables siempre que sea posible técnica y económicamente.
8. **Derivatización:** las etapas de protección-desprotección deben minimizarse al máximo. En general la derivatización conduce a la generación de residuos.
9. **Catálisis:** el empleo de catalizadores es de enorme interés y preferible frente a la utilización de cantidades estequiométricas de reactivos.

10. **Diseño para la degradación:** los productos de demanda social se deben diseñar de manera que al final de su función se puedan degradar fácilmente dando lugar a otros productos inocuos para el medio ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** se deben desarrollar nuevos métodos de análisis para monitorizar el proceso en tiempo real y poder controlar la formación de sustancias peligrosas.
12. **Seguridad química para la prevención de accidentes:** las sustancias y su utilización en un proceso químico se deben escoger adecuadamente para minimizar al máximo los posibles accidentes (liberación de gases, explosiones y fuegos).

La catálisis – principio número nueve – está implicada en muchos de los aspectos que dan cobertura a la QV. Por lo tanto, la catálisis juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente (**Figura 1**). El uso de catalizadores en procesos químicos de interés no sólo reduce el impacto medioambiental, desde un punto de vista tanto energético como de generación de residuos, sino que también disminuye considerablemente el costo de los procesos simplificando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de los productos de reacción, aspecto fundamental para la industria. Además, la catálisis es una tecnología muy versátil que puede utilizarse en la síntesis benigna de productos de Química Fina.

Los productos de Química Fina o Productos con Alto Valor Añadido son moléculas orgánicas con estructuras complejas que, generalmente, se obtienen en procesos de producción pequeños (entre 20 y 400 toneladas/año). Estos productos con frecuencia son moléculas orgánicas complejas, que pueden incluir varios grupos funcionales y heteroátomos (N, P, O, S y/o X), en su estructura. Los Productos de Química Fina se producen en varios sectores industriales entre los que se encuentran la síntesis de pesticidas, productos farmacéuticos, aromas, colorantes, aditivos alimentarios, productos cosméticos, etc. Normalmente el aislamiento y purificación de estos productos, y/o sus intermedios requiere una serie de etapas laboriosas y de elevado coste económico, aspecto que se refleja tanto en el tiempo de producción como en los materiales empleados en el proceso y en el gasto energético para llevarlas a cabo.

Además, la catálisis puede combinarse con otros procesos benignos para el medio ambiente, utilizando sistemas sin disolvente y fuentes alternativas de energía, como puede ser la irradiación con microondas<sup>[3]</sup> o la activación ultrasónica<sup>[4]</sup>.

La eliminación de los disolventes orgánicos en la síntesis química mejora considerablemente los procedimientos clásicos, haciéndolos más limpios y seguros. Muchos disolventes orgánicos son dañinos para el medio ambiente, y por tanto, su uso debería minimizarse en la medida de lo posible o incluso evitarse. Las reacciones en ausencia de disolvente se emplean en Química Orgánica con excelentes resultados, observándose aumentos tanto de la reactividad como de la selectividad de un determinado proceso.

En general, la realización de reacciones en ausencia de disolvente en comparación con las reacciones que tienen lugar en medios de reacción orgánicos u otros, presenta las siguientes ventajas<sup>[5]</sup>:

- los productos de reacción se aíslan lo suficientemente puros pudiendo evitarse etapas de purificación complejas, como por ejemplo la cromatografía.
- no existe medio de reacción alguno para recoger, purificar o reciclar.
- las reacciones suelen ser más rápidas; a veces se completan en varios minutos comparado con las horas necesarias cuando el proceso se realiza en presencia de disolventes orgánicos; por lo tanto el gasto de energía es consecuentemente más bajo.
- en ocasiones pueden evitarse la protección y desprotección de grupos funcionales.
- el ahorro producido en los costes del proceso hace que las reacciones sin disolvente sean viables económicamente, además de beneficiosos para el medio ambiente.

En cuanto a Química se refiere, existe una necesidad creciente de desarrollar nuevas metodologías sintéticas sencillas para la síntesis de productos de alto valor añadido con un elevado rendimiento, alta eficiencia atómica y que, en definitiva, generen la menor cantidad posible de residuos.

### ***1.1. CATÁLISIS HETEROGÉNEA***

Es bien conocido que uno de los principales residuos generados en la síntesis de compuestos orgánicos son las sales inorgánicas, como consecuencia directa del uso de cantidades estequiométricas de los reactivos inorgánicos involucrados en el proceso.



El uso de catalizadores heterogéneos, además de minimizar considerablemente las etapas en los procesos de aislamiento de los productos de reacción, quedando reducidos a una simple etapa de filtración del sólido y, en su caso, eliminación del disolvente empleado, reduce al máximo los residuos inorgánicos que se generan en cada proceso. Además, existe la posibilidad de reutilización de los sólidos empleados como catalizadores del proceso hasta que su eficiencia disminuya<sup>[6]</sup>. En algunos de los casos es posible la re-activación o regeneración de estos sólidos permitiendo su uso en nuevos procesos de síntesis sin pérdida de su actividad.

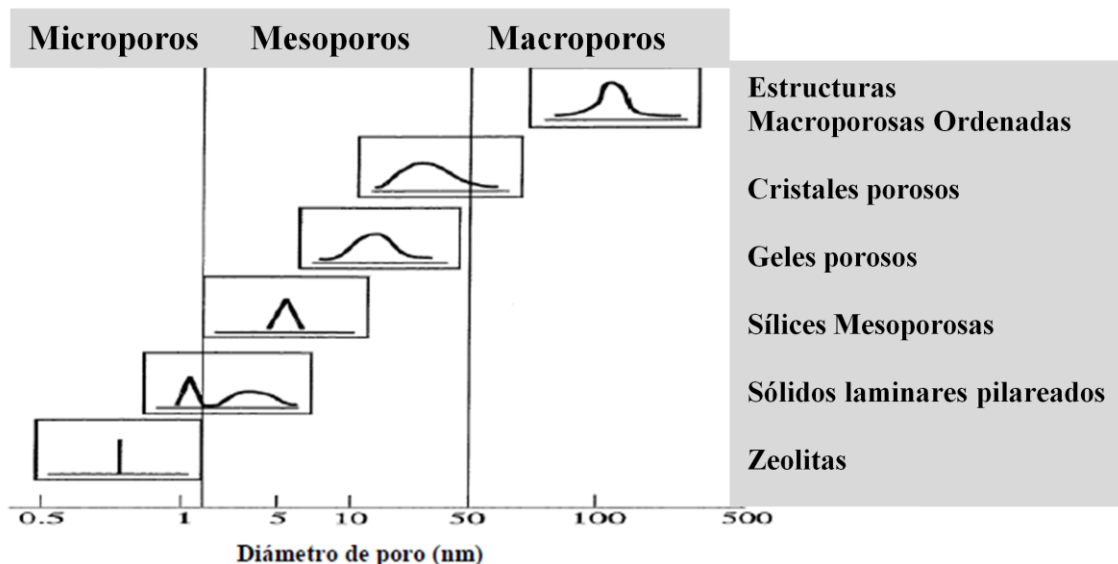
En los últimos 20 años se han publicado, y se siguen publicando, numerosos estudios sobre el diseño y empleo de nuevos catalizadores útiles en procesos de Química Fina, más eficientes y compatibles con el medio ambiente, entre los que se encuentran las zeolitas<sup>[7, 8]</sup>, las sílices mesoporosas<sup>[9, 10]</sup> y los carbones<sup>[11, 12]</sup>, entre otros.

Una de las características más importantes de este tipo de catalizadores es su elevada área superficial debido a que su estructura está formada por canales de varios tamaños, ya sea distribuidos de forma ordenada o no. Estos materiales porosos se clasifican en función del tamaño de poro, según la IUPAC<sup>[13]</sup> en:

- *Materiales microporosos*: son aquellos que presentan un diámetro de poro inferior a 2 nm.
- *Materiales mesoporosos*: son aquellos que presentan un diámetro de poro comprendido entre 2 y 50 nm.
- *Materiales macroporosos*: son aquellos que presentan un diámetro de poro superior a 50 nm.

En la **Figura 2** se muestra la distribución del tamaño de poro para distintos materiales porosos.

Tanto la forma como el tamaño de poro en estos materiales, junto con la composición química de los mismos, son factores que influyen en la efectividad y selectividad de un determinado proceso. En general, el tamaño y la forma de los canales del material poroso determinará la selectividad del proceso, mientras que la naturaleza de los sitios activos será la responsable de la reactividad observada.



**Figura 2.** Distribución del tamaño de poro en función de la cantidad de gas adsorbido en algunos materiales porosos.

A continuación, se describen los materiales porosos empleados en el presente trabajo: sólidos microporosos, zeolitas y carbones activados, y sólidos mesoporosos, sílices y carbones activados.

### 1.1.1. Sólidos microporosos

#### 1.1.1.1. Zeolitas

El descubrimiento de las zeolitas naturales data del año 1756, cuando el geólogo A. Cronstedt observó que ciertos minerales, como la *estilbita*, al ser calentados fundían y hervían al mismo tiempo; a estos materiales se les denominó zeolitas – del griego “zeo” hervir y “lithos” piedra, “piedra que hierve”– [14].

Posteriormente, en 1932, M. Bain descubrió que estos materiales se comportaban como tamices moleculares. Este hecho provocó el interés del químico neozelandés R. Barrer, que comenzó a estudiar la adsorción de gases en varios sólidos como zeolitas naturales, sílices, carbones, metales, cerámicas, etc. La mayor parte de los progresos en la síntesis y propiedades de las zeolitas se han llevado a cabo gracias al desarrollo de nuevas técnicas de caracterización; más concretamente la difracción de Rayos-X permitió conocer la estructura cristalina de algunas zeolitas naturales como la zeolita *sodalita*, *natrolita* o la *analcima* [15].

A mediados de los 40, se realizaron síntesis de zeolitas con el fin de separar y purificar el aire. Años más tarde comenzaron a comercializarse las primeras zeolitas sintéticas, tipo A, X e Y. A finales de los 50, se comprobó que la zeolita Y mostraba una excelente actividad catalítica en reacciones de isomerización<sup>[16]</sup>. En este sentido, el aluminosilicato de sodio, un tamiz molecular con estructura faujasita, fue descrito como un catalizador que mostro selectividad de forma en este tipo de procesos<sup>[17]</sup>. Poco después, en 1962, se describieron los primeros usos de las zeolitas como catalizadores en la obtención de gasolinas, mediante el craqueo de petróleo catalizado por la zeolita X modificada<sup>[18]</sup>.

Alrededor de los años setenta se prepararon varias zeolitas con una elevada relación Si/Al, superior a 10. Su estudio se inició en el año 1967 con la síntesis de la zeolita Beta (BEA) por la compañía Mobil Oil<sup>[19]</sup>. En el año 1972, se descubrió una nuevo tipo de zeolitas sintéticas tipo ZSM-5, conocidas como MFI, por variación de las condiciones de síntesis<sup>[20]</sup>. Ambas zeolitas, BEA y MFI, presentan un marcado carácter hidrófobo, gran afinidad por los compuestos orgánicos y una gran estabilidad térmica.

En los últimos años, uno de los principales objetivos en la síntesis de zeolitas ha sido el desarrollo de nuevas estructuras que contengan poros más grandes. En este sentido, Corma y col. sintetizaron recientemente la zeolita ITQ-33 formada por canales de 18 miembros y 10 miembros interconectados con tamaños de poro de 1,2 nm<sup>[21]</sup>.

#### ***1.1.1.1. Estructura de las zeolitas***

Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos, constituidos por tetraedros de  $\text{SiO}_4^-$  y  $\text{AlO}_4^-$ , con una estructura que consiste en redes tridimensionales de canales o poros interconectados entre sí, de dimensiones constantes y, a veces, grandes cavidades en las que se pueden alojar cationes para compensar el exceso de carga negativa o incluso moléculas pequeñas. Estos poros tienen unas dimensiones que están comprendidas en el rango de los microporos y adsorben, preferentemente, moléculas pequeñas; además no permiten la entrada de moléculas que sean demasiado grandes actuando, por tanto, como tamices moleculares.

Las diferentes formas de unión de los tetraedros de  $\text{SiO}_4^-$  y  $\text{AlO}_4^-$ , así como las distintas relaciones Si/Al, originan los distintos tipos de zeolitas. El Al, que sustituye isomórficamente al Si, proporciona cargas negativas que compensan las cargas positivas que aportan los cationes<sup>[22]</sup>.

Las zeolitas se pueden clasificar en función del número de átomos de oxígeno que forman los anillos o los poros. El diámetro de poro está determinado por el número de tetraedros que forman el hueco o ventana de la estructura<sup>[23]</sup>. Así, las zeolitas se pueden clasificar en función del número de átomos de oxígeno que forman el anillo:

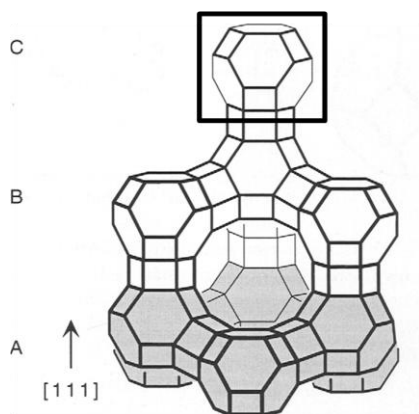
- zeolitas de poro pequeño: diámetro entre 0,3-0,5 nm – 8 átomos de oxígeno –
- zeolitas de poro medio: diámetro entre 0,5-0,6 nm – 10 átomos de oxígeno –
- zeolitas de poro grande: diámetro entre 0,6-0,9 nm – 12 átomos de oxígeno –
- zeolitas de poro extra-grande: diámetro >0,9 nm – 18 átomos de oxígeno –

La Comisión de Estructura de la Asociación Internacional de Zeolitas ha recopilado la mayoría de las zeolitas conocidas y otras estructuras de tamices moleculares a las que ha asignado, en una base de datos, códigos oficiales de tres letras; en el año 2007 esta base de datos contenía unos 133 tipos diferentes de estructuras<sup>[24]</sup>. De todas ellas, unas 16 son de interés comercial, siendo algunas de las más utilizadas las zeolitas MFI, MOR, BEA y FAU, zeolitas objeto de estudio del trabajo que se presenta en esta Memoria.

A continuación, se muestra muy brevemente la estructura de algunas de estas zeolitas.

#### ***Zeolita tipo Faujasita: FAU***

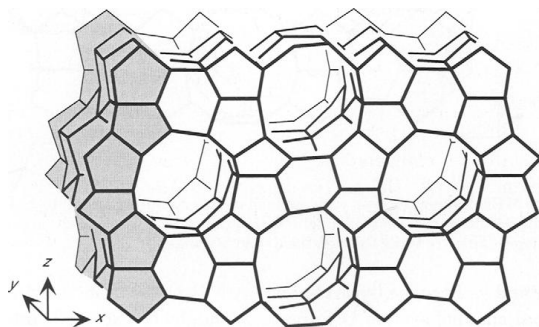
La zeolita FAU presenta una estructura en forma de jaulas tipo sodalita. Sus átomos están dispuestos igual que los de carbono en el diamante, y se unen entre sí a través de anillos dobles, creando una superjaula, en la que los poros están formados por anillos de 12 átomos de oxígeno y un sistema de canales tridimensionales. Se trata de materiales muy robustos con una gran estabilidad térmica y, por lo tanto, ideales para su aplicación en catálisis (**Figura 3**)<sup>[25]</sup>.



**Figura 3.** Estructura de la zeolita Faujasita<sup>[25]</sup>.

***Zeolita tipo ZSM-5: MFI***

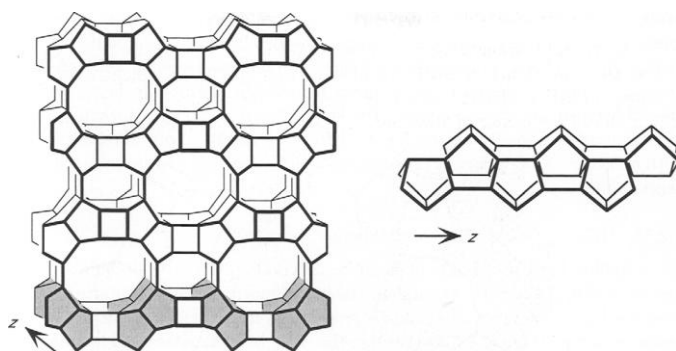
La estructura de la zeolita MFI está formada por anillos de 5 unidades; en estos anillos los vértices son Al o Si y un O, unidos formando cadenas cuyas imágenes especulares están conectadas a través de puentes de oxígeno para formar láminas con canales de 10 átomos de oxígeno. **(Figura 4)**<sup>[26]</sup>.



**Figura 4.** Estructura de la zeolita ZSM-5<sup>[25]</sup>.

***Zeolita tipo Mordenita: MOR***

La zeolita MOR está formada por cuatro unidades de 5 anillos unidos, unos a otros, a través de los bordes comunes de las cadenas que forman. La imagen especular de cada una de estas cadenas está conectada mediante puentes de oxígeno formando canales de 12 y 8 átomos de oxígeno intercalados **(Figura 5)**<sup>[27]</sup>.

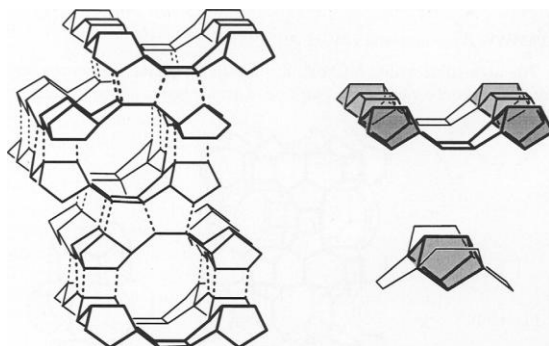


**Figura 5.** Estructura de la zeolita Mordenita<sup>[25]</sup>.

### **Zeolita BEA**

La estructura de la zeolita BEA es desordenada, es decir, las capas se apilan unas sobre otras de una forma más o menos aleatoria; está formada por anillos de cinco miembros conectados entre sí mediante 4 átomos de oxígeno para formar canales de 12 átomos de oxígeno. Las capas adyacentes están unidas entre sí con una rotación de 90°. Este desorden en su estructura es debido a que la rotación se puede producir en el sentido del reloj o antihorario (**Figura 6**)<sup>[28]</sup>.

Sin embargo, a pesar de que los materiales de la zeolita BEA descritos hasta la fecha muestran un alto desorden, todos tienen un sistema de canales tridimensionales de 12 átomos de oxígeno.



**Figura 6.** Estructura de la zeolita BEA<sup>[25]</sup>.

Las zeolitas, en general, tienen un tamaño de los canales uniforme y presentan gran estabilidad térmica y robustez, lo que les permite actuar como tamices moleculares. Además, pueden intercambiar cationes en su estructura lo que les confiere una acidez/basicidad relativa modulable.

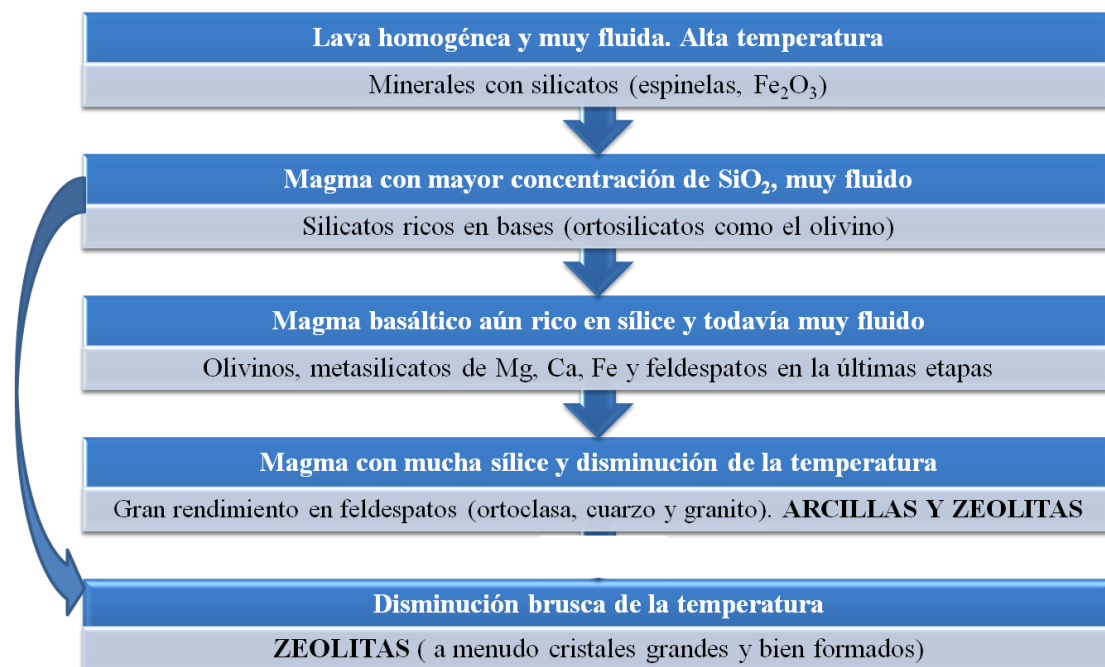
La relación Si/Al determina la capacidad total de intercambio en una zeolita<sup>[29]</sup>. Esta capacidad de intercambio iónico depende de la densidad de carga de la estructura aniónica de la zeolita, que viene dada por el grado de sustitución de Si<sup>4+</sup> por Al<sup>3+</sup> en su estructura cristalina. Así, cuanto mayor sea la sustitución por Al mayor será la cantidad de cationes necesaria para mantener la neutralidad de la estructura y menor será la relación Si/Al. Según se ha demostrado, la carga negativa media que soportan los átomos de oxígeno, aumenta con el contenido de aluminio de la zeolita, según la cual, una zeolita que tenga una relación Si/Al = 1,2, es más ácida que otra cuya relación Si/Al=2,4. Por otro lado, la carga negativa media de los oxígenos aumenta al aumentar el radio iónico del catión de cambio, por lo que el orden de basicidad de las zeolitas

intercambiadas con cationes alcalinos, por ejemplo, aumenta en el orden:  $H < Li < Na < K < Rb < Cs$ <sup>[30]</sup>.

#### 1.1.1.1.2. Síntesis de las zeolitas

Como ya se ha comentado anteriormente, las zeolitas pueden ser naturales o sintéticas. Existen varios tipos de zeolitas naturales encontradas hasta la fecha; se generan a partir de magmas basálticos, ricos en  $SiO_2$ , en presencia de medios acuosos salinos o alcalinos o por descenso brusco de la temperatura de dichos magmas (**Figura 7**).

Algunos de los parámetros que controlan la formación de una zeolita son la composición química y el pH de la solución, al igual que la temperatura, la presión y el tiempo de formación. Todos estos parámetros se pueden controlar en la obtención de zeolitas sintéticas. En el caso de las zeolitas naturales el tiempo de formación puede ser de cientos de años<sup>[31]</sup>.

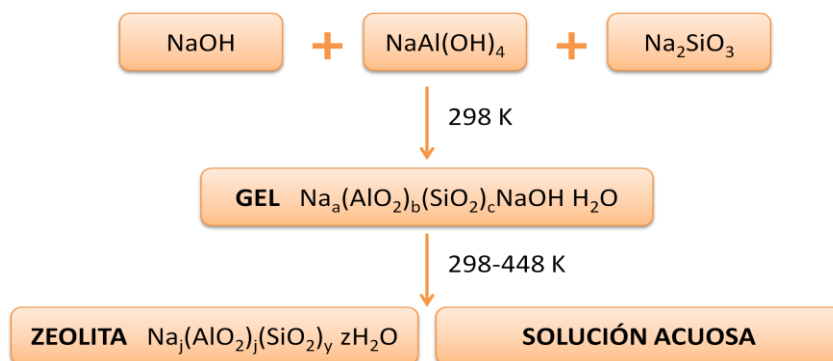


**Figura 7.** Formación de las zeolitas en la naturaleza.

Desde 1971, son muchos los métodos que se han utilizado para la síntesis de zeolitas, por ejemplo mediante la formación por polimerización de fuentes de sílice y alúmina, utilizando medios no acuosos o utilizando dos fuentes de sílice, entre otros<sup>[32]</sup>.

La mayoría de las zeolitas se sintetizan disolviendo los materiales precursores de alúmina y sílice, como por ejemplo  $NaAl(OH)_4$  y  $Na_2SiO_3$ , en una solución acuosa

fuertemente básica, NaOH; la solubilidad de las especies de Si y Al es mayor en pH básico (**Figura 8**). En la mezcla de reacción también pueden estar presentes cationes orgánicos, como sales de amonio cuaternario, que actúan como agentes directores de estructura a modo de plantilla; la polimerización de los precursores de sílice y alúmina se produce alrededor de dichos cationes orgánicos dando lugar a la estructura zeolítica deseada<sup>[33, 34]</sup>.

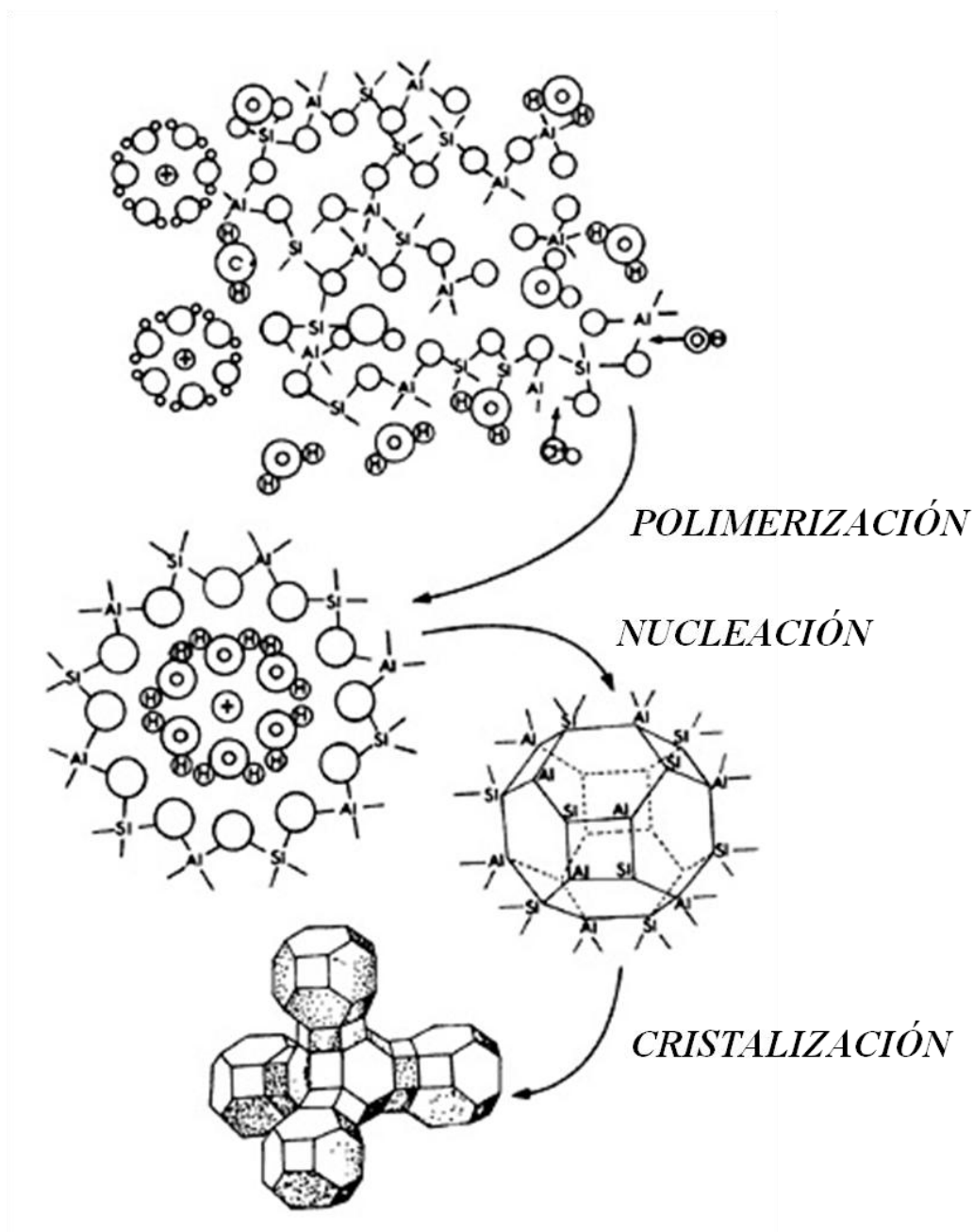


**Figura 8.** Síntesis más común de una zeolita.

De forma muy general, a una mezcla de NaOH y NaAl(OH)<sub>4</sub>, en un autoclave, se le añade la disolución del Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub> lentamente, a temperatura ambiente, para dar lugar a un gel obtenido por polimerización de los reactantes. Durante la formación del gel, los componentes aluminato y silicato se acomodan y tienden a la estructura ordenada de un cristal; los iones hidróxido actúan como agentes mineralizantes, es decir, como catalizadores en la formación y rotura de los enlaces. A continuación se produce el proceso de nucleación en el se forman pequeños cristales que a su vez sirven de base para que se formen los cristales grandes de la zeolita. Por último, se produce el crecimiento de estos núcleos, por cristalización, dando lugar a la zeolita como un sólido cristalino (**Figura 9**). Este mecanismo de formación de zeolitas fue propuesto por Flanigen y Breck que estudiaron la cristalización de las zeolitas Na-X y Na-A siguiendo el proceso mediante difracción de Rayos-X<sup>[35]</sup>.

El tipo de estructura de la zeolita obtenida viene determinada en función de las condiciones de la síntesis utilizadas; las concentraciones de los reactivos, el pH, el tiempo y la temperatura de la síntesis y la presencia de otros compuestos como pueden ser aniones, cationes y agentes directores de naturaleza orgánica.





**Figura 9.** Mecanismo de formación de una zeolita<sup>[36]</sup>.

### 1.1.1.3. Aplicaciones de las zeolitas

Aunque las aplicaciones de las zeolitas a veces están limitadas por sus pequeñas dimensiones de poro, son uno de los tipos de catalizadores más utilizados en la industria. La importancia de las zeolitas en diferentes procesos catalíticos se atribuye a sus propiedades, que son:

- elevada área superficial y capacidad de adsorción.
- tamaños de los canales y las cavidades entre 3 y 12 Å.

- posibilidad de incorporar en la estructura zeolítica diferentes especies metálicas.
- la especificidad de la estructura porosa hace que estos materiales puedan separar moléculas.
- su gran capacidad de acomodar moléculas de un determinado tamaño y una forma particular dentro de los poros de su estructura es un factor determinante en algunas de sus aplicaciones.

En este sentido, las zeolitas presentan excelentes propiedades de intercambio iónico<sup>[37]</sup>, adsorción<sup>[38]</sup>, además de importantes propiedades catalíticas<sup>[39]</sup>; se emplean también como agentes intercambiadores de cationes ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en detergentes<sup>[40]</sup>, en adsorción y separación de gases<sup>[41]</sup> y como adsorbentes en el tratamiento de aguas residuales<sup>[42]</sup>. En el campo de la catálisis, las zeolitas encuentran su aplicación en la industria petroquímica<sup>[43]</sup>, y en la síntesis de intermedios o compuestos de Química Fina<sup>[44, 45]</sup>.

En cuanto a la síntesis de intermedios o compuestos de Química Fina se han publicado gran número de artículos científicos. En este contexto, las zeolitas se han descrito como catalizadores eficientes en reacciones de acilación<sup>[46, 47]</sup>, alquilación<sup>[48, 49]</sup> y en la condensación de Knoevenagel<sup>[50, 51]</sup>, etc. Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la síntesis de *Hymecromone*<sup>[52]</sup>, intermedio utilizado en la síntesis de insecticidas y la ciclación de alcoholes homoalílicos para dar lugar a tetrahidrofuranos, compuestos muy apreciados como aromatizantes<sup>[53]</sup>, ambos procesos catalizados por zeolitas en su forma ácida y con distintas relaciones Si/Al.

### **1.1.1.2. Carbones activados (CAs)**

Es imposible determinar con exactitud cuando se empezó a utilizar el carbón; en el año 3750 a.C. fue usado por los egipcios en la fabricación de bronce, reduciendo minerales de cobre, zinc y estaño; también fue usado por los griegos en el año 400 a.C., gracias a Hipócrates, que recomendó filtrar el agua con carbón de madera antes de su consumo para eliminar el mal sabor y olor.

Los carbones activados fueron los primeros materiales porosos utilizados, con fines médicos. En el año 1793 d.C. el Dr. Kehl utilizó un carbón de madera para eliminar el olor provocado por una gangrena. En este sentido, durante el siglo XIX, se

realizaron gran número de estudios sobre la adsorción de gases empleando carbones como adsorbentes.

Los carbones activados (CAs), como se llaman hoy en día, fueron inventados por R. von Ostrejko en el año 1909; patentó dos métodos para producir CA, a partir de la madera, mediante activación física o química<sup>[54]</sup>. Años después, estos CAs se emplearon en la industria azucarera, conocidos como carbones "Eponit" o "Norit". Finalmente la compañía "Dutch NORIT Company" decidió producir sus propios carbones de la turba.

En el año 1915, durante la 1ª Guerra Mundial (1914-1918), se sintetizaron CAs a partir de la cascara de coco y se emplearon en la fabricación de mascararas de gas. Después de la guerra, el uso comercial del CA se extendió a procesos como el refinado del azúcar, jarabe decolorante y purificación de aguas municipales, etc<sup>[55]</sup>.

Los CAs se emplean en la actualidad en el control de la contaminación medioambiental y en la purificación de multitud de productos naturales y sintéticos.

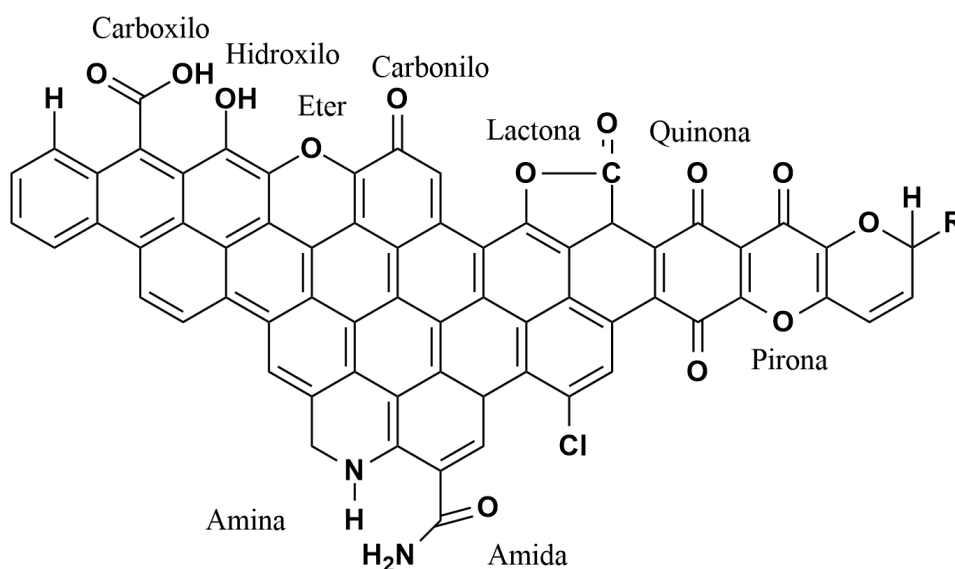
#### *1.1.1.2.1. Estructura de los CAs*

La diferencia fundamental entre los distintos tipos de CAs radica en su estructura, o disposición de sus átomos. Un CAs se compone fundamentalmente de carbono aunque también se puede encontrar en su composición N, H, O o S. Los CAs están formados por laminas construidas por anillos aromáticos condensados, organizadas de forma aleatoria tal y como se representa en la **Figura 10**; los átomos de carbono tienen electrones desapareados y valencias residuales, que constituyen los centros catalíticos activos<sup>[56]</sup>.



**Figura 10.** Modelo propuesto para la estructura del carbón activado<sup>[57]</sup>.

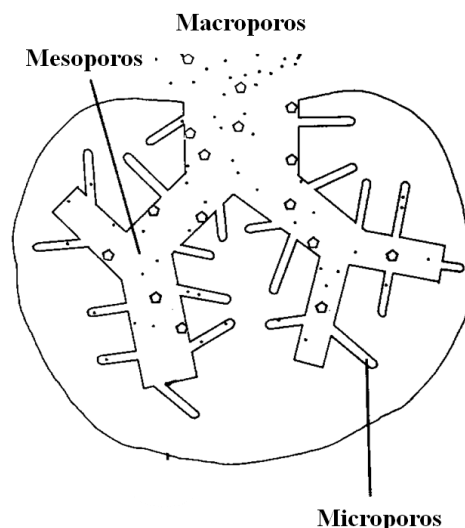
Los heteroátomos presentes en el carbón vegetal (N, H, O y S) se pueden encontrar formando parte de distintos grupos funcionales en los anillos aromáticos de las láminas aromáticas o formando anillos heterociclos. En concreto, el oxígeno se encuentra formando parte de grupos superficiales, entre ellos grupos carboxílico, fenólicos, quinona, lactona, anhídrido carboxílico y peróxido cíclico; todos ellos les confieren propiedades ácido-base al CA (**Figura 11**). La presencia de dichos grupos en un CA varía en función de los distintos materiales de partida, el proceso de activación y las diferentes condiciones de reacción<sup>[58]</sup>.



**Figura 11.** Representación de los principales grupos funcionales que pueden encontrarse en un carbón activado.

Sin embargo, las propiedades adsorbentes de los carbones activados no solo dependen de su naturaleza química sino también de su estructura porosa.

La estructura porosa de un CA está formada por poros de un amplio rango de tamaños – microporos, mesoporos y macroporos –. Los microporos son principalmente los que confieren al carbón una elevada área superficial y capacidad de retención, mientras que los mesoporos y macroporos son necesarios para retener moléculas de gran tamaño y para favorecer la rápida difusión y el acceso de la moléculas a los microporos (**Figura 12**).



**Figura 12.** Estructura de los poros de un carbón activado.

#### **1.1.1.2.2. Síntesis de los CAs**

Con el término CAs se denomina un grupo de carbones porosos sintéticos con gran área superficial y porosidad. En términos generales, los CAs se obtienen por gasificación controlada, de un material carbonoso, con gases oxidantes o por impregnación del material con agentes deshidratantes y posterior carbonización.

Los CAs se obtienen a partir de materiales de muy distinta procedencia: subproductos de desechos agrícolas, huesos y cascaras; entre ellos están las cascaras de almendro y coco, maderas, turba, petróleo, brea, polímeros y carbón mineral.

Los CAs se obtienen, en general, siguiendo dos procedimientos, la activación física y la activación química:

##### ➤ *Activación física*

El proceso se lleva a cabo en dos etapas: i) carbonización, que elimina elementos como hidrógeno y oxígeno para dar lugar a una estructura porosa y ii) gasificación, en la que el carbonizado se expone a una atmosfera oxidante que, además de eliminar los productos volátiles, gasifica de forma controlada el sólido, aumentando el volumen de poros y la superficie específica. Este proceso se lleva a cabo a temperaturas cercanas a 1273 K<sup>[59]</sup>.

La activación física permite un mayor control sobre la formación de la estructura microporosa, dando lugar a materiales carbonosos con elevadas áreas

superficiales y tamaño de poro variado. Las activaciones a temperaturas elevadas da lugar a un aumento en el diámetro y volumen de los poros.

Durante la activación física de un carbón no se introducen residuos químicos en la estructura del material como ocurre en el caso de la activación química.

➤ *Activación química*

El proceso se lleva a cabo, en primer lugar, por impregnación del material con un agente químico, que puede ser KOH, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o ZnCl<sub>2</sub>, y posteriormente se carboniza la muestra impregnada en un horno a altas temperaturas, 673-1173 K, y normalmente en ausencia de aire.

La mezcla resultante se lava para la eliminación de residuos ácidos. Los agentes químicos reducen la formación de material volátil y alquitranes, aumentando el rendimiento del carbón<sup>[60]</sup>.

El método de activación y el compuesto químico con el que es activado el CA –KOH, ZnCl<sub>2</sub> o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> – afectan a la estructura microporosa final, el tamaño de partícula y la capacidad de regeneración<sup>[60]</sup>, también influye en su estructura porosa el tipo de atmósfera utilizada durante la carbonización<sup>[61]</sup>.

### ***1.1.1.2.3. Aplicaciones de los CAs***

Los CAs se han utilizado principalmente como adsorbentes y catalizadores, debido a sus propiedades:

- alta superficie
- gran volumen de poro
- superficie fácilmente modificable mediante métodos químicos, y
- elevada resistencia mecánica y química

Los CAs son adsorbentes muy versátiles debido a que el tamaño y la distribución de sus poros en la estructura carbonosa pueden ser controlados. Mediante una adecuada selección del precursor -madera, turba, lignito, carbón bituminoso, cascara de coco y huesos de aceituna, todos ellos de origen vegetal- el método de activación y control de las variables del proceso de fabricación, las propiedades adsorbentes del producto pueden ser adaptadas para satisfacer diversas necesidades<sup>[62, 63]</sup>.

Los CAs son utilizados en medicina, como agentes adsorbentes, para tratar envenenamientos y sobredosis de medicamentos por ingestión oral; Previendo o minimizando la adsorción del agente tóxico en el estomago e intestino<sup>[64]</sup>.

Los CAs también se emplean en la eliminación de contaminantes para la potabilización de aguas, entre ellos están los contaminantes orgánicos<sup>[65]</sup> y/o en la adsorción de iones metálicos tóxicos como  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Pb}^{2+}$  <sup>[66]</sup>. De igual modo es posible eliminar algunos microorganismos presentes en las aguas naturales o residuales<sup>[67]</sup>, o la adsorción de compuestos volátiles procedentes de procesos industriales, utilizando los CAs como filtros químicos<sup>[68]</sup>.

Otra de las aplicaciones de los CAs es su uso como catalizadores de procesos de interés. Los CAs se han utilizado con éxito, en la síntesis de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>[69]</sup>, la *N*-alquilación de imidazol, empleando distintos agentes alquilantes, catalizada por carbones dopados con metales alcalinos<sup>[70, 71]</sup> y carbones ácidos<sup>[72]</sup>, promovida tanto por irradiación microondas<sup>[73]</sup> como por activación ultrasónica<sup>[74, 75]</sup>. Estos materiales se han utilizado también en las síntesis de chalconas, preparadas mediante la condensación de Claisen-Schmidt<sup>[76]</sup>, reacciones de apertura de epóxidos<sup>[77, 78]</sup> o en la síntesis de  $\gamma$ -lactamas *N*-sustituidas<sup>[79]</sup>.

### **1.1.2. Sólidos mesoporosos**

La principal limitación del uso de zeolitas en catálisis, materiales típicamente microporosos, se debe fundamentalmente al tamaño de sus poros que pueden impedir, por una parte, la entrada de sustratos voluminosos hacia los centros catalíticos activos para su interacción o, en caso contrario, la transformación catalítica de aquellos sustratos que dan lugar a moléculas grandes. En este sentido, los materiales mesoporosos surgen como una alternativa para la síntesis de este tipo de moléculas.

#### **1.1.2.1. Sílices mesoporosas**

La primera síntesis de un material mesoporoso de sílcio descrito en la bibliografía de patentes data del año 1969. Sin embargo, su caracterización, debido a la escasez de técnicas de análisis era muy limitada<sup>[80]</sup>.

El desarrollo de las sílices mesoporosas ha experimentado un espectacular progreso desde el descubrimiento de MCM-41 (*Mobile Composition of Matter 41*) por científicos de la Mobil Corporation en 1992<sup>[81]</sup>. Las sílices mesoporosas constituyen un

tipo de materiales fascinantes con muchas aplicaciones tecnológicas debido, principalmente, a sus características texturales y morfológicas. De hecho, el desarrollo de nuevos materiales mesoporosos de silicio es un campo de investigación muy activo y un tema candente y de interés en nanoquímica. Las sílices mesoporosas tienen aplicación en adsorción, separación y purificación de gases, como soportes para la inmovilización de biomoléculas e, incluso, como agentes directores o plantillas para la síntesis de materiales de carbón mesoporosos<sup>[82]</sup>.

De particular importancia es su aplicación en catálisis; sus propiedades químicas superficiales bien definidas, su elevada área superficial, y su tamaño de poro les convierte en catalizadores adecuados para la transformación de moléculas voluminosas<sup>[83]</sup>.

Las características estructurales y propiedades de las sílices mesoporosas han sido objeto de numerosos artículos de revisión e incluso textos científicos<sup>[8, 84, 85]</sup>.

En este sentido, en esta Memoria tan solo se recogen algunas de las características de los materiales objeto de estudio, los materiales mesoporosos MCM-41 y SBA-15. De forma muy resumida, se trata de materiales mesoporosos silíceos, con estructura hexagonal, que poseen áreas superficiales altas, superiores a  $700 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , así como una distribución estrecha de tamaño de poro. La estructura, composición y tamaño de poro de estos materiales se puede modificar durante su síntesis, mediante la modificación de la estequiometría de la reacción, la naturaleza de los surfactantes empleados como agentes directores, las condiciones de reacción y las técnicas de activación.

#### ***1.1.2.1.1. Estructura de los materiales mesoporosos de silicio***

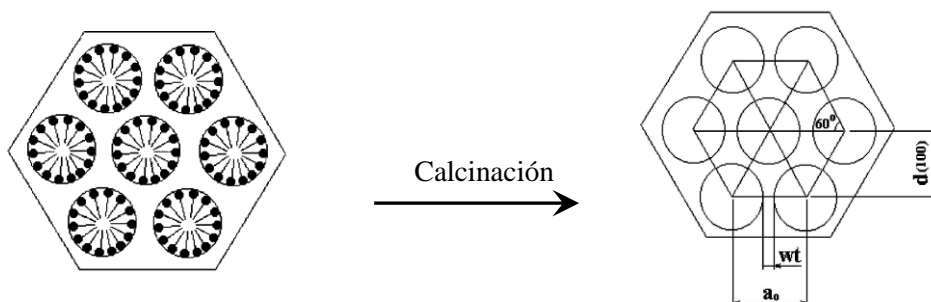
##### ***MCM-41***

Tal y como ya se ha anticipado en el apartado anterior, en 1992, los investigadores de la Mobil Corporation descubrieron una nueva familia de materiales mesoporosos, M41S, constituida por tamices moleculares compuestos por silicatos y aluminosilicatos que poseían una estructura uniforme con un tamaño de poro en el rango de 1,5 a 10 nm. Dentro de esta familia de materiales se identificaron tres mesofases con distinta estructura:



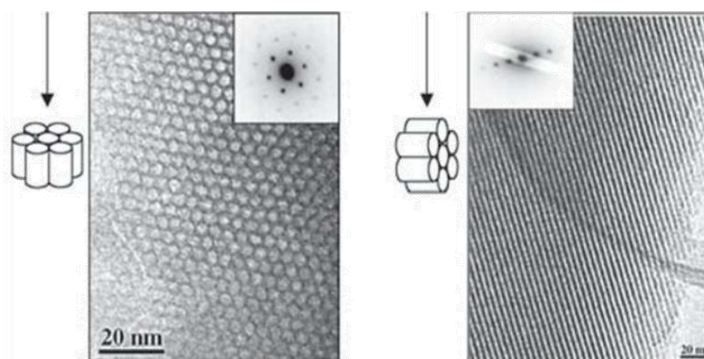
- i. laminar (*Mobile Composition of Matter 50*),
- ii. hexagonal (*Mobile Composition of Matter 41*) (**Figura 13**), y
- iii. cúbica (*Mobile Composition of Matter 48*).

La estructura de los poros de estos nuevos materiales es tan regular como en el caso de las zeolitas, si bien su tamaño de poro es considerablemente mayor, lo que ofrece nuevas oportunidades desde el punto de vista de sus aplicaciones en catálisis, separación química, adsorción y materiales compuestos avanzados<sup>[85]</sup>.



**Figura 13.** Representación esquemática de la distribución de mesoporo en MCM-41 antes y después del proceso de calcinación.

El material MCM-41 está formado por una serie de canales cilíndricos contruidos por sílice amorfa, con estructura hexagonal, y con un diámetro de poro en el rango de 1,5 a 10,0 nm dependiendo de los precursores empleados. En la **Figura 14** se muestran las imágenes de Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) de MCM-41.



**Figura 14.** Imágenes TEM de la estructura de MCM-41<sup>[86]</sup>.

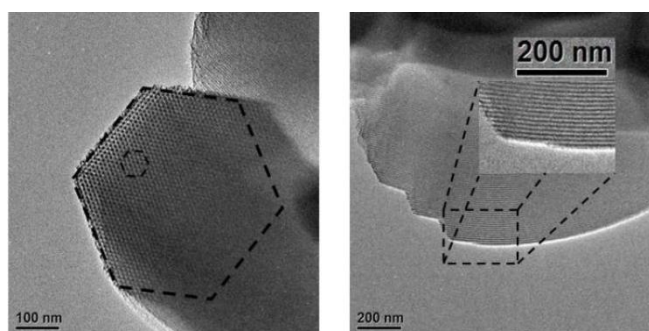
Aunque en general se trata de un material de gran estabilidad, se ha observado una pérdida de su estructura cuando se trabaja en medio acuoso a la temperatura de ebullición y alta presión de vapor de agua<sup>[87]</sup>.

Desde su descubrimiento en 1992, son muchos los estudios realizados para optimizar el proceso de síntesis de MCM-41 y derivados. Las condiciones de reacción empleadas – surfactantes utilizados, temperatura de reacción, tiempo de envejecimiento

del hidrogel y los disolventes – son determinantes en las características del material sintetizado<sup>[88, 89]</sup>.

### **SBA-15**

En 1998, Zhao y sus colaboradores<sup>[90]</sup> sintetizaron un nuevo material mesoporoso de sílice, SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous n° 15*), con una estructura hexagonal, un tamaño de poro comprendido entre 4,6 y 30 nm, y áreas superficiales en el rango de 690-1040 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>; se trata de un material de sílice que presenta mayor estabilidad hidrotérmica y grosor de paredes de poro entre 3,1-6,4 nm<sup>[91]</sup>, considerablemente superior al que presenta MCM-41<sup>[92]</sup> (**Figura 15**).



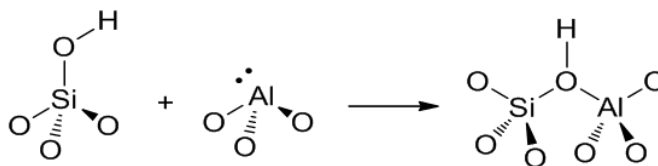
**Figura 15.** Imágenes TEM de la estructura de SBA-15<sup>[86]</sup>.

