

TESIS DOCTORAL

AÑO 2017

**SÍLICES MESOPOROSAS COMO NANOCATALIZADORES
ACTIVOS EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS**

AGATA SMUSZKIEWICZ

LICENCIADA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

Directoras

MARÍA ELENA PÉREZ MAYORAL

ROSA M. MARTÍN ARANDA

TESIS DOCTORAL

AÑO 2017

**SÍLICES MESOPOROSAS COMO NANOCATALIZADORES
ACTIVOS EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS**

AGATA SMUSZKIEWICZ

LICENCIADA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

Directoras

MARÍA ELENA PÉREZ MAYORAL

ROSA M. MARTÍN ARANDA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo agradecer enormemente a mis directoras de tesis, a la Dra. María Elena Pérez Mayoral y a la Dra. Rosa María Martín Aranda por su ayuda, motivación, apoyo, dedicación y la oportunidad de realización del presente trabajo.

Agradezco a la Universidad Nacional de Educación a Distancia y a todos los miembros y mis compañeros del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica por la ayuda y todos los medios facilitados, que hicieron posible llevar a cabo este trabajo.

Agradezco a Dra. Elena Soriano Santamaría por la realización de los cálculos computacionales, que ayudaron la comprensión de los resultados experimentales y forman una parte esencial de este trabajo.

Agradezco a la Dra Maria Ziolk y a la Dra Izabela Sobczak de la Universidad Adam Mickiewicz, por la preparación y caracterización de los materiales síliceos, utilizados en el presente trabajo.

Finalmente, quería agradecer enormemente a mis padres, mi hermano y mis abuelos por la paciencia, apoyo constante, fuerza y amor que me dieron a lo largo de este trayecto.



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** Catedrática de Química Inorgánica del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, en la Facultad de Ciencias de la UNED,

INFORMAN: Que **Dña AGATA SMUSZKIEWICZ** 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 Agata se ha mostrado como una estudiante trabajadora y responsable, demostrando sobradamente su interés y buen hacer; destaca por ser una investigadora en formación de trato impecable, tanto con sus superiores como con sus compañeros de laboratorio, con buenas aptitudes para la investigación, y la inquietud, motivación y constancia necesarios que requiere la labor investigadora. Además, los estudios que ha realizado tienen carácter inter- y multidisciplinar que Agata ha sido capaz de llevar a cabo satisfactoriamente.

La formación de Agata está avalada por la comunicación de los resultados obtenidos en numerosos congresos, tanto nacionales como internacionales, y por la publicación de artículos científicos en revistas internacionales especializadas de alto índice de impacto en su categoría:

1. 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.

2. A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado “Bifunctional mesoporous MCF materials as catalysts in the Friedländer condensation” *Catal. Today* **2013**, 218– 219 70– 75.
3. N. Aider, A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, R. M. Martín-Aranda, D. Halliche, S. Menad “Amino-grafted SBA-15 material as dual acid–base catalyst for the synthesis of coumarin derivatives” *Catal. Today* **2014**, 227, 215–222.
4. A. Smuszkiewicz, J. Lopez-Sanz, I. Sobczak, M. Ziolek, R. M. Martín-Aranda, E. Soriano, E. Pérez-Mayoral “Mesoporous niobosilicate NbMCF modified with alkali metals in the synthesis of chromene derivatives” *Catal. Today* **2016**, 277, 133–142.

Por todo ello, informamos que esta Tesis Doctoral titulada **“SÍLICES MESOPOROSAS COMO NANOCATALIZADORES ACTIVOS EN LA SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS”**, realizada por Dña AGATA SMUSZKIEWICZ, bajo nuestra dirección, en el laboratorio del Departamento, reúne todos los requisitos, por lo que autorizamos su presentación y posterior defensa pública.