Los materiales SBA-15 presentan, además, una red de microporos, de un diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 nm, que conectan los mesoporos<sup>[93, 94]</sup> cuya cantidad y/o existencia depende de las condiciones de síntesis<sup>[95]</sup>; se sabe que la formación de microporos en SBA-15 se produce cuando la síntesis se lleva a cabo a baja temperatura.

El material mesoporoso SBA-15 en estado puro tiene, en su superficie, únicamente grupos silanoles de baja acidez y catalíticamente poco activos. Por lo tanto, para que dicho material sea catalíticamente útil hay que aumentar su acidez; una de las estrategias que se emplea habitualmente es la introducción de heteroátomos en su estructura, generalmente metales con distinto estado de oxidación que el silicio, como el Al(III), creando cargas negativas que, en este caso, son compensadas con protones.

En este sentido, Trombetta y colaboradores<sup>[87]</sup> plantearon que los sitios ácidos de Brønsted en materiales SBA-15 se deben a la presencia de grupos silanol terminales en las proximidades de un átomo de aluminio, lo que da lugar a la formación de grupos hidroxilo puente, tal y como se observa en la **Figura 16**. Estos hidroxilos puente ceden

fácilmente su protón, lo que aumenta en gran medida la acidez de tipo Brønsted de estos materiales, mayor cuanto mayor sea el contenido en aluminio.



**Figura 16.** Ácidos de Brønsted en materiales mesoporosos.

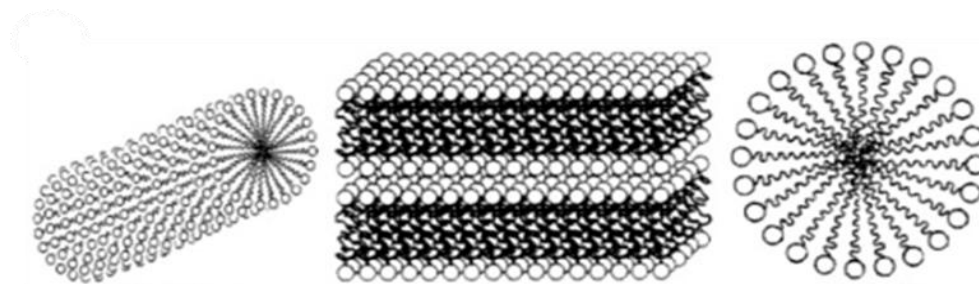
Estudios recientes han puesto de manifiesto que la cantidad de Al introducido en el soporte así como el método de síntesis empleado van a determinar, en gran medida, la acidez del (Al)SBA-15. La introducción de Al no sólo incrementa la acidez de Brønsted sino que, además, en este tipo de compuestos se ha observado la presencia de dos tipos distintos de ácidos de Lewis, cuya naturaleza y mecanismo de formación no está claro, si bien podrían estar asociados a la presencia de diferentes especies de óxidos de aluminio,  $\text{AlO}_5$  y  $\text{AlO}_6$ , o por defecto, creados en  $\text{AlO}_3$ <sup>[96]</sup>.

#### 1.1.2.1.2. Síntesis de materiales mesoporosos de silicio

La síntesis de la sílice mesoporosa, generalmente se lleva a cabo mediante la técnica sol-gel que utiliza un surfactante, en presencia de agua, a modo de plantilla “template”. La formación de la sílice mesoporosa se produce por hidrólisis de un compuesto precursor de sílice alrededor del surfactante; el surfactante se elimina posteriormente por calcinación dando lugar a la estructura porosa<sup>[92, 97]</sup>.

En general, los surfactantes en disolución acuosa dan lugar a la formación de micelas con distinto ordenamiento que depende fundamentalmente del tipo de surfactante, la temperatura y la concentración del mismo.

En la **Figura 17** se muestran algunos tipos de micelas - cilíndricas, esféricas o bicapas -.

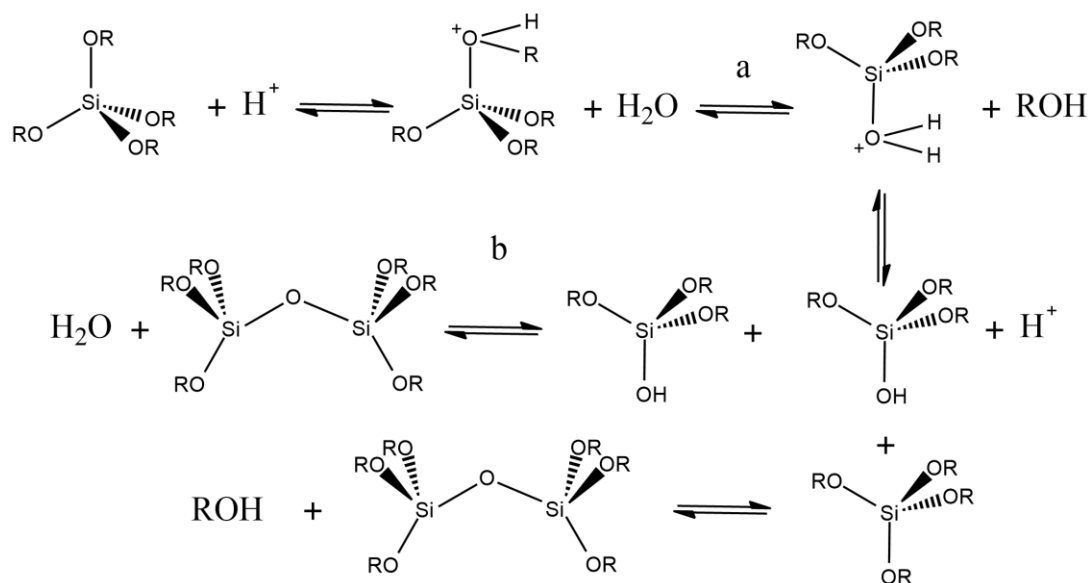


**Figura 17.** Tipos de micelas. De izquierda a derecha, micelas cilíndricas, bicapa y esférica.

Cuando la concentración del surfactante es ligeramente inferior a la concentración micelar crítica se forman micelas esféricas; a medida que aumenta la concentración las micelas se agrupan formando cilindros, y a concentraciones mayores se forman bicapas que alojan moléculas agua entre las capas.

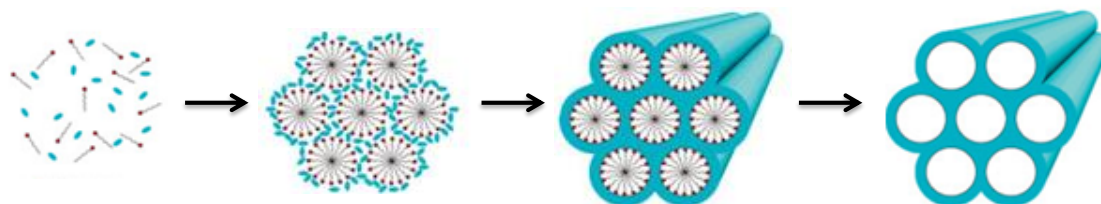
La formación de las paredes del material poroso tiene lugar por reacciones simultáneas de hidrólisis y condensación de los precursores de sílice<sup>[98, 99]</sup>,  $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$  (tetrametilortosilicato, TMOS) o  $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$  (tetraetilortosilicato, TEOS), tanto en medio ácido como en medio básico<sup>[100]</sup>. En ambos casos la hidrólisis se produce a través de un mecanismo tipo  $\text{S}_\text{N}^2$ , produciéndose la sustitución nucleófila de un grupo alcoxi por un grupo hidroxilo; la reacción se produce con inversión de la configuración del Si. En la siguiente etapa, las moléculas hidrolizadas se condensan formando dímeros con enlaces O-Si-O. Esta condensación también tiene lugar mediante la reacción de moléculas alcoxisilano y silanoles (**Esquema 1**).

La estructura de estos materiales mesoporosos puede variar dependiendo de las condiciones en de hidrólisis y las velocidades de polimerización de los precursores de sílice. Así, la porosidad de la sílice está muy influenciada por el pH de la solución, naturaleza y concentración del precursor y la utilización de fluoruros que actúan como catalizadores en la etapa de la hidrólisis<sup>[101]</sup>.



**Esquema 1.** Formación de sílices mesoporosas: a) hidrólisis y b) condensación de precursores de sílice.

La síntesis de los materiales empleados en esta Tesis Doctoral, MCM-41 y SBA-15, se ha llevado a cabo siguiendo un procedimiento similar variando algunas de las condiciones de reacción (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Preparación del sólido mesoporoso MCM-41.

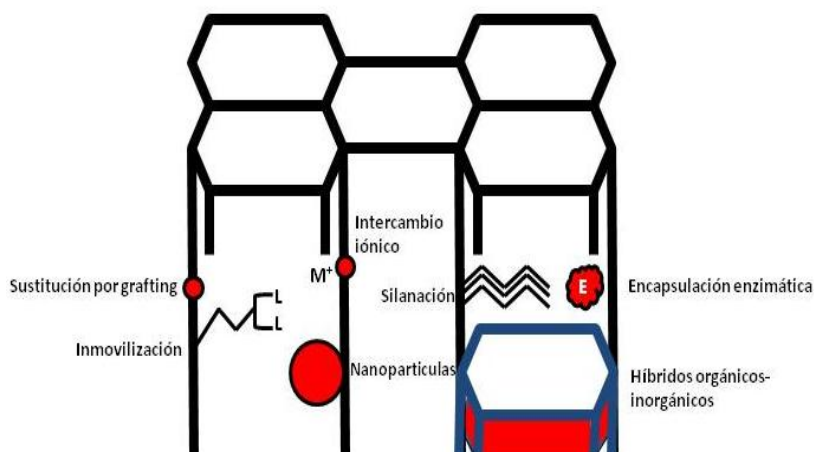
La principal diferencia entre ambos procedimientos es el empleo de distinto surfactante, que actúa como molécula plantilla para la formación de los canales en el material de silicio. Mientras que para la síntesis de MCM-41 se utiliza bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) como surfactante iónico, en medio básico, la preparación de SBA-15 requiere el empleo del copolímero Plurónico 123 (PL123), de carácter neutro, a pH ácido. En ambos casos, tal y como se puede observar en el esquema, la agrupación de las moléculas de surfactante forma un sistema perfectamente organizado, que consiste en un conjunto hexagonal de micelas cilíndricas, en unas condiciones determinadas de concentración, pH y temperatura. A continuación, la hidrólisis y polimerización de TEOS se produce alrededor del sistema formado por el surfactante conduciendo a una estructura constituida por una red polimérica de óxido de silicio. Finalmente, la eliminación del surfactante se lleva a cabo por calcinación obteniéndose el correspondiente soporte mesoporoso<sup>[102]</sup>.

#### ***1.1.2.1.3. Funcionalización de materiales mesoporosos de silicio***

La sílice es considerada una de las matrices más útiles en la preparación de organocatalizadores heterogéneos debido fundamentalmente a su gran área superficial accesible, gran estabilidad hidrotérmica y a la presencia de gran cantidad de grupos silanoles disponibles para la funcionalización.

Las sílicas mesoporosas en estado “puro”, en general, son sólidos con acidez débil por lo que poseen baja actividad catalítica. Por esta razón se hace necesaria su modificación para la incorporación de sitios activos, bien mediante la funcionalización de su superficie con compuestos orgánicos o inorgánicos, bien mediante la variación en la composición del material mesoporoso durante su síntesis.

En la **Figura 18** se muestran las diferentes estrategias para la introducción de centros catalíticos activos en los materiales mesoporosos<sup>[103, 104]</sup>.



**Figura 18.** Funcionalización de materiales mesoporosos.

En general, los métodos de síntesis para introducir estas funciones catalíticas en el sólido mesoporoso se pueden dividir, en primer lugar, en dos grupos:

- i. **Activación por síntesis directa** o en una única etapa. Los sitios activos se incorporan a la mezcla de reacción durante la preparación del material mesoporoso. Esta forma de activación es la más sencilla, desde el punto de vista técnico. Sin embargo, el hecho de añadir la fase activa a la mezcla de reacción puede no sólo ralentizar la formación de la matriz mesoporosa, sino incluso limitar su formación pudiendo dar lugar a materiales menos ordenados<sup>[105, 106]</sup>.
- ii. **Activación por grafting**. En este caso, una vez preparada la matriz mesoporosa, la superficie de la misma es funcionalizada con la fase activa correspondiente, o precursores de la misma, en una o varias etapas de síntesis posteriores. Este proceso conduce a soportes de alta calidad con una estructura bien ordenada. Sin embargo, en el caso de los materiales híbridos orgánico-inorgánicos, que se tratarán más adelante, se puede producir la introducción de los sitios activos predominantemente en el inicio de los canales porosos por lo que, en algunos casos, se puede llegar a observar el taponamiento de los mismos<sup>[107, 108]</sup>.

Los sitios activos se pueden introducir por diferentes vías, por lo que las propiedades del material son variables y controlables, dependiendo del procedimiento

sintético. Algunos de los métodos utilizados para la funcionalización de los materiales mesoporosos son:

*i. Incorporación de metales en el material mesoporoso*

- **Dopaje con metales.** La forma más simple y directa para la obtención de metalosilicatos mesoporosos es la incorporación del metal en la mezcla de la reacción inicial<sup>[109]</sup>.

Este es el método para la obtención de sílices mesoporosas en las que se han sustituido átomos de Si por otros elementos; entre los elementos más estudiados están el aluminio, que aporta acidez de Lewis y en algunos casos acidez de Brönsted, tal y como ya se ha comentado, útil en las reacciones catalizadas por ácidos, o titanio o niobio que le confieren acidez de Lewis al soporte. Estos últimos, al tratarse de metales de transición, son empleados, a menudo, como catalizadores en reacciones de oxido-reducción. La desventaja que presentan este método es que el metal tiende a ser distribuido al azar a lo largo de las paredes del material mesoporoso.

- **Impregnación con sales de metales.** En este caso el metal se incorpora en forma de su óxido correspondiente en la superficie de la sílice mesoporosa previamente sintetizada. El metal está localizado en la interfase, cinéticamente más accesible<sup>[110]</sup>.

*ii. Inmovilización de compuestos orgánicos, complejos metálicos u organometálicos en la superficie de los materiales mesoporosos*

- **Co-condensación.** Se realiza en una sola etapa, en la cual una pequeña porción de la sílice precursora, en la síntesis del material mesoporoso, es reemplazada por un organosilano funcional, que será incorporado a la red cristalina de la sílice. Este método es simple y directo, pero tiene la desventaja de que el organosilano introducido podría quedar inaccesible o incluso oculto en la paredes de la sílice<sup>[111]</sup>.
- **Desplazamiento tensoactivo.** La preparación de materiales mesoporosos funcionalizados, en este caso, se produce por desplazamiento del surfactante con el correspondiente organosilano. En este método la sílice, previamente sintetizada pero sin calcinar, se hace reaccionar con el organosilano correspondiente dando lugar directamente al producto funcionalizado<sup>[112]</sup>.

- **Silanación post-calcinación/grafting.** Los materiales mesoporosos calcinados se hacen reaccionar con un organosilano funcional<sup>[113]</sup>. Hay que tener en cuenta que la población de silanoles en la superficie puede variar de una muestra a otra dependiendo de las condiciones de preparación, y sobre todo de la temperatura de calcinación. Hay dos variantes que conducen a estructuras diferentes; en ausencia de agua el organosilano se une a la superficie del material mesoporoso tan solo en los lugares disponibles, sin embargo, en presencia de pequeñas cantidades de agua interfacial, los organosilanos son hidrolizados y pueden experimentar reacciones de auto-ensamblaje dando lugar a una cobertura completa de la superficie de la sílice con un número ordenado de organosilanos funcionales<sup>[114]</sup>.

#### ***1.1.2.1.4. Aplicaciones de materiales mesoporosos de sílice***

Como ocurre con otros materiales porosos, las principales aplicaciones de las sílices mesoporosas son la catálisis<sup>[84, 115]</sup>, la adsorción y la separación de gases<sup>[116, 117]</sup> y la medicina en la liberación controlada de medicamentos<sup>[118, 119, 120]</sup>; su empleo en uno u otro campo de aplicación dependerá tal y como ya se ha mencionado en apartados anteriores, de sus características particulares, tales como su elevada área superficial, tamaño y volumen de poro grande y la posible incorporación de grupos funcionales en la superficie.

También se emplean en la adsorción de distintos metales, para la descontaminación de aguas naturales; es posible la adsorción de metales pesados como el Cr, Ni, Zn, Cu y Cd en sílices, MCM-41 modificados con derivados de la pirimidina<sup>[121]</sup>, o SBA-15 funcionalizados con grupos amino<sup>[122]</sup>. Uno de los metales más nocivos para el medio ambiente, U, es posible eliminarlo de las aguas residuales mediante el uso de materiales mesoporosos modificados con grupos amino<sup>[123]</sup>.

En los últimos años se ha producido un incremento considerable del número de reacciones catalizadas por materiales mesoporosos con diferentes funciones catalíticas; entre ellas están la síntesis de Fischer-Tropsch<sup>[124, 125]</sup>, la transformación de aceites vegetales en hidrocarburos<sup>[126, 127]</sup> o en la síntesis de triacetilglicerol, utilizado como aditivo en la producción de biodiesel<sup>[128]</sup>.



También se han utilizado las sílices mesoporosas como excelentes catalizadores en la síntesis de compuestos de "Química Fina", como por ejemplo, compuestos que se emplean en la elaboración de perfumes y cosméticos, medicamentos y productos químicos utilizados en la agricultura; entre las reacciones que se utilizan para la síntesis de productos de alto valor añadido se encuentran las reacciones de formación de acetales/cetales<sup>[129]</sup>, reacciones de *N*-alquilación de compuestos heterocíclicos<sup>[130, 131]</sup>, isomerización<sup>[132]</sup>, y reacciones de condensación como son la condensación de Knoevenagel para la síntesis de ésteres y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>[133]</sup> o de Claisen-Schmidt para sintetizar flavonas<sup>[134]</sup>.

#### **1.1.2.2. Carbones mesoporosos (CM)**

La producción de materiales de carbón porosos presenta gran interés desde un punto de vista tanto tecnológico como económico. Actualmente, existe una amplia colección de materiales de carbón de procedencia muy diversa, con propiedades texturales y químicas muy diferentes y, por lo tanto, con gran número de aplicaciones.

Mientras que la microporosidad es una característica intrínseca de todos los materiales de carbón, debido principalmente a que dichos poros se forman en el proceso de carbonización por liberación de gases, que se forman a partir de los heteroátomos presentes en el material de carbón de partida, – principalmente H, O, N y S –, la formación de mesoporos depende tanto del material de carbón de partida como de las condiciones de reacción empleadas.

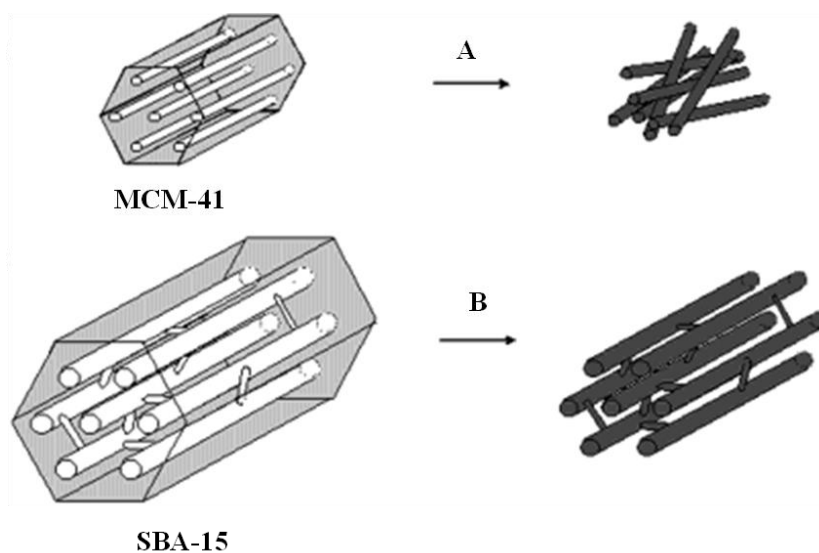
Desde un punto de vista económico, el desarrollo de nuevos materiales mesoporosos de carbón activos y selectivos en procesos químicos compatibles con el medioambiente es, además de un reto científico importante, una necesidad urgente.

##### **1.1.2.2.1. Estructura de los CM**

Los carbones mesoporosos (CM) fueron sintetizados por primera vez en 1989, mediante la técnica sol-gel, por reacciones de polimerización de resorcinol con formaldehído<sup>[135]</sup>. Los geles obtenidos de esta forma se transforman en *xerogeles*, *aerogeles* o *criogeles* en función del método de secado utilizado, tal y como se detallará en los apartados siguientes<sup>[136]</sup>.

Otra de las técnicas, más sofisticada, empleada para la preparación de carbones mesoporosos, con estructura porosa ordenada, consiste en la utilización de sílice

mesoporosa como plantilla; este tipo de carbones fue sintetizado por primera vez en el año 1999<sup>[137]</sup>. La estructura de estos materiales de carbón se corresponde con la estructura de la sílice mesoporosa utilizada como plantilla. Así, el material de carbón mesoporoso preparado a partir de sílice mesoporosa SBA-15 presenta una estructura de mesoporos ordenados en disposición hexagonal y conectados entre sí por microporosos, y es conocido como CMK-3<sup>[138]</sup>. En este caso, la estructura del carbón mantiene el ordenamiento hexagonal de la sílice, debido a que su estructura forma un sistema de poros interconectados. Cuando la plantilla utilizada es la sílice mesoporosa MCM-41, en la cual sus poros no están conectados entre sí, el carbón resultante tiene una estructura mesoporosa desordenada<sup>[139]</sup> (**Figura 19**).



**Figura 19.** Estructura de los carbones mesoporosos sintetizados a partir de las plantillas a) MCM-41 y b) SBA-15.

#### ***1.1.2.2.2. Síntesis de los CM***

Son varios los métodos para preparar CM, siendo los más utilizados la activación física, química o la combinación de ambas, la impregnación y carbonización utilizando una plantilla con estructura mesoporosa, y mediante la carbonización de aerogeles, xerogeles y criogeles<sup>[140]</sup>.

A continuación en los apartados siguientes de este Memoria se detallan los procedimientos para la síntesis de carbones mesoporosos.

#### 1.1.2.2.1. Carbones activados (CAs)

Los carbones activados se pueden preparar a partir de materiales baratos, constituidos principalmente por carbono; entre ellos se encuentran los residuos procedentes de la agricultura – *cáscaras de almendras y otros frutos secos, huesos de aceituna, madera etc* – de la industria – *residuos de carbón procedentes de refinerías, plásticos etc* – o incluso residuos que forman parte de la vida cotidiana – *lodos de depuradora, envases, neumáticos etc* –. Estos precursores son generalmente pirolizados, en atmósfera inerte, dando lugar a un carbón que se quema selectivamente con el fin de desarrollar la porosidad adecuada.

Los procesos de activación de los materiales de carbón, como ya se ha mencionado, se clasifican en:

- i. *Activación física*. Es también conocida como activación térmica. El carbonizado previamente obtenido se gasifica en atmósfera oxidante, normalmente  $\text{CO}_2$  a alta temperatura (1000-1200 K).
- ii. *Activación química*. El carbón precursor es impregnado con un agente activante, generalmente  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , o hidróxidos de Na o K y, a continuación, se realiza el tratamiento térmico en atmósfera inerte. El material así obtenido se lava con disoluciones ácidas y finalmente con agua destilada.

Se pueden preparar gran cantidad de CAs empleando ambos métodos de activación dependiendo del material precursor y las condiciones de síntesis.

En la literatura existen muchos estudios en los que se compara las propiedades de los diferentes carbones sintetizados empleando ambos métodos de activación<sup>[141]</sup>. Generalmente, la activación física permite la obtención de CAs con una distribución de poro más estrecha y homogénea conduciendo a CAs de estructura principalmente microporosa y con un área superficial muy alta. Por el contrario, la activación química produce la formación de meso y macroporos con una distribución de poro más heterogénea.

Debido al gran interés que presentan los materiales mesoporosos y la necesidad de preparar materiales de este tipo más baratos, existen algunos estudios centrados en el desarrollo de nuevos procedimientos para su síntesis. En este sentido, se han descrito CM, sintetizados a partir de huesos de aceituna, combinando ambos procesos de

activación – física con  $\text{CO}_2$  y química con  $\text{CaCl}_2$  – que presentan una mesoporosidad en el rango de 70-80% de volumen total de poro, con un volumen de mesoporo superior a  $1 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$  [142].

Este tipo de CM se pueden sintetizar también a partir de residuos procedentes de biomasa – bagazo de caña de azúcar o girasol, en este caso la cáscara de la semilla – obtenidos directamente por activación con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  o  $\text{ZnCl}_2$  [143].

En general, la activación química es el método preferido para la preparación de materiales de carbón mesoporosos a partir de residuos de biomasa. Sin embargo, este método de activación se caracteriza por ser un procedimiento largo, que emplea gran cantidad de agentes químicos y agua y, por tanto, mediambientalmente no adecuado. Además, otro aspecto a tener en cuenta es la corrosión que se produce en los reactores en los que se preparan estos materiales.

Con el fin de superar estos inconvenientes, la búsqueda de métodos alternativos de activación más económicos es un reto importante en el desarrollo de estos materiales.

Aunque los residuos procedentes de la biomasa son materiales precursores muy atractivos para la preparación de CM, los CA mesoporosos también se pueden sintetizar a partir de otras materias primas. En este sentido, Zhang et al. [144] describieron la síntesis de CAs a partir de muestras procedentes de la licuefacción del carbón, por activación en medio básico con  $\text{KOH}$ , con un  $S_{\text{BET}}$  superior a  $2000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  y un  $V_{\text{meso}}$  en torno a  $1.0 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ .

En este mismo contexto, Lin y Teng [145] prepararon CAs con mesoporos muy grandes (50 nm), casi en el rango de los macroporos, a partir de neumáticos de desecho.

La principal ventaja de los CAs mesoporosos es el bajo coste de producción junto con la tecnología disponible para su producción a gran escala, lo que permite su aplicación a escala industrial. Sin embargo, tanto su composición química como el rango de distribución de los mesoporos en estos CAs es muy heterogéneo.

#### ***1.1.2.2.2. Carbones mesoporosos ordenados (CMO)***

La preparación de este tipo de carbones se produce en cuatro etapas:

- i. preparación de la plantilla nanoestructurada
- ii. preparación del carbón precursor por mezcla con el template
- iii. carbonización y,

iv. eliminación del template

Existen dos procedimientos de síntesis de los CMO dependiendo de la plantilla utilizada:

- i. plantilla dura
- ii. plantilla blanda

En el primer caso, se emplean plantillas sólidas porosas que se infiltran junto con el carbón precursor antes de la carbonización. A continuación, se procede a la eliminación de la plantilla obteniéndose un CM que mantiene la porosidad de la plantilla. Se consideran plantillas duras todo tipo de sólido inorgánico térmicamente estable; entre ellos, la sílice,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ni}(\text{OH})_2$ , etc. En el segundo caso, las plantillas denominadas blandas son los surfactantes; al igual que en el caso de las sílices mesoporosas, la polimerización del carbón tiene lugar alrededor de la estructura organizada que forma el surfactante antes del proceso de carbonización. Entre las plantillas blandas están todo tipo de polímeros que se descomponen térmicamente – poliuretano, poliestireno y gran cantidad de surfactantes–. Esta tecnología fue patentada por Knox and Gilbert in 1982<sup>[146, 147]</sup>; los autores sintetizaron los primeros carbones vítreos, conteniendo micro y mesoporos, empleando como plantilla sílica gel y como material precursor de carbón mezclas de fenol y hexamina.

Sin embargo, el espectacular desarrollo de los CMO tiene lugar a partir de 1999<sup>[137, 148]</sup>; Ryoo et al. prepararon CMO, conocido como CMK-1, con una estructura mesoporosa homogénea hexagonal, a partir de el aluminosilicato MCM-48 y sucrosa.

Años más tarde, Enterría et al.<sup>[149]</sup> sintetizaron diferentes CMO empleando diferentes sílices mesoporosas como plantillas, tales como MCM-41, SBA-15, etc.

La preparación de este tipo de materiales a gran escala presenta, incluso hoy en día, importantes limitaciones tanto económicas como tecnológicas. Con el fin de evitar algunos procesos tediosos y costosos en la preparación de CMO, Enterría et al. han descrito recientemente la síntesis de la plantilla, en este caso la sílice mesoporosa SBA-15, en la misma disolución junto con el material precursor del carbón evitando así la preparación previa de la misma y el proceso de eliminación<sup>[150]</sup>.

Además, se ha descrito también la preparación de CMO semi-grafitizados, con aplicaciones potenciales en la fabricación de dispositivos electroquímicos, a partir de SBA-15 empleando un agente de expansión del poro, el ácido bórico<sup>[151]</sup>.

La combinación del uso de plantillas junto con los procesos de activación permite la preparación de CM altamente porosos; la mesoporosidad se obtiene mediante la utilización de la plantilla mientras que la microporosidad es inducida mediante la activación del CMO<sup>[152]</sup>.

El grafito, con microporosidad casi inexistente, también se ha utilizado en la preparación de CM<sup>[153, 154]</sup>. En este caso, las láminas de grafito, previamente oxidado, se expanden por adición del surfactante adecuado antes de reaccionar con el precursor de sílice (TEOS). A continuación, TEOS se hidroliza entre las láminas de grafito y la mezcla se carboniza a diferentes temperaturas. Finalmente, la sílice se elimina por tratamiento con HF dando lugar a microtexturas de carbón ultrafino, formadas por 3 ó 4 capas de carbón apiladas que se ensamblan, para dar lugar a capas que solapan unas con otras formando mesoporos homogéneos con un diámetro de 1,8-2,0 nm y un  $V_{\text{meso}}$  de 0,4-0,7 cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup>.

#### ***1.1.2.2.2.3. Geles de carbón: nanomateriales con porosidad jerarquizada***

Tal y como ya se ha comentado en apartados anteriores, los materiales de carbón poliméricos son precursores de CM. Los primeros aerogeles fueron sintetizados a partir de resorcinol y formaldehído en disolución acuosa, en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, catalizador que favorece la polimerización de ambos reactivos por desprotonación de los grupos –OH del resorcinol<sup>[155]</sup>.

A grandes rasgos, las etapas del proceso son:

- i. preparación de las disoluciones
- ii. gelificación
- iii. secado de las muestras, y, finalmente,
- iv. carbonización.

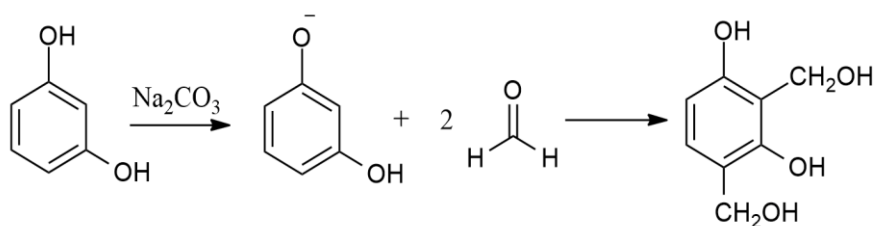
En general, los geles orgánicos, preparados mediante la técnica sol-gel por reacción entre el resorcinol y formaldehído, dan lugar finalmente a los correspondientes carbones mesoporosos (CM); el proceso de polimerización tiene lugar mediante dos tipos de reacciones (**Esquema 3**)<sup>[156]</sup>:

- i. *Reacciones de sustitución electrófila aromática ( $S_E^A$ )*

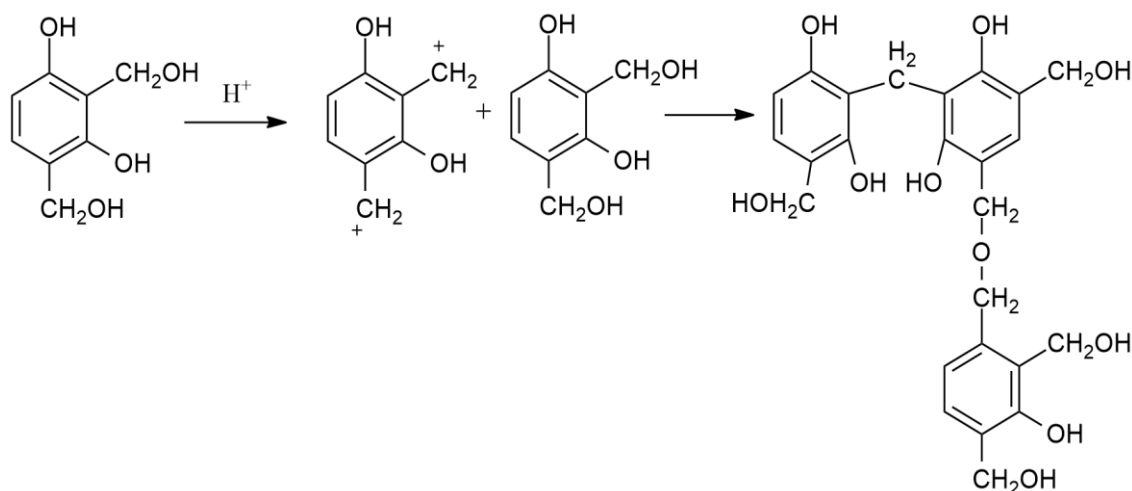
Tienen lugar cuando se produce la adición del formaldehído; las posiciones preferentes en las que tiene lugar la  $S_E^A$  son las posiciones *orto*- y *para*- del anillo de resorcinol.

ii. *Reacciones de condensación*

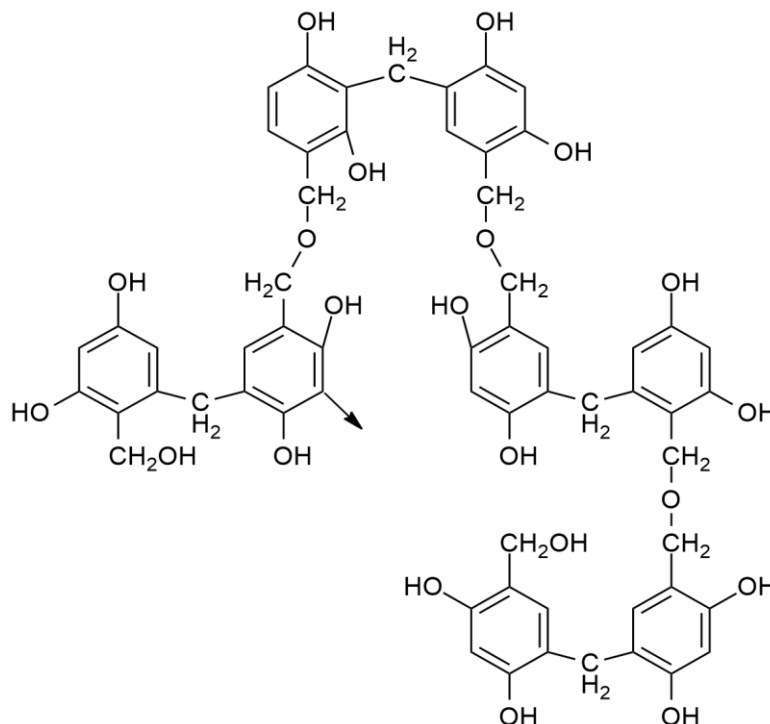
La condensación entre los anillos aromáticos polifuncionalizados conduce a la formación de moléculas cada vez mayores formándose, finalmente, una red tridimensional. El crecimiento de las redes tridimensionales da lugar a la formación de clusters que van aumentando de tamaño hasta que se produce la gelificación. Una vez formado el gel, comienza la etapa de envejecimiento, que consiste en el calentamiento de la muestra durante tiempos prolongados. Durante este proceso se siguen produciendo las reacciones i) y ii) formándose una estructura más entrecruzada (**Figura 20**).

1) S<sub>E</sub><sup>A</sup>

2) CONDENSACIÓN



Esquema 3. Polimerización de resorcinol y formaldehído.



**Figura 20.** Estructura polimérica tridimensional resultante de la polimerización de resorcinol y formaldehído.

Las condiciones experimentales empleadas influyen en la composición y porosidad de las muestras de carbón preparadas por este método<sup>[157]</sup>. La estructura del hidrogel se forma durante el proceso de gelación; el empaquetado de las partículas que se forman inicialmente determina la morfología, porosidad y las propiedades mecánicas del material. Por lo tanto, la naturaleza y la concentración de los monómeros, el disolvente y el catalizador empleado en la polimerización, en general las condiciones de reacción, son parámetros influyentes en las propiedades del material carbonoso obtenido<sup>[158, 159]</sup>.

Además, los carbones mesoporosos sintetizados por este método tienen diferente estructura porosa en función del método de secado; cuando el secado del material se realiza por congelación se obtienen los correspondientes criogeles<sup>[160, 161]</sup>, mientras que los aerogeles<sup>[162,163]</sup> y xerogeles<sup>[156, 164]</sup> se obtienen por secado en presencia de fluidos supercríticos y por calentamiento de la muestra, respectivamente. En condiciones de síntesis análogas, los criogeles generalmente son los que tienen un mayor volumen y diámetro de poro; por el contrario los xerogeles son los que presentan volúmenes y diámetros de poro menores.



Esta aproximación sintética presenta las siguientes ventajas con respecto a las anteriormente comentadas<sup>[165]</sup>:

- i) los CM obtenidos presentan una porosidad jerarquizada bien definida y altamente desarrollada.
- ii) el proceso se produce en menos etapas, evitando la utilización de plantillas y, por lo tanto, su eliminación.

Sin embargo, este procedimiento también presenta inconvenientes, como son el empleo de reactivos puros y la utilización de técnicas no convencionales de secado, lo que supone un coste adicional.

#### ***1.1.2.2.3. Aplicaciones de los CM***

Sus aplicaciones se basan fundamentalmente en aspectos económicos; sin embargo, sus propiedades únicas, como son su gran estabilidad térmica y química, frente a ácidos y bases y propiedades texturales modulables, hacen que dichos materiales sean útiles en campos de aplicación muy variados<sup>[58]</sup>.

Los materiales de CM, al igual que las correspondientes sílices, se aplican también en medicina, en la liberación controlada de fármacos, en el desarrollo de biosensores por inmovilización de biomoléculas y, como es bien conocido, en procesos de descontaminación y en catálisis.

De hecho, la relación entre las propiedades superficiales y la actividad catalítica de estos materiales es un tema de gran interés en continua revisión.

En este sentido, los CMO tienen aplicación en adsorción y separación de distintos alcaloides presentes en una disoluciones acuosas<sup>[166]</sup> y de U(VI) empleando CMK-3, un CMO funcionalizado con grupos carboxílicos<sup>[167]</sup>.

Con respecto a las aplicaciones de los CM en catálisis, dichos materiales se han descrito principalmente como soportes de fases metálicas, activos en gran variedad de reacciones catalizadas. Así, los CMO ácidos son excelentes catalizadores en la producción de biodiesel<sup>[168]</sup>. Además los CM funcionalizados con grupos sulfónicos o grupos imidazol pueden ser utilizados eficientemente en distintas reacciones, como la reacción de Knoevenagel o la condensación aldólica<sup>[169]</sup>.

Muy recientemente, Matos et al. han descrito la reacción de apertura de epóxidos con alcoholes catalizada por CM conduciendo a los correspondientes alcoxialcoholes

con excelentes conversiones y selectividades<sup>[170]</sup>; los CM empleados se sintetizaron por polimerización de formaldehído y resorcinol seguido de modificación de la superficie con HNO<sub>3</sub> y funcionalización con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Estos CM se pueden regenerar una vez usados restableciéndose su actividad original.

Otra de las aplicaciones de los CAs, CMO y aerogeles en el desarrollo de electro y fotocatalizadores por combinación de los materiales de carbón con otros sólidos inorgánicos – C/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C/SiO<sub>2</sub> or C/TiO<sub>2</sub> –<sup>[171, 172]</sup>.

Los CM empleados como soportes de fases metálicas se han descrito en la hidrogenación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, nitrobenzeno y ácidos grasos<sup>[173, 174]</sup>.

Los CM se pueden funcionalizar, incluso, con compuestos organometálicos; en este caso los correspondientes catalizadores presentaron una actividad comparable a los correspondientes catalizadores homogéneos<sup>[175, 176]</sup>.

También se han descrito CM que soportan óxidos metálicos. En este sentido, Raja et al. describieron nanopartículas básicas de CaO soportadas sobre CM, sintetizadas por impregnación del material carbonoso, como eficientes catalizadores en reacciones de *trans*-esterificación<sup>[177]</sup>.

Los xerogeles de CM se emplean también como soportes de enzimas; el estudio realizado por Chaijitrakool et al. sugiere que la porosidad desarrollada en el material previene el proceso de desnaturalización de las enzimas, siendo su actividad específica entre 2 y 13 veces mayor que la de la enzima soluble<sup>[178]</sup>.

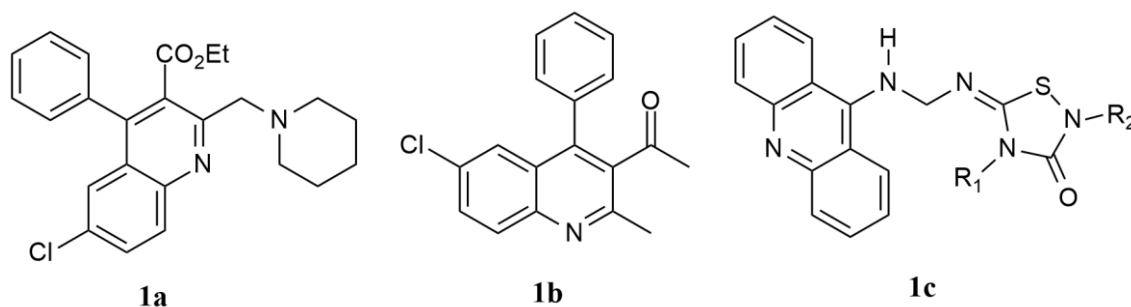
## **1.2. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS POR CONDESACIÓN DE FRIEDLÄNDER**

Las quinolinas son heterociclos nitrogenados presentes en un gran número de productos naturales<sup>[179]</sup> y sintéticos con interesantes propiedades farmacológicas y físicas<sup>[180-183]</sup>.

Estos compuestos heterocíclicos se emplean en medicina, en la industria alimentaria, en la síntesis de nuevos materiales útiles en la fabricación de dispositivos electrónicos, incluso en catálisis, entre otras aplicaciones<sup>[184-189]</sup>.

En cuanto a sus aplicaciones farmacológicas, la sustitución en el anillo de quinolina provoca variaciones en su actividad biológica. En este sentido, los

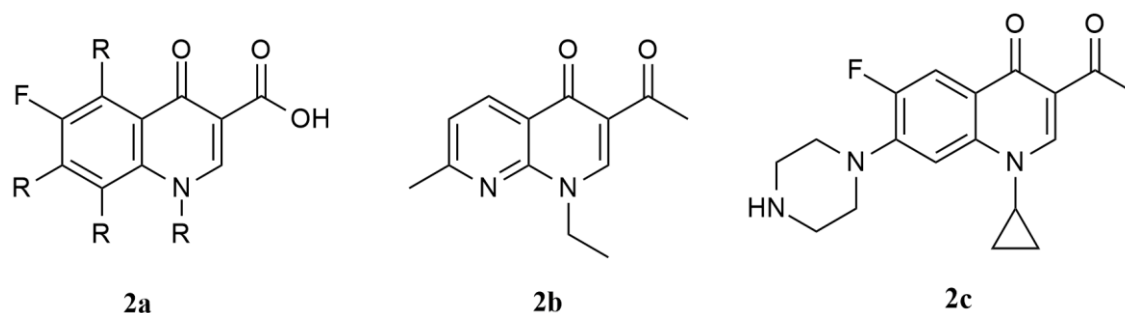
compuestos **1a-b** presentan actividad antiparasitaria<sup>[190]</sup> mientras que las *acridinas* sustituidas **1c** son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)<sup>[191]</sup> (**Figura 21**).



**Figura 21.** Estructura de las quinolinas con actividades biológicas.

Debido a la amplia variedad de derivados de quinolina que presentan propiedades biológicas relevantes, la síntesis de estos alcaloides y el desarrollo de nuevas rutas sintéticas constituyen un campo de investigación muy activo<sup>[192]</sup>.

Por otro lado, las quinolonas son hidroxi-quinolinas que tienen múltiples aplicaciones en la síntesis de medicamentos; tal es el caso de las *fluoroquinolonas* (**2a**), con actividad antimicrobiana, el *ácido nalidíxico* (**2b**) o el *ciprofloxacino* (**2c**) ambos compuestos cubriendo un amplio espectro anti-bacteriano<sup>[193]</sup> (**Figura 22**).

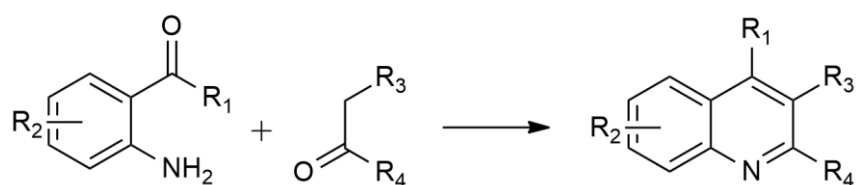


**Figura 22.** Estructura general de las quinolonas con actividad antimicrobiana, *fluoroquinolonas* (**2a**), *ácido nalidíxico* (**2b**) y *ciprofloxacino* (**2c**).

La primera quinolina fue descubierta en el alquitran de hulla en el año 1834 por F. F. Runge<sup>[194]</sup>. Sin embargo, no fue hasta el año 1882 cuando una quinolina se sintetizó por primera vez mediante la condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzaldehído y acetaldehído, en presencia de bases fuertes, hidróxido sódico<sup>[195]</sup>.

Además de la condensación de Friedländer, existen distintas aproximaciones sintéticas para la síntesis de quinolinas. Entre ellas están la síntesis de Skraup, la reacción de Doebner-Miller y el método de Combes; que se basan en la reacción de anilina, como sustrato de partida, con glicoles, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados o compuestos

1,3-dicarbonílicos, respectivamente. Todas ellas, emplean grandes excesos de ácidos minerales a altas temperaturas, siendo los procesos de aislamiento y purificación de los productos resultantes bastante tediosos. En este sentido, la reacción de Friedländer es el método más sencillo para la síntesis de quinolinas sustituidas a partir de compuestos *o*-aminoaril carbonílicos y otros compuestos carbonílicos con grupos  $\alpha$ -metileno, con hidrógenos enolizables; la condensación se produce tanto en medio ácido como básico seguida de ciclo-deshidratación<sup>[179, 196]</sup> (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril aldehídos/cetonas y compuestos carbonílicos con grupos metilenos activos.

La principal ventaja de esta aproximación sintética es la tolerancia de gran variedad de grupos funcionales tanto sobre el anillo aromático como en los compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables. Sin embargo, la regioselectividad de la reacción constituye su principal desventaja. A pesar de ello, la condensación de Friedländer es una de las reacciones más usadas y citadas en Síntesis Orgánica. De hecho es el método elegido para la síntesis de gran variedad de nuevos heterociclos nitrogenados tales como quinolinas, como ya se ha comentado, naftiridinas, fenantrolinas, acridinas o análogos de la tacrina<sup>[197, 198]</sup>.

En general, la reacción de Friedländer tiene lugar por calentamiento de los reactivos en disolución acuosa o en alcoholes, en presencia de ácidos o bases, o simplemente por calentamiento a altas temperaturas en el rango de 423-493K<sup>[199]</sup>. El uso de catalizadores ácidos homogéneos en la condensación de Friedländer tales como ácidos minerales – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl – o ácidos de Lewis – TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub> –<sup>[200]</sup> presenta grandes inconvenientes: i) bajo rendimiento de los productos de reacción, ii) tiempos de reacción largos y iii) condiciones de reacción extremas - elevadas temperaturas -, lo que favorece la formación de productos de reacción indeseables disminuyendo tanto el rendimiento de los productos como la selectividad de la reacción.

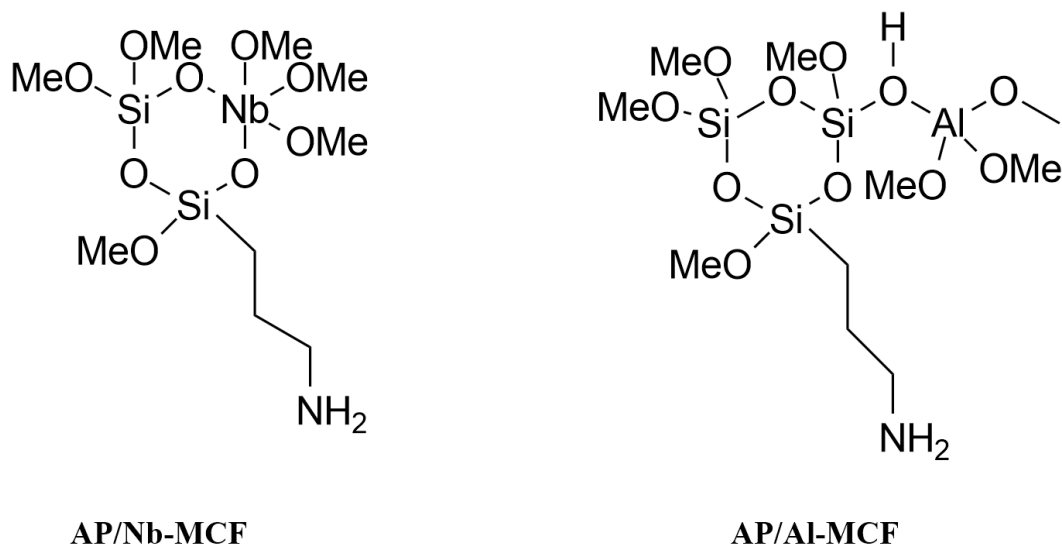
Desde el punto de vista de la QV, la sustitución de los catalizadores homogéneos por catalizadores heterogéneos presenta ciertas ventajas: i) la reducción de las incómodas etapas de hidrólisis para el aislamiento de los productos de reacción y, en

algunos casos, ii) aumento de la selectividad del proceso, además de, cómo ya se ha comentado, iii) minimización de los residuos generados y iv) fácil separación del catalizador de los productos de reacción.

En este sentido, tan sólo se han publicado algunos ejemplos de catalizadores heterogéneos para la síntesis de quinolinas mediante la reacción de Friedländer; entre ellos están  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [201],  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$  [202-204],  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$  [205, 206],  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  [207], ácido fosfomolibdico/ $\text{SiO}_2$  [208],  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$  [209], ácido propilsulfónico/ $\text{SiO}_2$  [210], AlKIT-5 [211] e incluso celulosa sulfatada [212].

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha realizado un estudio, experimental y teórico, sobre la condensación de Friedländer entre, *o*-aminoaril cetonas y compuestos carbonílicos, catalizada por *Metal-Organic-Frameworks*, concretamente  $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$  (en donde BTC es ácido benzenotricarboxílico) [213].  $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$  mostró una actividad catalítica muy superior a los catalizadores descritos hasta la fecha, muy probablemente debido a la gran cantidad de centros activos en su estructura y a su características estructurales. Además, tal y como se pudo comprobar mediante cálculos teóricos, dos átomos de cobre adyacentes actúan en cooperación disminuyendo la barrera de activación del proceso [214, 215].

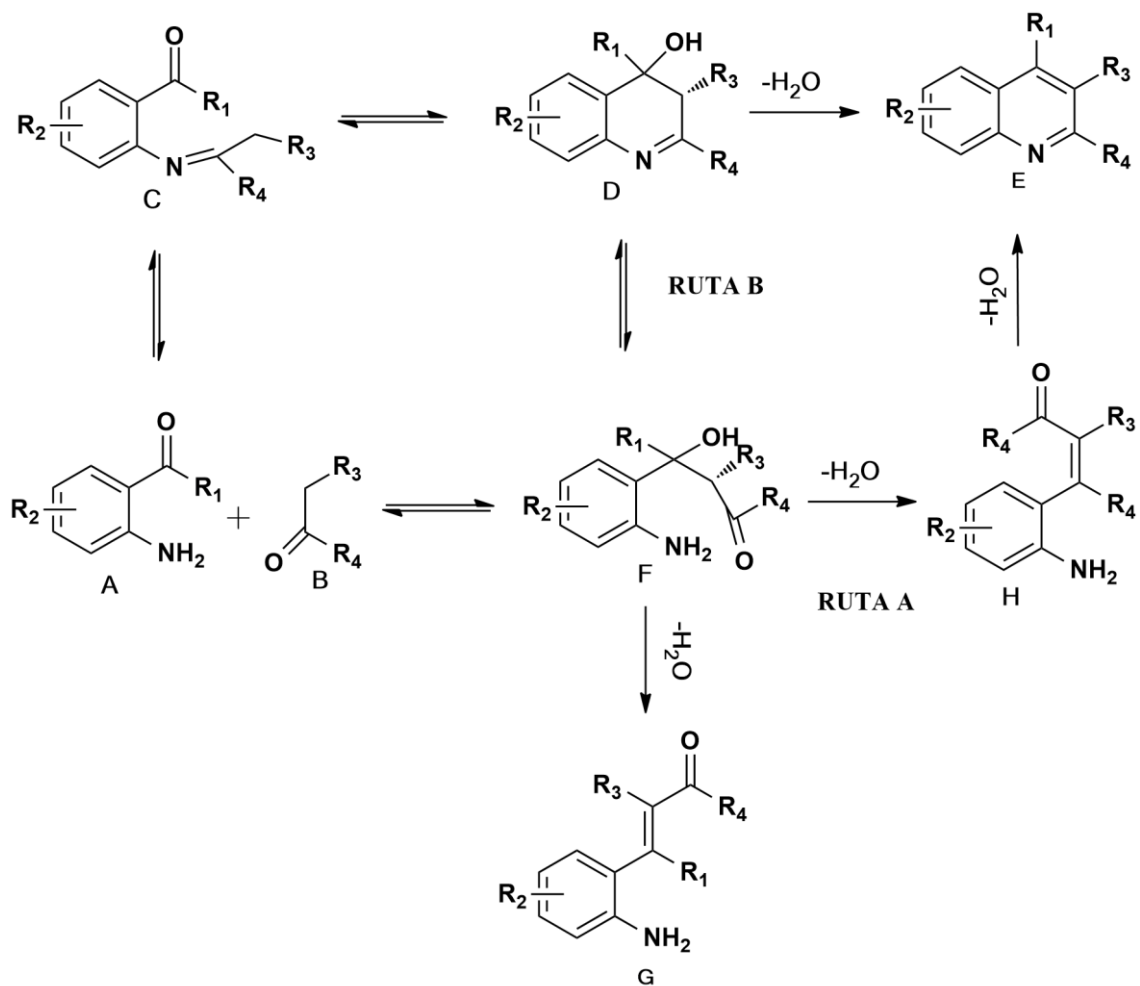
Más recientemente, en nuestro grupo se han descrito los primeros ejemplos de materiales silíceos bifuncionales del tipo T-MCF funcionalizados con grupos amino (donde T es Nb o Al) que catalizan eficientemente la condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzaldehído y compuestos 1,3-dicarbonílicos. El estudio realizado demuestra que los catalizadores más activos son aquellos que contienen heteroátomos en su estructura (**Figura 23**) [216]. Los resultados experimentales obtenidos sugieren que la primera etapa de la reacción es la condensación de Knoevenagel entre los reactivos de partida. Complementariamente, se ha llevado a cabo un estudio computacional sobre la primera etapa de la reacción catalizada por los diferentes sólidos. El estudio teórico sugiere que la eficacia de los catalizadores empleados es debida a efectos cooperativos entre los heteroátomos presentes en la matriz de sílice y los grupos amino, actuando ambos como agentes activantes de los reactivos de partida y disminuyendo así la barrera de energía [217].



**Figura 23.** Estructura de los modelos reducidos que simulan materiales mesoporosos de silicio MCF.

Realmente existen muy pocos estudios acerca del mecanismo de la reacción de Friedländer. De hecho se sabe que se trata de una reacción sustrato-dependiente que transcurre a través de distintos intermedios de reacción en función tanto de los reactivos como de las condiciones de reacción empleados. De forma general, en el **Esquema 5** se muestran las diferentes especies intermedias que se podrían formar durante la reacción. La reacción podría comenzar con la formación inicial de la base “Schiff” **C** por reacción entre una *o*-aminoaril cetona **A** y otro compuesto carbonílico **B**, seguido de una condensación aldólica intramolecular formando la hidroxiiimina **D** que, por pérdida de H<sub>2</sub>O, conduciría a la correspondiente quinolina **E**. Alternativamente, se propone un mecanismo de reacción en el que la etapa inicial del proceso consistiría en una reacción aldólica intermolecular para obtener el compuesto **F** que podría evolucionar a través de dos rutas diferentes:

- i. **ruta a:** la deshidratación de **F** podría conducir a la formación de los isómeros geométricos **G** y **H**. A continuación, la ciclación de **H** daría lugar a la formación de la quinolina correspondiente **E**.
- ii. **ruta b:** la ciclación de **F** formaría el intermedio **D** que por deshidratación daría lugar a la quinolina **E**.



Esquema 5. Mecanismo general de la reacción de Friedländer.





## ***2. OBJETIVOS***



## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es el diseño, síntesis y caracterización de nuevos catalizadores útiles en la síntesis de quinolinas *vía* reacción de Friedländer. En este sentido, nuestro interés en este campo se centra en el empleo de tamices moleculares entre ellos zeolitas, sílices mesoporosas y carbones con distintas porosidades, composiciones y propiedades ácido-base.

Más concretamente, los objetivos específicos de este trabajo son:

### 2.1. SINTETIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO

#### 2.1.1. Zeolitas

Las zeolitas que se emplearán en este trabajo son zeolitas microporosas, con distinto tamaño de poro, que muestran distintos tipos de centros ácidos, comercializadas por Zeolyst y TOSOH; todas ellas, H-BEA, H-MFI, H-FAU, en forma de su sal amónica,  $\text{NH}_4^+$ -zeolita, excepto, H-MOR, que se comercializa como su sal sódica,  $\text{Na}^+$ -MOR.

Las zeolitas en su forma ácida se obtendrán por activación térmica de las correspondientes  $\text{NH}_4^+$ -zeolita. En el caso de MOR,  $\text{NH}_4^+$ -MOR se obtendrá por intercambio de  $\text{Na}^+$ -MOR con disoluciones acuosas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y posterior tratamiento térmico.

#### 2.1.2. Sílices mesoporosas

Se prepararán diferentes series de sílices mesoporosas, basadas en las estructuras de SBA-15 y MCM-41, con diferentes características texturales y propiedades ácido-base.

##### 2.1.2.1. Sílices mesoporosas conteniendo heteroátomos

Con el fin de introducir acidez en los soportes mesoporosos, se preparará un serie de sílices con estructura de SBA-15, previamente sintetizada según los métodos descritos en la bibliografía, en las que se incorporará aluminio por “grafting”, empleando clorhidrato de aluminio como precursor de aluminio, conduciendo a (Al)SBA-15. Posteriormente se sintetizará su análogo de Cs, Cs(Al)SBA-15, por intercambio iónico de (Al)SBA-15 con disoluciones acuosas de  $\text{CsNO}_3$ .

En este caso, se seleccionó la sílice SBA-15, y no MCM-41, ambas con estructura hexagonal, debido a que los estudios realizados sugieren una mayor actividad catalítica para (Al)SBA-15 comparado con su análoga basada en MCM-41<sup>[218, 219]</sup>.

### ***2.1.2.2. Sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos amino***

Se prepararan materiales mesoporosos MCM-41 funcionalizados con grupos amino de distinta naturaleza, a partir de la sílice MCM-41, previamente sintetizada según los métodos descritos en la bibliografía, por reacción con los silanos correspondientes.

### ***2.1.2.3. Sílices mesoporosas bifuncionales***

Además se prepararán unos tipos de sílices mesoporosas bifuncionales, con estructura de SBA-15, que contenga simultáneamente grupos básicos,  $-NR^1R^2$ , y grupos ácidos,  $-SO_3H$ , para su comparación con el material básico que contiene exclusivamente grupos amino. Estos materiales se prepararán a partir de las correspondientes sílices SBA-15 funcionalizadas con grupos amniopropilo y posterior reacción con  $\gamma$ -sultona.

### ***2.1.3. Carbones ácidos***

Por último, se sintetizaran varios tipos de carbones con estructura meso y microporosa, ya que estos materiales son una alternativa más barata a los materiales de sílice. Los carbones mesoporosos se prepararán empleando la técnica sol-gel mientras que los carbones microporosos se prepararan a partir de muestras comerciales de CAs Norit RX-3.0 y Merck.

La funcionalización de los materiales de carbón con grupos ácidos se llevará a cabo, en ambos casos, por tratamiento con disoluciones de con  $HNO_3$  y/o  $H_2SO_4$ .

## ***2.2. CARACTERIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO***

La caracterización de los sólidos se llevará a cabo por diferentes técnicas. Así, se determinarán sus características texturales – área superficial, volumen y diámetro de poro, y distribución de tamaño de poro – mediante adsorción física de  $N_2$ , su estabilidad

térmica mediante Termogravimetría (TG-ATD) y su estructura por Difracción de R-X (DRX).

La concentración de sitios ácidos en las zeolitas objeto de estudio – acidez de Brönsted y de Lewis – se llevará a cabo por Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FTIR), mientras que el tamaño y la forma de los cristales de las zeolitas seleccionadas se realizará por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) en colaboración con el grupo del Prof. Cejka en Praga (República Checa).

En el caso de las sílices mesoporosas la composición química de las mismas se determinará por Espectrometría de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-MS) o por análisis elemental, en cada caso. Ambos experimentos se realizarán en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

[http://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242663052047/subHomeServicio/Servicio\\_Interdepartamental\\_de\\_Investigacion\\_\(SIDI\).htm](http://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242663052047/subHomeServicio/Servicio_Interdepartamental_de_Investigacion_(SIDI).htm)

En el caso de los carbones, su composición química se determinará por análisis elemental – contenido de oxígeno y azufre – o por Espectroscopia Fotoelectrónica de R-X (XPS) para determinar su composición superficial. Su acidez se determinará por medida del pH en el punto de carga cero (PZC).

### **2.3. EVALUAR LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS DIFERENTES SÓLIDOS**

La actividad catalítica de los sólidos sintetizados se estudiara en la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas distintamente sustituidas, y diferentes compuestos carbonílicos, con hidrógenos enolizables, tanto en presencia como en ausencia de disolvente. Además, se llevarán a cabo experimentos para la optimización de la cantidad de catalizador empleada en el proceso así como estudios de re-utilización del mismo.

### **2.4. SINTETIZAR QUINOLINAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Una vez evaluada la actividad catalítica de los sólidos objeto de estudio, el mejor de los catalizadores de cada serie se utilizará en la síntesis de quinolinas biológicamente activas o compuestos intermedios para su síntesis; entre ellas la 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo, intermedio clave en la preparación de 6-cloro-4-

fenil-2-(1-metilpiperidina)quinolina-3-carboxilato de etilo (**1a**) o 3-acetil-6-cloro-4-fenil-2-metilquinolina (**1b**), ambas con actividad antiparasitaria.

### ***3. PARTE EXPERIMENTAL***





### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. EQUIPOS

La caracterización de los catalizadores se llevó a cabo usando las siguientes técnicas experimentales y equipos, respectivamente:

- Adsorción de N<sub>2</sub> a 77 K usando los equipos Micromeritics ASAP 2020 o Quantachrome Autosorb-1.
- Análisis Elemental usando el equipo LECO CHMS-932.
- Análisis Termogravimétrico utilizando el equipo TA SDT Q600.
- Difracción de Rayos-X con un difractómetro de polvo Bruker D8 R-X, usando radiación CuK<sub>α</sub> en la geometría Bragg-Brentano o con un difractómetro Seifert C-3000 con radiación CuK<sub>α</sub> en la geometría Bragg-Brentano.
- Espectrometría Fotoelectrónica de Rayos-X (XPS) usando un espectrómetro de Rayos-X Kratos XSAM-800.
- Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FTIR) por adsorción de *d*<sub>3</sub>-acetoneitrilo, como molécula sonda, usando la técnica de pastilla soportada empleando el equipo Nicolet 6700.
- Espectroscopia de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-MS) utilizando el equipo NexION 300XX.
- Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) usando un equipo Jeol JSM-5500LV.

#### 3.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES

*Síntesis de los soportes o soportes comerciales:*

- Tetraetilortosilicato, TEOS, ALDRICH, pureza > 99 %
- Copolímero plurónico, PL123, ALDRICH
- Resorcinol, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, ALDRICH
- Formaldehído, CH<sub>2</sub>O, ALDRICH
- Carbón Norit RX-3
- Carbón Merck
- Zeolita NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-BEA
- Zeolita NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-FAU

- Zeolita  $\text{NH}_4^+$ -MFI
- Zeolita  $\text{Na}^+$ -MOR.

*Funcionalización de catalizadores:*

- (3-Aminopropil)trimetoxisilano, APTMS, ALFA AESAR, pureza 98 %
- (3-Metilaminopropil)trimetoxisilano, MAPTMS, ALFA AESAR, pureza 98 %
- (3-Dietilaminopropil) trimetoxisilano, DEAPTMS, ALFA AESAR, pureza 98 %
- $\gamma$ -Sultona,  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ , ALFA AESAR, pureza 99 %
- 3-(Etoxisilil)propano-1-tiol, ALFA AESAR, pureza 98 %
- Peroxido de hidrogeno,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , PANREAC, 33 % w/v
- Cloruro amónico,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ALFA AESAR, pureza 98 %
- Ácido clorhídrico,  $\text{HCl}$ , ALFA AESAR, 36 % w/w
- Ácido nítrico,  $\text{HNO}_3$ , PANREAC, pureza 65 %
- Ácido sulfúrico,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , PANREAC, pureza 96%

*o-Aminoarilcetonas:*

- *o*-Aminoacetofenona,  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ , ALFA AESAR, pureza 98 %
- *o*-Aminobenzofenona,  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ , ALFA AESAR, pureza 98%
- 2-Amino-5-clorobenzofenona,  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NCIO}$  , ALFA AESAR, pureza > 98 %

*Compuestos 1,3-dicarbonílicos:*

- Acetilacetato de etilo, AAE,  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ , ALFA AESAR, pureza > 99 %
- Acetilacetona, AA,  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ , FLUKA, pureza > 99,5 %
- 4-Cloroacetilacetato de etilo,  $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_3$ , ALFA AESAR, pureza 97 %

*Disolventes:*

- Diclorometano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , PANREAC, pureza 99,8 %
- *N,N*-Dimetilformamida, DMF,  $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ , ALFA AESAR, pureza > 99,8 %
- Tolueno,  $\text{C}_7\text{H}_8$ , CARLO ERBA, pureza > 99,9%
- Etanol absoluto,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ , PANREAC, pureza > 99,9 %
- *n*-Hexano,  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ , PANREAC, pureza 98 %

- Acetato de etilo, AcOEt, PANREAC, pureza 99 %
- Cloroformo deuterado, CDCl<sub>3</sub>, ALFA AESAR, pureza 99,8 %
- Dimetilsulfóxido, DMSO, CARLO ERBA, pureza 99,8 %

*Gases:*

- Nitrógeno, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS
- Helio, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS
- Aire sintético, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS

**3.3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES**

La evaluación de la actividad catalítica de los sólidos se llevó a cabo en un sistema de reacción tipo batch compuesto por placa calefactora con agitación magnética, baño de silicona, matraz de dos bocas y refrigerante de reflujo.

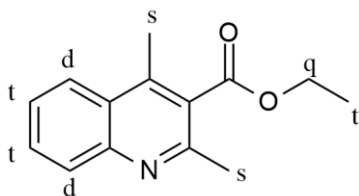
Para el seguimiento de las reacciones se tomaron muestras cada hora que fueron tratadas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y/o DMF. A continuación el catalizador se separó con una jeringa provista de un filtro (Millipore, 0,45 µm HV). Por último el disolvente y el reactivo en exceso fueron eliminados por destilación a vacío a presión reducida.

La caracterización de las quinolinas/quinolin-2(1*H*)-onas se realizaron por:

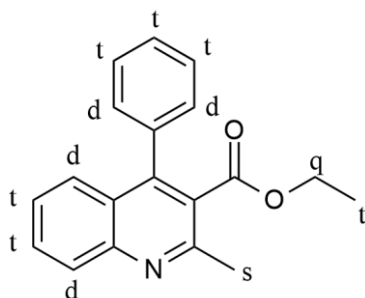
- Resonancia Magnética Nuclear de Protón, <sup>1</sup>H RMN, usando un equipo Bruker AVANCE DRX-300 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H y 100,033 para <sup>13</sup>C) utilizando dimetilsulfóxido DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna.
- Cromatografía en capa fina (TLC) en cromatofolios DC-Aulofolien/Kieselgel 60, F245, Merck, utilizando mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH o hexano/AcOEt como eluyente.

**3.4. DATOS ESPECTROSCÓPICOS**

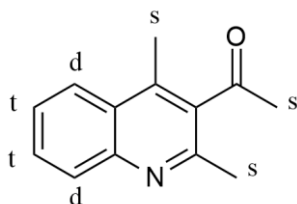
**2,4-Dimetilquinolina-3-carboxilato de etilo (5a):** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K, TMS) δ= 8,14 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,95 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,79 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,63 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 4,44 (q, <sup>3</sup>J (H,H)=7.1 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2,69 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 1,36 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=7,1 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>).



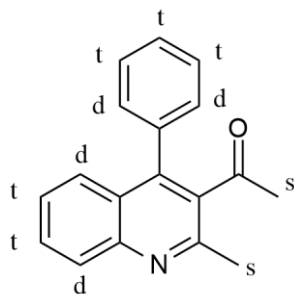
**4-Fenil-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (5b):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 8,04 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,80 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,54-7,48 (m, 5H; aromáticos), 7,34-7,29 (m, 2H; aromáticos), 4,02 (q,  $^3\text{J}$  (H,H)=7,2 Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2,67 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 0,87 ppm (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=7,2 Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



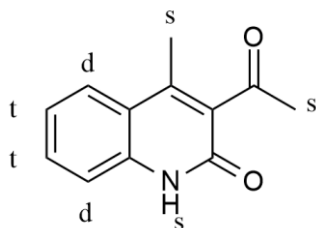
**3-Acetil-2,4-dimetilquinolina (5c):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 8,12 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,94 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,78 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,62 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H aromático), 2,61 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2,52 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



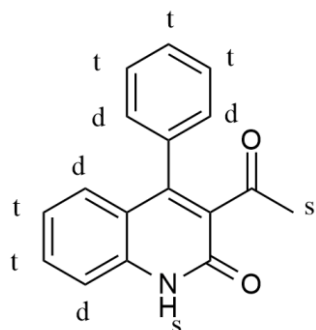
**3-Acetil-4-fenil-2-metilquinolina (5d):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 8,07 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,82 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,60-7,55 (m, 4H; aromáticos), 7,41-7,36 (m, 3H; aromáticos), 2,64 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2,05 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



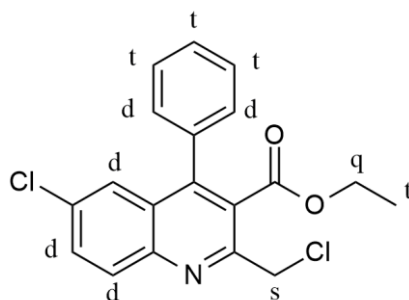
**3-Acetil-4-metil-2(1H)-quinolona (6a):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 11,97 (s ancho, 1H; NH), 7,81 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,55 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,33 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,24 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 2,33 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2,45 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



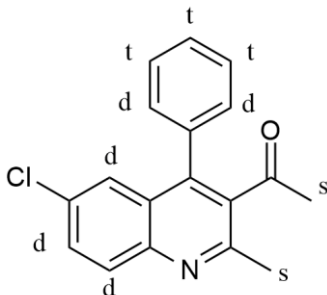
**3-Acetil-4-fenil-2(1H)-quinolona (6b):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 12,24 (br s, 1H; NH), 7,55 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,50-7,47 (m, 3H; aromáticos), 7,40 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,31-7,29 (m, 2H; aromáticos), 7,13 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,04 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 2,21 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



**6-Cloro-2-clorometil-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (7):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 8,15 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,92 (d,  $^3\text{J}$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,58-7,46 (m, 4H; aromáticos), 7,39-7,25 (m, 2H; aromáticos), 5,01 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 4,01 (q,  $^3\text{J}$  (H,H)=7,2 Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1,18 (t,  $^3\text{J}$  (H,H)=7,2 Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



**3-Acetil-6-cloro-4-fenil-2-metilquinolina (1b):**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K, TMS)  $\delta$ = 8,06 (d,  $^3J$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,82 (d,  $^3J$  (H,H)=8,0 Hz, 1H; aromático), 7,60-7,58 (m, 3H; aromáticos), 7,40-7,35 (m, 3H; aromáticos), 2,60 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2,05 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ).



## *ARTÍCULOS*





### ***3.5. SÍNTESIS DE QUINOLINAS MEDIANTE LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER CATALIZADA POR ZEOLITAS***

**Título:** “Zeolites Promoting Quinoline Synthesis via Friedländer Reaction”

**Autores:** J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado

**Revista:** Top. Catal., **2010**, 53, 1430–1437



# Zeolites Promoting Quinoline Synthesis via Friedländer Reaction

Jesús López-Sanz · Elena Pérez-Mayoral ·  
Dana Procházková · Rosa M. Martín-Aranda ·  
Antonio J. López-Peinado

Published online: 5 October 2010  
© Springer Science+Business Media, LLC 2010

**Abstract** Catalytic performance of zeolites H-BEA, H-MFI, H-FAU and H-MOR, exhibiting textural differences and with different Brønsted and Lewis acid sites concentration, have been studied in the synthesis of quinolines via Friedländer reaction. H-BEA and H-FAU efficiently promoted the condensation of 2-aminoaryl ketones **3** with ethyl acetoacetate (**4a**) or acetylacetone (**4b**) under mild reaction conditions, those being the first examples of zeolites as catalysts for this transformation. While H-FAU showed similar catalytic behaviour than that reported for (Al)SBA-15 affording mixtures of quinolines **5** and quinolones **6**, H-BEA mainly led to quinolines **5** in almost total selectivity and good yields. However, H-MFI and H-MOR zeolites afforded quinolones **6** as the major reaction product. Methodology reported here was found to be useful for the synthesis of biologically active compounds with excellent yields avoiding unnecessary purifications protocols and tedious work-up procedures.

**Keywords** Heterogeneous catalysis · Zeolites · Quinolines · Friedländer reaction

## 1 Introduction

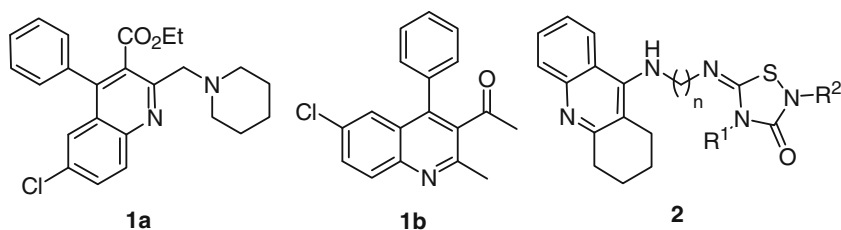
Development of new and efficient catalysts for quinoline synthesis via Friedländer reaction is a current topic enormously interesting because it is considered the most efficient and the simplest synthetic approach to prepare this nitrogen heterocycle [1]. The quinoline ring system is present in a number of natural products and synthetic drugs often showing a broad range of biological activity or physical properties [2, 3]. Substitution in the quinoline ring system produces different effects in their biological activity. As examples, compounds **1a–b** were reported as anti-parasitic agents [4] while tacrine-thiadiazolidinone hybrids **2** are acetylcholinesterase (AChE) inhibitors [5] (Fig. 1).

In the green chemistry context, replacement of homogeneous catalysts with heterogeneous ones for the production of fine chemicals in industrial processes appears as expansive research area. Solids such as Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [6], H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> [7–9], NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> [10, 11], HClO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> [12], silica gel-supported phosphomolybdic acid [13], KAl(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12H<sub>2</sub>O/SiO<sub>2</sub> [14], sulfonated cellulose [15] and silica-propylsulfonic acid [16] have been reported as heterogeneous catalysts for Friedländer condensation [17]. In addition, synthesis of quinolines starting from aniline and different aldehydes catalyzed by H-BEA, under vapour phase conditions, has been reported [18]. More recently, we reported on mesoporous materials as novel and efficient catalysts for the condensation between 2-aminoaryl ketones and ethyl acetoacetate via Friedländer reaction selectively leading to the corresponding quinolin-2(1*H*)-ones [19].

Following our research in this field, our present interest focuses on the use of molecular sieves, particularly zeolites, catalyzing Friedländer reaction between 2-aminoaryl ketones and carbonyl compounds with active methylene

J. López-Sanz · E. Pérez-Mayoral (✉) · R. M. Martín-Aranda ·  
A. J. López-Peinado  
Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica,  
Facultad de Ciencias, UNED, Paseo Senda del Rey 9, 28040  
Madrid, Spain  
e-mail: eperez@ccia.uned.es

D. Procházková  
J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry, Academy of  
Sciences of the Czech Republic, v.v.i, Dolejškova 3, 182 23  
Prague 8, Czech Republic

**Fig. 1** Substituted quinolines with biological activity

groups at  $\alpha$ -position such as ethyl acetoacetate and acetylacetone. In general, zeolites are robust catalysts showing high thermal and hydrothermal stability and modulable acidity useful for production of fine chemicals. The main advantages of zeolites, as heterogeneous catalysts, are their easy separation from the reaction mixture and the possibility of regeneration [20–22]. We selected H-BEA, H-MFI, H-FAU, and H-MOR as our catalysts of choice; all of them showing different channel size and also different concentrations of Brønsted and Lewis acid sites. Based on that, here we report on our most recent results investigating zeolites, with different composition and channel structures, for their catalytic activity evaluation in the Friedländer reaction.

## 2 Experimental

### 2.1 Catalyst Preparation

(Al)SBA-15 was prepared according to the methodology reported [23, 24]. Zeolites used were commercial products, prepared starting from their  $\text{NH}_4^+$ -form by calcination at 723 K (Table 1).

### 2.2 Catalyst Characterization

#### 2.2.1 Nitrogen Adsorption

Adsorption isotherms of nitrogen at 77 K on molecular sieves under study were determined using a static volumetric

apparatus ASAP 2020 (Micromeritics). Before each sorption measurement the sample was outgassed at 383 K (temperature ramp of 0.5 K/min) until the residual pressure of 0.5 Pa was obtained. After further heating at 383 K for 1 h the temperature was increased (temperature ramp of 1 K/min) until the temperature of 523 K was achieved. This temperature was maintained for 8 h. In Table 1 are listed some characterization data of the catalysts.

#### 2.2.2 Zeolite Acidity

The concentration of Lewis and Brønsted acid sites was determined by adsorption of  $d_3$ -acetonitrile as probe molecule followed by FTIR spectroscopy (Nicolet 6700) using self-supported wafer technique. A thin zeolite wafer was activated prior to the experiment in a high vacuum (1.33 kPa) at the temperature of 723 K overnight. Adsorption of  $d_3$ -acetonitrile proceeded at room temperature for 30 min at a partial pressure of 0.665 kPa and was followed by 20 min evacuation. To obtain quantitative analysis the molar absorption coefficients for  $d_3$ -acetonitrile adsorbed on Brønsted acid sites ( $\nu(\text{C}\equiv\text{N})\text{-B}$  at  $2,297\text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon(\text{B}) = 2.05 \pm 0.1\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$ ) and strong and weak Lewis acid sites ( $\nu(\text{C}\equiv\text{N})\text{-L}_1$  at  $2,325\text{ cm}^{-1}$  and  $\nu(\text{CN})\text{-L}_2$   $2,310\text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon(\text{L}) = 3.6 \pm 0.2\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$ ) were used [25].

#### 2.2.3 X-Ray Diffraction (XRD)

The crystallinity of zeolites was determined by X-ray powder diffraction with Bruker D8 X-ray powder

**Table 1** Structural and textural parameters of zeolites under study

Catalyst	Origin	Si/Al ratio <sup>a</sup>	$S_{\text{BET}}^b$ (m <sup>2</sup> /g)	Channel diameter (nm)	$C_{\text{LC}}^c$ (mmol/g)	$C_{\text{BC}}^d$ (mmol/g)
(Al)SBA-15 [19]	–	4.8	436	5.9	–	–
H-BEA	Zeolyst	12.5	674	0.64 × 0.70 0.55 × 0.55	0.45	0.14
H-MFI	Zeolyst	11.5	425	0.53 × 0.56 0.51 × 0.55	0.20	0.73
H-FAU	Zeolyst	15.0	769	0.74	0.34	0.20
H-MOR	TOSOHO	9.0	395	0.65 × 0.70 0.26 × 0.57	0.29	0.36

<sup>a</sup> Determined by ICP-MS, <sup>b</sup>  $S_{\text{BET}}$ , BET surface area, <sup>c</sup>  $C_{\text{LC}}$  concentration of Lewis acid sites, and <sup>d</sup>  $C_{\text{BC}}$  concentration of Brønsted acid sites

diffractometer using CuK $\alpha$  radiation in the Bragg–Brentano geometry. X-ray diffraction patterns of all zeolites provided clear evidence of the good crystallinity and phase purity of samples under investigation.

#### 2.2.4 Scanning Electron Microscopy (SEM)

The size and shape of zeolite crystals were determined by scanning electron microscopy using an instrument Jeol, JSM-5500LV.

### 2.3 Experimental Procedures

#### 2.3.1 General

NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz for  $^1\text{H}$ ).  $^1\text{H}$  chemical shifts ( $\delta$ ) in DMSO- $d_6$  are given from internal tetramethylsilane. TLC chromatography was performed on DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F245 (Merck) using mixtures of hexane/AcOEt or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  as eluents.

All reagent and solvents were purchased from Aldrich and Alfa-Aesar.

#### 2.3.2 Procedure A

To a solution of the corresponding 2-aminoaryl ketone (1 mmol) and 1,3-dicarbonyl compound (1.5 mmol) in toluene (2 mL) at 363 K, the catalyst (50 mg) was added, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Tables [19].

#### 2.3.3 Procedure B

To a mixture of the corresponding 2-aminoaryl ketone (1 mmol) and 1,3-dicarbonyl compound (5 mmol) at 363 K, the catalyst (50 mg) was added, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Tables. Subsequently the reaction crude was treated with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the catalyst was filtered off. Finally, solvent and excess of the reactants were removed in vacuo.

In both cases the reaction was followed by TLC. Reaction products were characterized by  $^1\text{H}$  NMR and MS spectrometry. Spectroscopy data for compounds **5a–b** and **6a–b** [19] and **5c–d** [11, 26] are in good agreement with those previously reported.

In both procedures catalysts were activated at 723 K for 90 min with temperature ramp 10 K/min.

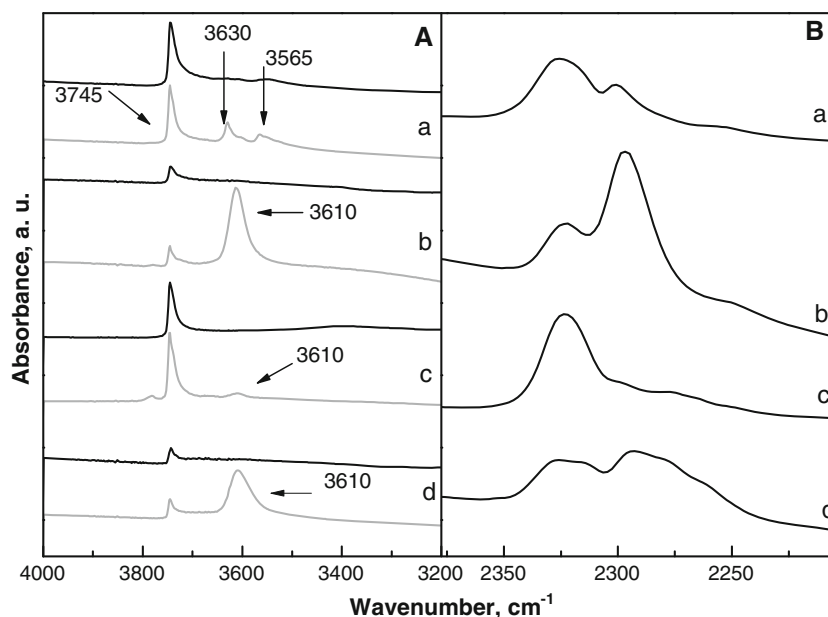
## 3 Results and Discussion

### 3.1 Catalysts Characterization

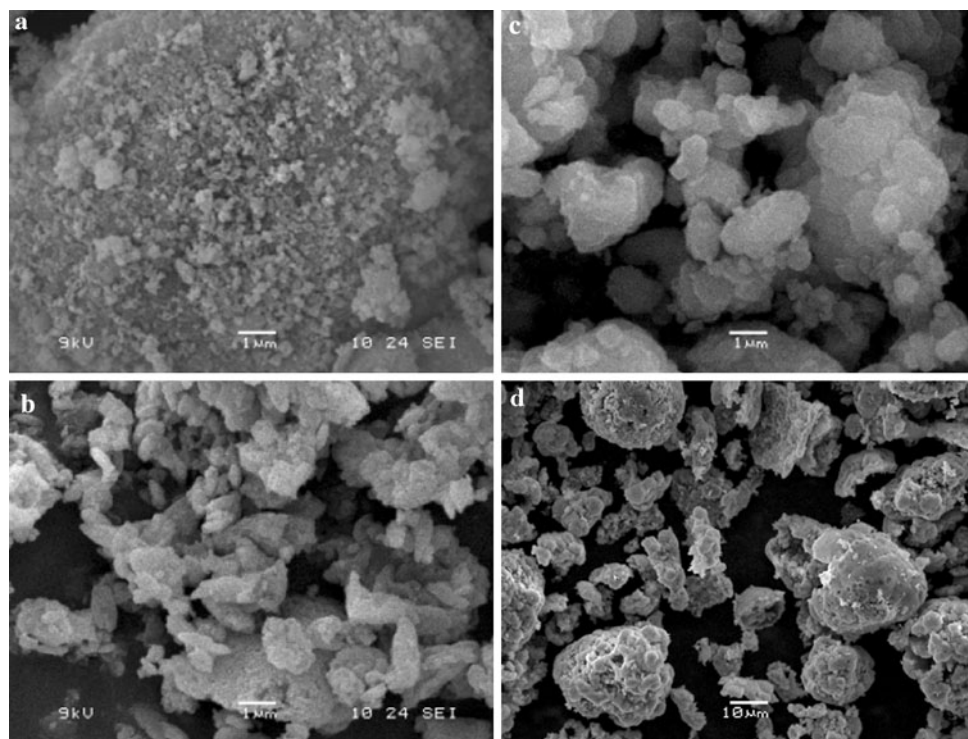
Table 1 shows textural parameters and acidity results of zeolites under study. For comparison with zeolites, we also tested (Al)-SBA-15 [19], a mesoporous material with predominant Lewis acid sites concentration. As shown in Table 1, zeolites showed Si/Al relationship in the range of 9.0–15 and different Lewis and Brønsted acid site distribution.

Acid site concentrations in zeolites were measured by FTIR. Figure 2 provides characteristic FTIR spectra of zeolites H-FAU, H-MFI, H-BEA and H-MOR in the region

**Fig. 2** **A** IR spectra of hydroxyl vibration region and **B** spectra of  $d_3$ -acetonitrile region after adsorption of zeolite (a) H-FAU, (b) H-MFI, (c) H-BEA, and (d) H-MOR. For **A** grey line: spectra of activated samples and, black line: spectra after 20 min desorption at room temperature



**Fig. 3** SEM images. **a** H-FAU, **b** H-MFI, **c** H-BEA, and **d** H-MOR



of hydroxyl groups and those after adsorption of  $d_3$ -acetonitrile giving rise to the adsorption bands of  $d_3$ -acetonitrile interacting with Lewis and Brønsted acid sites. The band observed at  $3,745\text{ cm}^{-1}$  can be assigned to terminal silanol groups. For zeolite H-FAU, two hydroxyl groups are observed at  $3,565$  and  $3,630\text{ cm}^{-1}$ , attributed to protons in 6-ring windows of the sodalite cages and pointing into supercages [27]. The IR spectra of the OH stretching region for zeolite H-MFI, H-BEA and H-MOR possess band at  $3,610\text{ cm}^{-1}$  being characteristic for acidic bridging hydroxyl groups [28]. Adsorption of  $d_3$ -acetonitrile removed these bands while new bands in the region between  $2,350$  and  $2,250\text{ cm}^{-1}$  appeared. Band at  $2,325\text{ cm}^{-1}$  is attributed to the adsorption of  $d_3$ -acetonitrile to Lewis acid sites and  $2,300\text{ cm}^{-1}$  band indicates the H-bond between  $d_3$ -acetonitrile and the OH groups in the zeolite [29].

The size and shape of zeolite crystals were determined by scanning electron microscopy. Figure 3 depicts SEM images

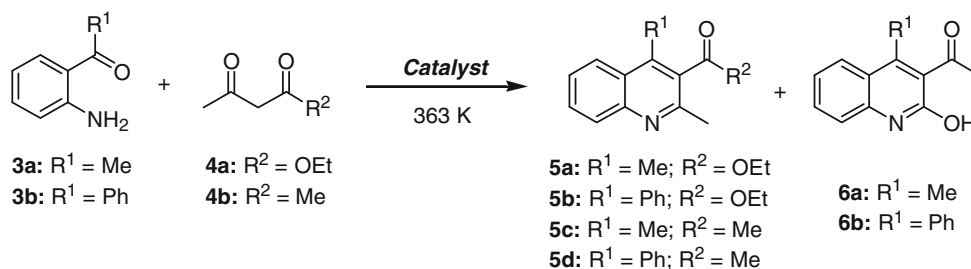
of zeolites of our choice. H-FAU and H-MFI exhibited particles of a size about  $0.6\text{ }\mu\text{m}$  (Fig. 3a) and  $0.1\text{ }\mu\text{m}$  (Fig. 3b), respectively, whereas zeolites exhibiting the largest particle size were H-BEA ( $2\text{ }\mu\text{m}$ ) and H-MOR ( $25\text{ }\mu\text{m}$ ). The most of the particles have size of  $25\text{ }\mu\text{m}$  like other smaller particles visible about  $10$  and  $5\text{ }\mu\text{m}$ . In both cases, it is probably because of the agglomerates formation of smaller crystals as it can be seen from Fig. 3c and d, respectively.

### 3.2 Catalytic Performance

Following our research program and concerning the catalytic performance for the selected zeolites, we firstly carried out the condensation of 2-aminoaceto- (**3a**) or 2-aminobenzophenone (**3b**) with ethyl acetoacetate (**4a**) or acetylacetone (**4b**)

(Scheme 1). In Tables 2 and 3 there are shown yields and selectivities to the corresponding products when reacting

**Scheme 1** Friedländer condensation between 2-aminoaryl ketones **3** and ethyl acetoacetate (**4a**) or acetylacetone (**4b**)



**Table 2** Condensation of 2-aminoacetophenone (**3a**) with ethyl acetoacetate (**4a**) in toluene at 363 K

Catalysts	Reaction time (h)	Y to 5a (%)	S to 5a (%)	Y to 6a (%)	S to 6a (%)
(Al)SBA-15(1) <sup>a</sup>	2	62	71	25	29
(Al)SBA-15(2) <sup>b</sup>	2	31	43	41	57
H-BEA <sup>b</sup>	1	73	86	12	14
H-MFI <sup>c</sup>	6	17	49	18	51
H-FAU <sup>c</sup>	6	59	73	22	27
H-MOR <sup>b</sup>	6	9	16	46	84

S selectivity, Y yield

<sup>a</sup> Procedure A, catalyst amount 27 mg (See [19]), <sup>b</sup> Procedure A, and <sup>c</sup> Procedure A, catalyst amount 100 mg

2-aminoacetophenone (**3a**) or 2-aminobenzophenone (**3b**) with **4a**, in toluene at 363 K, respectively. Note that when using (Al)SBA-15 under the experimental conditions here described conversion was decreased as shown in Table 2.

Condensation of **3** with **4a** catalyzed by zeolites of our choice yielded quinolines **5a–b** with conversions in a range of 9–86% (Tables 2, 3). It is clearly observed from Table 2 that quinoline **5a** was formed with moderate-good yields when using large pore zeolites as catalysts, H-BEA and H-FAU. Note that while the condensation reaction with H-BEA yielded quinoline **5a** in 73% with 86% of selectivity in only 1 h, yield (59%) and selectivity (73%) were lower than those for the process catalyzed by H-FAU (6 h). Compounds **5a** and **6a** were isolated in the same ratio when using H-FAU and (Al)SBA-15. However, it was necessary the use of longer reaction times for the condensation catalyzed by H-FAU. On the other hand, H-MFI and H-MOR catalyzing the condensation yielded quinoline **5a** in a lesser degree, 17 and 9%, respectively. In both cases, selectivities to **5a** were 49 and 16%, respectively, considerable lower than those for H-BEA or H-FAU.

Following the same trend, H-BEA and H-FAU were found to be the best catalysts for the condensation of **3b** with **4a** (Table 3). Remarkably, the annulation catalyzed by H-BEA, in toluene at 363 K during 6 h, led to quinoline **5b** in 86% of yield with 90% of selectivity. Although for the condensation from compound **3b**, it was necessary the use of longer reaction time than that used for **3a**, in this case the reaction took place with increased conversion and selectivity. Reactivity differences for 2-aminoaryl ketones **3a** and **3b** were also observed in the synthesis of quinolones **6** using amino-grafted MCM-41 as catalysts [19].

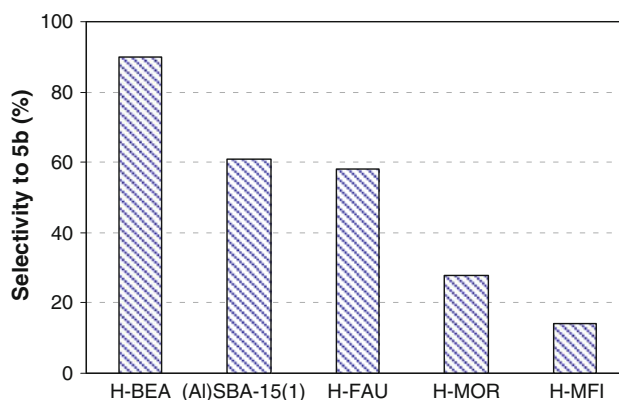
Figure 4 depicts the selectivity order to quinoline **5b** for the zeolites under study. As shown in Tables 2 and 3 and Fig. 4, in both cases H-BEA was the most selective and efficient zeolite while H-FAU showed similar selectivity

**Table 3** Condensation of 2-aminobenzophenone (**3b**) with ethyl acetoacetate (**4a**) in toluene at 363 K

Catalysts	Reaction time (h)	Y to 5b (%)	S to 5b (%)	Y to 6b (%)	S to 6b (%)
(Al)SBA-15(1) <sup>a</sup>	6	59	61	37	38
H-BEA <sup>b</sup>	6	86	90	10	10
H-MFI <sup>c</sup>	6	9	14	53	89
H-FAU <sup>c</sup>	6	58	58	42	42
H-MOR <sup>b</sup>	6	15	28	39	72

S = selectivity; Y = yield

<sup>a</sup> Procedure A, catalyst amount 27 mg (See [19]), <sup>b</sup> Procedure A, and <sup>c</sup> Procedure A, catalyst amount 100 mg

**Fig. 4** Selectivities to quinoline **5b** for the Friedländer reaction from **3b** and ethyl acetoacetate (**4a**) in toluene at 363 K during 6 h

to the corresponding quinoline than that reported for (Al)-SBA-15.

Taken into account the presence of Lewis and Brønsted acid sites in zeolites under study (Table 1), our results strongly suggest that the condensation of **3** with **4a** is also catalyzed by both types of active sites. The reaction is promoted by H-BEA, H-FAU and (Al)SBA-15 as catalysts with high concentrations of Lewis acid sites but also Brønsted acid sites are present in those catalysts (particularly H-BEA and H-FAU). In this way, H-MFI, the zeolite with the highest Brønsted acid sites concentration, catalyzes the formation of **5a** (17%) and **5b** (9%) but in a lesser degree as it can be observed in Tables 2 and 3, which most probably is connected with medium size of the channels. In contrast, the condensation catalyzed by H-MOR yielded quinolones **6** with the highest selectivity, therefore, strong acid sites in this zeolite are involved in the process.

In summary, large pore-size zeolites, H-BEA and H-FAU, efficiently catalyze the condensation of **3** with **4a**, H-BEA leading to compound **5a–b** with higher selectivity than that for H-FAU. However, H-MFI as medium pore size zeolite catalyzes the annulation but with lower yields and selectivities than the others. It could be rationalized in



**Table 4** Condensation of 2-aminoaryl ketones **3** with acetylacetone (**4b**) during 6 h at 363 K

Catalysts	2-Aminoaryl ketone	Product	Yield <sup>a</sup> (%)	Yield <sup>b</sup> (%)
(Al)SBA-15	<b>3a</b>	<b>5c</b>	41	77
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	61	86
H-BEA	<b>3a</b>	<b>5c</b>	44	67
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	28	99
H-MFI	<b>3a</b>	<b>5c</b>	5	9
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	14	41
H-FAU	<b>3a</b>	<b>5c</b>	36	76
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	31	76

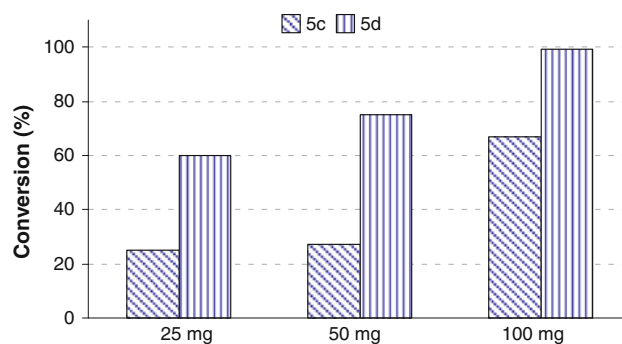
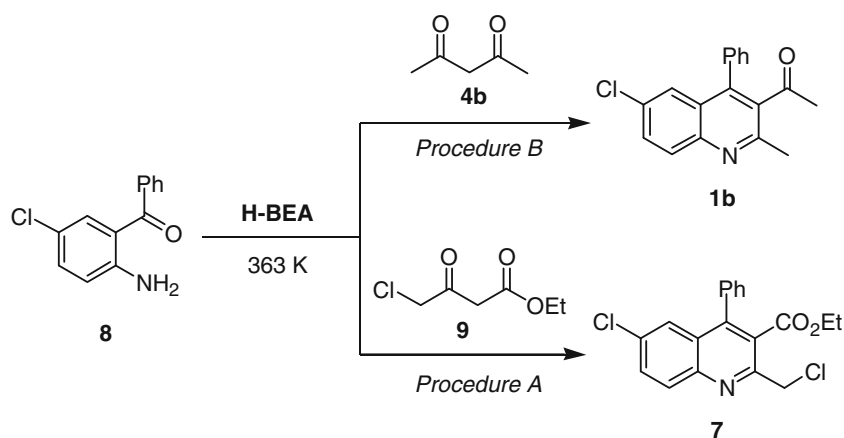
<sup>a</sup> Procedure A, and <sup>b</sup> Procedure B, catalyst amount 100 mg

terms of steric reasons and a lower diffusivity of reactants/products in 10-ring channel system of zeolite.

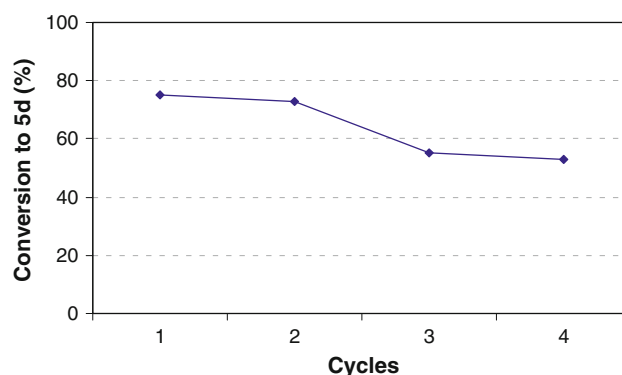
Furthermore, we carried out the annulation of compounds **3** with acetylacetone (**4b**) affording compounds **5c–d**, **5d** exhibiting biological activity [4]. For this reaction, we employed the most efficient zeolites, H-BEA and H-FAU and (Al)SBA-15. Thus, the condensation, in toluene at 363 K, yielded the corresponding quinoline **5c–d** with conversions in the range of 31–61% (Table 4). However, yields were notably improved (67–99%) when operating under solvent-free conditions and using increased catalyst amounts. The use of catalyst doubled amounts using toluene as solvent did not remarkably produce significant changes for the product yields. In accordance with our results for the condensation of **3** and **4a**, 2-aminoaryl ketones **3** and **4b** underwent the condensation reaction, in toluene at 363 K, catalyzed by H-MFI affording compounds **5c** (5%) or **5d** (14%) with low yield, yields to compounds **5** being 9 and 41%, respectively, under solvent-free conditions.

Taken into account our results we could affirm that the synthesis of quinolines **5** via Friedländer reaction is mainly

**Scheme 2** Synthesis of compounds **1b** and **7** as intermediate or biologically active compound



**Fig. 5** Influence of the zeolite amount in the condensation between **3a** or **3b** with acetylacetone (**4b**) catalyzed by H-BEA under solvent-free conditions at 363 K and during 6 h

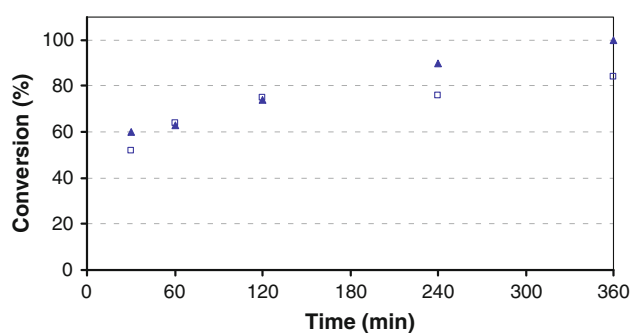


**Fig. 6** Reusability of H-BEA (catalyst amount, 50 mg) in the condensation of compound **3b** with acetylacetone (**4b**) under solvent-free conditions at 363 K during 6 h

catalyzed by large pore zeolites with predominant Lewis acid site distribution, Brønsted acid sites contribution being probably in a lesser extent.

It is for both substrates although for 2-aminoacetophenone (**3a**) we only observed small difference. For this reason we use 100 mg of catalyst obtaining the highest yields for both compounds.





**Fig. 7** Conversion of **8** vs. time for the reaction with acetylacetone (**4b**) (open square) or ethyl chloroacetylacetate (**9**) (filled triangle) at 363 K

We also studied the influence of the catalyst amount in the condensation between **3a** or **3b** with acetylacetone (**4b**) using H-BEA zeolite under solvent-free conditions and at 363 K (Fig. 5). The use of smallest amount of the catalyst in the condensation of **3b** with **4b** (25 mg) was sufficient to obtain compound **5d** with 60% yield. However, under these reaction conditions yield of quinoline **5c** was notably lower being necessary to use 100 mg of H-BEA to obtain **5c** in 67%. It is important to note that compound **5d** was prepared with 100% selectivity as evidenced by  $^1\text{H}$  NMR over H-BEA under solvent-free conditions (Table 4 and Fig. 5). Remarkably, H-BEA was found to be reusable catalyst at least for two consecutive cycles maintaining its total activity (Fig. 6). Quinoline **5d** yield decreased with further recycles.

We have used the experimental protocols reported here for the preparation of intermediates or biologically active quinolines [4]. In this way, we synthesized compound **1b** and 6-chloro-2-chloromethyl-3-ethoxycarbonylquinoline (**7**), as intermediate in the synthesis of **1a** (Scheme 2).

Compound **1b** was prepared from 2-amino-5-chlorobenzophenone (**8**) reacting with **4b** under solvent-free conditions, at 363 K and during 6 h, using H-BEA as catalyst. Under these reaction conditions quinoline **1b** was obtained in 84% of yield.

On the other hand, intermediate **7** was synthesized in quantitative yield from **8** and ethyl chloroacetylacetate (**9**), by using the procedure A, in toluene as solvent, as shown in Fig. 7. Note that in this case, the product **7** was obtained with 100% selectivity. This feature is most probably due to the combine effect of the structure topology and acidic properties of H-BEA and increased reactivity of compound **9**; the presence of chloro- atom at 4-position increases the carbonyl group electrophilic character.

#### 4 Conclusions

Zeolites H-BEA, H-FAU, H-MFI and H-MOR, showing different channel structure and acidic properties, have been

tested as catalysts promoting Friedländer annulation between 2-aminoarylketones **3** and carbonyl compounds **4**. Large-pore size zeolites like H-BEA and H-FAU were found to be the most efficient catalysts for the quinoline synthesis, H-BEA being the most selective zeolite when using asymmetric 1,3-dicarbonyl compound, ethyl acetoacetate (**4a**). It is remarkable the fact that H-BEA was a reusable catalyst giving quinolines **5** in almost total selectivity and good–excellent yields. In the same way, results from H-FAU at 363 K, under milder reaction conditions, were comparable to those testing (Al)SBA-15 at 373 K, it being necessary the use of longer reaction times. Zeolites H-MFI and H-MOR exhibiting higher Brønsted acid sites concentration led to the corresponding quinolones **6** as major reaction products.

Finally, we use the experimental protocols here described for the preparation of quinolines **1b** and **7** as antiparasitic compound and intermediate for the synthesis of compound **1a**, respectively. It is important to remark that quinoline **7** was prepared as exclusive reaction product and quantitative yield.

**Acknowledgments** This work has been supported in part by Spanish Ministerio de Educación y Ciencia and MICINN (projects MAT2007-66439-C02-01, CTQ2009-10478). We also thank the CAI of NMR of the UCM for recording spectra. DP acknowledges the support of the Grant Agency of the Czech Republic (203/08/H032).

#### References

1. Marco-Contelles J, Pérez-Mayoral E, Samadi A, Carreiras MC, Soriano E (2009) *Chem Rev* 109:2652
2. Newkome GR, Paudler WW (eds) (1982) In: *Contemporary heterocyclic chemistry*. Wiley, New York, pp 199–231
3. Katritzky AR (1985) *Handbook of heterocyclic chemistry*. Pergamon Press, Oxford
4. Muscia GC, Bollini M, Carnevale JP, Bruno AM, Asís SE (2006) *Tetrahedron Lett* 47:8811
5. Dorronsoro I, Alonso D, Castro A, del Monte M, García-Palomo E, Martínez A (2005) *Arch Pharm Chem Life Sci* 338:18
6. Mogilaiah K, Vidya K (2007) *Indian J Chem B* 46B:1721
7. Shaabani A, Soleimani E, Badri Z (2006) *Monatsh Chem* 137:181
8. Zolfigol MA, Salehi P, Shiri M, Rastegar TF, Ghaderi A (2008) *J Iran Chem Soc* 5:490
9. Das B, Damodar K, Chowdhury N, Kumar RA (2007) *J Mol Catal A Chem* 274:148
10. Dabiri M, Azimi SC, Bazgir A (2007) *Monatsh Chem* 138:659
11. Desai UV, Mitragotri SD, Thopate TS, Pore DM, Wadgaonkar PP (2006) *Arkivoc* xv:198
12. Narasimhulu M, Reddy TS, Mahesh KC, Prabhakar P, Rao ChB, Venkateswarlu Y (2007) *J Mol Catal A Chem* 266:114
13. Das B, Krishnaiah M, Laxminarayana K, Nandankumar D (2008) *Chem Pharm Bull* 56:1049
14. Mohammadi AA, Azizian J, Hadadzahmatkesh A, Asghariganjeh MR (2008) *Heterocycles* 75:947
15. Shaabani A, Rahmati A, Badri Z (2008) *Catal Commun* 9:13
16. Garella D, Barge A, Upadhyaya D, Rodriguez Z, Palmisano G, Cravotto G (2010) *Synth Commun* 40:120
17. Martín-Aranda RM, Čejka J (2010) *Top Catal* 53:141

18. Brosius R, Gammon D, Van Laar F, van Steen E, Sels B, Jacobs P (2006) *J Catal* 239:362
19. Domínguez-Fernández F, López-Sanz J, Pérez-Mayoral E, Bek D, Martín-Aranda RM, López-Peinado AJ, Čejka J (2009) *Chem Cat Chem* 1:241
20. Clerici MG (2000) *Top Catal* 13:373
21. Corma A (2003) *J Catal* 216:298
22. Bejblová M, Procházková D, Čejka J (2009) *Chem Sus Chem* 2:486
23. Zhao D, Huo Q, Feng J, Chmelka BF, Stucky GD (1998) *J Am Chem Soc* 120:6024
24. Zukal A, Šiklová H, Čejka J (2008) *Langmuir* 24:9837
25. Gil B, Zones SI, Hwang SJ, Bejblova M, Čejka J (2008) *J Phys Chem C* 112:2997
26. Karthikeyan G, Perumal PT (2004) *J Heterocycl Chem* 41:1039
27. Lercher JA, Jentys A (2007) *Stud Surf Sci Catal* 168:435
28. Kotrel S, Lunsford JH, Knözinger H (2001) *J Phys Chem B* 105:3917
29. Bejblová M, Vlk J, Procházková D, Šiklová H, Čejka J (2007) *Collect Czech Chem Commun* 72:728

El objetivo general del presente trabajo se centra en el estudio de distintas zeolitas ácidas como catalizadores heterogéneos eficientes en la síntesis de quinolinas, por condensación de Friedländer entre diferentes *o*-aminoaril cetonas y otros compuestos carbonílicos con grupos metilenos activos.

Las zeolitas empleadas, en su forma ácida, fueron H-BEA (Beta), H-MFI (ZSM-5), H-FAU (Faujasita) y H-MOR (Mordenita), todas ellas comercializadas en forma de su sal amónica excepto la zeolita MOR que se comercializa como Na<sup>+</sup>-MOR. Las NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-zeolitas fueron activadas por calcinación, a 723K durante 90 minutos, en presencia de una corriente de aire. La síntesis de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-MOR se llevó a cabo por intercambio iónico de Na<sup>+</sup>-MOR con disoluciones de NH<sub>4</sub>Cl. Finalmente, (Al)SBA-15 se sintetizó según los métodos descritos en la literatura<sup>[108]</sup>.

Las características texturales de los catalizadores objeto de estudio se determinaron por adsorción de N<sub>2</sub> y su composición por Espectrometría de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo, ICP-MS. La morfología y el tamaño de los cristales se investigó por Microscopía Electrónica de Barrido, SEM. La concentración de los sitios ácidos, tanto de Lewis como de Brønsted, fue determinada por Espectroscopia FTIR; así, las zeolitas H-BEA y H-FAU presentaron mayor proporción de sitios ácidos de Lewis, que las zeolitas H-MFI y H-MOR, con una mayor concentración de sitios ácidos de Brønsted.

Las zeolitas objeto de estudio se testaron en la reacción de Friedländer entre distintas *o*-aminoaril cetonas (**3**) y acetilacetato de etilo (**4a**) (AAE) o acetilacetona (**4b**) (AA), tanto en presencia como en ausencia de disolvente, tolueno en este caso, a 363K.

La condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AAE (**4a**), usando tolueno como disolvente, condujo a las correspondientes quinolinas con buenos rendimientos en presencia de las zeolitas con un tamaño de poro grande, H-BEA y H-FAU. Más concretamente, en el caso de la zeolita H-BEA se obtuvo la quinolina **5a** (R<sup>1</sup> = Me) y **5b** (R<sup>1</sup> = Ph) con unos rendimientos del 73 y 86 % y unas selectividades del 86 y 90 % respectivamente. Sin embargo, las zeolitas con un tamaño de poro medio, H-MFI y H-MOR, condujeron preferentemente a la correspondiente quinolona como producto mayoritario; el proceso catalizado por H-MOR dio lugar a la quinolona **6a** (R<sup>1</sup> = Me) con un rendimiento del 46% y alta selectividad (84%).

La reacción entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AA (**4b**), en presencia y en ausencia de disolvente, condujo a las quinolinas **5c-5d**, como únicos producto de

reacción, con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos, tal y como era de esperar. En este caso, los mejores resultados se obtuvieron en ausencia de disolvente y empleando cantidades superiores de catalizador, debido a la menor reactividad de AA (**4b**) con respecto a AAE (**4a**).

La influencia de la cantidad de catalizador en la reacción se investigó en la condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AA (**4b**) en presencia de H-BEA, en ausencia de disolvente. Es importante mencionar que la correspondiente quinolina **5d** se obtuvo como una muestra pura utilizando 100 mg de H-BEA, después de 6 horas de tiempo de reacción.

Además, se realizaron experimentos de reutilización del catalizador más eficiente, la zeolita H-BEA, en la reacción de *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AA (**4b**), siendo posible su reutilización durante, al menos, dos ciclos consecutivos sin pérdidas significativas de actividad.

Finalmente, para completar el estudio se sintetizaron las quinolina **1b** y **7**, esta última compuesto intermedio en la síntesis de **1a**; las quinolinas **1a-b** presentan actividad antiparasitaria. Ambos compuestos, **1a** (84%) y **7** (100%), se obtuvieron selectivamente por reacción entre 2-amino-5-clorobenzofenona (**8**) y AA (**4b**) y cloroacetilacetato de etilo (**9**), respectivamente, en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas, utilizando como catalizador H-BEA.

Paralelamente, (Al)SBA-15, una sílice mesoporosa ordenada, se estudió en la condensación de Friedländer entre los sustratos de partida ya mencionados. Al igual que en el caso de la zeolita H-BEA, la reacción entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) condujo mezclas de las quinolinas/quinolonas, obteniéndose la quinolina correspondiente con mayor selectividad.

La conclusión más importante del estudio realizado es que las diferencias en la arquitectura, dimensiones y tamaños de los canales, y distribución de los sitios ácidos activos en las zeolitas objeto de estudio juegan un papel importante tanto en la selectividad de la reacción como en los rendimientos de los productos de reacción, siendo las zeolitas más eficientes aquellas con un tamaño de poro grande. H-BEA resultó ser el catalizador más eficiente en la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y otros compuestos carbonílicos, incluso más eficiente que (Al)SBA-15.

### ***3.6. NUEVOS CATALIZADORES BÁSICOS PARA LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER A PARTIR DE O-AMINOARIL CETONAS: QUINOLIN-2(1H)ONAS FRENTE A QUINOLINAS***

**Titulo:** “Novel Basic Mesoporous Catalysts for Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1*H*)-ones vs. Quinolines”

**Autores:** F. Fernández-Domínguez, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Čejka

**Revista:** ChemCatChem, **2009**, 1, 241-243

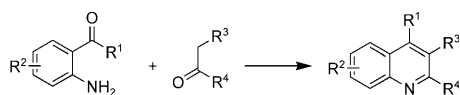


DOI: 10.1002/cctc.200900097

## Novel Basic Mesoporous Catalysts for the Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1*H*)-ones versus Quinolines

Fernando Domínguez-Fernández,<sup>[a]</sup> Jesús López-Sanz,<sup>[a]</sup> Elena Pérez-Mayoral,<sup>\*[a]</sup> David Bek,<sup>[b]</sup> Rosa M. Martín-Aranda,<sup>[a]</sup> Antonio J. López-Peinado,<sup>[a]</sup> and Jiri Čejka<sup>\*[b]</sup>

The quinoline ring<sup>[1]</sup> is present in a number of natural<sup>[2]</sup> and synthetic products often exhibiting interesting pharmacological activities or physical properties.<sup>[3,4]</sup> Different synthetic approaches for the preparation of quinolines have been reported; the Friedländer reaction (FR) being one of the simplest and most efficient methods.<sup>[5]</sup> FR is a base- or acid-catalyzed condensation of an aromatic 2-amino-substituted carbonyl compound (aldehyde or ketone) with a carbonyl derivative containing a reactive  $\alpha$ -methylene group followed by cyclodehydration (Scheme 1). Generally, the annulation takes place



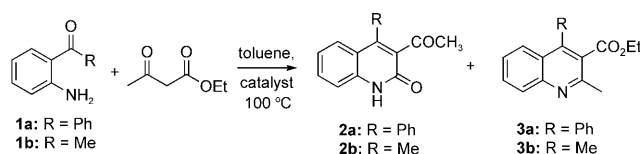
**Scheme 1.** Friedländer reaction of *o*-aminoaryl aldehydes or ketones with carbonyl compounds containing  $\alpha$ -methylene groups.

by heating aqueous or ethanolic solutions of the reactants at reflux in the presence of bases or acids, or by heating at temperatures of 150–220 °C in the absence of any catalyst.<sup>[6]</sup>

Numerous studies have been undertaken with the aim of developing new catalysts operating under milder conditions.<sup>[5]</sup> Concerning green chemistry, replacement of homogeneous catalysts with heterogeneous catalysts for the production of fine chemicals in industrial processes, remains a very active research area. FRs have been catalyzed by several heterogeneous catalysts, such as Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>[7]</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>,<sup>[8]</sup> NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>,<sup>[9]</sup> HClO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>,<sup>[10]</sup> silica gel-supported phosphomolybdic acid,<sup>[11]</sup> KAl(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12H<sub>2</sub>O/SiO<sub>2</sub><sup>[12]</sup> and sulfonated cellulose.<sup>[13]</sup>

Although the acid or base-promoted FR has been extensively studied with *o*-aminoaryl aldehydes,<sup>[5]</sup> the base-catalyzed reactions starting from the corresponding *o*-aminoaryl ketones

are relatively scarce. In 1967, Fehnel<sup>[14]</sup> described that *o*-aminobenzophenone (**1a**) failed to react with ethyl acetoacetate under basic classical FR conditions, only affording the 3-acetylquinolin-2-(1*H*)-one **2a** under thermal activation at 160 °C (Scheme 2).



**Scheme 2.** Friedländer reaction of *o*-aminoaryl ketones with ethyl acetoacetate.

Alongside our recent results concerning the synthesis of quinolines in the presence of bases,<sup>[15]</sup> we are interested in the development of environmentally friendly and potentially reusable heterogeneous catalysts based on modified molecular sieves with different acid/base properties, and also in the comparison of their catalytic activity in the FR. We have prepared and characterized three different MCM-41 materials supporting aminopropyl (AP), methylaminopropyl (MAP), and diethylaminopropyl (DEAP) groups, and modified the acidic properties of Al-SBA-15 by incorporating cesium ions,<sup>[16]</sup> and tested all of them in the FR (Table 1). The thermal stability of the amino-grafted MCM-41 was examined by thermogravimetric (TG) experiments in a temperature range from room temperature to 200 °C. Herein, we report the results of the FR of *o*-aminoacetophenone (**1b**) and *o*-aminobenzophenone (**1a**) with ethyl acetoacetate catalyzed by the mesoporous materials.

Initially, we screened for a suitable solvent. Unfortunately, the reaction of **1b** in the presence of 20 wt.% DEAP did not proceed in EtOH at 80 °C. However, when we performed the reaction in DMF or toluene at 100 °C, quinolin-2(1*H*)-one **2b** was isolated with yields of 36% and 93% after 7 h and 2 h, respectively (Scheme 2 and Table 2, entry 2). Thus, further experiments were carried out in toluene at 100 °C under the same experimental conditions. Under these conditions, in the absence of a catalyst, the reaction yielded the corresponding acyclic amide in approximately 50% yield after 3 h. Similar results were obtained with MAP and AP (Table 2, entries 4 and 6). However, MAP was the most effective catalyst, leading to a quantitative yield of **2b** in only 1 h.

These results suggest that the amine basicity may have been responsible for its reactivity. A low yield obtained with AP was probably due to postsynthetic modification by amida-

[a] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, Dr. E. Pérez-Mayoral, Dr. R. M. Martín-Aranda, Dr. A. J. López-Peinado  
Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica  
Facultad de Ciencias, UNED  
Paseo Senda del Rey 9, 28040-Madrid (Spain)  
Fax: (+34) 91-3986697  
E-mail: eperez@ccia.uned.es

[b] D. Bek, Prof. J. Čejka  
Department of Synthesis and Catalysis  
J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry  
Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i.  
Dolejškova 3, 182 23 Prague 8 (Czech Republic)  
Fax: (+420) 28658-2307  
E-mail: jiri.cejka@jh-inst.cas.cz

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.200900097>.

**Table 1.** Structural parameters and composition of the catalysts.

Catalysts	$S_{\text{BET}}$ [m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[a]</sup>	$V_{\text{MESO}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[b]</sup>	$D_{\text{MESO}}$ [nm] <sup>[b]</sup>	C [%] <sup>[c]</sup>	N [%] <sup>[c]</sup>	Si/Al <sup>[d]</sup>	Cs [%] <sup>[d]</sup>
DEAP	552	0.67	3.0	11.87	1.93	–	–
MAP	548	0.69	3.0	8.13	2.38	–	–
AP <sup>[e]</sup>	640	0.71	3.2	6.64	2.16	–	–
Al-SBA-15 <sup>[f]</sup>	436	0.75	5.9	–	–	4.8	–
Cs(Al)-SBA-15 <sup>[f]</sup>	436	0.74	5.6	–	–	4.8	3.8

[a]  $S_{\text{BET}}$  = BET surface area. [b]  $V_{\text{MESO}}$  and  $D_{\text{MESO}}$ , mesopore volume and mesopore diameter, respectively, calculated using the Barrett–Joyner–Halenda (BJH) method. [c] Measured by elemental analysis. [d] Determined by ICP-MS. [e] Elemental analysis for the modified sample with ethyl acetoacetate: C 14.37% and N 1.88%. [f] Ref. [16]

**Table 2.** Condensation reaction of *o*-aminoacetophenone with ethyl acetoacetate in toluene at 100 °C.

Entry <sup>[a]</sup>	Catalyst	Ketone	t [h]	Yield [%]	
				2	3
1	DEAP	<b>1a</b>	7	59	–
2	DEAP	<b>1b</b>	2	93	–
3	MAP	<b>1a</b>	7	67	–
4	MAP	<b>1b</b>	1	100	–
5	AP	<b>1a</b>	7	42	–
6	AP	<b>1b</b>	7	50	–
7	Al-SBA-15	<b>1a</b>	6	37	59
8	Al-SBA-15	<b>1b</b>	2	25	62
9	Cs(Al)-SBA-15	<b>1a</b>	6	25	69
10	Cs(Al)-SBA-15	<b>1b</b>	3	26	67

[a] All the reactions were followed by TLC and the crude products were analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

tion with ethyl acetoacetate in the reaction medium. Elemental analysis confirmed the modified solid sample (Table 1).

To our knowledge, only one example describing the synthesis of quinolin-2(1*H*)-ones from *o*-aminoaryl ketones has been reported.<sup>[17]</sup> CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O was used as an efficient Lewis acid catalyst for the synthesis of quinolin-2(1*H*)-ones from *o*-aminoaryl ketones and different β-ketoesters under microwave irradiation and conventional heating (160 °C).

The set of catalysts reported here is the first example of basic organic functionalized molecular sieves effectively catalyzing the synthesis of quinolin-2(1*H*)-ones **2** through FR, under mild reaction conditions. We communicate our most efficient catalyst, which affords **2b** in quantitative yield in only 1 h at 100 °C, by using a catalyst amount lower than that reported when CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O was used, for which the best yield of **2b** reported by the authors was 52% in 50 min by conventional heating at 160 °C.<sup>[17]</sup>

We also carried out the reaction using Al-SBA-15, which is considered a Lewis acid-type catalyst, expecting high regioselectivity towards the quinoline formation, as reported for other acidic catalysts. However, a mixture of compounds **2b** and **3b** was formed in toluene at 100 °C for 2 h, with 25% and 62% yields, respectively (Scheme 2, Table 2, entry 8). Similar results were obtained when using the modified basic catalyst, Cs(Al)-

SBA-15 (Table 2, entry 10), which suggest that in both cases the Lewis acid sites are predominantly involved in the process affording **3b** as the major compound. Analogous results were found when using *o*-aminobenzophenone **1a**, a less reactive ketone, affording compound **2a** or mixtures of **2a** and **3a** (Table 2, entries 1, 3, 5, 7, and 9).

To explain the observed regioselectivity with the results in mind, we propose different pathways for the reaction depending on the acid/base character of the catalyst. The first step of the reaction catalyzed by the amino-grafted MCM-41 probably consisted of the amidation reaction between the amino group of the *o*-aminoaryl ketone and ethyl acetoacetate, whereas Knoevenagel condensation probably occurred in the presence of the acidic catalysts.<sup>[18]</sup>

In summary, we have reported a study of FR regioselectivity, for reactions catalyzed by basic or acid mesoporous materials. The reaction was performed with aromatic *o*-aminoaryl ketones **1** and ethyl acetoacetate at 100 °C in toluene. Selectivity differences were found to be dependent on the catalyst. The reaction catalyzed by Al-SBA-15 and its basic analogues yielded a mixture of quinolines **2** and **3**, whereas exceptional selectivity was detected when using amino-grafted MCM-41 materials, with quinolin-2(1*H*)-ones **2** being isolated as the only reaction product. The amino-grafted MCM-41 reported herein is the first basic molecular sieve to efficiently catalyze the FR of *o*-aminoaryl ketone annulation with ethyl acetoacetate.

As the regioselectivity can be attributed to the acid/base properties of the catalysts, which lead to different reaction pathways, it is possible to modulate selectivity towards the formation of quinolines and/or quinolin-2(1*H*)-ones as series of compounds with interesting pharmacological properties.<sup>[19]</sup>

## Experimental Section

**Synthesis and characterization of the catalyst:** Amino-grafted MCM-41 materials were synthesized according to the experimental procedures reported by Balcar et al.<sup>[20]</sup> by using a MCM-41 support and the corresponding trialkoxysilylpropylamines. Al-SBA-15 and Cs(Al)-SBA-15 were prepared according to the procedures reported by Zhao and co-workers<sup>[21]</sup> and Pérez-Mayoral et al.,<sup>[16]</sup> respectively.

**Catalytic activity:** To a solution of the corresponding *o*-aminoaryl ketone **1** (1 mmol) and ethyl acetoacetate (1.5 mmol) in toluene (2 mL) at 100 °C, the catalyst (20 wt.% with respect to the *o*-aminoaryl ketone) was added, and the reaction mixture was stirred. Table 2 shows the reaction times and corresponding yields.

Spectroscopic data of the synthesized products are in agreement with those previously reported (see the Supporting Information).<sup>[8c, 17]</sup>



## Acknowledgements

This work has been supported in part by Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (projects MAT2007-66439-C02-01 and CTQ2009-10478) and the Academy of Sciences of the Czech Republic (project KAN100400701). We thank Dr. Abdelouahid Samadi (CSIC) for the NMR spectra.

**Keywords:** basicity · heterogeneous catalysis · ketones · mesoporous materials · quinolines

- [1] V. Kouznetsov, L. Y. V. Méndez, C. M. M. Gómez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141–161.
- [2] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742–746.
- [3] G. R. Newkome, W. W. Paudler in *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York, **1982**, pp. 199–231.
- [4] A. R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1985**.
- [5] a) C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Org. React.* **1982**, *28*, 37–201; b) J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652–2671.
- [6] J. M. Muchowski, M. L. Maddox, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461–478.
- [7] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Indian J. Chem., Sect. B* **2007**, *46B*, 1721–1723.
- [8] a) A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 181–184; b) M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T. F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 490–497; c) B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R. A. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *274*, 148–152.
- [9] a) M. Dabiri, S. C. Azimi, A. Bazgir, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 659–661; b) U. V. Desai, S. D. Mitragotri, T. S. Thopate, D. M. Pore, P. P. Wadgaonkar, *Arkivoc* **2006**, 198–204.
- [10] M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch. B. Rao, Y. Venkateswarlu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *266*, 114–117.
- [11] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1049–1051.
- [12] A. A. Mohammadi, J. Azizian, A. Hadadzahmatkesh, M. R. Asghariganjeh, *Heterocycles* **2008**, *75*, 947–954.
- [13] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 13–16.
- [14] E. A. Fehnel, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 565–570.
- [15] Base-promoted Friedländer annulation of *o*-aminoacetophenone and acetyl acetone (unpublished results).
- [16] E. Pérez-Mayoral, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, P. Ballesteros, A. Zokal, J. Čejka, *Top. Catal.* **2009**, *52*, 148–152.
- [17] C.-S. Jia, Y.-W. Dong, S.-J. Tu, G.-W. Wang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 892–897.
- [18] Intermediate resulting from Knoevenagel condensation for the reaction between *o*-aminobenzophenone and dimedone, catalyzed by acidic zeolites, has been detected (see Ref. [6]).
- [19] a) Y. Kobayashi, T. Harayama, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1603–1606; b) P. Hewawasam, W. Fan, M. Ding, K. Flint, D. Cook, G. D. Goggins, R. A. Myers, V. K. Gribkoff, C. G. Boissard, S. I. Dworetzky, J. E. Starrett, Jr., N. J. Lodge, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2819–2822; c) W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, M. Christadler, C.-J. Schmitges, C. Wilm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1883–1886.
- [20] H. Balcar, J. Čejka, J. Sedláček, J. Svoboda, J. Zedník, Z. Bastl, V. Bosáček, J. Vohlidal, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *203*, 287–298.
- [21] a) D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024–6036; b) A. Zokal, H. Šiklová, J. Čejka, *Langmuir* **2008**, *24*, 9837–9842.

Received: April 15, 2009

Revised: June 9, 2009

Published online on September 11, 2009

## Supporting information for

# Novel Basic Mesoporous Catalysts for Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1H)-ones vs. Quinolines

F. Fernández-Domínguez,<sup>[a]</sup> J. López-Sanz,<sup>[a]</sup> E. Pérez-Mayoral,<sup>[a]\*</sup> D. Bek,<sup>[b]</sup> R. M. Martín-Aranda,<sup>[a]</sup> A. J. López-Peinado,<sup>[a]</sup> J. Čejka<sup>[b]\*</sup>

## Experimental Section

### General

NMR spectra were recorded with a Bruker DRX-400 (400.13 MHz for <sup>1</sup>H, and 100.033 MHz for <sup>13</sup>C). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts (δ) in DMSO-*d*<sub>6</sub> are given from internal tetramethylsilane. TLC chromatography was performed on DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F245 (Merck). All the reagents and solvents were obtained from Aldrich.

### Synthesis and characterization of catalyst

Amino-grafted MCM-41 materials were synthesizing according the experimental procedure reported by Balcar et al.<sup>[20]</sup> starting from MCM-41 support and the corresponding trialkoxysilylpropylamine. (Al)SBA-15 and Cs(Al)SBA-15 were prepared according to the methodology reported by Zhao and co-workers<sup>[21]</sup> and Pérez-Mayoral et al.<sup>[16]</sup> respectively. In more detail, MCM-41 were dried before modification in Schlenk tube under vacuum for 2 h at 300 °C. Then, 35 ml of toluene was added to 2 g of dried MCM-41, then 6.65·10<sup>-3</sup> mol (molar excess) of (3-aminopropyl)trimethoxysilane (APTMS) was added and the mixture was stirred for 5 hours at room temperature (23°C). Then toluene was filtered off and the modified MCM-41 was washed out 3 times by 20 ml of toluene and finally the modified MCM-41 was dried in vacuum at room temperature.

All the other samples were prepared by the same procedure and using the same molar excess (6.65·10<sup>-3</sup> mol) of all amino linkers and 2 g of dried molecular sieve MCM-41.

The MCM-41 materials were characterized by measure of the surface area by nitrogen adsorption, X-ray diffraction (XRD), thermogravimetric and elemental analyses or ICP-MS for (Al)-SBA-15 solids.

### Catalytic activity

*Typical procedure:* To a solution of the corresponding *o*-aminoaryl ketone **1** (1 mmol) and ethyl acetoacetate (1.5 mmol) in toluene (2 mL) at 100 °C, the catalyst (20% wt with regard to the *o*-aminoaryl ketone) was added, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Table 2.

The reaction was followed by TLC. The reaction crude was dissolved using a minimal amount of DMF, filtered the catalyst, removed the solvent and analyzed by <sup>1</sup>H NMR. The reaction products were easily separated and purified by recrystallization in EtOH.

### Spectroscopic data

**3-Acetyl-4-phenyl-2(1H)-quinolinone (2a):** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C, TMS) δ = 12.24 (br s, 1H; NH), 7.55 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.50-7.47 (m, 3H; aromatics), 7.40 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.31-7.29 (m, 2H; aromatics), 7.13 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.04 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 2.21 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**3-Acetyl-4-methyl-2(1H)-quinolinone (2b):** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C, TMS) δ = 11.97 (br s, 1H; NH), 7.81 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.55 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.33 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.24 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 2.33 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.45 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**Ethyl-2-methyl-4-phenylquinoline-3-carboxylate (3a):** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C, TMS) δ = 8.04 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.80 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.54-7.48 (m, 5H; aromatics), 7.34-7.29 (m, 2H; aromatics), 4.02 (q, <sup>3</sup>J (H,H)=7.2 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.87 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 0.87 ppm (t, <sup>3</sup>J (H,H)=7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>).

**Ethyl-2,4-dimethylquinoline-3-carboxylate (3b):** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C, TMS) δ = 8.14 (d<sup>2</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.95 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.79 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 7.63 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.0 Hz, 1H; aromatic), 4.44 (q, <sup>3</sup>J (H,H)=7.1 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, <sup>3</sup>J (H,H)=7.1 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>).

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos, con distintas propiedades ácido-base, activos en la reacción de Friedländer. Los catalizadores elegidos son, por una parte, sílices mesoporosas del tipo MCM-41 funcionalizadas con grupos amino de distinta naturaleza y, por otra, (Al)SBA-15 y su análogo de Cs.

La preparación de los materiales mesoporosos seleccionados se llevó a cabo por modificación de los soportes de sílice, previamente preparados, según los procedimientos experimentales descritos. Así, los materiales con estructura de MCM-41 se sintetizaron por reacción de la matriz de sílice con el correspondiente silano comercial usando tolueno como disolvente; los catalizadores preparados son MCM-41 funcionalizado con grupos aminopropilo (AP), metilaminopropilo (MAP) y dietilaminopropilo (DEAP) [220]. Por otra parte, se sintetizó un catalizador mesoporoso (Al)SBA-15, con predominio de sitios ácidos de Lewis, y su análogo intercambiado con Cs, Cs(Al)SBA-15, preparado a partir de (Al)SBA-15 por tratamiento con disoluciones de CsNO<sub>3</sub> [90, 108, 129].

Las características texturales de los sólidos objeto de estudio se determinaron mediante adsorción física de N<sub>2</sub>; los materiales MCM-41 funcionalizados con grupos amino presentaron un S<sub>BET</sub> en el rango de 552-640 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> y un diámetro de poro de 3-3,2 nm, mientras que los sólidos del tipo SBA-15 mostraron un área superficial menor (436 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>), en ambos casos, y diámetro de poro considerablemente superior (5,9-5,6 nm), tal y como era de esperar.

La estabilidad térmica de los sólidos basados en la estructura de MCM-41 fue estudiada por Termogravimetría (TG), siendo estables desde temperatura ambiente hasta 473K.

La composición química de los sólidos investigados se determinó, en el caso de los sólidos MCM-41 funcionalizados con grupos amino, por Análisis Elemental, mientras que la relación Si/Al y el contenido de Cs, en el caso de los materiales con estructura de SBA-15, fue determinada mediante ICP-MS.

Los sólidos sintetizados se testaron en la reacción de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**1a**) o *o*-aminoacetofenona (**1b**) con AAE, en presencia de disolventes con propiedades diferentes; así, la reacción entre la cetona **1b** y AAE catalizada por MCM-41/DEAP, en presencia de EtOH, a 353K, condujo a la recuperación de los productos de partida inalterados. Sin embargo, en presencia de

DMF o tolueno, se obtuvo la quinolin-2-(1*H*)-ona **2b**, como único producto de reacción, con unos rendimientos del 36 y 93 % después de 7 y 2 horas de tiempo de reacción, respectivamente. Por lo tanto, la reacción de condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**1a**) y AAE catalizada por MCM-41/DEAP transcurre más eficientemente en presencia de disolventes apolares y apróticos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la evaluación de la actividad catalítica de los sólidos investigados se realizó, finalmente, a 373K y utilizando tolueno como disolvente. Es importante resaltar que el proceso, en ausencia de catalizador y bajo las mismas condiciones experimentales, condujo a la correspondiente amida acíclica con un 50% de rendimiento, después de 3 horas de tiempo de reacción, no observándose la formación de la correspondiente quinolona **2b**.

Al igual que en el caso anterior la reacción de *o*-aminoacetofenona (**1b**) con AAE catalizada, tanto por MCM-41/AP como MCM-41/MAP, condujo a la quinolin-2-(1*H*)-ona **2b** con total selectividad; MCM-41/MAP resultó ser el catalizador más efectivo dando lugar a la quinolona **2b** con un rendimiento del 100% en tan solo una hora de reacción.

La reacción de *o*-aminoacetofenona (**1b**) con AAE catalizada por sólidos mesoporosos basados en la estructura de SBA-15, (Al)SBA-15 y Cs(Al)-SBA-15, dio lugar en todos los casos a mezclas de la quinolina **3b** y la quinolin-2-(1*H*)-ona **2b** con rendimientos de aproximadamente 62 y 25 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que los centros catalíticos activos en el sólido son los sitios ácidos de Lewis dando lugar a la quinolina **3b** como compuesto mayoritario. La reacción de *o*-aminobenzofenona (**1a**) con AAE dio lugar a resultados similares.

En resumen, la regioselectividad de la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**1**) y AAE depende de las propiedades ácido-base de los catalizadores involucrados en el proceso. Mientras que la condensación catalizada por (Al)SBA-15 y su análogo de Cs condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas **3** y quinolin-2(*H*)-onas **2**, en presencia de materiales básicos, MCM-41 funcionalizado con grupos amino, se observó un cambio drástico de la selectividad de la reacción dando lugar a las correspondientes quinolonas con rendimiento cuantitativo y total selectividad.

***3.7. NUEVOS MATERIALES HÍBRIDOS ORGÁNICO-  
INORGÁNICOS BASADOS EN ESTRUCTURAS  
MESOPOROSAS DEL TIPO SBA-15  
INVOLUCRADOS EN LA SÍNTESIS DE  
QUINOLINAS***

**Titulo:** “New inorganic–organic hybrid materials based on SBA-15 molecular sieves involved in the quinolines synthesis”

**Autores:** J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Čejka

**Revista:** Catal. Today, **2012**, 187, 97– 103





## New inorganic–organic hybrid materials based on SBA-15 molecular sieves involved in the quinolines synthesis

Jesús López-Sanz<sup>a</sup>, Elena Pérez-Mayoral<sup>a,\*</sup>, Elena Soriano<sup>b</sup>, Marina Sturm<sup>a</sup>, Rosa María Martín-Aranda<sup>a</sup>, Antonio J. López-Peinado<sup>a</sup>, Jiří Čejka<sup>c,d,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Facultad de Ciencias, UNED, Paseo Senda del Rey 9, 28040 Madrid, Spain

<sup>b</sup> Laboratorio de Radicales Libres y Química Computacional (IQOG, CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Synthesis and Catalysis, J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Dolejškova 3, 182 23 Prague 8, Czech Republic

<sup>d</sup> King Saud University, P.O. Box 2455, Riyadh 11451, Saudi Arabia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 July 2011

Received in revised form 1 December 2011

Accepted 9 December 2011

Available online 14 January 2012

#### Keywords:

Mesoporous molecular sieve

Heterogeneous catalysis

Quinolines

SBA-15

### ABSTRACT

In this paper we report on the first mesoporous catalyst based on SBA-15 incorporating simultaneously basic and acid functions able to promote the Friedländer reaction between 2-aminoaryl ketones and ethyl acetoacetate leading to quinolines **1** with high yields. From 2-aminobenzophenone (**3a**) it is possible to prepare quinoline **1a** with the highest selectivity (86%) as compared with other mesoporous acidic catalysts. In contrast, the reaction catalyzed by amine-grafted SBA-15 yielded selectively (98%) the corresponding quinolone **2a** in accordance with our previous results. Experimental results have been justified by theoretical calculations as function of the stability of reaction intermediate species, which could be involved in the process.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Development of new materials, among them those based on mesoporous structures, involved in green chemical processes is a current and challenging topic of fundamental importance in the design of novel and more efficient environmental friendly catalysts [1]. Discovery of silica-based mesoporous materials attracted the attention of many researchers since the development of these types of molecular sieves contributed to extending the range from microporous and ordered zeolitic materials into the mesoporous regime [2]. However, these ordered mesoporous materials show neutral silica frameworks considerably limiting their applications in catalysis. In order to transform those in supports potentially useful as catalysts, it is necessary to introduce catalytic functions often by incorporation of organic functional moieties bound into their walls or by deposition of active species on their inner surface or to use layered zeolites with large accessible external surfaces [3]. The

main advantages of ordered mesoporous solids in catalysis are (i) relatively large pores as compared with microporous materials like zeolites, facilitating the reactants/products diffusion, and (ii) very high surface areas allowing the introduction of high concentrations of active sites. Both these features contribute to increase overall reaction rates of catalytic processes catalyzed by mesoporous molecular sieves.

Recently, we reported on the synthesis of quinolines **1**/quinolin-2(1*H*)-ones **2** via Friedländer reaction (Scheme 1) by condensation of 2-aminoaryl ketones **3** with ethyl acetoacetate **4**, in toluene at 373 K, promoted by acid or basic mesoporous catalysts such as amino grafted MCM-41, Al(SBA-15) and also zeolites [4]. While the condensation catalyzed by acid catalysts yielded mixtures of corresponding quinolin-2(1*H*)-ones **2** and quinolines **1**, dramatic selectivity changes were observed when using amino grafted MCM-41 materials. Quinolones **2** were isolated with quantitative yield and total selectivity.

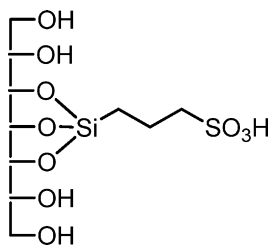
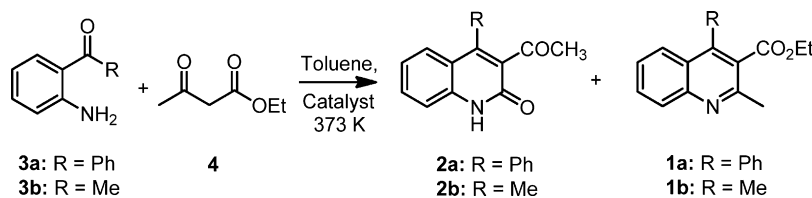
Friedländer condensation is considered an economic atom reaction consisting of a double condensation between 2-aminoaryl carbonyl compounds with other carbonyl compounds, exhibiting enolizable hydrogens. It is useful and the simplest synthetic approach for the preparation of substituted quinolines [5]. These nitrogen heterocycles represent important substrates in medicine, food, catalyst, dye, materials, refineries and electronics [6].

From a green chemistry point of view, only a few heterogeneous catalysts have been reported to be active in Friedländer reaction,

\* Corresponding author. Tel.: +34 91 398 9047; fax: +34 91 398 6697.

\*\* Corresponding author at: Department of Synthesis and Catalysis, J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Dolejškova 3, 182 23 Prague 8, Czech Republic. Tel.: +420 26605 3795; fax: +420 28658 2307.

E-mail addresses: [eperez@ccia.uned.es](mailto:eperez@ccia.uned.es) (E. Pérez-Mayoral), [jiri.cejka@jh-inst.cas.cz](mailto:jiri.cejka@jh-inst.cas.cz) (J. Čejka).



**Fig. 1.** Mesoporous materials named SBA-15/S.

namely  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [7],  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$  [8–10],  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$  [11,12],  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  [13], silica gel-supported phosphomolybdic acid [14],  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$  [15], sulfonated cellulose [16] and silica-propylsulfonic acid [17]. In this sense and contributing to the development of new and efficient mesoporous catalysts for this transformation, we recently communicated on the first example of Friedländer reaction promoted by a Metal–Organic–Framework,  $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$  showing superior activity [18].

Our present interest is focused on the synthesis and characterization of new inorganic–organic hybrid mesoporous material based on SBA-15 showing bifunctional organic linkers simultaneously incorporating basic and acid sites, more specifically, amine groups and sulfonic acids. In this paper, we also report on its catalytic performance in the Friedländer reaction between 2-aminoaryl ketones and ethyl acetoacetate, useful synthetic methodology for the preparation of quinolines.

## 2. Experimental

### 2.1. Synthesis of the catalysts

SBA-15 was synthesized according to the methodology previously reported [19].

#### 2.1.1. Synthesis of SBA-15/S

SBA-15/S was prepared starting from SBA-15 support by reaction with 3-(triethoxysilyl)propane-1-thiol and subsequent oxidation of the thiol group with hydrogen peroxide following the experimental protocol reported by Pérez-Pariante et al. [20] (Fig. 1).

#### 2.1.2. Synthesis of amino-grafted SBA-15, SBA-15/AP

Amino-grafted SBA-15 materials were synthesized according to the experimental procedure reported in Ref. [21] starting from SBA-15 support and using trialkoxysilylpropylamine. In more

detail, to a suspension of dried SBA-15 (2 g) in toluene (35 mL), (3-aminopropyl)trimethoxysilane (6.65 mmol, molar excess) was added and the mixture was stirred for 5 h at room temperature (296 K). Then, toluene was filtered off and the modified SBA-15 was washed out three times with toluene (20 mL). Finally, the SBA-15/AP was dried in vacuum at room temperature (Scheme 2).

#### 2.1.3. Synthesis of SBA-15/APS

SBA-15/APS was prepared from SBA-15/AP by reaction with  $\gamma$ -sultone (Scheme 2). Then, to a suspension of SBA-15/AP (0.5 g) in toluene (20 mL),  $\gamma$ -sultone (5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 24 h at 363 K. After cooling to ambient temperature, the modified SBA-15 was filtered off and washed out three times with toluene (20 mL). Finally, SBA-15/APS was dried in vacuum at room temperature (Scheme 2).

## 2.2. Characterization of the catalyst

### 2.2.1. Nitrogen adsorption

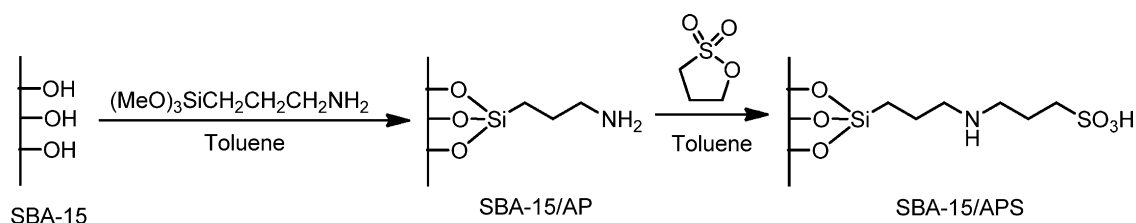
Adsorption isotherms of nitrogen at 77 K on molecular sieves under study were recorded using a static volumetric apparatus ASAP 2020 (Micromeritics). In order to attain a sufficient accuracy in the accumulation of the adsorption data, this instrument is equipped with pressure transducers covering the 133 Pa and 133 kPa ranges. Before each sorption measurement the samples were outgassed at 383–393 K overnight until the residual pressure was lower than 0.7 Pa. Table 1 lists some characterization data of the catalysts under study.

### 2.2.2. Thermal stability

Thermal stability of the solids based on SBA-15 structure was investigated by TG experiments using a TA Instrument SDT Q600.

### 2.2.3. X-ray diffraction (XRD)

The structure of all synthesized materials was confirmed by X-ray powder diffraction with a Seifert C-3000 diffractometer with filtered  $\text{Cu K}\alpha$  radiation in the Bragg–Brentano geometry operating at 40 kV and 30 mA, over powder samples. X-ray powder diffraction patterns of all mesoporous materials provided clear evidence of their hexagonal structure and phase purity of samples under investigation.



**Scheme 2.** Preparation of SBA-15/APS.



**Table 1**  
Characterization data of the mesoporous materials based on SBA-15.

Catalyst	$S_{\text{BET}}$ ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	$D^a$ ( $\text{\AA}$ )	$V^a$ ( $\text{m}^3/\text{g}$ )	$C^b$ (mmol/g)	$N^b$ (mmol/g)	$S^b$ (mmol/g)
SBA-15	834	56	0.97	–	–	–
SBA-15/S	556	55	0.78	2.18	–	0.50
SBA-15/AP	292	55	0.49	5.71	1.69	–
SBA-15/APS	254	53	0.48	8.89	1.40	1.42

$S_{\text{BET}}$ , BET surface area.  $D$  and  $V$  diameter and volumen of the pores, respectively.

<sup>a</sup> Determined by BJH method.

<sup>b</sup> Determined by elemental analysis.

### 2.3. Catalytic activity

#### 2.3.1. General

NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz for  $^1\text{H}$ ).  $^1\text{H}$  chemical shifts ( $\delta$ ) in DMSO- $d_6$  are given from internal tetramethylsilane.

TLC chromatography was performed on DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F245 (Merck). All reagents and solvents were purchased from Aldrich and Alfa-Aesar.

#### 2.3.2. Experimental procedure

Prior to the reaction catalysts were activated at 363 K for 5 h.

In a typical procedure, the catalyst (25 mg) was added to a solution of the corresponding 2-aminoaryl ketone **3** (1 mmol) and ethyl acetoacetate **4** (5 mmol), at 363 K, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Table 2. After cooling, DMF (2 mL) was added to the reaction crude and the catalyst was filtered off. Subsequently, DMF was evaporated in vacuo.

Reactions were followed by TLC using mixtures of hexane/AcOEt or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  as eluents.

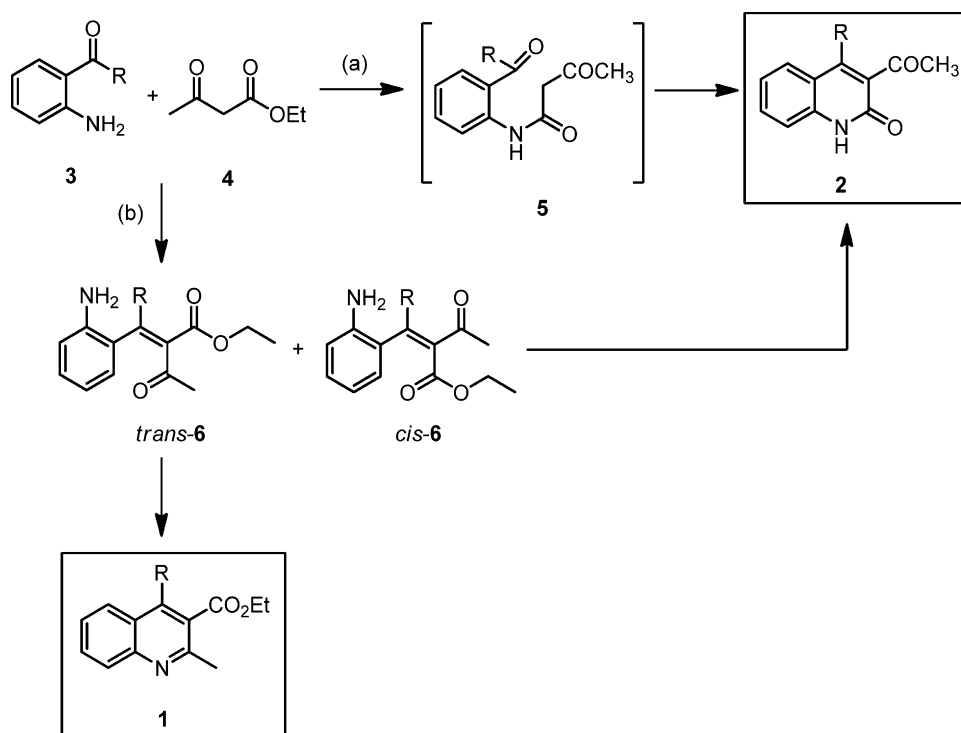
Reaction products were characterized by  $^1\text{H}$  NMR. Spectroscopic data of the synthesized products are according to those previously reported [4].

#### 2.4. Theoretical calculations

All calculations were performed with the Gaussian 03 suite of programs [22]. Geometry optimizations were performed using the B3LYP [23] density functional method in conjunction with the 6-311G(3d,2d) basis set. They were verified to have all real harmonic frequencies by frequency calculations, which also provided thermal corrections to enthalpy.

The electron population analysis was performed on the optimized structures of the reactants **3a,b** with the Atomic Polar Tensor (APT) model [24] because it is relatively independent of the level of theory.

Each isomer of the presumed key intermediate **6** (see Scheme 3) was subjected to conformational searching at the B3LYP/6-311G(3d,2p) level in order to identify the lowest-energy isomer. The conformational preferences of linear model molecules were examined through the multidimensional conformational analysis



**Scheme 3.** Pathways for the synthesis of quinolines **1**/quinolones **2** by using acid and basic mesoporous catalysts.

**Table 2**  
Friedländer condensation of 2-aminobenzophenone (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**) at 363 K.

Catalyst	Time (h)	Y of <b>1a</b> (%)	S to <b>1a</b>	Y of <b>2a</b> (%)	S to <b>2a</b>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
SBA-15/APS	3	86	86	14	14	2857	952
SBA-15/AP	3	3	9	63	95	1571	524
	6	2	2	96	98	2333	389
SBA-15/S	3	67	73	25	27	10454	3484

Y, yield; S, selectivity.

(MDCA) strategy: all the minima that can be anticipated considering that each flexible dihedral angle is expected to have three minima, were constructed by systematic rotation of the single bonds and subsequently optimized.

### 3. Results and discussion

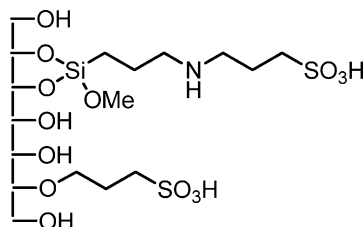
#### 3.1. Synthesis and characterization of the mesoporous materials

In this work we have synthesized three different mesoporous materials incorporating basic or acid functions or both of those. At first, we prepared SBA-15/S containing sulfonic acids as active catalytic centres according to Ref. [20] (Fig. 1). Amino-grafted SBA-15/AP was synthesized as starting support for the synthesis of SBA-15/APS, the last one incorporating both secondary amine and sulfonic acid groups (Scheme 2).

Specific surface areas of all materials were determined from nitrogen adsorption isotherms being in a range of 556–254 m<sup>2</sup>/g; a decrease in the specific surface area was observed depending on the function sizes as expected. Then, SBA-15/APS was the mesoporous material showing the lowest surface area. Diameter and volume of the pores were in the ranges of 56–53 Å and 0.78–0.48 cm<sup>3</sup>/g, respectively (Table 1).

Chemical composition of the solids was investigated by elemental analysis. Slightly higher concentration of S (1.419 mmol/g) in SBA-15/APS compared with the N content (1.400 mmol/g) suggests a lower concentration of sulfonic acids, 0.019 mmol/g, distributed on the surface of the catalyst; therefore, the structure of SBA-15/APS could be represented as shown in Fig. 2.

Thermal stability of the catalysts was investigated by thermogravimetry (TG), all of them being stable in a temperature range from room temperature to approximately 473 K. It is important to note that the thiol and sulfonic acid groups located in the inner surface on SBA-15/S decompose at different temperatures in accordance with the results reported by Margoese et al. [25] and Trejda et al. [26]. In this sense, considering the TG measurements and the composition determined by elemental analysis we calculated the active site concentration referred to sulfonic acid centres in SBA-15/S. The concentrations of thiol and sulfonic acid species in SBA-15/S were approximately 0.15 and 0.35 mmol/g, respectively. Therefore, post-synthesis activation of SBA-15 by treatment with (triethoxysilyl)propane-1-thiol and subsequent oxidation of the thiol groups using an excess of hydrogen peroxide provided the mesoporous solid SBA-15/S containing higher concentration of sulfonic acids.



**Fig. 2.** Possible structure of SBA-15/APS.

XRD patterns for all SBA-15 molecular sieves reported here showed analogous profiles with well-resolved diffraction lines at low angles evidencing the hexagonal structure of SBA-15 materials (Fig. 3).

#### 3.2. Catalytic performance

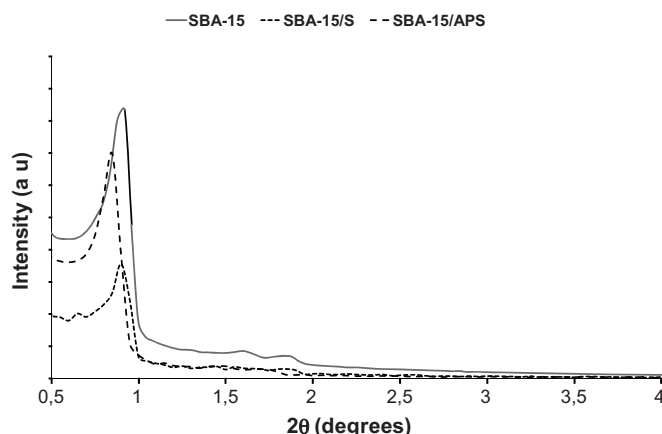
Molecular sieves described above were tested as catalysts in the Friedländer condensation using differently substituted 2-aminoaryl ketones **3** and ethyl acetoacetate **4** under solvent-free conditions. The reaction between 2-aminobenzophenone (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**), catalyzed by SBA-15/APS, at 363 K, yielded the quinoline **1a** in 62% with high selectivity (84%) after 1 h of reaction time (Scheme 1 and Fig. 4). Note that the reaction was completed after 3 h affording mixtures of quinoline **1a** and quinolone **2a** in 86 and 14%, respectively (Table 2 and Fig. 4). In contrast, when we carried out the reaction over SBA-15/AP for 6 h, the corresponding quinolone **2a** was isolated in 92% almost as unique reaction product. Only traces (<2%) of compound **1a** being obtained. Although the reaction took place in the presence of toluene as a solvent when using amino-grafted MCM-41 [4a] and absence of that catalyzed by SBA-15/AP affording quinolone **2a**, yield of **2a** being notably higher when operating under solvent-free conditions (92%).

Therefore, we report here on two methodologies allowing the selective synthesis of quinoline **1a** or quinolone **2a** from 2-aminobenzophenone (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**) depending on the used catalyst. When using SBA-15/AP, basic catalyst, quinolone **2a** was almost exclusively isolated with high yield whereas in the reaction catalyzed by SBA-15/APS, the selectivity was inverted yielding the corresponding quinoline **1a** with high yields.

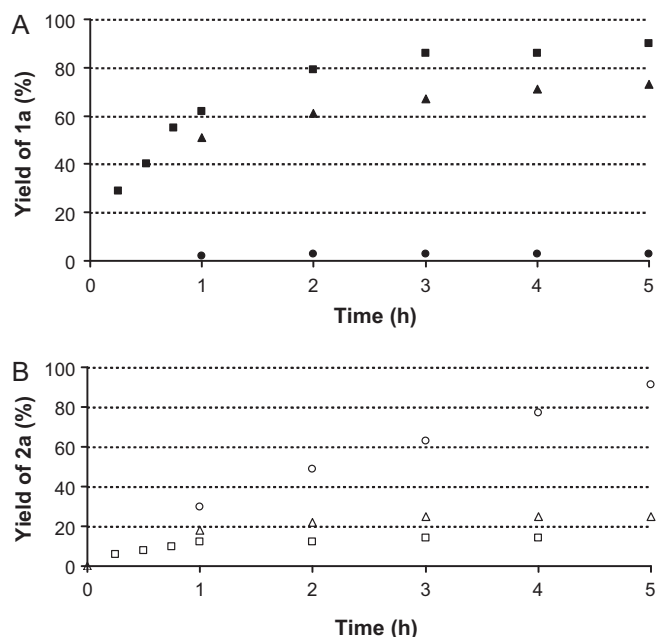
In addition, the condensation of **3a** and **4** catalyzed by SBA-15/S gave, after 3 h of the reaction time, mixtures of compounds **1a** and **2a** in 67 and 25%, respectively (Table 2).

Turnover number (TON) and turnover frequency (TOF) are defined as TON = conversion (%) (mmol(substrate))/mmol (catalyst) while TOF = TON/time (h).

Fig. 4 depicts the yield of quinoline **1a** and quinolone **2a** vs. time; note that both compounds, **1a** and **2a**, are formed at the shortest



**Fig. 3.** X-ray diffraction patterns for SBA-15, SBA-15/S and SBA-15/APS.



**Fig. 4.** Friedländer reaction of **3a** and **4** catalyzed by mesoporous silicates; (A) Yield of **1a** vs. time; (■) SBA-15/APS, (▲) SBA-15/S, (●) SBA-15/AP. (B) Yield of **2a** vs. time; (□) SBA-15/APS, (△) SBA-15/S, (○) SBA-15/AP.

reaction times in the reaction catalyzed by SBA-15/APS and SBA-15/S, respectively. However, after 2 h of the reaction, yields of **2a** were approximately 14% and 25% while yield of quinoline **1a** was increased during all studied times.

We also investigated the condensation of 2-aminoacetophenone (**3b**) with **4** over SBA-15/APS as catalyst under solvent-free conditions at 363 K. In this case, mixtures of compounds **1b** (62%) and **2b** (38%) were isolated after 1 h of the reaction time. It is important to note that after only 1 h the reaction was completed but quinoline **1b** was isolated with lower selectivity (62%). Remarkably, after this same time 1 h, quinoline **2a** was obtained with also 62% of yield but improved selectivity (84%) as given in Fig. 1A. Under the same reaction conditions the condensation between **3b** and **4** catalyzed by SBA-15/S led to compounds **1b** and **2b** in 39% and 61% of yield after 4 h of reaction time.

Having in mind all these results, we can affirm that SBA-15/S was found to be the most active catalyst, as demonstrated by the TON and TOF values shown in Table 2, whereas SBA-15/APS was the most selective catalyst in the Friedländer reaction between **3a** and **4** promoting the formation of quinoline **1a** with the highest selectivity.

All these results are in accordance with those previously reported by us when using (Al)SBA-15 or its Cs-analog, in toluene as solvent, yielding in both cases mixtures of the corresponding quinolines **1b** and quinolones **2b** [4a]. Therefore, we can conclude that the Friedländer condensation of **3** with **4** is promoted by mesoporous molecular sieves exhibiting predominantly Lewis acid sites, (Al)SBA-15, or Brønsted acidity, SBA-15/S, leading to mixtures of quinoline **1**/quinolone **2**. Remarkably, when using the hybrid mesoporous molecular sieve, SBA-15/APS, the reaction yielded quinoline **1a** with the highest selectivity.

### 3.3. Theoretical calculations

In summary, the condensation of **3a** with **4** catalyzed by SBA-15/S afforded quinoline **1a**/quinolone **2a** mixture in a ratio 2.7:1

whereas the process catalyzed by SBA-15/APS led to quinoline **1a** with a higher yield (86%) and selectivity (86%). However, when starting from **3b**, quinoline **1b**/quinolone **2b** mixture in a ratio 3:2 were isolated.

Differences in the 2-aminoaryl ketone **3** behavior might be related to the different structure and stability of the intermediate compounds leading to the corresponding reaction products. In order to explain the experimental results we could consider two different pathways for the reaction depending on the acid-base properties of the catalyst (a) basic and (b) acid or bifunctional mesoporous materials (Scheme 3). While the reaction catalyzed by amino-grafted MCM-41 in toluene [4a], or SBA-15/AP here under solvent-free conditions, takes place probably through the intermediate **5**, which subsequently could provide cyclization affording the corresponding quinolone **1** (Scheme 3, path a), the process catalyzed by acidic mesoporous materials, (Al)SBA-15 or SBA-15/S and SBA-15/APS, could start by aldolic (Knoevenagel) condensation between both carbonyl components in the reactants giving mixtures of the corresponding *cis*-*trans* isomers **6** (Scheme 3, path b). Then, subsequent cyclization of *cis*-**6** could afford the corresponding quinolone **2** whereas *trans*-**6** yield quinolines **1**.

The formation of the quinolines of type **1** bearing a carboxylic ester and the acidic nature of the catalyst suggest the initial Knoevenagel condensation as operative mechanism. This could be initiated by the activation of the carbonylic oxygen by the acidic sites of the catalyst.

The computational study of the 2-aminoaryl ketones **3a–b** (B3LYP/6-311G(3d,2p)) revealed some relevant properties. The steric effects in **3a** induce the lack of planarity between the ketone moiety and the aromatic groups (the phenyl plane shows a dihedral torsion of 27° and the aminoaryl moiety 39°, Fig. 5). The computed APT charges suggest a more electrophilic carbonyl carbon for **3a** (+1.126) than for **3b** (+0.975). The larger charge separation on the carbonyl group on **3a** than on **3b** would also favor the interaction of the C=O with the catalytic sites thus promoting the reaction. This difference may be due to the inductive effect of the R substituent (Ph vs. Me) and the reduced mesomeric effect in **3a**.

On other hand, preliminary mechanistic studies have revealed some differences in the presumed key intermediates *cis*- and *trans*-**6**. The conformational analysis performed on each isomer has revealed the following. Taking into account the most stable structures for every case, we have observed that all of them involve an intramolecular hydrogen-bond between the amino moiety and a carbonyl group. In addition, the length of this H-bond is shorter for the *trans*-(2.18 Å) than for the *cis*-isomers (2.28–2.39 Å) (NH...O=C–C shorter than NH...O=C–O), mainly for **6a** (Fig. 6).

For **6b**, the non-H bonded carbonylic/carboxylic moiety is coplanar to the olefin, thus minimizing steric repulsions and maximizing interaction (weak H-bond O...H–CH<sub>2</sub>–, ~2.2 Å) with the carbonylic substituent in a *s-cis* conformation (C=C–C=O dihedral angle of 13°, for *cis*-**6b**) or in a *s-trans* conformation (dihedral angle of 156°, for *trans*-**6b**). In these situations, it is expected a close energy between both isomers of **6b**.

On the contrary, for **6a**, the phenyl substituent cannot be coplanar with the olefin due to steric and electronic repulsions with the carbonylic/carboxylic ester, also out of the plane. Although stabilizing weak CH–π interactions between the phenyl π-cloud and an H of the methyl group (2.65 Å) are observed for *cis*-**6a** [27], *trans*-**6a** shows the maximum separation between carbonylic oxygen, thus minimizing strong electronic repulsions (Fig. 6).

The computed enthalpies show that the *trans*-isomers of **6a** and **6b** exhibit a lower value than the *cis*-counterparts. However, whereas for **6b** the difference in the enthalpy between both isomers is very small (0.63 kcal/mol), it becomes significant for **6a** (3.09 kcal/mol). This result reveals a thermodynamic preference for

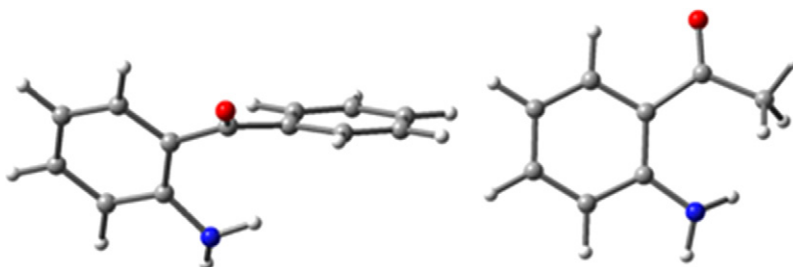


Fig. 5. Optimized structures (B3LYP/6-311G(3d,2p)) of the precursors **3a** (left) and **3b** (right).

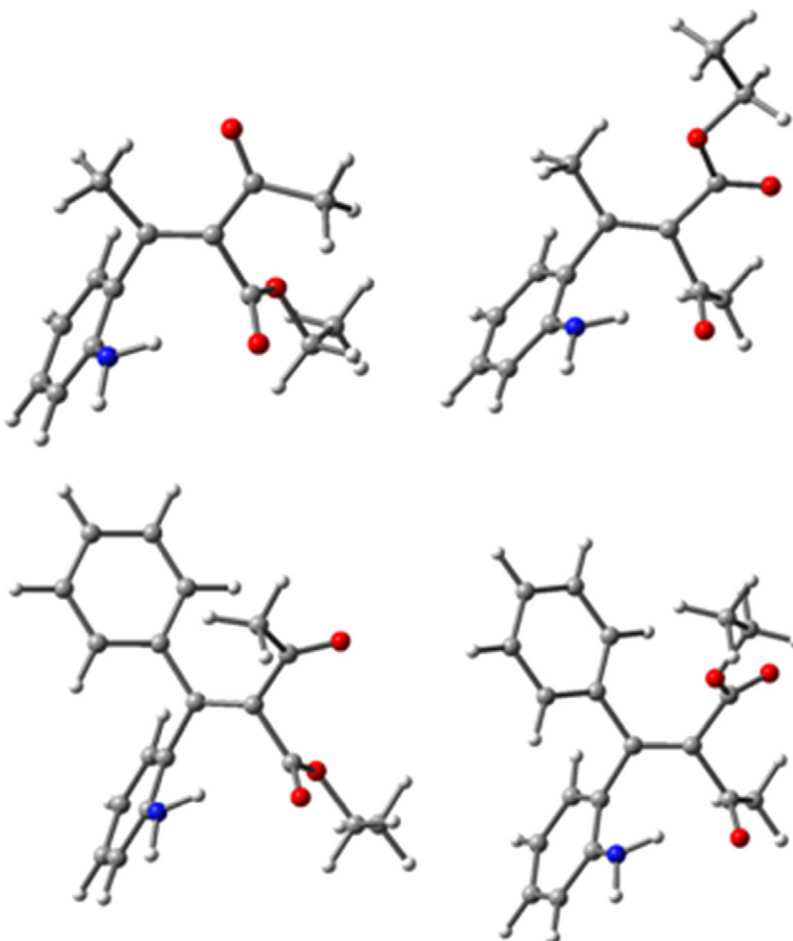


Fig. 6. Optimized structures (B3LYP/6-311G(3d,2p)) of the isomers of **6**: **6a** (bottom), **6b** (top), *cis*-(left), *trans*-(right).

the formation of the key intermediate *trans*-**6a** which would control the evolution of the reaction to the quinoline **1a** and could account for the experimental ratios.

#### 4. Conclusions

In conclusion, mesoporous catalysts here reported were found to be efficient catalysts for the Friedländer condensation between 2-aminoaryl ketones **3** and ethyl acetoacetate **4** providing the corresponding quinolines **1**/quinolones **2**. Acidic mesoporous catalysts, SBA-15/S and SBA-15/APS, yielded mixtures of the corresponding quinolines **1**/quinolones **2** whereas basic catalysts, SBA-15/AP, afforded exclusively quinolone **1b** with excellent yield.

Among the acidic catalysts, SBA-15/S was found to be the most active catalyst, SBA-15/APS being the most selective leading to

quinoline **1a**. Moreover, we can drive the condensation towards the formation of quinolone **1a** or quinoline **2a** as function of the used catalyst.

Theoretical calculations on the presumed key intermediates indicate a thermodynamic preference for the formation of the *trans*-isomer **6a** due to the interplay of subtle steric and electronic effects which would drive preferentially to the quinoline product.

Remarkably, the highest reaction selectivity preferentially to quinoline **1a** is achieved when the condensation is catalyzed by SBA-15/APS. Comparing with other acid mesoporous catalysts, it suggests the involvement of sulfonic acids over the catalyst in the reaction, but also probably the amine functions. In this sense, theoretical mechanistic studies are in progress.

## Acknowledgements

This work has been supported in part by MICINN (Projects CTQ2009-10478 and CTQ2010-18652). M.S. thanks ERASMUS program (UNED-Ruhr-Universität Bochum) the possibility to investigate in the UNED. The work of J.Č. was supported by the Academy of Sciences of the Czech Republic (KAN 100400701). J.Č. would like to thank Visiting Professor Program, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia.

## References

- [1] R.M. Martín-Aranda, J. Čejka, *Top. Catal.* 53 (2010) 141.
- [2] A. Taguchi, F. Schüth, *Micropor. Mesopor. Mater.* 77 (2005) 1.
- [3] (a) A. Corma, *Chem. Rev.* 97 (1997) 2373;  
(b) W.J. Roth, J. Čejka, *Catal. Sci. Technol.* 1 (2011) 43;  
(c) W.J. Roth, O.V. Shvets, M. Shamzhy, P. Chlubná, M. Kubů, P. Nachtigall, J. Čejka, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 6130;  
(d) D. Kubička, M. Bejblová, J. Vlk, *Top. Catal.* 53 (2010) 168;  
(e) D. Kubička, P. Šimáček, N. Žilková, *Top. Catal.* 52 (2009) 161.
- [4] (a) F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Čejka, *ChemCatChem* 1 (2009) 241;  
(b) J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Top. Catal.* 53 (2010) 1430.
- [5] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M.C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* 109 (2009) 2652.
- [6] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* 12 (2008) 1116.
- [7] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Ind. J. Chem. Sect. B* 46B (2007) 1721.
- [8] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatsh. Chem.* 137 (2006) 181.
- [9] M.A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T.F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.* 5 (2008) 490.
- [10] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R.A. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 274 (2007) 148.
- [11] M. Dabiri, S.C. Azimi, A. Bazgir, *Monatsh. Chem.* 138 (2007) 659.
- [12] U.V. Desai, S.D. Mitragotri, T.S. Thopate, D.M. Pore, P.P. Wadgaonkar, *Arkivoc* (2006) 198.
- [13] M. Narasimhulu, T.S. Reddy, K.C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch.B. Rao, Y. Venkateswarlu, *J. Mol. Catal. A* 266 (2007) 114.
- [14] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chem. Pharm. Bull.* 56 (2008) 1049.
- [15] A.A. Mohammadi, J. Azizian, A. Hadadzahmatkesh, M.R. Asghariganjeh, *Heterocycles* 75 (2008) 947.
- [16] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri, *Catal. Commun.* 9 (2008) 13.
- [17] D. Garella, A. Barge, D. Upadhyaya, Z. Rodriguez, G. Palmisano, G. Cravotto, *Synth. Commun.* 40 (2010) 120.
- [18] E. Pérez-Mayoral, J. Čejka, *ChemCatChem* 3 (2011) 157.
- [19] A. Zukal, H. Šiklová, J. Čejka, *Langmuir* 24 (2008) 9837.
- [20] I. Díaz, F. Mohino, E. Sastre, J. Pérez-Pariente, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 135 (2001) 1383.
- [21] H. Balcar, J. Čejka, J. Sedláček, J. Svoboda, J. Zedník, Z. Bastl, V. Bosáček, J. Vohlídal, *J. Mol. Catal. A* 203 (2003) 287.
- [22] Gaussian 03, Revision E.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Chailacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
- [23] (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648;  
(b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [24] J. Cioslowski, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8333.
- [25] D. Margolese, J.A. Melero, S.C. Christiansen, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Chem. Mater.* 12 (2000) 2448.
- [26] M. Trejda, K. Stawicka, M. Ziolk, *Appl. Catal. B* 103 (2011) 404.
- [27] O. Takahashi, Y. Kohno, M. Nishio, *Chem. Rev.* 110 (2010) 6049.



El objetivo principal de este trabajo es la síntesis y caracterización de nuevos materiales mesoporosos híbridos orgánico-inorgánico, en este caso basados en la estructura de SBA-15, con distintas propiedades ácido-base, útiles como catalizadores en la reacción de Friedländer.

En este sentido, la sílice mesoporosa SBA-15, previamente preparada según los procedimientos experimentales descritos<sup>[108]</sup>, se funcionalizó, por una parte, con grupos amina primaria, por reacción con (3-aminopropil)trimetoxisilano (SBA-15/AP)<sup>[220]</sup>, tal y como ya se ha mencionado en apartados anteriores y, por otra, con grupos sulfónicos por reacción con el correspondiente (3-mercaptopropil)trimetoxisilano y posterior oxidación de los grupos  $-SH$  con  $H_2O_2$  (SBA-15/S)<sup>[221]</sup>. Por último, SBA-15/APS, sólido mesoporoso que contiene simultáneamente grupos ácidos y grupos básicos en su estructura, más concretamente grupos amina secundaria y grupos ácido sulfónico, se preparó por reacción de SBA-15/AP con  $\gamma$ -sultona.

Las propiedades texturales de los materiales sintetizados se determinaron a partir de las isothermas de adsorción de  $N_2$ , presentando un área superficial comprendida en el intervalo de 556-254  $m^2g^{-1}$  y un diámetro de poro entre 5,6-5,3 nm, respectivamente. SBA-15/APS fue el sólido que mostró un área superficial y tamaño de poro menores, tal y como era de esperar.

La composición química de los sólidos investigados fue estudiada por análisis elemental; es importante mencionar que SBA-15/APS presentó una concentración de S (1,419  $mmolg^{-1}$ ) ligeramente superior a la de N (1,400  $mmolg^{-1}$ ), lo que sugiere que en SBA-15/APS están presentes, además de los grupos  $CH_2CH_2CH_2-NH-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ , algunos grupos  $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$  anclados directamente en la superficie del catalizador.

Los sólidos estudiados son estables térmicamente en el intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y 473 K. El estudio termogravimétrico realizado para SBA-15/S, junto con los datos obtenidos sobre su composición química, demostraron que la superficie de la sílice mesoporosa está funcionalizada con grupos  $-SO_3H$  (0,35  $mmolg^{-1}$ ) y grupos  $-SH$  (0,15  $mmolg^{-1}$ ) sin oxidar.

Los sólidos objeto de estudio se ensayaron en la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4**). Como ejemplo representativo del estudio realizado se puede citar la reacción de condensación de *o*-aminobenzofenona (**3a**) y AAE (**4**)

catalizada por SBA-15/APS, a 363K, conduciendo preferentemente a la quinolina **1a** con un 62% de rendimiento y selectividad elevada (84%) en tan solo una hora de tiempo de reacción. A las 3 horas de tiempo de reacción se observó la completa desaparición de los reactivos de partida conduciendo a una mezcla de la quinolina **1a** y quinolona **2a** con 86 y 14 % de rendimiento, respectivamente. En este mismo sentido, la reacción entre **3a** y **4** catalizada por SBA-15/S dio lugar a una mezcla de **1a** y **2a** con 67 y 25 % de rendimiento respectivamente, tras 3 horas de tiempo de reacción.

Sin embargo, el proceso catalizado por SBA-15/AP, durante 6 horas, condujo a la quinolona **2a** con 92 % de rendimiento, observándose tan solo la formación de un 2% de la correspondiente quinolina **1a**.

Por otra parte, la reacción de condensación entre *o*-aminoacetofenona (**3b**) y AAE (**4**) condujo a resultados similares, con la salvedad de que los procesos catalizados tanto por SBA-15/APS como por SBA-15/S condujeron a mezclas de **1b** y **2b** en las que la selectividad hacia la formación de la quinolina **1b** (62%) es considerablemente inferior.

En resumen, la regioselectividad observada es dependiente de las propiedades ácido-base del catalizador; mientras que la reacción catalizada por SBA-15/S, sólido con centros ácidos de Brønsted, condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas / quinolonas, SBA-15/AP funcionalizado con grupos amina primaria dio lugar a la formación selectiva de la correspondiente quinolona. Aunque SBA-15/S resultó ser un sólido más activo en la condensación de Friedländer entre las *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4**), SBA-15/APS condujo a la correspondiente quinolina con mayor selectividad.

Los resultados obtenidos sugieren que la primera etapa de la reacción es diferente dependiente de la naturaleza de los sitios catalíticos activos presentes en el sólido; mientras que la reacción catalizada por SBA-15/AP comenzaría con la reacción de amidación entre los sustratos de partida seguida de la condensación de Knoevenagel intramolecular conduciendo a la correspondiente quinolona, la primera etapa de la reacción catalizada por sólidos con grupos ácidos o bifuncionales, SBA-15/S y SBA-15/APS, sería la condensación de Knoevenagel entre los sustratos de partida para dar lugar a mezclas de los dos posibles isómeros de doble enlace C=C *cis* / *trans*-**6**; la ciclación intramolecular posterior en cada uno de ellos, seguida de deshidratación, conduciría a la mezcla de las correspondientes quinolona / quinolina.



Con el fin de justificar los resultados experimentales obtenidos, y partiendo de la hipótesis inicial de que los estereoisómeros *cis* / *trans-6* son los intermedios de reacción, en la síntesis de quinolinas **1** / quinolonas **2** resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial, se realizó un estudio teórico usando métodos computacionales. Así, los cálculos computacionales indican la formación preferente del correspondiente isómero *trans-6*, debido fundamentalmente a la combinación de efectos estéricos y electrónicos, que conduciría preferentemente a la correspondiente quinolina **2**.



### **3.8. CARBONES ÁCIDOS ACTIVADOS: CATALIZADORES MÁS BARATOS ALTERNATIVOS PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS SUSTITUIDAS**

**Título:** “Acid activated carbons: cheaper alternative catalysts for the synthesis of substituted quinolines”

**Autores:** J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, D. Omenat-Morán, C. Durán, R. M. Martín-Aranda, I. Matos y I. Fonseca

**Revista:** ChemCatChem, **2013**, 5, 3736–3742



DOI: 10.1002/cctc.201300626

# Acid-Activated Carbon Materials: Cheaper Alternative Catalysts for the Synthesis of Substituted Quinolines

Jesús López-Sanz,<sup>[a]</sup> Elena Pérez-Mayoral,<sup>\*[a]</sup> Elena Soriano,<sup>\*[b]</sup> Delia Omenat-Morán,<sup>[c]</sup> Carlos J. Durán,<sup>[c]</sup> Rosa María Martín-Aranda,<sup>[a]</sup> Ines Matos,<sup>[d]</sup> and Isabel Fonseca<sup>[d]</sup>

We describe the first examples of Friedländer reactions efficiently catalyzed by carbon materials. We report herein a series of acidic activated carbon materials, which can be considered as an environmentally friendly, cheaper alternative to the traditional acidic mesoporous silicates or even zeolites for the syn-

thesis of quinolines/quinolones. Textural parameters of the acidic activated carbon materials together with their acidic properties are important factors that affect the reaction selectivity. Some mechanistic details have been addressed by computational calculations.

## Introduction

Development of new materials involved in green processes is a current and hot topic with special relevance on the design of novel, more efficient, and environmentally friendly catalysts.<sup>[1]</sup> Among them, those based on mesoporous structures have recently attracted considerable attention.

Activated carbon materials (ACs) have been widely used as adsorbents, catalysts, and electronic materials because of their characteristic properties: 1) high surface area, 2) large pore volume, and 3) easily modifiable surface by chemical methods, all of them determining their application.<sup>[2–7]</sup>

ACs represent an environmentally benign and cheaper alternative catalysts on processes related to the fine-chemical synthesis.<sup>[8]</sup> In this sense, microporous ACs have been successfully used in several catalytic reactions, such as the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles,<sup>[9]</sup> N-alkylation of imidazole,<sup>[10–16]</sup> chalcones,<sup>[17]</sup> and epoxide ring-opening reactions.<sup>[18,19]</sup>

One of the main advantages of using mesoporous carbons is the presence of meso- and macroporous networks which may result in a more efficient selectivity towards the formation of products. However, only a few examples of these porous carbon materials with catalytic applications have been reported.<sup>[20–22]</sup>

From our most recent results aimed at the study of catalytic applications of mesoporous materials in the Friedländer reaction, we concluded that it is possible to modify the selectivity of the reaction as a function of the acid–base properties of the catalyst. Whereas the condensation between 2-aminoaryl ketones **1** and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by acidic solids [(Al)SBA-15 or SBA-15/S, the latter containing sulfonic acids] yielded mixtures of the corresponding quinolines **3** and **4**, basic catalysts, particularly amino-grafted MCM-41, afforded exclusively quinolone **4** with excellent yield (Scheme 1).<sup>[23,24]</sup> Furthermore, bifunctional materials, such as SBA-15/APS (APS = 3-(propylamino)propane-1-sulfonic acid), bearing both amine groups and sulfonic acids, led preferentially to quinoline **3** with increased selectivity in comparison to SBA-15/S.<sup>[24]</sup>

Nevertheless, we have recently reported on the first examples of Friedländer reaction promoted by a metal–organic framework, [Cu<sub>3</sub>(BTC)<sub>2</sub>], a mesoporous material exhibiting the highest activity mainly because of the higher number of catalytic sites located on metallic centers.<sup>[25–27]</sup>


Friedländer condensation is considered as an atom-economic reaction that proceeds through double condensation between 2-aminoaryl carbonyl compounds with other carbonyl components having active methylenic units at  $\alpha$ -position affording quinolines.<sup>[28,29]</sup> These nitrogen heterocycles represent an important class of compounds as part of many natural products and building blocks useful for the preparation of synthetic compounds with application in medicine, food, catalysis, dye, materials, refineries, and electronics.<sup>[30–35]</sup> Besides Friedländer reaction, different synthetic approaches have been reported for the synthesis of quinolines such as the Skraup synthesis, Doebner–Miller reactions, and the Combes method con-

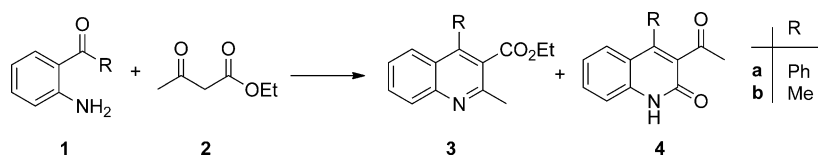
[a] J. López-Sanz, Dr. E. Pérez-Mayoral, Prof. R. M. Martín-Aranda  
Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica  
Facultad de Ciencias  
Universidad Nacional de Educación a Distancia, UNED  
Paseo Senda del Rey 9, 28040-Madrid (Spain)  
Fax: (+34) 91-398-66  
E-mail: eperez@ccia.uned.es

[b] Dr. E. Soriano  
Instituto de Química Orgánica General  
(CSIC)  
C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid (Spain)

[c] D. Omenat-Morán, Dr. C. J. Durán  
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
Universidad de Extremadura  
Avda. de Elvas, s/n, E-06006 Badajoz (Spain)

[d] Dr. I. Matos, Dr. I. Fonseca  
REQUIMTE, CQFB, Departamento de Química  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Universidade Nova de Lisboa  
Campus da Caparica, 2829-516 Caparica (Portugal)

 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201300626>.



**Scheme 1.** Friedländer reaction of 2-aminoaryl ketones **1** and ethyl acetoacetate (**2**).

responding samples Norit/N and Merck/N or by using H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to afford Norit/S and Merck/S, respectively.

Concerning the textural parameters, it can be seen in

sisting of the reaction of anilines with glycols,  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, and 1,3-dicarbonyl compounds, respectively. All of them imply tedious processes that use large amounts of mineral acids and proceed at high temperatures, leading to the corresponding quinolines with low yields and the formation of undesirable byproducts. In this sense, Friedländer reaction is one of the simplest synthetic strategies for the preparation of substituted quinolines, the principal advantage of which is the tolerance to a broad range of functional groups over the aromatic ring system in the 2-amino carbonyl component or even in the ketone partner. However, the reaction regioselectivity is the main disadvantage of using this approach. Despite this, Friedländer reaction constitutes one of the most used and cited reactions in organic synthesis and is the method of choice for the synthesis of a large variety of new nitrogen heterocyclic ring systems such as quinolines, naphthyridines, phenanthrolines, quindolines, or acridones.<sup>[29]</sup>

Although there are many catalytic systems reported for this condensation, only a few heterogeneous catalysts have been described; including Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>[36]</sup> silica gel supported acids,<sup>[37–43]</sup> silica propylsulfonic acid,<sup>[44]</sup> and ALKIT-5.<sup>[45]</sup> Therefore, the research on the development of new, more efficient, cheaper, and more easily available catalysts for the synthesis of quinolines is a particularly hot issue.

The goal of this paper is the synthesis and characterization of different catalytic systems based on meso- and microporous carbon structures, as well as on a comparative study of their catalytic performance in the synthesis of quinolines through Friedländer condensation. Additionally, we conducted theoretical calculations to get insight into the reactivity.

## Results and Discussion

### Synthesis and characterization of the catalyst

Three different series of ACs were synthesized and characterized: 1) mesoporous carbon material (C<sub>meso</sub>) prepared according to the experimental procedure reported by Lin and Ritter using the sol-gel technique,<sup>[46]</sup> and the activated mesoporous carbon (AC<sub>meso</sub>) obtained by oxidation and functionalization of the parent C<sub>meso</sub> and microporous carbons, 2) Norit/N and Norit/S, and 3) Merck/N and Merck/S, both series prepared from samples, Norit RX 3.0 and Merck, respectively. In accordance with the experimental protocol patented by Martín Aranda et al.,<sup>[47]</sup> the commercial samples were oxidized either with HNO<sub>3</sub> at room temperature for 90 min, leading to the cor-

**Table 1.** Textural parameters of the carbon materials under study.

Catalyst	$S_{\text{BET}}$ [m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> ]	$V_{\text{micro}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[a]</sup>	$V_{\text{meso}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[b]</sup>	$V_{\text{macro}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[c]</sup>	$V_{\text{T}}$ [cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> ] <sup>[d]</sup>	$D_{\text{p}}$ [Å] <sup>[e]</sup>
C <sub>meso</sub>	771	0.18	0.5	0.08	0.76	65.4
AC <sub>meso</sub>	797	0.20	0.51	0.08	0.79	74.5
Norit RX 3.0	1306	0.60	0.08	0.19	0.87	15.6
Norit/N	1178	0.54	0.06	0.14	0.74	15.5
Norit/S	1114	0.53	0.05	0.11	0.69	15.54
Merck	731	0.31	0.05	0.15	0.51	18.23
Merck/N	718	0.31	0.07	0.10	0.48	18.26
Merck/S	684	0.31	0.05	0.07	0.43	18.17

Calculated by [a] t-plot method, [b] DFT, [c]  $V_{\text{macro}} = V_{\text{total}} - V_{\text{micro}} - V_{\text{meso}}$ , [d] Gurvitch rule, [e] Barrett-Joyner-Halenda method.

Table 1 that the ACs of our choice exhibit strong differences. Contrary to C<sub>meso</sub>, the Norit RX 3.0 and Merck samples have mainly wide microporous networks. The Norit RX 3.0 and Merck samples have the highest microporous volumes ( $V_{\text{micro}}$ ) of the porous carbon materials studied here;  $V_{\text{micro}}$  contributes the most to their total pore volume ( $V_{\text{T}}$ ). Pore diameter,  $D_{\text{p}}$ , for these materials is notably lower than that for C<sub>meso</sub> as expected. Remarkably, C<sub>meso</sub> and Merck carbon materials have similar specific surface areas,  $S_{\text{BET}}$ , although they differ by their channel sizes as the corresponding values of  $V_{\text{meso}}$  and  $D_{\text{p}}$  reveal. In contrast, Norit RX 3.0 carbon exhibits the highest  $S_{\text{BET}}$ . The acidic treatment of the pristine carbon materials barely modified the structure of the corresponding materials. A slight decrease in  $S_{\text{BET}}$  occurred only for the microporous carbon materials.

Oxygen and sulfur contents on the surface of the oxidized samples were determined by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), and the total contents by elemental analysis (Table 2). In general, the oxygen content was higher in the oxidized sam-

**Table 2.** Composition of carbon materials.

Catalyst	Surface oxygen [wt %] <sup>[a]</sup>	Total oxygen [wt %] <sup>[b]</sup>	Surface sulfur [wt %] <sup>[a]</sup>	Total sulfur [wt %] <sup>[b]</sup>	pH <sub>PZC</sub>
C <sub>meso</sub>	n.d.	9.2	n.d.	n.d.	9.7
AC <sub>meso</sub>	20.4	27.6	0.22	n.d.	2.4
Norit RX 3.0	7.5	8.62	0.00	0.47	7.4
Norit/N	10.5	8.01	0.00	0.31	3.9
Norit/S	9.8	8.23	0.36	1.09	2.7
Merck	4.61	4.15	0.15	0.76	10.0
Merck/N	10.14	18.99	0.00	0.57	7.4
Merck/S	7.46	5.30	0.39	1.04	3.8

[a] Determined by XPS. [b] Determined by elemental analysis.

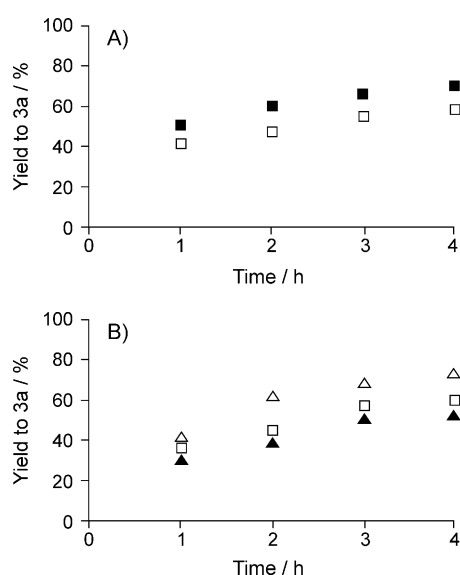
ples; the surface oxygen percentage increased compared with that of the raw carbon materials, as the external surface is the most accessible area for oxidation, as expected. This effect was particularly enhanced in samples treated with  $\text{HNO}_3$ .

$\text{AC}_{\text{meso}}$  was the most acidic material; among the microporous carbons, Norit/S exhibited higher acidity than its analogue Merck/S.

The observed decrease of surface oxygen in samples treated with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  was probably owing to the destruction of the inner oxygen structures. We observed an increase in both total and surface sulfur contents attributable to the formation of sulfonic acid (Table 2).<sup>[16]</sup> In accordance with these results, the highest acidity of the samples was attributed to the presence of sulfonic acids on the corresponding carbon material.

### Catalytic performance

At first, ACs of our choice were tested in Friedländer reaction between 2-aminobenzophenone (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**) at 363 K, under solvent-free conditions. We initially investigated the catalytic behavior of the corresponding mesoporous carbon,  $\text{AC}_{\text{meso}}$ , for comparison with SBA-15/S, an inorganic-organic hybrid material containing sulfonic acids and recently published by some of us.<sup>[24]</sup> Figure 1A depicts the yield to **3a**



**Figure 1.** Friedländer reaction of 2-aminobenzophenone (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by A) ■, SBA-15/S, □,  $\text{AC}_{\text{meso}}$ ; and B) □, Merck/S, △, Norit/S, and ▲, Norit/N; at 363 K, under solvent-free conditions.

versus time for the reaction catalyzed by ACs under study. Table 3 lists the total conversion to products, quinoline **3a** and quinolone **4a**, and selectivity to compound **3a**. Both  $\text{AC}_{\text{meso}}$  and SBA-15/S yielded similar conversions after 4 h of reaction time. However,  $\text{AC}_{\text{meso}}$  was found to be a less selective catalyst than SBA/S for the synthesis of quinoline **3a** probably because of its highest pore size (Figure 1A and Table 3; entries 1 and 2).

**Table 3.** Friedländer reaction of 2-aminobenzophenone (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by mesoporous and microporous acidic carbon materials after 4 h of reaction time.

Entry	Catalyst	Conversion [%]	Ratio <b>3a/4a</b>
1	SBA-15/S <sup>[a]</sup>	96	71:25
2	$\text{AC}_{\text{meso}}$	94	59:35
3	Merck/S	95	60:35
4	Norit/S	98	75:23
5	Norit/N	93	53:40

[a] See Ref. [24].

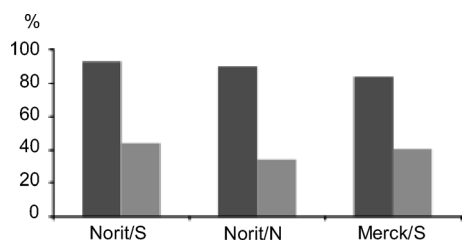
In view of these results, we performed the reactions catalyzed by microporous carbon Merck/S for comparison with its analogue Norit/S. Both ACs proved to be efficient catalysts for the condensation under study, giving quantitative conversions and affording quinoline **3a** with selectivities in the range of 63–76%. Remarkably, the use of Norit/S led to the highest selectivity to quinoline **3a** (76%). As shown in Figure 1, Norit/S was found to be a more efficient catalyst than its mesoporous analogue,  $\text{AC}_{\text{meso}}$ , providing quinoline **3a** with increased selectivity. Moreover, the catalytic behavior of Norit/S was similar to that of SBA-15/S, and the condensation reaction led to quinoline **3a** with slightly increased selectivity. On the other hand, Figure 1B depicts clear differences of the catalytic behavior for the microporous carbon materials under study. We observed the following reactivity order: Norit/S > Merck/S > Norit/N, which suggests that the catalyst efficiency increases with the acidity of the support. Thus, the most active microporous AC was Norit/S, which exhibited the lowest point of zero charge (PZC), 2.7, slightly superior to that of  $\text{AC}_{\text{meso}}$ .

The difference in the catalytic performances of Norit/S and Merck/S could be firstly related to their acidic properties, owing to the presence of sulfonic acids and oxygen and carbon functional groups (Table 3; entries 3 and 4).

Norit/S, exhibiting a more acidic character than Merck/S, afforded the highest yield and selectivity to quinoline **3a**. In this sense, both materials showed similar surface and total sulfur contents but increased oxygen loading for the most acidic catalyst, Norit/S. However, the selectivity to quinoline **3a** was significantly lower if Norit/N was used, which contained no sulfur but had a similar  $\text{pH}_{\text{PZC}}$  to Merck/S (Table 2, entries 4 and 8).

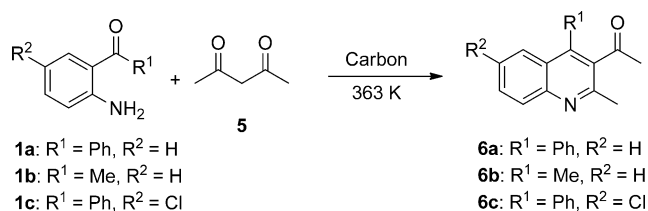
Therefore, our results strongly suggest that sulfonic acid active sites are involved in the preferential synthesis of quinoline **3a** whereas oxygen carbon acidic functions, that is, carboxylic acids, are probably responsible for the lowest selectivity to **3a** although contributing to the total acidity of the catalysts. Remarkably, it is clear that the presence of sulfonic acids together with the higher surface area found for Norit/S led preferentially to quinoline **3a**.

Similar results were observed for the condensation of 2-aminoacetophenone (**1b**) and ethyl acetoacetate (**2**; Figure 2). In this case, high conversions were obtained when using carbons materials under study; Norit/S yielded the highest conversion (93%) and selectivity to compound **3b** (44%), as expected (Figure 2). The lower selectivities found are in accordance with our previous studies.<sup>[24]</sup>

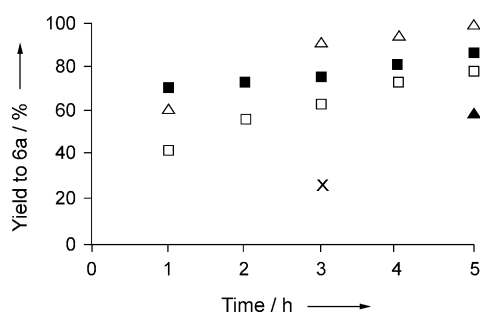


**Figure 2.** Total conversions (■) and selectivities (▨) to quinoline **3b** in the condensation of 2-aminoacetophenone (**1b**) and ethyl acetoacetate (**2**) at 363 K, under solvent-free conditions, after 1 h of reaction time.

In continuation with our investigations, the condensation of 2-aminoaryl ketones **1** with acetylacetone (**5**) when catalyzed by ACs of our choice gave rise to interesting revelations (Scheme 2 and Figure 3).



**Scheme 2.** Friedländer condensation between 2-aminoaryl ketones and acetylacetone (**5**).



**Figure 3.** Friedländer reaction of 2-aminobenzophenone (**1a**) and acetylacetone (**5**) catalyzed by Norit/S (Δ), Merck/S (■), AC<sub>meso</sub> (□), H-BEA zeolite (▲), and Merck/N (x) at 363 K under solvent-free conditions.

AC<sub>meso</sub> and Merck/S exhibited a similar catalytic behavior in the condensation reaction between 2-aminobenzophenone (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**, Figure 1 and Table 3). However, Merck/S was found to be a more efficient catalyst in the condensation reaction of ketone **1a** with acetylacetone (**5**), yielding quinoline **6a** in 70% yield during only 1 h reaction time (Figure 3). Bearing in mind the properties of AC<sub>meso</sub> and Merck/S, it is observed that Merck/S has lesser acidity than AC<sub>meso</sub> but a similar  $S_{\text{BET}}$ ; notably, the main difference between these materials is their porosity. In this sense, the condensation under study efficiently proceeds in the presence of sulfonic functionalized microporous carbon, Merck/S. This observation was also made when Norit/S was used; in this case, quinoline **6a** was

obtained in almost quantitative yield after 3 h resulting on the most efficient catalyst as expected. Thus, the observed reactivity order was: Norit/S > Merck/S > AC<sub>meso</sub> > Merck/N. On the other hand, we compared the results for the Friedländer condensation of ketone **1a** with **5** catalyzed by a traditional acid microporous molecular sieve such as BEA zeolite.<sup>[48]</sup> Here, the condensation catalyzed by BEA yielded quinoline **6a** in 60% over 5 h reaction time (Figure 3).

In addition, we performed some re-use experiments when using the most active catalyst, Norit/S, in the condensation reaction between 2-aminobenzophenone (**1a**) and acetylacetone (**5**). We observed a decreasing of the conversion to quinoline **6a** (43%), after 4 h reaction time, during the second cycle. This feature could be attributed to the interaction of the N atoms in the reaction product **6a** with the acidic active sites over the catalyst. Therefore, the catalyst under study is not recyclable, but its regeneration could be possible by additional treatment with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

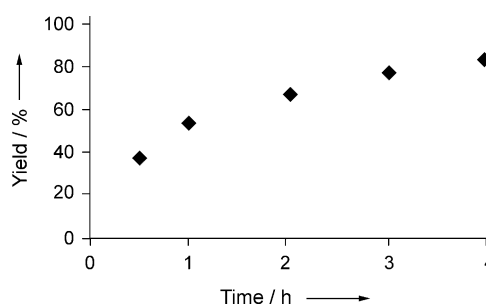
Finally, we synthesized the compound **6c** (83% after 4 h), a quinoline known as an antiparasitic agent, from 2-amino-5-chlorobenzophenone (**1c**) and acetylacetone (**5**) using Norit/S as the catalyst (Table 4).

**Table 4.** Friedländer reaction of 2-aminoaryl ketones (**1**) and acetylacetone (**5**) catalyzed by mesoporous and microporous acidic carbon materials at 363 K under solvent-free conditions.

Entry	Catalyst	R	t [h]	Conversion [%]
1	AC <sub>meso</sub>	Ph	5	79
2		Me	5	78
3	Norit/S	Ph	3	92
4		Me	3	61
5	Merck/S	Ph	5	87
6		Ph	3	77
7		Me	5	69
8		Ph	3	54
9	Merck/N	Ph	3	27
10		Me	3	16
11	BEA <sup>[a]</sup>	Ph	5	60
12		Me	5	27

[a] See Ref. [48].

As can be seen from Figure 4, the catalytic behavior of Norit/S when using **1c** was quite similar to that observed for 2-aminobenzophenone with different substitution. Owing to



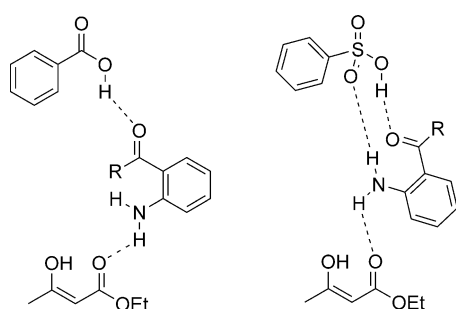
**Figure 4.** Friedländer reaction of 2-amino-5-chlorobenzophenone (**1c**) and acetylacetone (**5**) catalyzed by Norit/S at 363 K under solvent-free conditions.



the presence of a chlorine atom at position 5 in **1c**, the rate of production of quinoline **6c** decreased slightly with time.

### Theoretical calculations

To get further insights into the catalytic behavior of both types of acidic active sites, we conducted theoretical calculations (M06/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p)) on the initial step of the condensation between the aromatic ketones (2-aminobenzophenone **1a** and 2-aminoacetophenone **1b**<sup>[49]</sup>) and ethyl acetoacetate **2** in its enolic form. To this end, we have simulated the catalysts as reduced models of aromatic rings bearing sulfonic or carboxylic groups. Based on our most recent theoretical observations concerning the Friedländer reaction,<sup>[50]</sup> we propose the interaction mode between reagents and catalysts as shown in Figure 5.

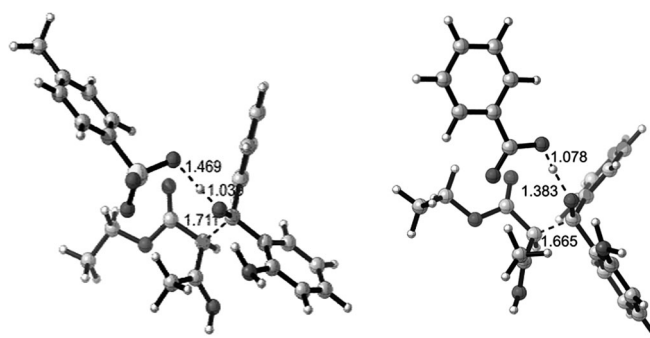


**Figure 5.** Interaction between reactants and the most reduced model for the catalysts containing carboxylic (left) and sulfonic groups (right).

The calculations indicate that the transition structure for the C–C forming bond is assisted by the concomitant migration of the acidic proton from the catalyst to the incipient alkoxylic oxygen of the acceptor (Figure 6). Combined intrinsic reaction coordinate calculations from the transition structures and optimizations revealed that the formation of the following intermediate proceeds by a series of simultaneous H migrations events: from the catalyst to the forming alcohol, from the enolic group to the aromatic amine moiety and from this to the acidic group of the catalyst, through a proton network (Figure 7). These proton migrations are complete for the carboxylic acid catalyst but not for the sulfonic model, in which a strong H bond is observed between the sulfonic group and the amino substituent. Similar structures were revealed for both aminophenones.

The computed barriers indicate that the reaction promoted by the sulfonic group is 5.3 and 6.7 kcal mol<sup>-1</sup> lower than that for the carboxylic group, for **1a** and **1b**, respectively, in agreement with the acidity of both catalytic moieties. This step is slightly endothermic for the carboxylic-promoted couplings, whereas the transformation promoted by the sulfonic acid is weakly exothermic.

The geometric data and the H bonding network suggest a higher flexibility for the structure formed by the catalyst functionalized with a carboxylic acid group. Thus, it could be argued that there is a higher degree of freedom and



**Figure 6.** Transition structures for the C–C forming bond between **1a** and **2** catalyzed by sulfonic (left,  $\Delta H^\ddagger = 25.1$  kcal mol<sup>-1</sup>) and carboxylic acid (right,  $\Delta H^\ddagger = 30.4$  kcal mol<sup>-1</sup>). Some relevant distances are shown in Å.

lower stereoselectivity for the subsequent dehydration reaction, the product geometry of which (*cis* or *trans* olefin) controls the regioselectivity of the heterocyclization.<sup>[24]</sup>

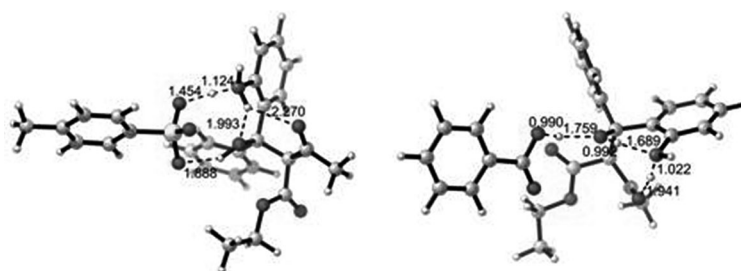
### Conclusions

We have synthesized and characterized a series of activated carbon materials as potential catalysts for the Friedländer reaction. The results on their catalytic activity indicate that the most acidic microporous carbon materials are efficient catalysts and a cheap alternative for the synthesis of quinolines through Friedländer condensation.

Remarkable features include 1) their easy preparation from commercial microporous samples and 2) their tunable acidity by oxidation with oxidant mineral acids, affording quinolines with high conversions and moderate selectivity. Among the carbon materials, Norit/S containing sulfonic acid groups and revealing the highest surface area was the most efficient and selective catalyst for the condensation reaction.

Our results suggest that the porosity and specific surface area of the carbon materials containing sulfonic acids are important factors that probably affect the selectivity of the condensation.

Theoretical calculations suggest that the higher selectivity of the activated carbon materials containing sulfonic acid groups could be caused by a lower flexibility of the reaction intermediate after binding to the catalyst.



**Figure 7.** Intermediate structures for the C–C forming bond between **1a** and **2** catalyzed by sulfonic (left) and carboxylic acid (right). Some relevant distances are shown in Å.

## Experimental Section

### Synthesis of ACs

Mesoporous carbons:  $C_{\text{meso}}$  and  $AC_{\text{meso}}$  were synthesized according to the experimental procedure reported in Ref. [16]. A solution containing 5% (w/v) solids was prepared, with a resorcinol/formaldehyde mole ratio fixed at 1:2 and the resorcinol/sodium carbonate mole ratio fixed at 50:1. Then the initial pH solution was adjusted to 6.10–6.20. After curing for one week at 85 °C the gel was washed with acetone and dried under  $N_2$  atmosphere ( $0.5^\circ\text{Cmin}^{-1}$ ) until 65 °C and held for 5 h, and, subsequently, heated to 110 °C and held for 5 h. The carbon xerogel  $C_{\text{meso}}$  was formed by pyrolysis of the dried gel at 800 °C for 3 h in a  $N_2$  atmosphere with both heating and cooling rates set at  $0.5^\circ\text{Cmin}^{-1}$ .  $C_{\text{meso}}$  was oxidized by reflux with a nitric acid solution (13 M) for 6 h (1 g/20 mL) then washed with deionized water in a Soxhlet extractor until pH 7 and dried at 110 °C.  $AC_{\text{meso}}$  was obtained by heating the oxidized carbon at 150 °C with a sulfuric acid concentrated solution (1 g/20 mL) for 13 h under  $N_2$  atmosphere, washed with deionized water in a Soxhlet extractor until pH 7, and dried at 110 °C.

Microporous carbons: Norit RX 3.0 and Merck charcoal activated have been employed as pristine carbons. The acidic catalysts (Norit/N, Norit/S, Merck/N, and Merck/S) were prepared by treating the corresponding carbon with mineral acids (20 mL of nitric acid for Norit/N and Merck/N; 20 mL of sulfuric acid for Norit/S and Merck/S with 1 g of activated carbon) at room temperature and stirring for 90 min. Later, the catalysts were filtered, washed with water until a constant pH was reached, and then dried for 24 h at 383 K.<sup>[16]</sup>

### Characterization of ACs

Elemental analysis (C, H, N, S, O) of catalyst Norit and Merck was performed by using a LECO CHMS-932 elemental analyzer. C, H, N, and S were analyzed, and the difference was assigned to oxygen content. The points-of-zero-charge (PZC) values were determined by using the method proposed by Valente Nabais and Carrott.<sup>[51]</sup> Specific surface areas of the carbon samples were determined by  $N_2$  adsorption isotherms at 77 K in a Quantachrome Autosorb-1, applying the BET method. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) analyses were performed with a XSAM800 X-ray spectrometer, operated in the fixed analyzer transmission (FAT) mode, with a pass energy of 20 eV, a power of 130 W and by using a non-monochromatic radiation from Mg anode (main  $h\nu = 1486.6$  eV). Spectra were collected and stored in 300 channels with a step of 0.1 eV, and 60 s of acquisition by sweep, using a Sun SPARC Station 4 with Vision software (Kratos). The curve fitting (through the freeware XPSPeak 4.1) for component peaks was performed with a non-linear least-squares algorithm using a mixture of Gaussian and Lorentzian peak.

$C_{\text{meso}}$  and  $AC_{\text{meso}}$  were characterized by XPS and elemental analysis as described in Ref. [16]

Microporous carbon was both provided by Norit and purchased from Merck. Norit RX 3.0 is an extruded carbon, steam activated and acid washed, whereas the material from Merck is a charcoal-activated carbon of extrapure food grade.

### Catalytic activity

In a typical procedure, the catalyst (25 mg) was added to a solution of the 2-aminoaryl ketone (**7**, 1 mmol) and ethyl acetoacetate (**2**,

5 mmol), at 363 K, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Table 2. After cooling,  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added to the reaction crude and the catalyst was filtered off. Subsequently, solvent was evaporated in vacuo. Reactions were monitored by TLC (DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F<sub>245</sub>; Merck) by using mixtures of hexane/ACoEt as eluents. Reaction products were characterized by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (Bruker AVANCE DPX-300, 300 MHz for  $^1\text{H}$ );  $^1\text{H}$  chemical shifts ( $\delta$ ) in  $[D_6]DMSO$  are given relative to TMS as the internal standard. Yields to products were determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. All reagents and solvents were purchased from Aldrich and Alfa-Aesar.

### Computational methods

All geometries were fully optimized by using the B3LYP method<sup>[52,53]</sup> with the 6–31G(d,p) basis set. The vibrational frequencies, at the same level of theory, were computed to characterize the stationary points as true minima or saddle points on the potential energy hypersurfaces. The intrinsic reaction coordinate pathways<sup>[54]</sup> were traced to verify two desired minima connected by the transition states. To get more reliable results, we also performed single-point calculations on the optimized structures by using the more flexible 6–311+G(2d,p) basis set with the hybrid functional of Truhlar and Zhao M06.<sup>[55]</sup> All of the calculations were performed with the GAUSSIAN 09 package.<sup>[56]</sup>

### Acknowledgements

This work has been supported in part by MICINN (projects CTQ2009-10478 and CTQ2011-27935), Junta de Extremadura/FEDER (GRU10011). This work has also been supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia through grant PEst-C/EQB/LA0006/2011. I. Matos thanks Fundação para Ciência e Tecnologia for grant SFRH/BPD/34659/2007.

**Keywords:** acidity · activated carbons · heterogeneous catalysis · quinolines · surface chemistry

- [1] R. M. Martín-Aranda, J. Cejka, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 141–153.
- [2] C. Durán-Valle in *Techniques Employed in the Physicochemical Characterization of Activated Carbons* (Eds.: V. Hernandez Montoya, A. Bonilla Petriciolet), InTech, **2012**, pp. 37–53.
- [3] Y. Yang, K. Chiang, N. Burke, *Catal. Today* **2011**, *178*, 197–205.
- [4] R. H. Bradley, *Adsorpt. Sci. Technol.* **2011**, *29*, 1–28.
- [5] A. Ghosh, Y. H. Lee, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 480–499.
- [6] K. Watson, M. J. Farre, N. Knight, *J. Environ. Manage.* **2012**, *110*, 276–298.
- [7] A. Bhatnagar, W. Hogland, M. Marques, M. Sillanpaaeae, *Chem. Eng. J.* **2013**, *219*, 499–511.
- [8] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, C. J. Durán-Valle, R. M. Martín-Aranda, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **2010**, *52*, 325–380.
- [9] J. Rubio-Gómez, R. M. Martín-Aranda, M. L. Rojas-Cervantes, J. de D. López-González, J. L. G. Fierro, *Carbon* **1999**, *37*, 213–219.
- [10] J. M. López-Pestaña, M. J. Ávila-Rey, R. M. Martín-Aranda, *Green Chem.* **2002**, *4*, 628–630.
- [11] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, *Appl. Catal.* **2002**, *240*, 287–293.
- [12] C. J. Durán-Valle, S. Ferrera-Escudero, V. Calvino-Casilda, J. Díaz-Terán, R. M. Martín-Aranda, *Appl. Surf. Sci.* **2004**, *238*, 97–100.
- [13] J. M. López-Pestaña, J. Díaz-Terán, M. J. Ávila-Rey, M. L. Rojas-Cervantes, R. M. Martín-Aranda, *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *67*, 87–94.
- [14] L. Costarrosa, V. Calvino-Casilda, S. Ferrera-Escudero, C. J. Durán-Valle, R. M. Martín-Aranda, *Appl. Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6089–6092.

- [15] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Catal. Lett.* **2009**, *129*, 281–286.
- [16] C. J. Durán-Valle, M. Madrigal-Martínez, M. Martínez-Gallego, I. M. Fonseca, I. Matos, A. M. Botelho do Rego, *Catal. Today* **2012**, *187*, 108–114.
- [17] C. J. Durán-Valle, I. Fonseca, V. Calvino-Casilda, M. Picallo, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, *Catal. Today* **2005**, *107*, 500–506.
- [18] C. J. Durán-Valle, J. A. García-Vidal, *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 37–41.
- [19] I. Matos, P. Duarte Neves, J. E. Castanheiro, E. Perez-Mayoral, R. Martín-Aranda, C. Duran-Valle, J. Vital, A. M. Botelho do Rego, I. M. Fonseca, *Appl. Catal. A* **2012**, *439–440*, 24–30.
- [20] Z. Liu, Y. Yang, J. Mi, X. Tan, Y. Song, *Catal. Commun.* **2012**, *21*, 58–62.
- [21] U. G. Hong, H. W. Park, J. Lee, S. Hwang, J. Yi, I. K. Song, *Appl. Catal. A* **2012**, *415–416*, 141–148.
- [22] M. Ignat, C. J. Van Oers, J. Vernimmen, M. Mertens, S. Potgieter-Vermaak, V. Meynen, E. Popovici, P. Cool, *Carbon* **2010**, *48*, 1609–1618.
- [23] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Cejka, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 241–243.
- [24] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Cejka, *Catal. Today* **2012**, *187*, 97–103.
- [25] A. Dhakshinamoorthy, M. Opanasenko, J. Cejka, H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 247–268.
- [26] E. Pérez, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Položij, P. Nachtigall, J. Čejka, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 4036–4044.
- [27] E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 157–159.
- [28] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652–2671.
- [29] M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *102*, 139–227.
- [30] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1116–1183.
- [31] J. Egea, C. de Los Rios, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2807–2823.
- [32] Z. Yan, S. Guang, X. Su, H. Xu, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 8894–8900.
- [33] A. G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Eds.: K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay), **2011**, pp. 299–339.
- [34] K. Amandeep, G. Usha, *Int. J. Res. Chem. Environ.* **2012**, *2*, 293–300.
- [35] B. Machura, M. Wolff, E. Benoist, J. A. Schachner, N. C. Moesch-Zanetti, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8827–8837.
- [36] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Indian J. Chem. B* **2007**, *46B*, 1721–1723.
- [37] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 181–184.
- [38] M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T. F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 490–497.
- [39] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R. A. Kumar, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *274*, 148–152.
- [40] M. Dabiri, S. C. Azimi, A. Bazgir, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 659–661.
- [41] U. V. Desai, S. D. Mitragotri, T. S. Thopate, D. M. Pore, P. P. Wadgaonkar, *Arkivoc* **2006**, *xv*, 198–204.
- [42] M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch. B. Rao, Y. Venkateswarlu, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *266*, 114–117.
- [43] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1049–1051.
- [44] D. Garella, A. Barge, D. Upadhyaya, Z. Rodriguez, G. Palmisano, G. Cravotto, *Synth. Commun.* **2009**, *40*, 120–128.
- [45] S. Chauhan, R. Chakravarti, S. M. J. Zaidi, S. S. Aldeyab, V. Basireddy, A. Vinu, *Synlett* **2010**, *17*, 2597–2600.
- [46] C. Lin, J. A. Ritter, *Carbon* **1997**, *35*, 1271–1278.
- [47] R. M. Martín Aranda, C. J. Durán Valle, S. Ferrera Escudero, Spanish Patent ES22755415.
- [48] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1430–1437.
- [49] See the Supporting Information for details.
- [50] A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Catal. Today* **2013**, DOI: 10.1016/j.cattod.2013.04.034.
- [51] J. M. Valente Nabais, P. J. M. Carrott, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 436–438.
- [52] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [53] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [54] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
- [55] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [56] Gaussian 09, Revision B.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menonucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

Received: July 29, 2013

Published online on September 17, 2013

El objetivo principal de este trabajo es la síntesis y caracterización de diferentes materiales de carbón, con distinta porosidad y acidez, y la evaluación de su actividad catalítica en la síntesis de quinolininas mediante la reacción de Friedländer.

Para llevar a cabo este estudio se eligieron tres tipos diferentes de CAs; un carbón mesoporoso activado,  $AC_{\text{meso}}$ , sintetizado siguiendo el procedimiento experimental descrito por Lin y Ritter<sup>[156]</sup>, y posteriormente oxidado y funcionalizado con  $HNO_3$  y  $H_2SO_4$ , dando lugar al carbón mesoporoso CMNS, y dos series diferentes de carbones microporosos, preparados a partir de carbones comerciales, Norit RX 3.0 y Merck, que posteriormente fueron modificados por tratamiento con ácidos,  $HNO_3$  (N) o  $H_2SO_4$  (S), dando lugar a los materiales carbonosos Norit/N, Merck/N y Norit/S y Merck/S, respectivamente<sup>[222]</sup>.

Los carbones sintetizados presentan diferencias importantes en cuanto a sus parámetros texturales y sus propiedades ácido-base. Es importante mencionar que los carbones  $AC_{\text{meso}}$  y de la serie Merck tienen un  $S_{\text{BET}}$  similar, entre  $700\text{-}800\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ; sin embargo, los carbones de la serie Norit RX 3.0 presentan un  $S_{\text{BET}}$  entre  $1100$  y  $1300\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

Los contenidos de oxígeno y azufre en la superficie de los correspondientes materiales de carbón se determinaron por XPS, mientras que la cantidad total tanto de oxígeno como de azufre se determinó por Análisis Elemental. En general, el contenido de oxígeno en las muestras oxidadas es mayor que en los carbones comerciales; en los carbones tratados con  $HNO_3$  el porcentaje de oxígeno en la superficie es el más alto. En las muestras tratadas con  $H_2SO_4$  se observó un incremento del contenido de azufre total y superficial.

La acidez de las muestras objeto de estudio se calculó mediante la determinación del punto de carga cero (PZC). En este sentido, CMNS es el material más ácido, y entre los carbones microporosos, Norit/S el que presentó un mayor carácter ácido que su análogo Merck/S.

Los materiales de carbón preparados se ensayaron, en primer lugar, en la reacción de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**1a**) y AAE (**2**), a  $363\text{K}$ , en ausencia de disolvente. Todos los catalizadores testados condujeron a mezclas de las correspondientes quinolininas **3** / quinolonas **4** con rendimientos cuantitativos después de 4 horas de tiempo de reacción, con formación preferente de la correspondiente quinolina

**3a**; más concretamente, CMNS, condujo, con un 63% de selectividad, a la formación de la quinolina **3a**, mientras que la reacción catalizada por los carbones microporosos dio lugar a la quinolina **3a** con selectividades comprendidas entre 57-76%, siendo Norit/S el catalizador más selectivo. El orden de reactividad / selectividad de los materiales microporosos es: Norit/S > Merck/S > Norit/N.

Los resultados obtenidos sugieren que los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , presentes en Norit/S y Merck/S, están involucrados en la formación preferente de la quinolina **3a**, mientras que otras funciones oxigenadas, tales como los grupos  $-\text{CO}_2\text{H}$ , en la superficie de los catalizadores (Norit/N), aunque contribuyen a la acidez total del material, son probablemente responsables de las selectividades más bajas obtenidas hacia la formación de la quinolina **3a**.

Además se llevó a cabo un estudio comparativo del carbón mesoporoso CMNS y una sílice mesoporosa, anteriormente investigada, basada en la estructura de SBA-15, funcionalizada con grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  (SBA-15/S) en la eficacia en la reacción de condensación objeto de estudio. En este contexto, ambos materiales, CMNS y SBA-15/S, dieron lugar a conversiones similares, después de 4 horas de tiempo de reacción. Sin embargo, en este caso CMNS resultó ser un catalizador menos selectivo que SBA-15/S muy probablemente debido a su tamaño de poro mayor.

Es importante resaltar que en la reacción de *o*-aminoacetofenona (**1b**) y AAE (**2**), en las mismas condiciones experimentales, se obtuvieron resultados similares aunque con una disminución acusada de la selectividad hacia la correspondiente quinolina; la reacción catalizada por Norit/S transcurrió con un 93% de conversión total, en tan solo una hora de tiempo de reacción y un 44% de selectividad hacia la formación de la quinolina **3b**.

A continuación se llevó a cabo la condensación entre *o*-aminobenzofenona (**1a**) y AA (**5**), a 363K, en ausencia de disolvente; al igual que en los casos anteriores, los carbones más eficientes fueron los materiales más ácidos entre los carbones microporosos, Norit/S Merck/S, conduciendo a la correspondiente quinolina **6a** como único producto de reacción, con unos rendimientos del 92 y 87 %, respectivamente, después de 5 horas de tiempo de reacción.

Finalmente, se sintetizó la quinolina **6c**, con actividad antiparasitaria, mediante la reacción entre 2-amino-5-clorobenzofenona (**1c**) y AA (**5**), a 363 K, en ausencia de

disolvente, y catalizada por el carbón más eficiente, Norit/S, obteniéndose con un 83% de rendimiento tras 4 horas de tiempo de reacción.

Con el fin de racionalizar el comportamiento de los catalizadores investigados se llevó a cabo un estudio teórico, mediante cálculos computacionales *ab initio*, de la primera etapa de la reacción de Friedländer, entre *o*-aminobenzofenona (**1a**) y AAE (**2**), la condensación aldólica inicial entre los sustratos de partida. Para ello se seleccionaron los modelos más reducidos que simulan los centros catalíticos activos en los catalizadores investigados, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>3</sub>H en el caso de los carbones modificados con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO<sub>2</sub>H para los materiales carbonosos modificados con HNO<sub>3</sub>. El estudio teórico realizado sugiere que la formación de los correspondientes aldoles tiene lugar por una serie de migraciones de H simultáneas desde los centros activos en el catalizador a: i) el alcohol formado, ii) desde el grupo enólico al grupo amino aromático y, finalmente, iii) desde este último al catalizador, a través de una red de intercambio de protones. Estas migraciones de H se completan en el caso de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO<sub>2</sub>H pero no en C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>3</sub>H, ambos tomados como modelos; en este último se observó la formación de un enlace de H fuerte entre los grupos -SO<sub>3</sub>H del catalizador y el grupo amino en el intermedio de reacción.

Tanto los datos sobre la geometría como la red de enlaces de H que se forma en las estructuras intermedias propuestas para la primera etapa de la reacción sugieren que la estructura formada entre el catalizador funcionalizado con grupos -CO<sub>2</sub>H goza de gran flexibilidad, por lo que se podría argumentar que existe una baja estereoselectividad del proceso debido principalmente a los grados de libertad altos en la etapa de deshidratación posterior; la geometría de los productos *cis* o *trans*, resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial, controla la regioselectividad en la reacción final de heterociclación.

En resumen, del estudio realizado cabe destacar: i) la fácil preparación de los carbones microporosos más efectivos a partir de materiales de carbón comerciales, y ii) su acidez modulable en función del tratamiento ácido llevado a cabo. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que tanto la porosidad como y la elevada S<sub>BET</sub> en los carbones funcionalizados con grupos -SO<sub>3</sub>H son importantes factores que probablemente controlan la regioselectividad de la reacción de formación de quinolininas.

## ***4. DISCUSSION INTEGRADORA***





## 4. DISCUSIÓN INTEGRADORA

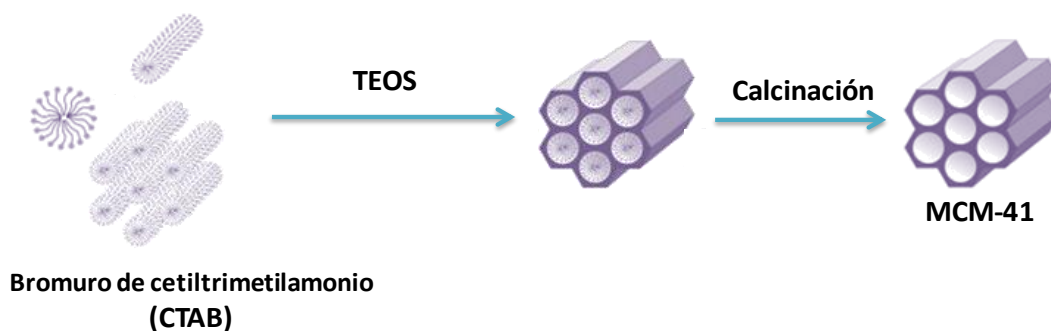
El trabajo de investigación realizado en esta Tesis Doctoral se centra en la síntesis y caracterización de diferentes catalizadores heterogéneos de muy diversa índole, tales como zeolitas, sílices mesoporosas, y carbones activados, y la evaluación de su actividad catalítica en la síntesis de quinolinas, mediante la condensación de Friedländer, compuestos de Química Fina útiles en la industria farmacéutica.

Tal y como se describe en los apartados siguientes, los sólidos investigados presentan composiciones químicas, características texturales y propiedades ácido-base diferentes lo que influye directamente en su actividad catalítica.

### 4.1. SÍNTESIS DE LOS CATALIZADORES

Las zeolitas investigadas son H-BEA, H-FAU, H-MFI, H-MOR. En general, estos sólidos se activaron por calcinación de la correspondiente zeolita comercial en forma de su sal amónica ( $\text{NH}_4^+$ -zeolita). En el caso concreto de H-MOR, la síntesis de la correspondiente  $\text{NH}_4^+$ -MOR se llevó a cabo por intercambio iónico de  $\text{Na}^+$ -MOR comercial con disoluciones de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

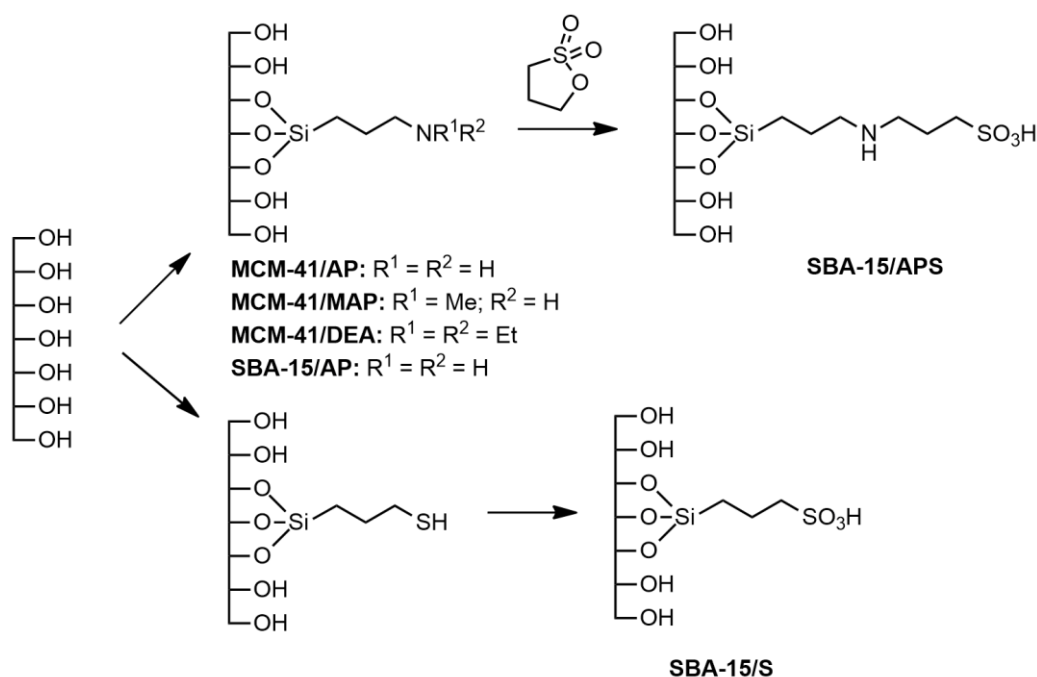
Las sílices mesoporosas objeto de estudio se prepararon a partir de la correspondiente matriz de sílice, MCM-41 o SBA-15 previamente sintetizadas, por modificación de su superficie, por una parte, con grupos orgánicos con diferentes propiedades ácido-base y, por otra, por incorporación de metales, concretamente Al y Cs. En el **Esquema 6** se resume el método de la preparación de los soportes silíceos, concretamente de MCM-41.



**Esquema 6.** Síntesis de MCM-41.

Para la preparación de SBA-15 se siguió un procedimiento experimental similar al empleado para MCM-41 pero que presenta variaciones en las condiciones de reacción; mientras que MCM-41 se prepara partiendo de bromuro de etilmetilamonio, como agente director o plantilla y tetraetilortosilicato (TEOS) como fuente de sílice<sup>[220]</sup>, en medio básico, en la preparación de SBA-15 se emplea copolímero plurónico 123 (PL123) como agente director y TEOS en medio ácido<sup>[108]</sup>.

La funcionalización de los soportes de sílice se llevó a cabo por modificación post-síntesis con diferentes grupos orgánicos (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Síntesis de materiales mesoporosos híbridos inorgánico-orgánicos.

Así, se sintetizaron dos series de sílices mesoporosas:

- i. MCM-41/AP, MCM-41/MAP, MCM-41/DEAP

Estos materiales se prepararon por reacción entre MCM-41 y el silano comercial correspondiente usando tolueno como disolvente<sup>[220]</sup>.

- ii. SBA-15/AP, SBA-15/APS y SBA-15/S

SBA-15/AP se sintetizó por reacción entre SBA-15 y (3-aminopropil)trimetoxisilano, siguiendo un procedimiento experimental análogo al empleado para la preparación de su análogo basado en MCM-41.

SBA-15/APS, sólido mesoporoso que contiene simultáneamente grupos amina secundaria y grupos ácido sulfónico, se preparó por reacción entre SBA-15/AP y  $\gamma$ -sultona.

Finalmente, la síntesis de SBA-15/S se llevó a cabo por funcionalización de SBA-15 en dos etapas que consisten en la reacción del soporte de sílice con (3-mercaptopropil)trimetoxisilano y posterior oxidación de los grupos  $-SH$  con  $H_2O_2$ <sup>[221]</sup>.

iii. (Al)SBA-15 y Cs(Al)SBA-15

(Al)SBA-15 se preparó por hidrólisis de clorohidrato de aluminio en presencia de SBA-15 y posterior calcinación del sólido obtenido, mientras que Cs(Al)SBA-15 se sintetizó por intercambio iónico de los protones ácidos presentes en (Al)SBA-15 por tratamiento con disoluciones acuosas de  $CsNO_3$ .

Otro tipo de sólidos investigados en este trabajo son materiales carbonosos ácidos; en este sentido se sintetizaron tres series diferentes de materiales de carbón:

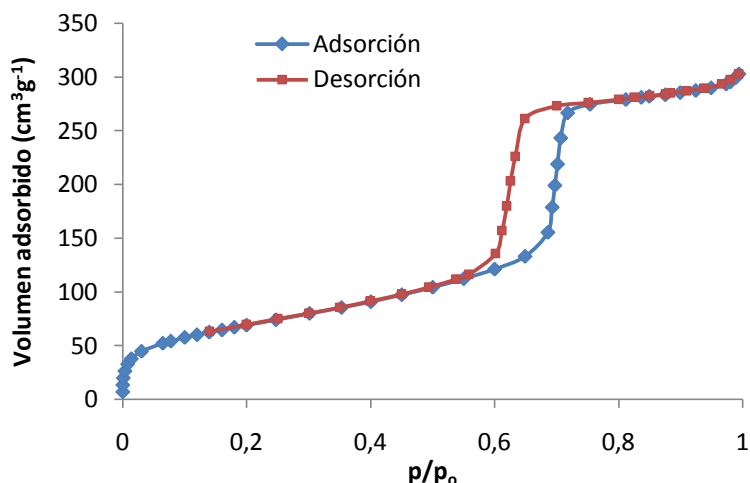
- i. un carbón mesoporoso,  $C_{meso}$ , sintetizado por el método sol-gel, siguiendo el procedimiento experimental descrito por Lin y Ritter<sup>[156]</sup>, oxidado y funcionalizado mediante el tratamiento con  $HNO_3$  y  $H_2SO_4$  para dar lugar al carbón mesoporoso activado, CMNS.
- ii. dos series de carbones microporosos preparados a partir de carbones comerciales, Norit RX 3.0 y Merck; la superficie de estos carbones comerciales se modificó por tratamiento con ácidos,  $HNO_3$  (N) o  $H_2SO_4$  (S), dando lugar a los materiales carbonosos Norit/N, Merck/N y Norit/S y Merck/S, respectivamente<sup>[222]</sup>.

#### 4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES

Las isotermas de adsorción / desorción de  $N_2$  de las zeolitas y de los CAs estudiados son de tipo I o Langmuir, según la clasificación de la IUPAC, que son características de los sólidos microporosos, mientras que las de las sílices basadas en la estructura de MCM-41 y SBA-15 y el CA CMNS son de tipo IV, en estos casos típicas de los sólidos mesoporosos.

En la **Figura 24** se muestra la isoterma de adsorción / desorción de  $N_2$  de la sílice mesoporosa SBA-15/APS. En este tipo de isotermas aparece un ciclo de histéresis, a presiones medias, debido al fenómeno de condensación capilar. En este caso, el llenado de los poros se produce a presiones relativas por encima de 0,3, siendo posible la formación de un menisco. La condensación molecular en los poros es posible

debido a que estos tienen unas dimensiones de varios diámetros moleculares. Los procesos de adsorción / desorción son debido a que la condensación capilar se produce a distintas presiones relativas, dando lugar al ciclo de histéresis característico de los materiales mesoporosos.



**Figura 24.** Isotherma de adsorción / desorción de la sílice mesoporosa SBA-15/APS.

Las zeolitas estudiadas, H-BEA, H-FAU, H-MFI, H-MOR, y los carbones de las series Norit y Merck modificados son sólidos microporosos con un tamaño de poro comprendido entre 1,5-1,8 nm en los CAs y menos de 1 nm en el caso de las zeolitas.

Por otra parte, las sílices basadas en las estructuras de MCM-41 y SBA-15, y el carbón CMNS son sólidos mesoporosos con un tamaño de poro mucho mayor; las sílices mesoporosas del tipo MCM-41 y SBA-15 presentaron diámetros comprendidos en el intervalo de 3 a 5,9 nm y 7,45 nm para el carbón mesoporoso CMNS (**Tablas 1-3**).

**Tabla 1.** Parámetros texturales de las sílices mesoporosas.

CATALIZADOR	$S_{BET}(m^2 g^{-1})^a$	$D (nm)^a$	$V_{MESO} (cm^3 g^{-1})^a$
MCM-41/DEAP	552	3,0	0,67
MCM-41/MAP	548	3,0	0,69
MCM-41/AP	640	3,2	0,71
(Al)SBA-15	436	5,9	0,75
Cs(Al)-SBA-15	436	5,6	0,74
SBA-15/S	556	5,5	0,78
SBA-15/AP	292	5,5	0,49
SBA-15/APS	254	5,3	0,48

<sup>a</sup> Calculado por el método BJH.

Las zeolitas y las sílices mesoporosas objeto de estudio presentaron unas  $S_{BET}$  comprendidas en los intervalos  $395-769 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  y  $250-600 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , respectivamente; de entre los CAs sintetizados, los materiales de la serie Norit mostraron una  $S_{BET}$  considerablemente superior y en el rango de  $1100-1200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

El proceso de aluminación de SBA-15 supone un gran descenso en  $S_{BET}$  de (Al)SBA-15 con respecto a SBA-15 de partida. Sin embargo, su análogo Cs(Al)SBA-15 apenas muestra variaciones en sus características texturales en comparación con (Al)SBA-15.

**Tabla 2.** Parámetros texturales de las zeolitas.

CATALIZADOR	$S_{BET}(\text{m}^2\text{g}^{-1})$	D (nm) <sup>a</sup>
H-BEA	674	0,64 x 0,70 0,55 x 0,55
H-MFI	425	0,53 x 0,56 0,51 x 0,55
H-FAU	769	0,74
H-MOR	395	0,65 x 0,70 0,26 x 0,57

Calculado por : <sup>a</sup> método BJH

En general, la modificación de la superficie en todos los sólidos investigados produjo una disminución tanto de  $S_{BET}$  como del tamaño de los poros, tal y como era de esperar.

**Tabla 3.** Parámetros texturales de los carbones activados.

CATALIZADOR	$S_{BET}(\text{m}^2\text{g}^{-1})$	D (nm) <sup>a</sup>	$V_{MICRO} (\text{cm}^3\text{g}^{-1})^b$	$V_{MESO} (\text{cm}^3\text{g}^{-1})^c$	$V_T (\text{cm}^3\text{g}^{-1})^d$
CMNS	797	7,450	0,20	0,51	0,79
Norit/N	1178	1,550	0,54	0,06	0,74
Norit/S	1114	1,554	0,53	0,05	0,69
Merck/N	718	1,286	0,31	0,07	0,48
Merck/S	684	1,817	0,31	0,05	0,43

Calculado por : <sup>a</sup> método BJH, <sup>b</sup> método t-plot, <sup>c</sup> método DFT, <sup>d</sup> regla Gurvitsch.

La composición química de los sólidos estudiados se determinó empleando distintas técnicas. En el caso de las zeolitas, la relación Si/Al se investigó por ICP-MS mientras que la determinación de los porcentajes totales de C, N, H y O, y S en su caso, para las sílices mesoporosas, y también de los CAs, se realizó por Análisis Elemental; el porcentaje de C, O y S en la superficie de los CAs se investigó por XPS (**Tablas 4, 5 y 6**).

**Tabla 4.** Composición química de las sílices mesoporosas.

CATALIZADOR	C (%) <sup>a</sup>	N (%) <sup>a</sup>	S (%) <sup>a</sup>	Si/Al <sup>b</sup>	Cs (%) <sup>b</sup>
MCM-41/DEAP	11,87	1,93	---	---	---
MCM-41/MAP	8,13	2,38	---	---	---
MCM-41/AP	6,64	2,16	---	---	---
(Al)SBA-15	---	---	---	4,8	---
Cs(Al)-SBA-15	---	---	---	4,8	3,8
SBA-15/S	2,62	---	1,6	---	---
SBA-15/AP	6,85	2,37	---	---	---
SBA-15/APS	10,67	1,96	4,54	---	---

Determinado por : <sup>a</sup> Análisis Elemental, <sup>b</sup> ICP-MS.

La acidez de las zeolitas fue determinada por adsorción de d<sub>3</sub>-acetonitrilo seguido de espectroscopia FTIR. Las zeolitas estudiadas presentan concentración de los sitios ácidos de Brönsted, C<sub>B</sub>, y de Lewis, C<sub>L</sub>. Como puede observarse, las zeolitas H-BEA y H-FAU mostraron ambos tipos sitios ácidos siendo mayoritaria la C<sub>L</sub>. En cambio, H-MFI y H-MOR tienen una mayor C<sub>B</sub> (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Composición química y concentración de los sitios ácidos de Lewis y Brönsted de las zeolitas.

CATALIZADOR	Si/Al <sup>a</sup>	Concentración de los sitios ácidos de Lewis (mmolg <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	Concentración de los sitios ácidos de Brönsted (mmolg <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
H-BEA	12,5	0,45	0,15
H-MFI	11,5	0,20	0,73
H-FAU	15,0	0,34	0,20
H-MOR	9,0	0,29	0,36

Determinado por : <sup>a</sup> ICP-MS, <sup>b</sup> Determinado por adsorción de d<sub>3</sub>-acetonitrilo y seguido por FTIR.

En los CAs modificados con  $H_2SO_4$  se observa una disminución en la cantidad de oxígeno superficial debido, probablemente, a la destrucción de las estructuras internas de oxígeno y un aumento del contenido de S, tanto total como superficial debido a la formación de grupos  $-SO_3H$  (**Tabla 6**).

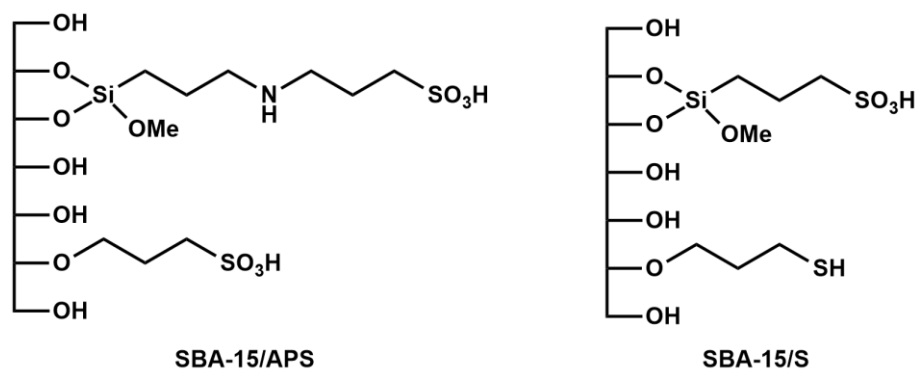
La acidez de los CAs estudiados se investigó mediante la determinación del punto de carga cero (PZC) (**Tabla 6**). En este sentido, CMNS es el material más ácido, y de entre los carbones microporosos, Norit/S presentó mayor carácter ácido que su análogo Merck/S.

**Tabla 6.** Composición química de los carbones activados.

CATALIZADOR	O <sub>superficial</sub> (%) <sup>a</sup>	O <sub>total</sub> (%) <sup>b</sup>	S <sub>superficial</sub> (%) <sup>a</sup>	S <sub>total</sub> (%) <sup>b</sup>	pH <sub>PZC</sub>
CMNS	20,4	27,6	0,22	---	2,4
Norit/N	10,5	8,01	0,00	0,31	3,9
Norit/S	9,8	8,23	0,36	1,09	2,7
Merck/N	10,14	18,99	0,00	0,57	7,4
Merck/S	7,46	5,30	0,39	1,04	3,8

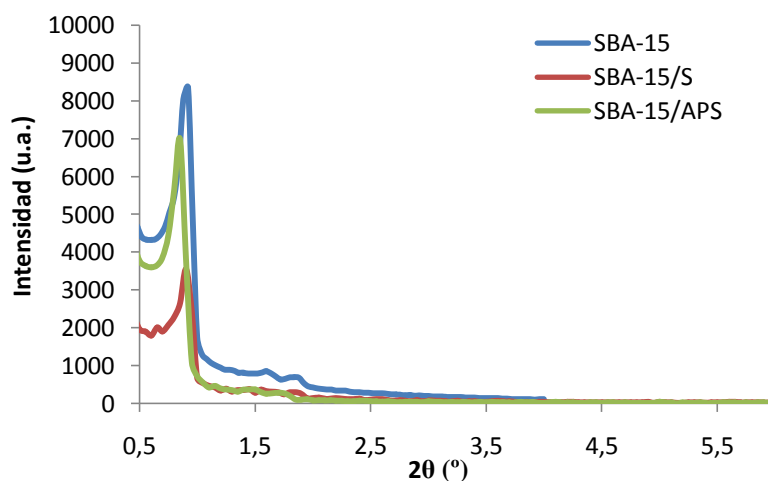
Determinado por : <sup>a</sup> XPS, <sup>b</sup> Análisis Elemental.

De todos los catalizadores investigados, las zeolitas y los CAs son los materiales que presentan mayor estabilidad térmica. Todas las sílices mesoporosas estudiadas son estables térmicamente en un intervalo de temperaturas que abarca desde la temperatura ambiente hasta 473K. Es importante mencionar que el estudio termogravimétrico realizado para SBA-15/S, junto con los datos obtenidos sobre su composición química, demostraron que la superficie de la sílice mesoporosa está funcionalizada con grupos  $-SO_3H$  ( $0,35 \text{ mmol g}^{-1}$ ) y grupos  $-SH$  ( $0,15 \text{ mmol g}^{-1}$ ) sin oxidar<sup>[105, 128]</sup>. En este mismo sentido, los resultados obtenidos por Análisis Elemental para la sílice SBA-15/APS ponen de manifiesto que la concentración de S es ligeramente superior a la de N,  $1,419$  y  $1,40 \text{ mmol g}^{-1}$  respectivamente, lo que sugiere que una pequeña concentración de grupos ácidos sulfónicos ( $0,019 \text{ mmol g}^{-1}$ ) están anclados directamente a la superficie del catalizador (**Figura 25**).



**Figura 25.** Estructura de SBA-15/APS y SBA-15/S.

Por último, es importante mencionar que todas las sílices mesoporosas estudiadas mantienen una estructura hexagonal ordenada de sus poros. En este sentido y a modo de ejemplo, en la **Figura 26** se muestran los difractogramas de Rayos-X de SBA-15, SBA-15/S y SBA-15/APS. Tal y como se puede observar en la figura, SBA-15/S y SBA-15/APS muestran un pico intenso, a ángulo bajo, característico de una estructura hexagonal.

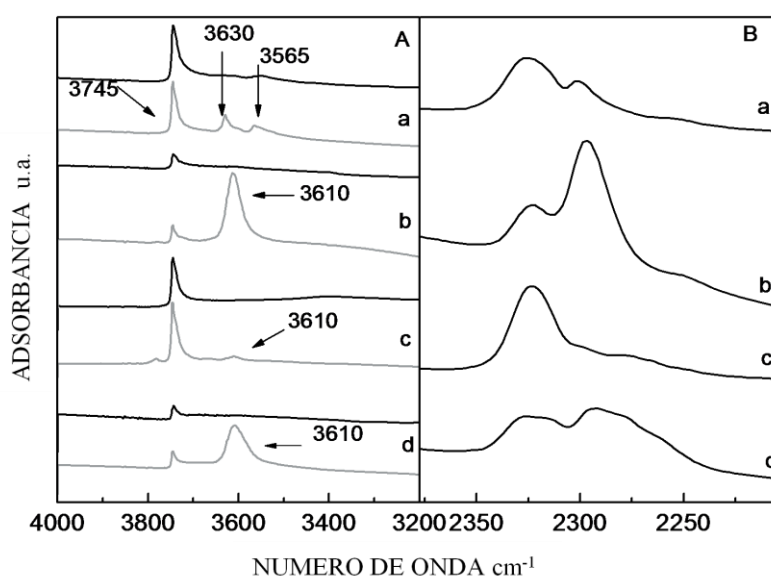


**Figura 26.** Difractograma de Rayos-X de SBA-15, SBA-15/S y SBA-15/APS.

La determinación de la concentración de sitios ácidos en las zeolitas estudiadas se realizó por FTIR. En la **Figura 27** se muestran los espectros FTIR de las zeolitas H-FAU, H-MFI, H-BEA y H-MOR en la región de los grupos hidroxilo y después de la adsorción de  $d_3$ -acetonitrilo dando lugar a las bandas de adsorción de  $d_3$ -acetonitrilo cuando interacciona con los sitios ácidos de Brönsted y Lewis.



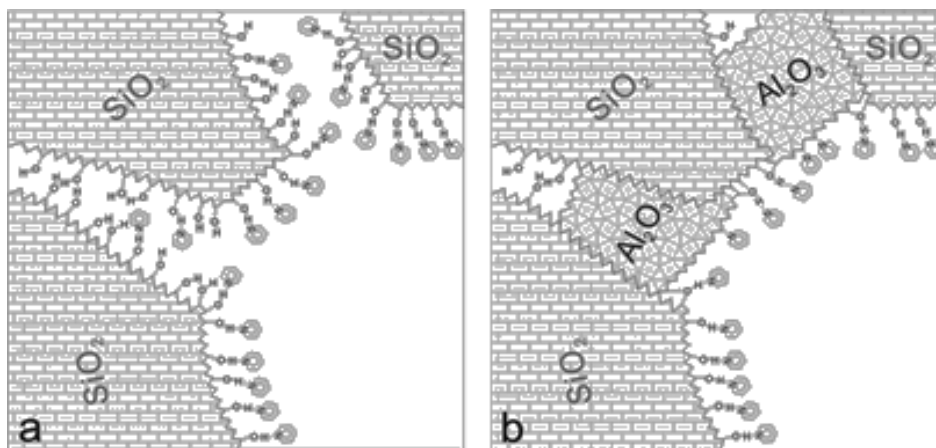
La banda observada a  $3745\text{ cm}^{-1}$  se puede asignar a grupos silanoles terminales. Para la zeolita H-FAU, se observan dos grupos hidroxilo a  $3565$  y  $3630\text{ cm}^{-1}$ , atribuidos a los protones situados en las jaulas sodalita y apuntando hacia supercajas<sup>[223]</sup>; las bandas a  $3610\text{ cm}^{-1}$  se asignan a grupos OH puente, en el caso de las zeolitas, H-MFI, H-BEA y H-MOR<sup>[224]</sup>. La adsorción de la molécula sonda  $d_3$ -acetonitrilo elimina esas bandas mientras se observa la aparición de nuevas bandas en la región entre  $2350$  y  $2250\text{ cm}^{-1}$ . La banda a  $2325\text{ cm}^{-1}$  se corresponde con la adsorción de  $d_3$ -acetonitrilo en los sitios ácidos de Lewis, y la banda a  $2300\text{ cm}^{-1}$  sugiere la formación de un enlace de hidrógeno entre  $d_3$ -acetonitrilo y los grupos OH de la zeolita<sup>[225]</sup>.



**Figura 27.** A) Espectro de IR de la región vibracional de los grupos hidroxilo; donde la línea gris representa el espectro de las muestras activadas y la línea negra representa el espectro 20 minutos después de la desorción a temperatura ambiente. B) Espectro de la región del  $d_3$ -acetonitrilo después de la adsorción de la zeolita, a) H-FAU, b) H-MFI, c) H-BEA y d) H-MOR.

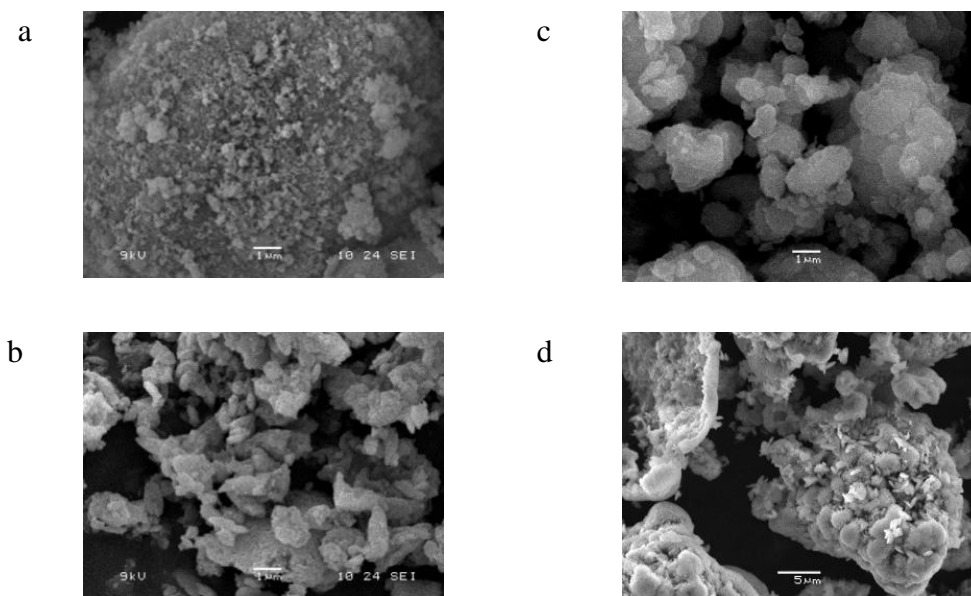
Con respecto a (Al)SBA-15, Gurinov et al.<sup>[226]</sup> han estudiado recientemente el proceso de aluminización de SBA-15 con hidrocloreuro de aluminio mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear de Protón ( $^1\text{H}$  RMN) y de  $^{15}\text{N}$  ( $^{15}\text{N}$  RMN) a temperatura variable. Los autores proponen que la aluminización de SBA-15 se produce principalmente en las paredes rugosas de SBA-15, en vez de por formación de una película uniforme. En primer lugar se produce el llenado gradual de los microporos en las paredes interiores de SBA-15 para, finalmente, dar lugar a pequeñas islas de alúmina en la superficie interna de los mesoporos. Así pues, la aluminización de SBA-15 da

lugar a la formación de sitios ácidos de Brønsted que pueden atribuirse a la interacción de los grupos Si-OH con los átomos de Al (**Figura 28**).



**Figura 28.** Representación esquemática del proceso de aluminización de SBA-15  
a) SBA-15 y b) (Al)SBA-15<sup>[226]</sup>.

Finalmente, el tamaño y la forma de los cristales o agregados en las zeolitas seleccionadas se determinaron por SEM (**Figura 29**). Se puede observar que H-FAU y H-MFI están formadas por partículas con un tamaño de 0,6  $\mu\text{m}$  y 0,1  $\mu\text{m}$  respectivamente, mientras que las zeolitas H-BEA y H-MOR forman agregados de 2  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ , respectivamente.



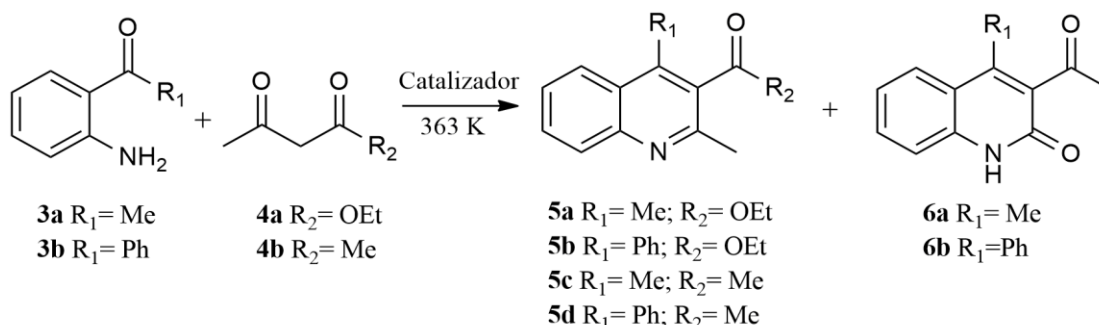
**Figura 29.** Imágenes realizadas mediante la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para las zeolitas: a) H-FAU, b) H-MFI, c) H-BEA, d) H-MOR.

### 4.3. ACTIVIDAD CATALÍTICA

En general, la actividad catalítica de los sólidos objeto de estudio se investigó en la reacción de Friedländer, entre *o*-aminoaril cetonas y compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables, reacción de condensación de gran utilidad en la síntesis de quinolinas.

#### 4.3.1. Zeolitas y sílices mesoporosas

En primer lugar se llevó a cabo la comparación entre la reactividad de las zeolitas investigadas y las sílices mesoporosas (Al)SBA-15 y su análogo de Cs. Los catalizadores investigados se ensayaron en la condensación de Friedländer entre *o*-aminoacetofenona (**3a**) o *o*-aminobenzofenona (**3b**) con AAE (**4a**) o AA (**4b**) (**Esquema 8**); la reacción se llevó a cabo empleando tolueno como disolvente y a 363K (**Tablas 7 y 8**).



**Esquema 8.** Reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y compuestos 1,3-dicarbonílicos.

La condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AAE (**4a**), catalizada por zeolitas, condujo a las quinolinas **5a-b** con rendimientos en el rango entre el 9 y el 73 %. Como se puede observar claramente en la **Tabla 7**, la quinolina **5a** se forma con buenos rendimientos en el proceso catalizado por zeolitas con un tamaño de poro grande, H-BEA y H-FAU. En el caso de la zeolita H-BEA la quinolina **5a** se obtuvo con un rendimiento del 73% y una selectividad del 86%, en tan solo una hora de reacción, mientras que en el caso de la zeolita H-FAU la correspondiente quinolina se aisló con un rendimiento del 59% y una selectividad del 73% en 6 horas de reacción. Es importante mencionar que los compuestos **5a** y **6a** se obtuvieron en aproximadamente la misma proporción en las reacciones catalizadas por H-FAU y (Al)SBA-15. Sin embargo, en la reacción catalizada por la zeolita H-FAU se necesitó un tiempo de reacción considerablemente mayor – 6 horas – que en el caso del sólido mesoporoso

(Al)SBA-15 – 2 horas –. Por otro lado, las zeolitas H-MFI y H-MOR fueron catalizadores menos eficientes para esta reacción; la quinolina **5a** se obtuvo con 17 y 9 % de rendimiento y un 49 y 16 % de selectividad, respectivamente. Por último, la reacción catalizada por la zeolita H-MOR dio lugar a la quinolona **6a** con un rendimiento del 46% y una selectividad del 84%.

**Tabla 7.** Condensación de *o*-aminoacetofenona (**3a**) con AAE (**4a**) en tolueno a 363K.

Catalizador	Tiempo reacción(h)	Rendimiento de 5a (%)	Selectividad de 5a (%)	Rendimiento de 6a (%)	Selectividad de 6a (%)
(Al)SBA-15 <sup>a</sup>	2	62	71	25	29
H-BEA <sup>b</sup>	1	73	86	12	14
H-FAU <sup>c</sup>	6	59	73	22	27
H-MOR <sup>b</sup>	6	9	16	46	84
H-MFI <sup>c</sup>	6	17	49	18	51

<sup>a</sup> 27 mg de catalizador, <sup>b</sup> 50 mg de catalizador, <sup>c</sup> 100 mg de catalizador.

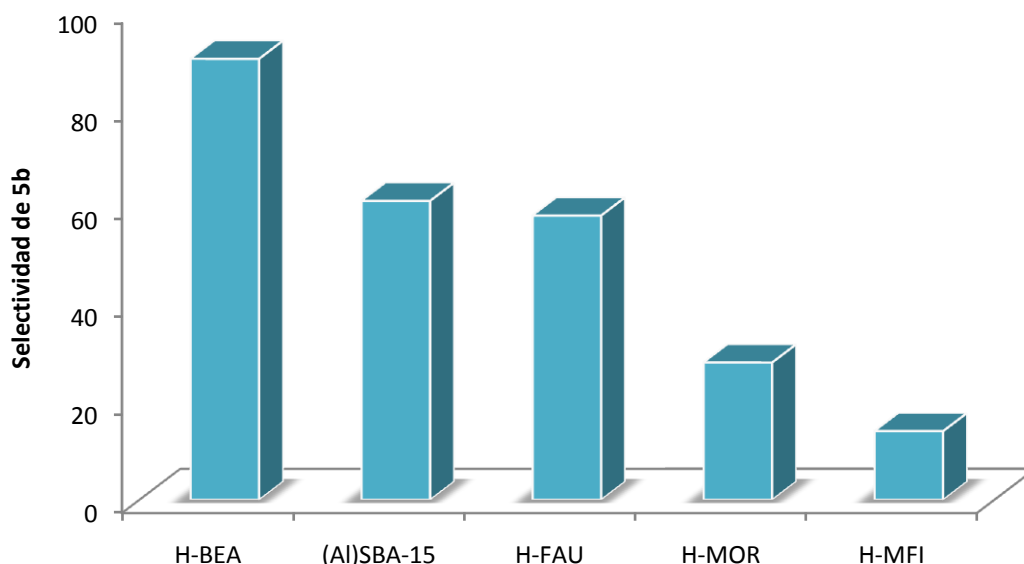
De igual manera, en la condensación de **3b** con **4a** las zeolitas más eficientes fueron H-BEA y H-FAU (**Tabla 8**); es destacable que la reacción catalizada por H-BEA, en tolueno a 363K, después de 6 horas de tiempo de reacción, condujo a un 86% de la quinolina **5b** con un 90% de selectividad. Al igual que en el caso anterior, la condensación de **3b** con **4a** catalizada por H-FAU o (Al)SBA-15 condujo a la quinolina **5b** con rendimientos y selectividades próximos al 60% en ambos casos. Sin embargo, el proceso catalizado por H-MOR o H-MFI dio lugar a la quinolona **6b** como producto mayoritario de reacción con unos rendimientos del 39% y el 53% y unas selectividades del 72% y el 89%, respectivamente.

**Tabla 8.** Condensación de *o*-aminobenzofenona (**3b**) con AAE (**4a**) en tolueno a 363K durante 6 horas.

Catalizador	Rendimiento de 5b (%)	Selectividad de 5b (%)	Rendimiento de 6b (%)	Selectividad de 6b (%)
(Al)SBA-15(1) <sup>a</sup>	59	61	37	38
H-BEA <sup>b</sup>	86	90	10	10
H-FAU <sup>c</sup>	58	58	42	42
H-MOR <sup>b</sup>	15	28	39	72
H-MFI <sup>c</sup>	9	14	53	89

<sup>a</sup> 27 mg de catalizador, <sup>b</sup> 50 mg de catalizador, <sup>c</sup> 100 mg de catalizador.

En la **Figura 30** se muestra la selectividad de las zeolitas investigadas en la obtención de la quinolina **5b**. Como se muestra en la **Figura 30** y en la **Tabla 8**, la zeolita H-BEA fue la más selectiva y eficiente, mientras que H-FAU presentó una selectividad de aproximadamente el 60%, similar a la de (Al)SBA-15. Finalmente, las zeolitas H-MOR y H-MFI mostraron una selectividad hacia la formación de **5b** inferior al 30%.



**Figura 30.** Selectividad de las zeolitas hacia la formación de la quinolina **5b** en la reacción de Friedländer entre la *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**) a 363K durante 6 horas.

Teniendo en cuenta que las zeolitas estudiadas presentan sitios ácidos de Brönsted,  $C_B$ , y de Lewis,  $C_L$ , los resultados obtenidos sugieren que la condensación de **3** con **4a** está catalizada por ambos tipos de sitios ácidos. Como puede observarse, las zeolitas H-BEA y H-FAU como zeolitas más eficientes, mostraron ambos tipos de sitios ácidos siendo mayoritaria la  $C_L$ . A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta, además, que (Al)SBA-15 es un sólido que presenta acidez de Lewis predominantemente, parece razonable pensar que la contribución de la acidez de Lewis en estas zeolitas podría ser la principal responsable de la formación de los quinolinas **5a-b**. Por el contrario, H-MFI con una mayor  $C_B$ , condujo preferentemente a la formación de la quinolin-2-(1*H*)-ona **6b** (53% de rendimiento y 89% de selectividad). Por otra parte, la condensación catalizada por H-MOR, también con alta  $C_B$ , condujo a las quinolonas **6** con una elevada selectividad (72 y 84 %) por lo que, en principio, se

podría pensar que los sitios ácidos de Brønsted podrían estar involucrados en la formación preferente de **6a-b**.

En resumen, las zeolitas con un tamaño de poro grande, H-BEA y H-FAU, son catalizadores ácidos eficientes la condensación entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) con **4a**. Entre ellas, H-BEA resultó ser el mejor catalizador para la síntesis de las quinolininas **5a-b**, obteniéndose con altos rendimientos y alta selectividad. Sin embargo, la zeolita H-MFI, con un tamaño de poro medio, catalizó la reacción de condensación conduciendo preferentemente a la correspondiente quinolona.

Además, se llevó a cabo la reacción de las *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AA (**4b**) conduciendo a los compuestos **5c-d**. En este caso se emplearon las zeolitas más eficientes, H-BEA, H-FAU y (Al)SBA-15. Como puede verse en la **Tabla 9** la condensación catalizada por estas zeolitas, en tolueno a 363K, condujo a las correspondientes quinolininas **5c-d** con rendimientos que oscilan entre el 31 y 44 %.

**Tabla 9.** Condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AA (**4b**), durante 6 horas a 363K, catalizada por zeolitas.

Catalizador	<i>o</i> -aminoaril cetona	Producto de reacción	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)
(Al)-SBA-15	<b>3a</b>	<b>5c</b>	41	77
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	61	86
H-BEA	<b>3a</b>	<b>5c</b>	44	67
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	28	99
H-MFI	<b>3a</b>	<b>5c</b>	5	9
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	14	41
H-FAU	<b>3a</b>	<b>5c</b>	36	76
	<b>3b</b>	<b>5d</b>	31	76

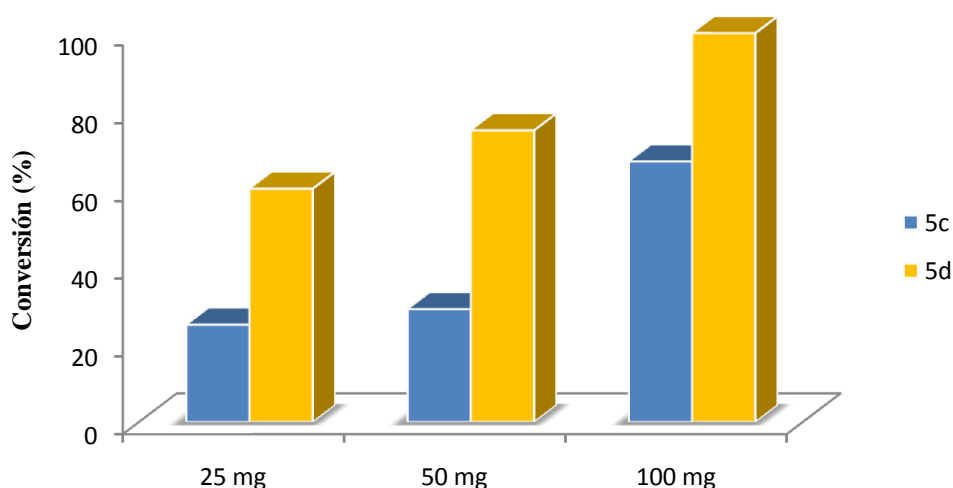
<sup>a</sup> Procedimiento A, utilizando tolueno como disolvente y 50 mg de catalizador, <sup>b</sup> Procedimiento B, en ausencia de disolvente y 100 mg de catalizador.

Estos resultados contrastan con los obtenidos en la reacción catalizada por (Al)SBA-15 (**Tabla 9**). En este caso concreto, cuando se llevó a cabo la reacción en tolueno, la quinolina **5d** se obtuvo con 61% de rendimiento; este hecho, muy probablemente, es debido a la mayor difusión tanto de reactivos como productos a lo largo de los poros en (Al)SBA-15, de tamaño más grande en comparación con los de las zeolitas, favorecida además por la presencia de disolvente. En todos los casos

estudiados los rendimientos de la reacción aumentaron considerablemente usando cantidades mayores de catalizador y en ausencia de disolvente.

En resumen, la síntesis de las quinolinas **5**, *vía* reacción de Friedländer, es catalizada eficientemente por zeolitas con un tamaño de poro grande, con una distribución de sitios ácidos de Lewis predominante, mientras que la contribución de los sitios ácidos de Brønsted parece estar relacionada con la formación de las quinolonas **6**.

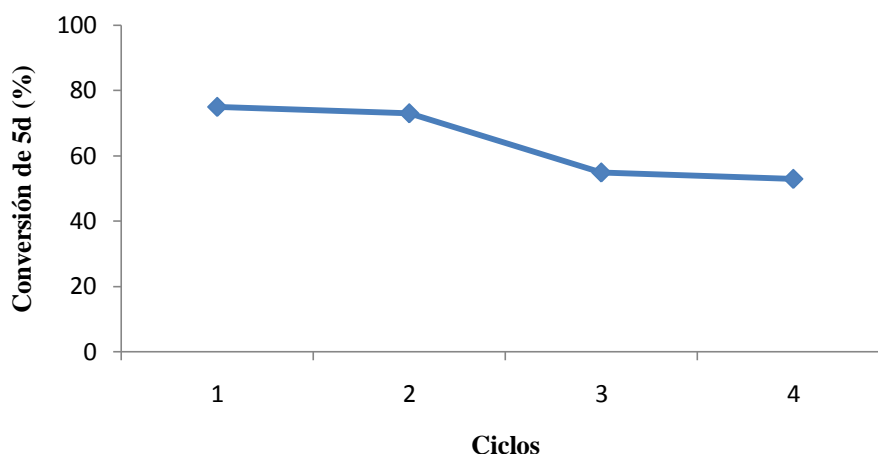
El efecto que produce la cantidad de catalizador en la reacción de condensación se investigó empleando la zeolita H-BEA, en las condiciones de reacción más favorables – en ausencia de disolvente –. Para ello se llevaron a cabo las condensaciones entre *o*-aminoacetofenona (**3a**) o *o*-aminobenzofenona (**3b**) con AA (**4b**), a 363K durante 6 horas, usando tres cantidades diferentes de H-BEA, 25, 50 y 100 mg, respectivamente (**Figura 31**). Cabe destacar que en la condensación de **3b** con **4b**, la utilización de una pequeña cantidad de catalizador – 25mg – fue suficiente para obtener el compuesto **5d** con un 60% de rendimiento, mientras que para la obtención de la quinolina **5c** con un rendimiento similar fue necesario el empleo de 100 mg de la zeolita H-BEA durante el mismo tiempo de reacción – 6 horas –. Es importante mencionar que fue posible la obtención de una muestra totalmente pura de la quinolina **5d** usando 100 mg de H-BEA.



**Figura 31.** Influencia de la cantidad de H-BEA en la condensación entre **3a** o **3b** con AA (**4b**), en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas.

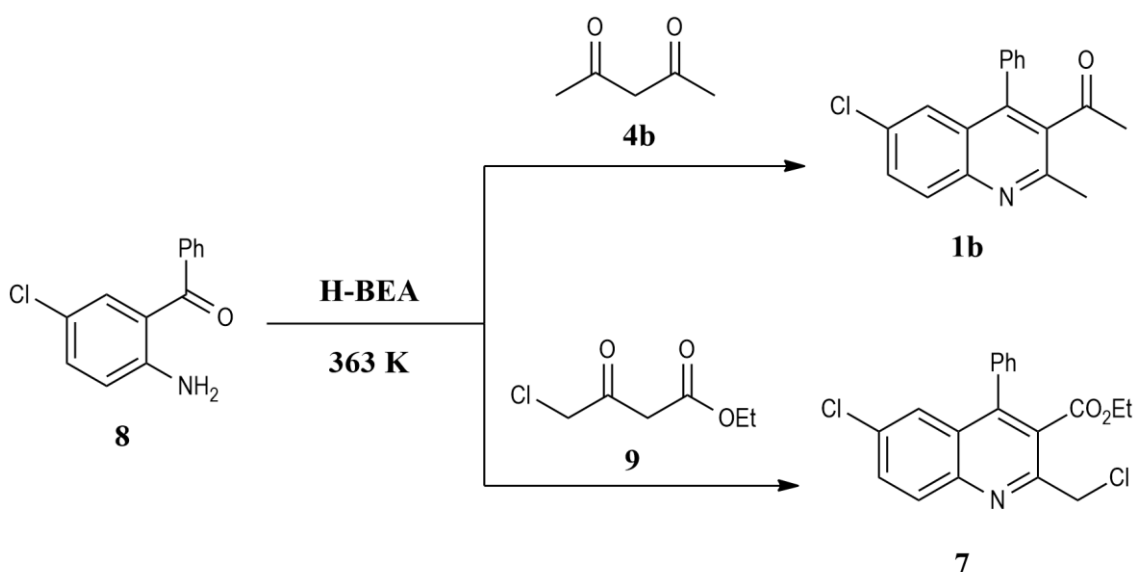
Para completar el estudio se realizaron experimentos de reutilización del catalizador, concretamente de la zeolita H-BEA, en la reacción de condensación de la *o*-

aminobenzofenona (**3b**) con AA (**4b**), en ausencia de disolvente, a 363K, durante 6 horas. A la vista de los resultados que se muestran en la **Figura 32**, el catalizador se puede reutilizar durante dos ciclos consecutivos manteniendo su total actividad. Durante los dos ciclos siguientes se produjo una disminución en el rendimiento de la reacción.



**Figura 32.** Reutilización de 50 mg de H-BEA en la condensación de **3b** con AA (**4b**), en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas.

Finalmente, H-BEA se empleó en la síntesis de intermedios o quinolinas biológicamente activas. De este modo, se han sintetizado el compuesto **1b** y 6-cloro-2-clorometil-3-etoxicarbonilquinolina (**7**) como intermedio para la síntesis de **1a** (**Esquema 9**).

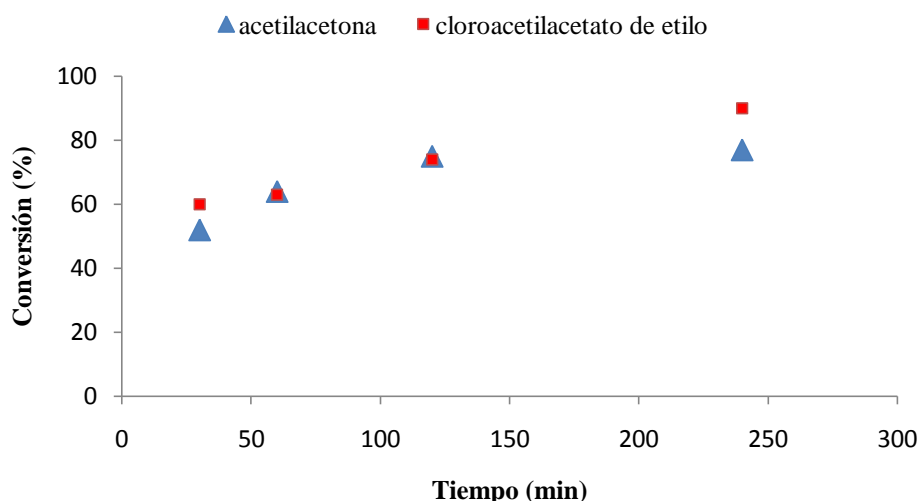


**Esquema 9.** Reacción de Friedländer del compuesto 2-amino-5-clorobenzofenona (**8**) con la AA (**4b**) y cloroacetilacetato de etilo (**9**).



Así, el compuesto **1b** fue preparado, con un 84% de rendimiento, haciendo reaccionar 2-amino-5-clorobenzofenona (**8**) con AA (**4b**), en ausencia de disolvente, a 363K durante 6 horas, usando como catalizador H-BEA.

Por otro lado, la síntesis del intermedio **7** se llevó a cabo por reacción de **8** con cloroacetilacetato de etilo (**9**) en tolueno como disolvente (**Figura 33**). En este caso, el compuesto **7** se obtuvo con selectividad total muy probablemente debido a la combinación, por un lado, del efecto de la estructura y las propiedades ácidas del H-BEA, como ya se ha comentado, y por otro, a un aumento de la reactividad del compuesto **9**, ya que la presencia de un átomo de cloro en posición 4 de la cadena hidrocarbonada aumenta el carácter electrófilo del grupo carbonilo y, por tanto, su reactividad.



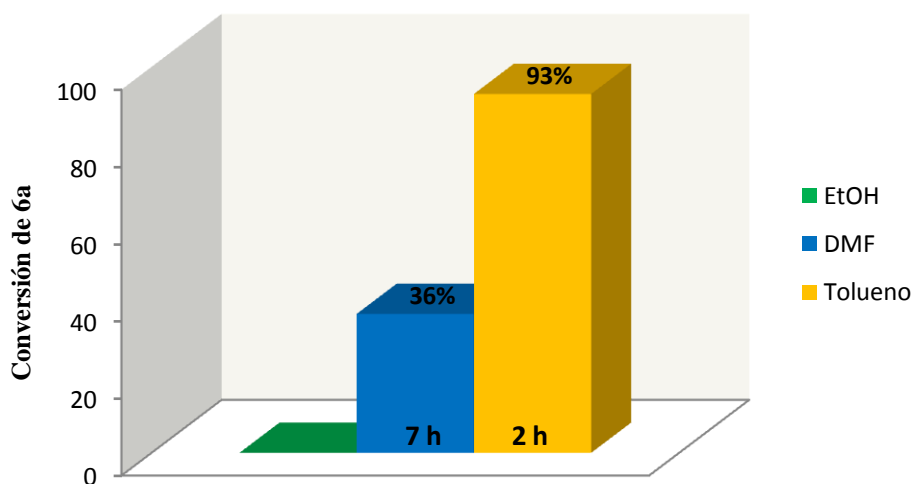
**Figura 33.** Conversión de las quinolinas **1b** y **7** obtenidas por reacción de 2-amino-5-clorobenzofenona (**8**) con AA (**4b**) o cloroacetilacetato de etilo (**9**) respectivamente.

#### 4.3.2. Sílices mesoporosas híbridas inorgánico-orgánicas

A continuación se realizó un estudio comparativo sobre la reactividad de distintas sílices mesoporosas con distintas propiedades ácido-base – sílices funcionalizadas con grupos amino de distinta naturaleza, MCM-41/AP, MCM-41/MAP, y MCM-41/DEAP, y sílices con carácter ácido, (Al)SBA-15 y Cs(Al)SBA-15 –.

Los catalizadores investigados se testaron en la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y AAE en distintas condiciones de reacción. En primer lugar se llevó a cabo la reacción de *o*-aminoacetofenona (**3a**) con AAE (**4a**) en presencia de distintos disolventes de diferente naturaleza como son EtOH, DMF y tolueno (**Esquema 8**).

En este sentido la condensación de **3a** y **4a**, catalizada por MCM-41/DEAP, empleando EtOH como disolvente a 353K, no dio resultado, recuperándose los productos de partida inalterados (**Figura 34**). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de DMF o tolueno a 373K, en ambos casos, se obtuvo la correspondiente quinolona **6a**, selectivamente, con unos rendimientos del 36 y 93 % después de 7 y 2 h de tiempo de reacción, respectivamente.



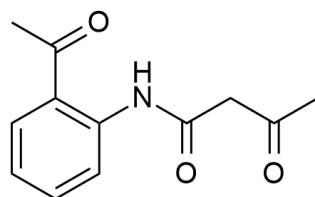
**Figura 34.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminoacetofenona (**3a**) con AAE (**4a**) en presencia de distintos disolventes, utilizando MCM-41/DEAP como catalizador.

A la vista de los resultados obtenidos los experimentos posteriores se realizaron empleando tolueno como disolvente y trabajando a una temperatura de reacción de 373K (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) catalizada por sólidos mesoporosos, en tolueno, a 373K.

Catalizador	<i>o</i> -aminoaril cetona	Tiempo (horas)	Rendimiento 5 (%)	Rendimiento 6 (%)
MCM-41/DEAP	<b>3a</b>	2	---	93
	<b>3b</b>	7	---	59
MCM-41/MAP	<b>3a</b>	1	---	100
	<b>3b</b>	7	---	67
MCM-41/AP	<b>3a</b>	7	---	50
	<b>3b</b>	7	---	42
(Al)SBA-15	<b>3a</b>	2	62	25
	<b>3b</b>	6	59	37
Cs(Al)-SBA-15	<b>3a</b>	3	67	26
	<b>3b</b>	6	69	25

Es importante mencionar que en la reacción realizada en ausencia de catalizador, y bajo las mismas condiciones de reacción, se obtuvo la correspondiente amida acíclica **10** con un rendimiento del 50% en 3 horas de tiempo de reacción (**Figura 35**).



**Figura 35.** Estructura de la amida acíclica **10**.

Por otra parte, la reacción entre **3a** y **4a** catalizada por MCM-41/MAP condujo a la quinolona **6a** con rendimiento cuantitativo y total selectividad en tan sólo 1 hora de tiempo de reacción. De forma análoga, la reacción catalizada por MCM-41/AP dio lugar a la quinolona **6a** con un 50% de rendimiento después de 7 horas de tiempo de reacción (**Tabla 10**).

Los resultados obtenidos sugieren que la basicidad de los grupos amino presentes en los materiales MCM-41 empleados es la responsable de la reactividad observada. En este sentido, la baja reactividad observada en el proceso catalizado por MCM-41/AP podría deberse, por una parte, a la menor basicidad de la amina primaria comparada con la amina secundaria o, por otra, a la desactivación del grupo amino por reacción con AAE (**4a**) durante el proceso. Con el fin de comprobar esta hipótesis, se llevó a cabo la modificación del catalizador, en este caso MCM-41/AP, por tratamiento con AAE (**4a**) empleando las mismas condiciones de reacción – tolueno a 373K –; el análisis de la composición química, por Análisis Elemental, de la muestra modificada (14,37% de C y 1,88% de N), confirma nuestra hipótesis inicial.

Así pues, los catalizadores básicos que se describen en esta Memoria constituyen los primeros ejemplos de tamices moleculares funcionalizados con grupos amino que catalizan eficientemente la síntesis de quinolonas **6**, *vía* condensación de Friedländer, en condiciones suaves de reacción. De entre todos ellos, el catalizador MCM-41/MAP, con grupos amina secundaria, destaca por su eficiencia ya que condujo a la quinolona **6a**, como una muestra totalmente pura, en tan sólo 1 hora de tiempo de reacción.

Tal y como ya se ha comentado anteriormente, la reacción catalizada tanto por (Al)SBA-15 como Cs(Al)-SBA-15, sólidos con predominancia de sitios ácidos de Lewis, condujo en ambos casos a mezclas de la quinolina **5a** y la quinolona **6a**, en una

proporción de 2,8:1 aproximadamente, siendo la quinolina **5a** el producto mayoritario (**Tabla 10**).

Resultados similares se obtuvieron cuando se empleó *o*-aminobenzofenona (**3b**), cetona menos reactiva que **3a**; al igual que en el caso de la cetona **3a**, el proceso catalizado por los materiales básicos MCM-41 condujo a la quinolona **6b** como único producto de reacción, mientras que en presencia de los catalizadores ácidos con estructura de SBA-15, se aislaron mezclas de la quinolina **5b** y la quinolona **6b**.

Para completar el estudio se investigó la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**), en este caso en ausencia de disolvente y a 363K, en presencia de otras sílices mesoporosas híbridas basadas en la estructura de SBA-15 y distintamente funcionalizadas – SBA-15/AP, SBA-15/S y SBA-15/APS –. Tal y como era de esperar, la reacción de condensación de *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**) catalizada por los catalizadores híbridos que contienen grupos ácidos en su estructura, SBA-15/S y SBA-15/APS, dio lugar a mezclas de las correspondientes quinolinas / quinolonas. Más concretamente, la reacción catalizada por SBA-15/APS, a 363K, condujo preferentemente a la quinolina **5b** con un 62% de rendimiento y selectividad elevada (84%), en tan solo una hora de tiempo de reacción; a las 3 horas de tiempo de reacción se observó la completa desaparición de los reactivos de partida obteniéndose una mezcla de la quinolina **5b** y quinolona **6b** con 86 y 14 % de rendimiento, respectivamente. En este mismo sentido, la reacción entre **3b** y **4a**, catalizada por SBA-15/S, dio lugar a una mezcla de **5b** y **6b** con 67 y 25 % de rendimiento respectivamente, tras 3 horas de tiempo de reacción (**Tabla 11**).

**Tabla 11.** Condensación de *o*-aminobenzofenona (**3b**) con AAE (**4a**) catalizada por sólidos mesoporosos, en ausencia de disolvente, a 363K.

Catalizador	Tiempo (Horas)	Rendimiento 5 b (%)	Selectividad de 5b (%)	Rendimiento de 6b (%)	Selectividad de 6b (%)
SBA-15/APS	1	62	84	12	16
	3	86	86	14	14
SBA-15/AP	3	3	9	63	95
	6	2	2	96	98
SBA-15/S	3	67	73	25	27
	1	62	84	12	16

Sin embargo, tal como era de esperar, el proceso catalizado por SBA-15/AP, durante 6 horas de tiempo de reacción, condujo a la quinolona **6b** con 92% de rendimiento observándose tan solo un 2% de la correspondiente quinolina **5b**.

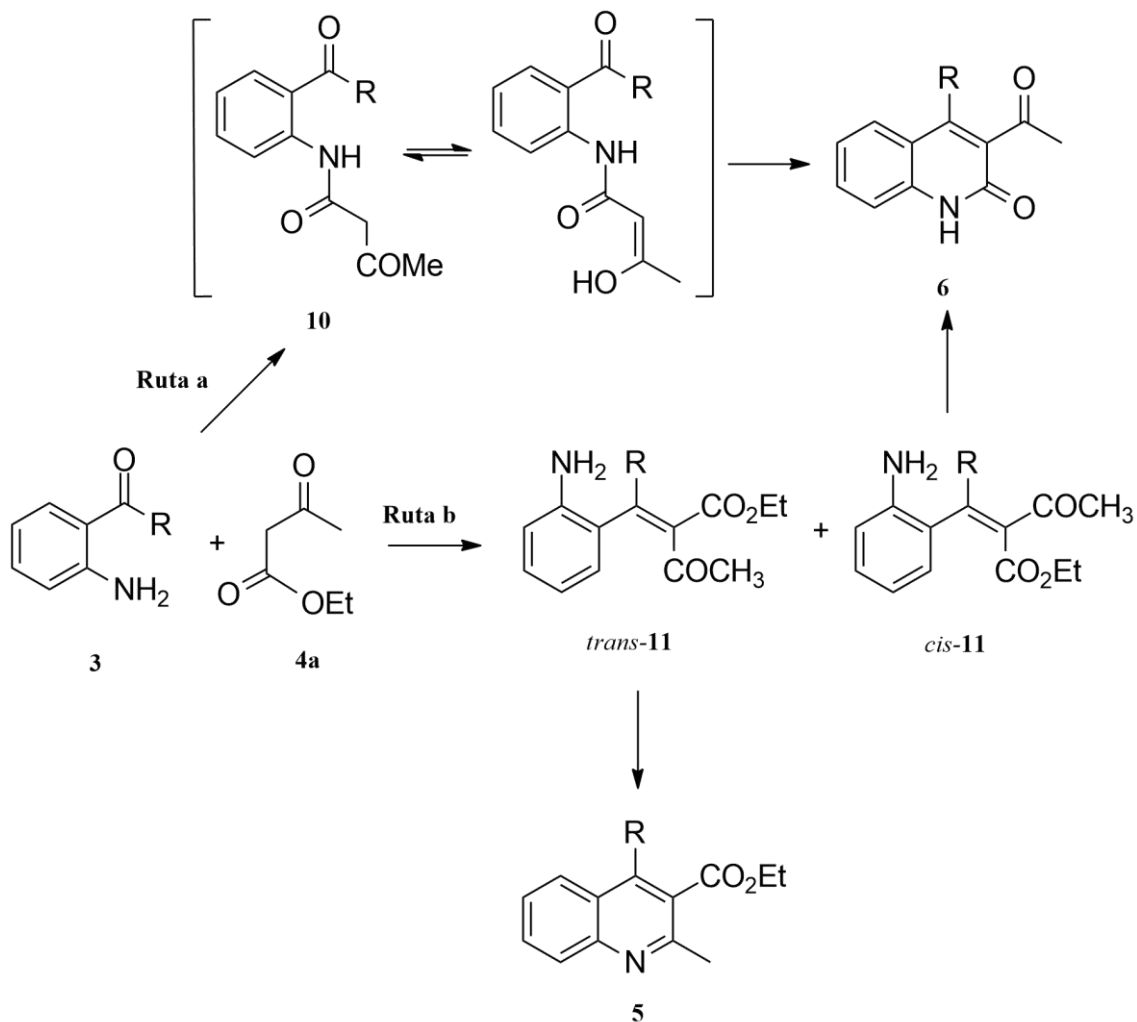
La reacción de condensación entre *o*-aminoacetofenona (**3a**) y AAE (**4a**) condujo a resultados similares, con la salvedad de que los procesos catalizados tanto por SBA-15/APS como por SBA-15/S condujeron a mezclas de **5a** y **6a** en los que la selectividad hacia la formación de la quinolina **5a** es considerablemente inferior.

Es importante mencionar que aunque SBA-15/S resultó ser un sólido más activo en la condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**), SBA-15/APS condujo a la correspondiente quinolina **5b** con mayor selectividad.

En resumen, la regioselectividad observada en la reacción entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) es dependiente de las propiedades ácido-base del catalizador empleado; mientras que la reacción catalizada por sílices mesoporosos con carácter ácido – (Al)SBA-15 y su análogo de Cs, SBA-15/S y SBA-15/APS – condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas / quinolonas, las sílices funcionalizadas con grupos amino – MCM-41/AP, MCM-41/MAP, MCM-41/DEA y SBA-15/AP – dieron lugar a la formación de la correspondiente quinolona con total selectividad.

Los resultados obtenidos sugieren que la reacción transcurre a través de diferentes rutas de reacción dependiendo de la naturaleza de los sitios catalíticos activos presentes en el sólido; mientras que la reacción catalizada por las sílices funcionalizadas con grupos amino comenzaría con la reacción de amidación entre los sustratos de partida, seguida de la condensación de Knoevenagel intramolecular, conduciendo a la correspondiente quinolona **6** (Ruta a), la primera etapa de la reacción catalizada por las sílices con grupos ácidos, sería la condensación de Knoevenagel entre los sustratos de partida para dar lugar a mezclas de los dos posibles isómeros *cis*-**11** / *trans*-**11**; la ciclación intramolecular posterior de cada uno de ellos, seguida de deshidratación, conduciría a la mezcla correspondiente de quinolona **6** / quinolina **5**, respectivamente (Ruta b) (**Esquema 10**).

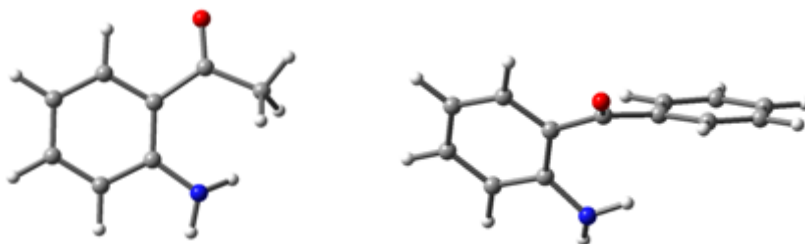
Con el fin de justificar los resultados experimentales obtenidos, y partiendo de la hipótesis inicial de que los isómeros *cis*-**11** / *trans*-**11** son los intermedios de reacción resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**), en presencia de sólidos porosos ácidos, se realizó un estudio teórico mediante métodos computacionales.



**Esquema 10.** Rutas de reacción posibles para la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**).

El estudio computacional realizado (B3LYP/6-311G(3d,2p)) puso de manifiesto algunas propiedades tanto de las *o*-aminoaril cetonas de partida (**3**) como de los productos de reacción resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial, *cis*-**11** / *trans*-**11**.

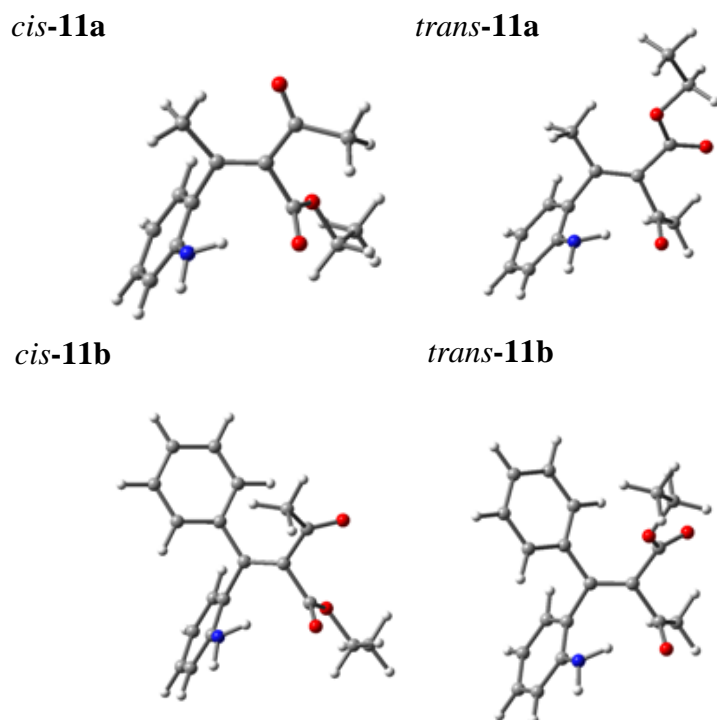
La estructura de la *o*-aminobenzofenona (**3b**) está gobernada por efectos fundamentalmente de tipo estérico; el grupo Ph- plano muestra un ángulo diedro de torsión de 27° y el agrupamiento aminoarilo de 39° (**Figura 36**). Las cargas APT (Tensor Atómico Polar) calculadas sugieren un mayor carácter electrofílico del C=O para **3b** (+1,126) comparado con **3a** (+0,975). La mayor separación de cargas en **3b** podría favorecer la interacción entre C=O y los centros activos en el catalizador promoviendo así la reacción. Estas diferencias podrían deberse al efecto inductivo del sustituyente R, Ph vs. Me, y un efecto mesómero reducido en **3b**.



**Figura 36.** Estructuras optimizadas (B3LYP/6-311G(3d,2p)) de las *o*-aminoaril cetonas **3a** (izquierda) y **3b** (derecha).

Por otra parte, estudios mecanísticos muy preliminares revelaron algunas diferencias en los supuestos intermedios *cis*-**11** y *trans*-**11**. El análisis conformacional realizado para cada isómero mostró que:

- i. Las estructuras más estables, en cada caso, mostraron un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo  $\text{-NH}_2$  y un grupo  $\text{C=O}$ .
- ii. La longitud de este enlace de hidrógeno es menor en el caso del isómero *trans*-**11** (2,18 Å) que en *cis*-**11** (2,28-2,39 Å) ( $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}-\text{C}$  menor que  $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ).



**Figura 37.** Estructuras optimizadas (B3LYP/6-311G(3d,2p)) de los isómeros **5a**, **5b**, *cis*-**11** (izquierda), *trans*-**11** (derecha).

El grupo C=O-O/C=O no enlazado al H en los isómeros *cis*- y *trans*-, respectivamente, derivados de la *o*-aminoacetofenona (**3a**), es coplanar a la olefina minimizándose así las repulsiones estéricas y aumentando la interacción (enlace de H débil O...H-CH<sub>2</sub>-, ~2,2 Å) con el grupo C=O en una conformación *s-cis* (C=C-C=O ángulo diedro de 13°, para *cis*-**11a**) o en una conformación *s-trans* (ángulo diedro de 156°, para *trans*-**11a**) (**Figura 37**).

Por el contrario, en los intermedios derivados de la *o*-aminobenzofenona (**3b**) el grupo Ph no puede ser coplanar a la olefina debido tanto a efectos estéricos como a repulsiones electrónicas con los C=O/CO-O, incluso también fuera del plano. En el caso del intermedio *cis*-**11b** se han observado también interacciones débiles estabilizantes entre el H del grupo Me y la nube  $\pi$  del grupo Ph, mientras que en el isómero *trans*-**11b** existe una separación máxima con el oxígeno carbonílico lo que minimiza considerablemente las repulsiones electrónicas.

Las entalpías calculadas, en ambos casos, son menores en los correspondientes isómeros *trans*- con respecto a los isómeros *cis*-. Sin embargo, mientras que la diferencia entre *cis*-/*trans*-**11a** es muy pequeña (0,63 kcalmol<sup>-1</sup>), dicha diferencia es considerable en el caso de *cis*-/*trans*-**11b** (3,09 kcalmol<sup>-1</sup>). En este sentido, los cálculos computacionales indican la formación preferente del correspondiente isómero *trans*-, debido fundamentalmente a la combinación de efectos estéricos y electrónicos, que conduciría preferentemente a la correspondiente quinolina **5**.

En resumen, en la presente Memoria se describe la síntesis de quinolinas **5**/quinolin-2(*IH*)-onas **6**, por condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) catalizada por sílices mesoporosas ácidas o básicas. Mientras que la condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AAE (**4a**) catalizada por sólidos con propiedades ácidas condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas **5** y quinolin-2(*IH*)-onas **6**, en presencia de materiales básicos se observó un cambio drástico de la selectividad de la reacción dando lugar a las correspondientes quinolonas **6** con rendimiento cuantitativo y total selectividad. La reactividad observada se ha atribuido a la implicación de diferentes rutas de reacción en función de las propiedades ácido-base de los catalizadores del proceso.

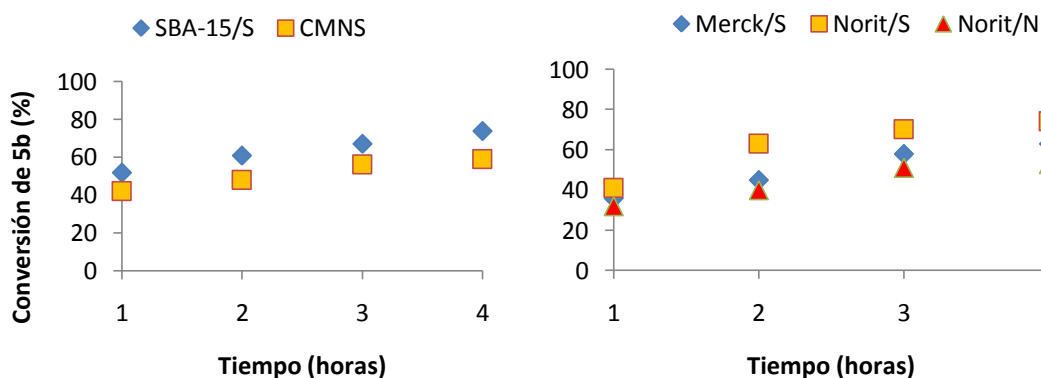


### 4.3.3. Carbones activados (CAs)

Finalmente, se ensayaron diferentes materiales de carbón, con distinta composición, porosidad y acidez, en la reacción de condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**), a 363K, en ausencia de disolvente. Todos los catalizadores testados fueron altamente eficientes, conduciendo a mezclas de las correspondientes quinolinas **5** / quinolonas **6** con rendimientos casi cuantitativos, después de 4 horas de tiempo de reacción, con formación preferente de la correspondiente quinolina **5b**, tal y como era de esperar (**Tabla 12** y **Figura 38**).

**Tabla 12.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**) catalizada por materiales de carbón ácidos, después de 4 horas de reacción.

Catalizador	Rendimiento (%)	Proporción 5b/6b
SBA-15/S	96	71:25
CMNS	94	59:35
Merck/S	95	60:35
Norit/S	98	75:23
Norit/N	93	53:40

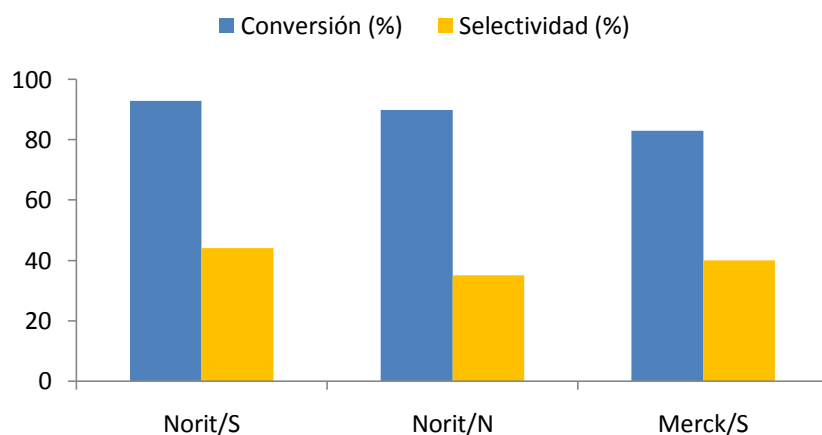


**Figura 38.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**) catalizada por a) CMNS y SBA-15/S y b) carbones microporosos, a 363K, en ausencia de disolvente.

Tal y como se puede observar en la **Tabla 12**, CMNS, carbón mesoporoso, es menos selectivo hacia la formación de la quinolina **5b** que la sílice mesoporosa SBA-15/S, con grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ . De entre los carbones microporosos destaca Norit/S, con mayor  $S_{\text{BET}}$  y acidez; Norit/S condujo a la quinolina **5b** con una selectividad del 75%, ligeramente superior a la observada para SBA-15/S.

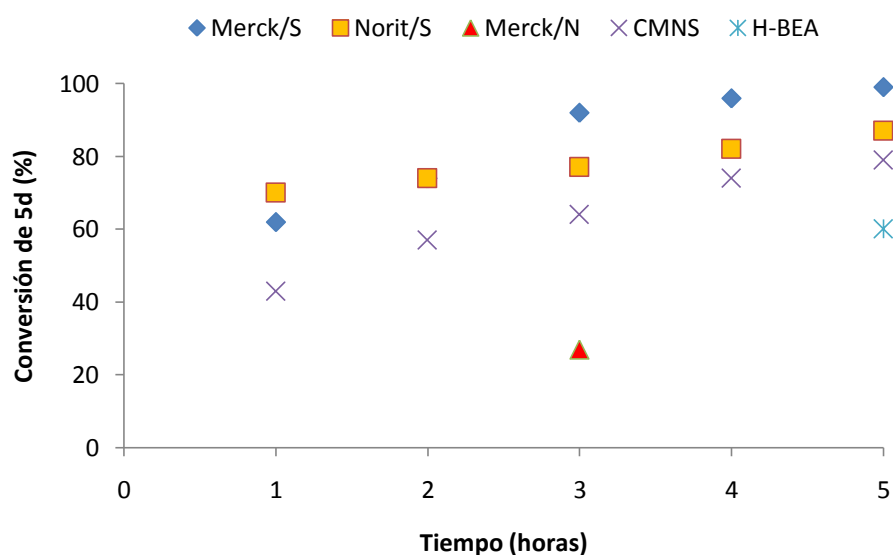
El orden de reactividad /selectividad observada para los carbones microporosos es: Norit/S > Merck/S > Norit/N. En este sentido, se puede concluir que la formación de la quinolina **5b** se produce preferentemente en presencia de los materiales con mayor acidez. Los resultados obtenidos sugieren que los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , presentes en Norit/S y Merck/S, están involucrados en la formación preferente de la quinolina **5b**, mientras que otras funciones oxigenadas, tales como los grupos  $-\text{CO}_2\text{H}$ , en la superficie de los catalizadores (Norit/N), aunque contribuyen a la acidez total del material, son probablemente responsables de las selectividades más bajas obtenidas hacia la formación de la quinolina **5b**.

Es importante mencionar que en la reacción de *o*-aminoacetofenona (**3a**) y AAE (**4a**), en las mismas condiciones experimentales, se obtuvieron resultados similares aunque con una disminución acusada de la selectividad hacia la correspondiente quinolina; la reacción catalizada por Norit/S transcurrió con un 93% de conversión total, en tan solo una hora de tiempo de reacción, con un 44% de selectividad hacia la formación de la quinolina **5a** (Figura 39).



**Figura 39.** Conversiones totales y selectividades hacia la quinolina **5a** en la condensación de *o*-aminoacetofenona (**3a**) y AAE (**4a**), a 363K, en ausencia de disolvente, después de 1 hora de tiempo de reacción.

Para completar el estudio, se llevó a cabo la condensación entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AA (**4b**), a 363K, en ausencia de disolvente; al igual que en los casos anteriores, los carbones más eficientes fueron los materiales más ácidos entre los carbones microporosos, Norit/S y Merck/S (Figura 40).



**Figura 40.** Condensación de Friedländer entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AA (**4b**) catalizada por distintos sólidos a 363 K, en ausencia de disolvente.

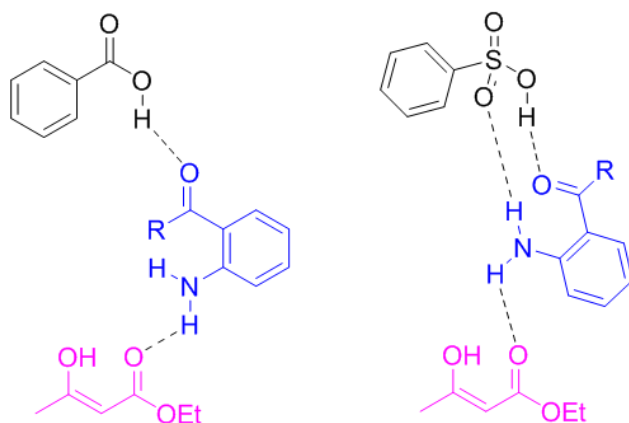
La quinolina **5d** se obtuvo como único producto de reacción en las reacciones catalizadas por Norit/S y Merck/S con unos rendimientos del 92 y 87 %, después de 3 y 5 horas de tiempo de reacción respectivamente; ambos catalizadores, de naturaleza carbonosa, resultaron ser catalizadores más eficientes que la zeolita H-BEA, microporosa. Es importante mencionar que Norit/S condujo a **5d** con un 92% de rendimiento en tan solo 3 horas, siendo este el catalizador más eficiente. El orden de reactividad observado en esta reacción es: Norit/S > Merck/S > CMNS > Merck/N.

Finalmente, se sintetizó la quinolina **1b**, con actividad antiparasitaria, mediante la reacción entre 2-amino-5-clorobenzofenona (**8**) y AA (**4b**), en las mismas condiciones de reacción anteriormente comentadas, y catalizada por el carbón más eficiente, Norit/S, obteniéndose con un 83% de rendimiento tras 4 horas de tiempo de reacción.

Con el fin de racionalizar el comportamiento de los catalizadores investigados se llevó a cabo un estudio teórico, mediante cálculos computacionales *ab initio*, de la primera etapa de la reacción de Friedländer, entre *o*-aminobenzofenona (**3b**) y AAE (**4a**), la condensación aldólica inicial entre los sustratos de partida. Para ello se seleccionaron los modelos más reducidos que simulan los centros catalíticos activos en los catalizados investigados, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>3</sub>H en el caso de los carbones modificados con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO<sub>2</sub>H para los materiales carbonosos modificados con HNO<sub>3</sub> (**Figura 41**). El estudio teórico realizado sugiere que la formación de los correspondientes

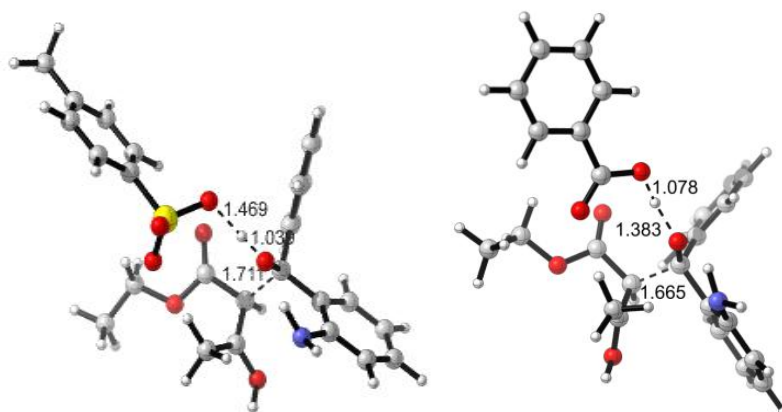
aldoles tiene lugar por una serie de migraciones de H simultáneas: i) desde los centros activos del catalizador al alcohol formado, ii) desde el grupo enólico al grupo amino aromático y, finalmente, iii) desde este último al catalizador, a través de una red de intercambio de protones. Estas migraciones de H se completan en el caso del modelo reducido,  $C_6H_5-CO_2H$ , pero no en  $C_6H_5-SO_3H$ ; en este último se observó la formación de un enlace de H fuerte entre los grupos  $-SO_3H$  del catalizador y el grupo amino en el intermedio de reacción.

Tanto los datos sobre la geometría, como la red de enlaces de H que se forma en las estructuras intermedias propuestas para la primera etapa de la reacción sugieren que la estructura formada entre el catalizador funcionalizado con grupos  $-CO_2H$  goza de gran flexibilidad, por lo que se podría argumentar que existe una baja estereoselectividad debido principalmente a los altos grados de libertad en la etapa de deshidratación posterior; la geometría de los productos *cis*- o *trans*-, resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial, controlaría la regioselectividad en la reacción final de heterociclación.

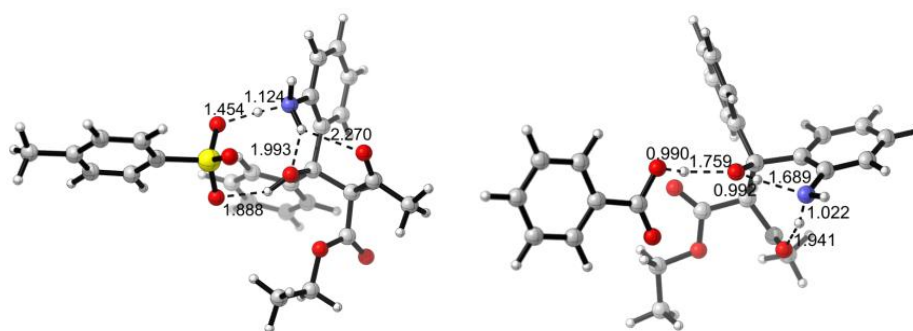


**Figura 41.** Interacción entre los reactivos y los modelos reducidos que simulan los catalizadores,  $C_6H_5-CO_2H$  y  $C_6H_5-SO_3H$ .

En las **Figuras 42** y **43** se muestran las estructuras de transición en la condensación aldólica inicial entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) catalizada por  $C_6H_5-SO_3H$  y  $C_6H_5-CO_2H$  incluyendo algunas distancias relevantes.



**Figura 42.** Estructuras de transición en la condensación aldólica inicial entre **3b** y **4a** catalizada por  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_3\text{H}$  ( $\Delta H^\ddagger = 25,1 \text{ kcalmol}^{-1}$ ) (izquierda) y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}_2\text{H}$  ( $\Delta H^\ddagger = 30,4 \text{ kcalmol}^{-1}$ ) (derecha).

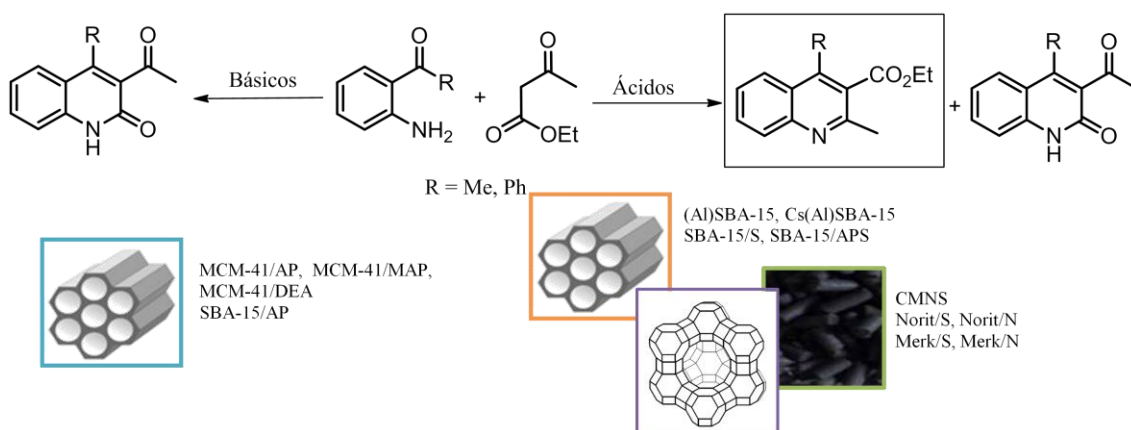


**Figura 43.** Estructuras de transición en la condensación aldólica inicial entre **3b** y **4a** catalizada por  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_3\text{H}$  (izquierda) y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}_2\text{H}$  (derecha).

Del estudio realizado cabe destacar: i) la fácil preparación de los carbones microporosos más efectivos a partir de materiales de carbón comerciales, y ii) su acidez modulable en función del tratamiento ácido llevado a cabo. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que tanto la porosidad como la elevada área superficial en los carbones funcionalizados con grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  son importantes factores que probablemente controlan la regioselectividad de la reacción de formación de quinolinas.

En resumen, en esta Memoria se describe el estudio de distintas series de catalizadores con diferente estructura, composición y propiedades que catalizan eficientemente la síntesis de quinolinas a través de la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables. La modificación de las propiedades ácido-base de los sólidos estudiados ha dado lugar a un cambio drástico de la regioselectividad que podría indicar que la reacción transcurre por rutas de reacción diferentes; mientras que la reacción catalizada por sólidos ácidos

condujo a mezclas de las correspondientes quinolininas/quinolonas en todos los casos, independientemente de la estructura, composición y propiedades texturales del material, la reacción de condensación catalizada por materiales básicos condujo a la correspondiente quinolona con total selectividad (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Regioselectividad en la condensación de Friedländer en función de las propiedades ácido-base del catalizador empleado.

## ***5. CONCLUSIONES***





## 5. CONCLUSIONES

El estudio realizado en esta Tesis Doctoral se ha centrado en la síntesis, diseño y caracterización de tres tipos de materiales de muy diversa índole; sílices mesoporosas con propiedades ácidas, básicas o ambas, zeolitas en su forma ácida y carbones ácidos mesoporosos o microporosos. Los catalizadores investigados se han testado como catalizadores en la síntesis de quinolinas / quinolonas mediante la condensación de Friedländer.

### 1. Síntesis de quinolinas mediante la reacción de Friedländer catalizada por zeolitas.

- ✓ Se han descrito los primeros ejemplos de zeolitas microporosas – H-BEA, H-FAU, H-MFI Y H-MOR – que catalizan la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y compuestos carbonílicos con grupos metilenos activos.
- ✓ Las zeolitas con un tamaño de poro grande, H-BEA y H-FAU, son las más eficientes en la condensación de *o*-aminoaril cetonas (**3**) con AAE (**4a**) o AA (**4b**). Entre ellas, H-BEA resultó ser el mejor catalizador para la síntesis de las quinolinas **5a-d**, obteniéndose con altos rendimientos y gran selectividad.
- ✓ Las diferencias en la arquitectura, dimensiones y tamaños de los canales y distribución de sitios ácidos activos de las zeolitas juegan un papel importante en la selectividad de la reacción. Aunque ambos tipos de sitios ácidos en las zeolitas testadas pueden catalizar el proceso conduciendo a ambos tipos de productos, quinolinas **5** o quinolonas **6**, los resultados obtenidos nos llevan a pensar que mientras la acidez de Lewis podría estar involucrada en la formación de las quinolinas **5**, los sitios ácidos de Brønsted tendrían mayor participación en la formación de las correspondientes quinolonas **6**. Por lo tanto, la selectividad de la reacción probablemente depende, además de la arquitectura, de la concentración y el tipo de sitios ácidos activos en las zeolitas estudiadas.
- ✓ La reutilización de H-BEA es posible al menos durante dos ciclos consecutivos sin mostrar pérdidas significativas de actividad.
- ✓ Se ha descrito una nueva metodología para la síntesis de la quinolina **1b**, con actividad biológica, y el intermedio 6-cloro-2-clorometil-3-

etoxicarbonilquinolina (**7**), empleado en la síntesis de la quinolina **1a**, con rendimientos superiores al 80% en ambos casos.

## **2. Nuevos catalizadores básicos para la reacción de Friedländer de 2-aminoaril cetonas: quinolin-2(1H)onas frente a quinolinas.**

- ✓ Se ha descrito por primera vez la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) catalizada por sílices mesoporosas básicas, funcionalizadas con grupos aminopropilo.
- ✓ La reacción catalizada por sílices mesoporosas básicas transcurre con total selectividad hacia la formación de la correspondiente quinolona **6**, mientras que el proceso catalizado por sílices mesoporosas, que presentan acidez de Lewis, conduce a mezclas de las correspondientes quinolinas **5** / quinolonas **6** con formación preferente de los compuestos **5**.
- ✓ La eficacia de las sílices mesoporosas básicas en la reacción de condensación depende de la naturaleza de los grupos amino – primarios, secundarios, terciarios –.
- ✓ La regioselectividad de la reacción depende fundamentalmente de las propiedades ácido-base de la sílice mesoporosa empleada; muy probablemente, se debe a que la reacción tiene lugar a través de rutas de reacción diferentes en función del catalizador empleado.

## **3. Nuevos materiales híbridos orgánico-inorgánicos basados en estructuras mesoporosas del tipo SBA-15 involucrados en la síntesis de quinolinas.**

- ✓ Se ha descrito por primera vez la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**) catalizada por sílices mesoporosas bifuncionales que contienen simultáneamente centros básicos – NH y ácidos – SO<sub>3</sub>H en su estructura.
- ✓ La comparación de la reactividad de diferentes sílices mesoporosas con distintas propiedades ácido base – ácidas, básicas y con ambos tipos de funciones catalíticas – ha permitido corroborar nuestra hipótesis inicial; mientras que la reacción catalizada por sílices mesoporosas básicas conduce exclusivamente a la formación de la correspondiente quinolona **6a**, en

presencia de catalizadores ácidos se obtienen mezclas de las correspondientes quinolinas **5a** / quinolonas **6a** en las que la quinolina **5a** es el compuesto mayoritario.

- ✓ Aunque la sílice funcionalizada con grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , SBA-15/S, es un catalizador más activo en la condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**), la sílice mesoporosa bifuncional, SBA-15/APS, condujo a la obtención de la quinolina **5b** con mayor selectividad.
- ✓ Teniendo en cuenta que la ruta de reacción operativa en la condensación de Friedländer, entre *o*-aminoaril cetonas (**3**) y AAE (**4a**), catalizada por sílices mesoporosas ácidas, muy probablemente comienza con la condensación de Knoevenagel entre ambos reactivos, los cálculos computacionales indican la formación preferente del correspondiente isómero *trans*-, debido fundamentalmente a la combinación de efectos estéricos y electrónicos, que conduciría preferentemente a la correspondiente quinolina.

#### **4. Carbones ácidos activados: catalizadores alternativos más baratos para la síntesis de quinolinas sustituidas.**

- ✓ Se han descrito los primeros ejemplos de condensación de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas y distintos compuestos carbonílicos catalizada por diferentes materiales de carbón con distinta composición, porosidad y propiedades ácido-base.
- ✓ Los materiales de carbón estudiados presentan una acidez modulable en función del tratamiento con ácidos realizado para la modificación de su superficie. Los materiales de carbón más eficientes son aquellos que presentan mayor acidez, CMNS y Norit/S, con un PZC de 2,3 y 2,7 respectivamente.
- ✓ La presencia de grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  en algunos de los materiales de carbón investigados parece ser la responsable de la mayor actividad de los catalizadores y también de la selectividad de la reacción observada. Los resultados obtenidos sugieren que los grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$ , presentes en Norit/S y Merck/S, están involucrados en la formación preferente de la quinolina **5a**, mientras que otras funciones oxigenadas, tales como los grupos  $-\text{CO}_2\text{H}$ , en la superficie de los catalizadores (Norit/N), aunque contribuyen a la acidez

total del material, son probablemente responsables de las selectividades más bajas obtenidas hacia la formación de la quinolina **5a**.

- ✓ La porosidad de los materiales de carbón investigados es probablemente un factor determinante tanto en la reactividad como en la selectividad de la reacción. El orden de reactividad /selectividad de los materiales de carbón microporosos es: Norit/S > Merck/S > Norit/N.
- ✓ El estudio computacional realizado para la primera etapa de la reacción, la condensación aldólica entre los reactivos, usando los modelos más reducidos que simulan los centros catalíticos activos en los catalizadores investigados – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>–SO<sub>3</sub>H en el caso de los carbones modificados con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>–CO<sub>2</sub>H para los materiales carbonosos modificados con HNO<sub>3</sub> – sugiere que la formación de los correspondientes aldoles tiene lugar por una serie de migraciones de H simultáneas desde los centros activos en el catalizador a: i) el alcohol formado, ii) desde el grupo enólico al grupo amino aromático y, finalmente, iii) desde este último al catalizador, a través de una red de intercambio de protones. Estas migraciones de H se completan en el caso de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>–CO<sub>2</sub>H pero no en C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>–SO<sub>3</sub>H, ambos tomados como modelos; en este último se observó la formación de un enlace de H fuerte entre los grupos –SO<sub>3</sub>H del catalizador y el grupo amino en el intermedio de reacción.
- ✓ Tanto los datos sobre la geometría como la red de enlaces de H que se forma en las estructuras intermedias propuestas para la primera etapa de la reacción sugieren que la estructura formada en el caso del catalizador funcionalizado con grupos –CO<sub>2</sub>H es muy flexible y probablemente responsable de la baja estereoselectividad del proceso; por lo tanto, la geometría de los isómeros intermedios, *cis* o *trans*, resultantes de la condensación de Knoevenagel inicial, controla la regioselectividad en la reacción final de heterociclación.

## ***6. BIBLIOGRAFÍA***



## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text, Principles and Concepts of Green Chemistry*. Cambridge, UK : Royal Society of Chemistry, **2004**.
- [2] J. H. Clark, *Green Separation Processes*. In: *Green Chemistry for Sustainable Development*. [ed.] J. G. Crespo C. A. M. Afonso. Weinheim : Willey-VCH, **2005**.
- [3] G. Bond, J. A. Gardner, R. W. McCabe, D. J. Shorrocks, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 278, 1-5.
- [4] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, R. M. Martín Aranda, S. Ferrera-Escudero, C. J. Durán-Valle, *Carbon*, **2004**, 42, 1363-1366.
- [5] A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*. s.l. : CRC Press, **2001**.
- [6] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4307-4365.
- [7] J. Čejka, G. Centi, J. Pérez-Pariante, W.J. Roth, *Catal. Today*, **2012**, 179, 2-15.
- [8] C. Martínez, A. Corma, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255, 1558-1580.
- [9] A. Corma, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2373-2419.
- [10] D. Brunel, A. C. Blanc, A. Galarneau, F. Fajula, *Catal. Today*, **2002**, 73, 139-152.
- [11] F. Rodríguez-Reinoso, A. Sepúlveda-Escribano, *Handbook of Surfaces and Interfaces of Materials*, [ed.] H. S. Nalwa, **2001**, 5, 309-355.
- [12] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, C. J. Durán-Valle, R. M. Martín-Aranda, *Catal. Rev.: Sci. Eng.*, **2010**, 52, 325-380.
- [13] K. S. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 4, 603-619.
- [14] A. Berenguer Murcia, *ISRN Nanotechnology*, **2013**, 1-29.
- [15] A. F. Masters, T. Maschmeyer, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2011**, 142, 423-438.
- [16] M. Flanigen, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2001**, 137, 11-35.
- [17] P. B. Weisz, V. J. Frilette, *J. Phys. Chem.*, **1960**, 64, 382.
- [18] S. C. Eastwood, C. J. Plank, P. B. Weisz. Moscow, 8° World Petroleum Congress, **1971**.
- [19] R. L. Wadlinger, G. T. Kerr, E. J. Rosinski, United States Patent Office: 3.308.069 **1967**.
- [20] R. J. Argauer, G. R. Landolt, United States Patent Office: 3.702.886, **1972**.
- [21] A. Corma, M. J. Díaz-Cabañas, J. L. Jordá, C. Martínez, M. Moliner, *Nature*, **2006** 443, 842-845.
- [22] T. Maesen, B. Marcus, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2001**, 137, 1-9.

- [23] D. H. Everet, *Pure App. Chem.*, **1972**, 31, 518.
- [24] Ch. Baerlocher, L. B. McCusker, D. H. Olson, *Atlas of Zeolite Framework Types*, **2007**.
- [25] L. B. McCusker, C. Baerlocher, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2001**, 137, 37-66.
- [26] G. T. Kokotailo, S. L. Lawton, D. H. Olson, W. M. Meier, *Nature*, **1978**, 272, 437-438.
- [27] O. J. Whittemore, *American Mineralogist*, **1972**, 57, 1146-1151.
- [28] J. B. Higgins, R. B. LaPierre, J. L. Schlenker, A. C. Rohrman, J. D. Wood, G. T. Kerr, W. J. Rohrbaugh, *Zeolites*, **1988**, 8, 446-452.
- [29] W. J. Mortier, *J. Catal.*, **1978**, 55, 138.
- [30] D. Barthomeuf, *J. Phys. Chem.*, **1984**, 88, 42-45.
- [31] B. K. Marcus, W. E. Cormier, *Chem. Eng. Prog.*, **1999**, 47-52.
- [32] J. Sun, G. Zhu, Y. Chen, J. Li, L. Wang, Y. Peng, H. Li, S. Qiu, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2007**, 102, 242-248.
- [33] H. Jon, B. Lu, Y. Oumi, K. Itabashi, T. Sano, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2006**, 89, 88-95.
- [34] Q. H. Xia, Z. Gao, *Mater. Chem. Phys.*, **1997**, 47, 225-230.
- [35] C. S. Cundy, P. A. Cox, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2005**, 82, 1-78.
- [36] P. Bosch, I. Schifter, **1997**.  
[http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/55/htm/sec\\_4.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/55/htm/sec_4.html).
- [37] P. Misaelides, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2011**, 15, 144, 15-18.
- [38] H. Wakita, Y. Tachibana, M. Hosaka, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2001**, 46, 237-247.
- [39] M. Bejblová, N. Žilková, J. Čejka, *Res. Chem. Interm.*, **2008**, 34, 439-454.
- [40] C. J. Adams, A. Araya, S. W. Carr, A. P. Chapple, P. Graham, A. R. Minihan, T. J. Osinga, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1995**, 98, 206-207.
- [41] P. Li, F. Handan Tezel, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2007**, 98, 94-101.
- [42] S. Wang, Y. Peng, *Chem. Eng. J.*, **2010**, 156, 11-24.
- [43] W. Vermeiren, J.-P. Gilson, *Top. Catal.*, **2009**, 52, 1131-1161.
- [44] M. G. Clerici, *Top. Catal.*, **2000**, 13, 373-386.
- [45] A. Corma, *J. Catal.*, **2003**, 216, 298-312.
- [46] U. Freese, F. Heinrich, F. Roessner, *Catal. Today*, **1999**, 49, 237-244.
- [47] M. L. M. Bonati, R. W. Joyner, M. Stockhuber, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2007**, 104, 217-224.



- [48] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, M. Bejblová, J. Cejka, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2008**, 338, 130-135.
- [49] A. Corma, F. J. Llopis, C. Martinez, G. Sastre, S. Valencia, *J. Catal.*, **2009**, 268, 9-17.
- [50] X. Zhang, E. Sau Man Lai, R. Martín-Aranda, K. Lun Yeung, **2004**, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2004**, 216, 109–118.
- [51] L. Martins, K. Moreira Vieira, L. Marcelo Rios, D. Cardoso, *Catal. Today*, **2008**, 133-135, 706-710.
- [52] C. Gutiérrez-Sánchez, V. Calvino-Casilda, E. Pérez-Mayoral, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, M. Bejblová, J. Čejka, *Catal. Lett.*, **2009**, 128, 318-322.
- [53] E. Pérez-Mayoral, I. Matos, I. Fonseca, J. Čejka, *Chem. A Eur. J.*, **2010**, 16, 12079-12082.
- [54] J. A. Menéndez-Díaz, I. Martín-Gullón. *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation* [ed] T. J. Baandosz, *Interface Science and Technology*, Elsevier, **2006**, Vol. 7.
- [55] F. Rodríguez-Reinoso, *Handbook of Porous Solids*, [ed] F. Schüth, K. S. Sing, J. Weitkamp, Wiley-VCH, **2000**. 3, 1766-1827.
- [56] H. Jankowska, A. Swiatkowski, J. Choma, *Active Carbon*, [ed] E. Horwood, **1992**.
- [57] H. F. Stoeckli, *Carbon*, **1990**, 28, 1, 1-6.
- [58] F. Rodríguez-Reinoso, *Carbon*, **1998**, 36, 3, 159-175.
- [59] K. H. Büchel, H.-H. Moretto, D. Wemer, *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, [ed] John Wiley, **1992**, 4.
- [60] M. Molina-Sabio, F. Rodríguez-Reinoso, *Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2004**, 241, 15-25.
- [61] M. Molina-Sabio, F. Caturla, F. Rodríguez-Reinoso, *Carbon*, **1995**, 78, 1180-1182.
- [62] C. J. Duran-Valle, *Lignocellulosic Precursors Used in the Synthesis of Activated Carbon*, [ed.] Dr. Virginia Hernández Montoya, *InTech*, **2012**, 3, 37-55.
- [63] Osei-W. Achaw, *Scanning Electron Microscopy*, [ed.] Dr. Viacheslav Kazmiruk, *InTech*, **2012**, 24, 473-490.
- [64] S.V. Mikhalovsky, V.G. Nikolaev, *Activated Carbon Surf. Env. Rem.*, **2006**, 7, 529-561.
- [65] L. Li, P. A. Quinlivan, D. R. U. Knappe, *Carbon*, **2002**, 40, 2085-2100.
- [66] C. Faur-Brasquet, K. Kadirvelu, P. Le Cloirec, *Carbon*, **2002**, 40, 2387-2392.

- [67] C. Yang Yin, M. Kheireddine Aroua, W. Mohd Ashri Wan Daud, Sep. Purif. Technol., **2007**, 52, 403-415.
- [68] A. Shiue, Y.-H. Kang, S.-C. Hu, G.-T. Jou, C.-H. Lin, M.-C. Hu, S.-I. Lin, Building and Environment, **2010**, 45, 2123-2131.
- [69] J. Rubio-Gómez, R. M. Martín-Aranda, M. L. Rojas-Cervantes, J. de D. López-González, J. L. G. Fierro, Carbon, **1999**, 37, 213-219.
- [70] C. J. Durán-Valle, S. Ferrera-Escudero, V. Calvino-Casilda, J. Díaz-Terán, R. M. Martín-Aranda, Appl. Surf. Sci., **2004**, 238, 97-100.
- [71] J. M. López-Pestaña, J. Díaz-Terán, M. J. Ávila-Rey, M. L. Rojas-Cervantes, R. M. Martín-Aranda, Micropor. Mesopor. Mater., **2004**, 67, 87-94.
- [72] C. J. Durán-Valle, M. Madrigal-Martínez, M. Martínez-Gallego, I. M. Fonseca, I. Matos, A. M. Botelho do Rego, Catal. Today, **2012**, 187, 108-114.
- [73] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, Catal. Lett., **2009**, 129, 281-286.
- [74] J. M. López-Pestaña, M. J. Ávila-Rey, R. M. Martín-Aranda, Green Chemistry, **2002**, 4, 628-630.
- [75] L. Costarrosa, V. Calvino-Casilda, S. Ferrera-Escudero, C. J. Durán-Valle, R. M. Martín-Aranda, Appl. Surf. Sci., **2006**, 252, 6089-6092.
- [76] C. J. Durán-Valle, I. Fonseca, V. Calvino-Casilda, M. Picallo, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, Catal. Today, **2005**, 107-108, 500-506.
- [77] J. A. García-Vidal, C. J. Durán-Valle, S. Ferrera-Escudero, Appl. Surf. Sci., **2006**, 252, 6064-6066.
- [78] C. J. Durán-Valle, J. A. García-Vidal, Catal. Lett., **2009**, 130, 37-41.
- [79] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, Appl. Catal. A: Gen., **2011**, 398, 73-81.
- [80] V. Chiola, J. E. Ritsko, C. D. Vanderpool, US Patent 3556725, **1971**.
- [81] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, Nature, **1992**, 359, 710-712.
- [82] U. Ciesla, F. Schüth, Micropor. Mesopor. Mater., **1999**, 27, 2-3, 131-149.
- [83] A. Sayari, Chem. Mater., **1996**, 8, 1840-1852.
- [84] A. Taguchi, F. Schüth, Micropor. Mesopor. Mater., **2005**, 77, 1-45.
- [85] L. T. Burness, Mesoporous Materials: Properties, Preparation and Applications, New York, Nova Science Publishers, **2007**.

- [86] D. Macias Ferrer, *Materiales mesoporosos*, **2012**.  
[www.slideshare.net/mtrodauidmaciasferrer/materiales-mesoporosos-sba15-y-mcm41](http://www.slideshare.net/mtrodauidmaciasferrer/materiales-mesoporosos-sba15-y-mcm41).
- [87] M. Trombetta, G. Busca, M. Lenarda, L. Storaro, M. Pavan, *Appl. Catal. A: Gen.*, **1999**, 182, 225.
- [88] L. M. Huang, Q. Z. Li, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2000**, 129, 93-98.
- [89] A. N. Ergun, Z. O. Kocabas, M. Baysal, A. Yurum, Y. Yurum, *Chem. Eng. Commun.*, **2013**, 200, 1057.
- [90] D. Zhao, J. L. Feng, Q. S. Huo, N. Nelosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science*, **1998**, 279, 548-552.
- [91] B. Dragoi, E. Dumitriu, C. Guimon, A. Auroux, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2009**, 121, 7.
- [92] Z. A. Allothman, *Materials*, **2012**, 5, 2874-2902.
- [93] J. Liu, X. Zhang, Y. Han, F. S. Xiao, *Chem. Matter.*, **2002**, 14, 2536.
- [94] C. G. Goltner, B. Smarsly, B. Berton, M. Antonietti, *Chem. Matter.*, **2001**, 13, 1617.
- [95] C. G. Sonwane, P. J. Ludovice, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005** 238, 135-137.
- [96] M. T. Janicke, C. C. Landry, S. C. Christiansen, S. Birtalan, G. D. Stucky, B. F. Chmelka, *Chem. Mater.*, **1999**, 11, 1342-1351.
- [97] H. Tüysüz, F. Schüth, *Adv. Catal.*, **2012**, 55, 127-239.
- [98] C. Li, J. Yang, X. Shi, J. Liu, Q. Yang, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2007**, 98, 220-226.
- [99] D. Halamová, M. Badaničová, V. Zeleňák, T. Gondová, U. Vainio, *Appl. Surf. Sci.*, **2010**, 256, 6489-6494.
- [100] F. D. Osterholtz, E. R. Pohl, *J. Adhes. Sci. Technol.*, **1992**, 6, 127-149.
- [101] J. Liu, L. Zhang, Q. Yang, C. Li, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2008**, 116, 330-338.
- [102] X. S. Zhao, G. Q. Lu, G. J. Millar, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1996**, 35, 2075-2090.
- [103] G. E. Fryxell, *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**, 9, 1141-1150.
- [104] N. Rahmat, A. Z. Abdullah, A. R. Mohamed, *Amer. J. App. Sci.*, **2010**, 7, 1579-1586.
- [105] D. Margolese, J. A. Melero, S. C. Christiansen, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 2448-2459.
- [106] R. van Grieken, J. M. Escola, J. Moreno, R. Rodriguez, *Chem. Eng. J.*, **2009**, 155, 442-450.
- [107] O. Kister, F. Roessner, *J. Porous Mater.*, **2012**, 19, 119-131.

- [108] A. Zúkal, H. Siklová, J. Čejka, *Langmuir*, **2008**, 24, 9837-9842.
- [109] Z. Zienkiewicz, V. Calvino-Casilda, I. Sobczak, M. Ziolk, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Catal. Today*, **2009**, 142, 303-307.
- [110] Y. S. Cho, J. C. Park, B. Lee, Y. Kim, J. Yi, *Catal. Lett.*, **2002**, 81, 89-96.
- [111] S. Huh, J. W. Wiench, J.-C. Yoo, M. Pruski, V. S.-Y. Lin, *Chem. Mater.*, **2003**, 15, 4247-4256.
- [112] V. Antochshuk, M. Jaroniec, *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 2496-2501.
- [113] I. Sobczak, M. Ziolk, E. Pérez-Mayoral, D. Blasco-Jiménez, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, *Catal. Today*, **2012**, 179, 159-163.
- [114] S. R. Wasserman, G. M. Whitesides, I. M. Tidswell, M. Ocko, P. S. Pershan, J. D. Axe, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5852-5861.
- [115] R. M. Martín-Aranda, J. Čejka, *Top. Catal.*, **2010**, 53, 141-153.
- [116] A. Katiyar, S. Yadav, P. G. Smirniotis, N. G. Pinto, *J. Chromatogr. A*, **2006**, 1122, 13-20.
- [117] P. Kumar, V. V. Gulians, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2010**, 132, 1-14.
- [118] P. Renuka Devi, K. G. Dhanalakshmi, *Int. J. Adv. Life Sci.*, **2012**, 4, 1-9.
- [119] M. Vallet-Regi, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem.*, **2007**, 46, 7548-7558.
- [120] H. Wang, X. Gao, Y. Wang, J. Wang, X. Niu, X. Deng, *Ceram. Int.*, **2012**, 38, 6931-6935.
- [121] R. Ballesteros, D. Pérez-Quintanilla, M. Fajardo, I. Hierro, I. Sierra, *J. Por. Mater.*, **2010**, 17, 417-424.
- [122] J. Aguado, J. M. Arsuaga, A. Arencibia, M. Lindo, V. Gascón, *J. Hazard. Mater.*, **2009**, 163, 213-221.
- [123] Y. Liu, L. Yuan, Y. Yuan, J. Lan, Z. Li, Y. Feng, Y. Zhao, Z. Chai, W. Shi, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2012**, 292, 803-810.
- [124] A. Martínez, G. Prieto, *Top. Catal.*, **2009**, 52, 75-90.
- [125] C. Lesaint, W. R. Glomm, O. Borg, S. Eri, E. Rytter, G. Oye, *App. Catal. A*, **2008**, 351, 131-135.
- [126] D. Kubička, P. Šimáček, N. Žilková, *Top. Catal.*, **2009**, 52, 161-168.
- [127] D. Kubička, M. Bejblová, J. Vlk, *Top. Catal.*, **2010**, 53, 168-178.
- [128] M. Trejda, K. Stawicka, M. Ziolk, *App. Catal. B*, **2011**, 103, 404-412.
- [129] E. Pérez-Mayoral, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, P. Ballesteros, A. Zúkal, J. Čejka, *Top. Catal.*, **2009**, 52, 148-152.

- [130] D. Blasco-Jiménez, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, M. Ziolk, I. Sobczak, *Catal. Today*, **2009**, 142, 283-287.
- [131] I. Matos, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zukal, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Čejka, *Chem. Eng. J.*, **2010**, 161, 377-383.
- [132] V. Calvino-Casilda, E. Pérez-Mayoral, R. M. Martín-Aranda, Z. Zienkiewicz, I. Sobczak, M. Ziolk, *Top.Catal.*, **2010**, 53, 179-186.
- [133] S. L. Hruby, B. H. Shanks, *J. Catal.*, **2009**, 263, 181-188.
- [134] X. Wang, S. Cheng, *Catal. Commun.*, **2006**, 7, 689-695.
- [135] R. W. Pekala, *J. Mater. Sci.*, **1989**, 24, 3221-3227.
- [136] N. Job, A. Théry, R. Pirard, J. Marien, L. Kocon, J.-N. Rouzaud, F. Beguin, J.-P. Pirard, *Carbon*, **2005**, 43, 2481-2494.
- [137] R. Ryoo, S. H. Joo, S. Jun, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 103, 7743-7746.
- [138] A. Vinu, T. Mori, K. Ariga, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2006**, 7, 753-771.
- [139] R. Ryoo, S. H. Joo, M. Kruk, M. Jaroniec, *Adv. Mater.*, **2001**, 13, 677-681.
- [140] C. Liang, Z. Li, S. Dai, *Angew. Chem.*, **2008**, 47, 3696-3717.
- [141] M. J. Prauchner, F. Rodríguez-Reinoso, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2012**, 152, 163-171.
- [142] J. M. Juárez-Galán, A. Silvestre-Albero, J. Silvestre-Albero, F. Rodríguez-Reinoso, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2009**, 117, 519-521.
- [143] T.-H. Liou, *Chem. Eng. J.*, **2010**, 158, 129-142.
- [144] J. Zhang, L. Jin, S. Zhu, H. Hu, *J. Natur. Gas Chem.*, **2012**, 21, 759-766.
- [145] Y.-R. Lin, H. Teng, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2002**, 54, 167-174.
- [146] J. H. Knox, M. T. Gilbert, U.K. Pat. 7939449; W. German Pat., P 2946688-4 **1982**.
- [147] J. H. Knox, B. Kaur, G. R. Millward, *J. Chromatogr.*, **1986**, 352, 3-25.
- [148] J. Lee, S. Yoon, T. Hyeon, S. M. Oh, K. B. Kim, *Chem. Commun.*, **1999**, 2177-2178.
- [149] M. Enterría, F. Suárez-García, A. Martínez-Alonso, J. M. D. Tascón, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2012**, 151, 390-396.
- [150] M. Enterría, F. Suárez-García, A. Martínez-Alonso, J. M. D. Tascón, *Carbon*, **2013**, 54, 365-377.
- [151] Y. Li, J. Zhong, X. Z. Yang, G. J. Lan, H. D. Tang, H. Z. Liu, *New Carbon Mater.*, **2011**, 26, 123-129.
- [152] J. Górka, M. Jaroniec, *Carbon*, **2011**, 49, 154-160.

- [153] Z.-M. Wang, K. Hoshinoo, M. Yamagishi, N. Yoshizawa, H. Kanoh, T. Hirotsu, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2006**, 93, 254-262.
- [154] K. Gotoh, K. Kawabata, E. Fujii, K. Morishige, T. Kinumoto, Y. Miyazaki, H. Ishida, *Carbon*, **2009**, 47, 2112-2142.
- [155] R. W. Pekala, US Patent 4997804, **1991**.
- [156] C. Lin, J. A. Ritter, *Carbon*, **1997**, 9, 1271-1278.
- [157] S. A. Al-Muhtaseb, J. A. Ritter, *Adv. Matter.*, **2003**, 15, 101-114.
- [158] H. Jirglová, A. F. Pérez-Cadenas, F. J. Maldonado-Hódar, *Langmuir*, **2009**, 25, 2461.
- [159] E. Gallegos-Suárez, A. F. Pérez-Cadenas, F. J. Maldonado-Hódar, F. Carrasco-Marín, *Chem. Eng. J.*, **2012**, 851, 181-182.
- [160] B. Babić, D. Djokić, N. Krstajić, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2005**, 70, 21-31.
- [161] S. L. Candelaria, R. Chen, Y.-H. Jeong, G. Cao, *Eng. Env. Sci.*, **2012**, 5, 5619-5637.
- [162] H. Tamon, H. Ishizaka, M. Mikami, M. Okazaki, *Carbon*, **1997**, 35, 791-796.
- [163] C. Moreno-Castilla, F. J. Maldonado-Hódar, *Carbon*, **2005**, 43, 455-465.
- [164] N. Job, R. Pirard, J. Marien, J.-P. Pirard, *Carbon*, **2004** 42, 619-628.
- [165] T. F. Baumann, M. A. Worsley, T. Y.-J. Han, J. H. Jr. Satcher, *J. Non-Cryst. Solids*, **2008**, 354, 3513-3515.
- [166] Y. Li, B. Yuan, J. Fu, S. Deng, X. Lu, *J. Coll. Int. Sci.*, **2013**, 408, 181-190.
- [167] You-Qun Wang, Zhi-Bin Zhang, Yun-Hai Liu, Xiao-Hong Cao, Ya-Ting Liu, Qin Li, *Chem. Eng. J.*, **2012**, 198-199, 246-253.
- [168] R. Liu, X. Wang, X. Zhao, P. Zeng, *Carbon*, **2008**, 46, 1664-1669.
- [169] P. Serp, J. L. Figueiredo, *Carbon Materials for Catalysis*. Hoboken: New Jersey, John Wiley & Sons, **2009**.
- [170] I. Matos, P. Duarte Neves, J. E. Castanheiro, E. Perez-Mayoral, R. Martin-Aranda, C. Duran-Valle, J. Vital, A. M. Botelho do Rego, I. M. Fonseca, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2012**, 439-440, 24-30.
- [171] C. Moreno-Castilla, F. J. Maldonado-Hódar, F. Carrasco-Marín, E. Rodríguez-Castellón, *Langmuir*, **2002**, 18, 2295-2299.
- [172] F. J. Maldonado-Hódar, C. Moreno-Castilla, J. Rivera-Utrilla, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2000**, 203, 151-159.

- [173] B. F. Machado, S. Morales-Torres, A. F. Pérez-Cadenas, F. J. Maldonado-Hódar, F. Carrasco-Marín, A. M. T. Silva, J. L. Figueiredo, J. L. Faria, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2012**, 425-426, 161-169.
- [174] Y. Liu, Y. Fang, X. Lu, Z. Wei, X. Li, *Chem. Eng. J.*, **2013**, 229, 105-110.
- [175] Y. Kim, X. Guo, G. J. Kim, *Catal. Today*, **2010**, 150, 91-99.
- [176] A. R. Silva, J. L. Figueiredo, C. Freire, B. de Castro, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2004**, 68, 83-88.
- [177] P. K. Raja, A. Chokkalingam, S. V. Priya, V. V. y Balasubramanian, M. R. Benziger, S. S. Aldeyab, R. Jayavell, K. Ariga, A. Vinu, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2012**, 12, 4613-4620.
- [178] T. Chaijitrakool, N. Tonanon, W. Tanthapanichakoon, H. Tamon, S. Prichanont, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, **2008**, 55, 137-141.
- [179] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 742-746.
- [180] G. R. Newkome, W. W. Paudler. *Contemporary heterocyclic chemistry*. New York : Wiley, **1982**.
- [181] A. R. Katritzky, *Handbook of heterocyclic chemistry*. Oxford : Pergamon Press, **1985**.
- [182] P. A. Winstanley, *Parasitology Today*, **2000**, 16, 146-153.
- [183] L. Y. Vargas, M. V. Castelli, V. V. Kouznetsov, J. M. Urbina, S. N. López, M. Sortino, R. D. Enriz, J. C. Ribas, S. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1531-1550.
- [184] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 12, 1116-1183.
- [185] J. Egea, C. de Los Rios, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2011**, 11, 2807-2823.
- [186] Z. Yan, S. Guang, X. Su, H. Xu, *J. Phys. Chem. C*, **2012**, 116, 8894-8900.
- [187] A. G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. s.l. : Eds.: K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, **2011**, 299-339.
- [188] K. Amandeep, G. Usha, *Int. J. Res. Chem. Environ.*, **2012**, 2, 293-300.
- [189] B. Machura, M. Wolff, E. Benoist, J. A. Schachner, N. C. Moesch-Zanetti, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 8827-8837.
- [190] G. C. Muscia, M. Bollini, J. P. Carnevale, A. M. Bruno, S. E. Asís, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8811-8815.
- [191] I. Dorronsoro, D. Alonso, A. Castro, M. del Monte, E. García-Palomero, A. Martinez, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, 338, 18-23.

- [192] V. Kouznetsov, L. Y. V. Méndez, C. M. M. Gómez., *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 141-161.
- [193] L. Cordiés Jackson, L. A. Machado Reyes, M. L. Hamilton Cordiés, *Acta Medica*, **1998**, 8, 58-65.
- [194] G. Collin, H. Harmut. *Industrial Organic Chemicals*, [ed] Wiley-VCH, **2005**.
- [195] C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Organic Reactions*. John Wiley and Sons, **2005**.
- [196] S. Atechian, N. Nock, R. D. Norcross, H. Ratni, A. W. Thomas, J. Verron, R. Masciadri, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2811-2823.
- [197] M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 102, 139-227.
- [198] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2652-2671
- [199] J. M. Muchowski, M. L. Maddox, *Can. J. Chem.*, **2004**, 82, 461-478.
- [200] J. S. da Costa, D. S. Pisoni, C. B. da Silva, C. L. Petzhold, D. Russowsky, M. A. Ceschi, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 1448-1454.
- [201] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Ind. J. Chem.*, **2007**, 46B, 1721-1723.
- [202] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatsh. Chem.*, **2006**, 137, 181-184.
- [203] M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T. F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2008**, 5, 490-497.
- [204] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R. A. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 274, 148-152.
- [205] M. Dabiri, S. C. Azimi, A. Bazgir, *Monatsh. Chem.*, **2007**, 138, 659-661.
- [206] U. V. Desai, S. D. Mitragotri, T. S. Thopate, D. M. Pore, P. P. Wadgaonkar, *Arkivoc*, **2006**, xv, 198-204.
- [207] M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch.-B. Rao, Y. Venkateswarlu, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 266, 114-117.
- [208] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, 56, 1049-1051.
- [209]. A. A. Mohammadi, J. Azizian, A. Hadadzahmatkesh, M. R. Asghariganjeh, *Heterocycles*, **2008**, 75, 947-954.
- [210] D. Garella, A. Barge, D. Upadhyaya, Z. Rodriguez, G. Palmisano, G. Cravotto, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 120-128.
- [211] S. Chauhan, R. Chakravarti, S. M. J. Zaidi, S. S. Aldeyab, V. Basireddy, A. Vinu, *Synlett*, **2010**, 17, 2597 – 2600.



- [212] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 13-16.
- [213] E. Pérez-Mayoral, J. Čejka, *ChemCatChem*, **2011**, 3, 157-159.
- [214] E. Pérez-Mayoral, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Polozij, P. Nachtigall, J. Čejka, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 4036– 4044.
- [215] M. Polozij, E. Pérez-Mayoral, J. Čejka, J. Hermann, P. Nachtigall, *Catal. Today*, **2013**, 204, 101– 107.
- [216] A. Smuszkiewicz, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2013**, 378, 38-46.
- [217] A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Catal. Today*, **2013**, 218-219, 70-75.
- [218] A. Vinu, B. M. Devassy, S. B. Halligudi, W. Böhlmann, M. Hartmann, *Appl Catal A: Gen.*, **2005**, 281, 207-213.
- [219] A. Vinu, D. P. Sawant, K. Ariga, M. Hartmann, S. B. Halligudi, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2005**, 80, 195-203.
- [220] H. Balcar, J. Čejka, J. Sedláček, J. Svoboda, J. Zedník, Z. Bastl, V. Bosáček, J. Vohlidal, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 203, 287-298.
- [221] I. Diaz, F. Mohino, E. Sastre, J. Perez-Pariente, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2001**, 135, 1383-1390.
- [222] R. M. Martín-Aranda, C. J. Durán Valle, S. Ferrera Escudero. Spanish Patent ES22755415, **2008**.
- [223] J. A. Lercher, A. Jentys, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2007**, 168, 435.
- [224] S. Kotrel, J. H. Lunsford, H. Knozinger, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 3917.
- [225] M. Bejblová, D. Procházková, H. Siklová, J. Čejka, *Collet. Czech. Chem. Commun.*, **2007**, 72, 728.
- [226] A. A. Gurinov, Y. A. Rozhkova, A. Zukal, J. Čejka, I. G. Shenderovich. 2011, *Langmuir*, **2011**, 27, 12115-12123.