Madrid, 15 de septiembre de 2017

Fdo.: Elena Pérez Mayoral

Fdo.: Rosa María Martín Aranda

Las investigaciones realizadas se han financiado con cargo a los proyectos de investigación concedidos por MICINN (CTQ2011-27935 y CTM2014-5668-R)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Catálisis heterogénea	28
1.2 Sólidos porosos	29
1.2.1 Sólidos mesoporosos.....	33
1.2.1.1 Sílices periódicas mesoporosas ordenadas	34
1.2.1.1.1 Grupo de las sílices SBA-n.....	37
1.2.1.1.1.1 Sílice mesoporosa SBA-15 (Santa Bárbara Amorfa 15).....	37
1.2.1.1.1.1.1 Síntesis de SBA-15	39
1.2.1.1.1.2 Sílice mesoporosa MCF (Mesoporous Cellular Foams).....	40
1.2.1.1.1.2.1 Síntesis de MCF	41
1.2.1.2 Modificación de las sílices mesoporosas.....	42
1.2.1.3 Aplicación de las sílices mesoporosas	45
1.2.1.3.1 Aplicación de las sílices mesoporosas como adsorbentes de contaminantes	45
1.2.1.3.2 Aplicación de las sílices mesoporosas en biomedicina.....	46
1.2.1.3.3 Aplicación de las sílices mesoporosas en catálisis heterogénea	47
1.3 Síntesis de heterocícllos biológicamente activos catalizada por los materiales porosos.....	50
1.3.1 Síntesis de compuestos heterocíclicos de nitrógeno a través de la condensación de Friedländer	51
1.3.2 Síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados	60
2. OBJETIVOS.....	67
2.1 Síntesis de soportes silíceos.....	69
2.2 Modificación de los soportes silíceos a través del método post-síntesis-grafting y/o one-pot synthesis	69
2.3 Caracterización de las muestras	70
2.4 Evaluación de la actividad catalítica de las sílices mesoporosas	70

2.4.1 Síntesis de quinolinas via condensación de Friedländer.....	70
2.4.2 Síntesis de cumarinas	70
2.4.3 Síntesis de cromenos a través de RMC	71
2.5 Estudio computacional mediante cálculos teóricos	71
3. PARTE EXPERIMENTAL	75
3.1 Equipos	75
3.2 Reactivos y disolventes.....	75
3.3 Procedimientos experimentales	77
3.3.1 Síntesis de quinolinas	77
3.3.2 Síntesis de cumarinas y cromenos	78
3.4 Datos espectroscópicos	78
3.5 Materiales mesoporosos bifuncionales MCF como catalizadores en la condensación de Friedländer.....	85
3.6 Materiales mesoporosos MCF modificados con grupos amino en la síntesis de quinolinas. Estudio mecanístico.	91
3.7 Materiales SBA-15 modificados con grupos amino como catalizadores duales ácido-base en la síntesis de derivados de cumarina	97
3.8 Niobosilicatos mesoporosos NbMCF modificados con metales alcalinos en la síntesis de derivados de cromenos	103
4. DISCUSIÓN INTEGRADORA.....	109
4.1 Síntesis de los catalizadores.....	111
4.2 Caracterización de los catalizadores.....	112
4.3 Actividad catalítica	122
4.3.1 Sílices mesoporosas MCF modificadas con grupos amino (síntesis directa) 123	
4.3.1.1 Estudio computacional	127
4.3.2 Sílices mesoporosas MCF modificadas con grupos amino (grafting).....	129
4.3.2.1 Estudio computacional	132
4.3.3 Materiales SBA-15 modificados con grupos amino	137

4.3.3.1 Estudio computacional	142
4.3.4 Materiales NbMCF modificados con metales alcalinos	147
4.3.4.1 Estudio computacional	152
5. CONCLUSIONES	155
5.1 Bifunctional mesoporous MCF materials as catalysts in the Friedländer condensation	157
5.2 Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights	158
5.3 Amino-grafted SBA-15 materials as dual acid-base catalysts for the synthesis of coumarin derivatives	159
5.4 Mesoporous Niobosilicates NbMCF modified with alkali metals in the synthesis of chromene derivatives	159
6. BIBLIOGRAFÍA.....	163

ABREVIATURAS

Å-Ångström

AAE-Acetilacetato de etilo

AP- (3-Aminopropil)trimetoxisilano

APMS- (3-Aminopropil)trimetoxisilano

2APMS-[3-(2-Aminoetilamino)propil]trimetoxisilano

BET-Brunauer-Emmett-Teller

CAE-Cianoacetato de etilo

CDCl₃- Cloroformo deuterado

CMC-Concentración crítica micelar

cm³- Centímetro cúbico

D_p-Diámetro de poro

DEAP- 3-(Dietilamino)propiltrimetoxisilano

DHPs-3,4-Dihidropirimidinonas

DMF-2,5-Dimetilfurano

DMSO-Dimetilsulfóxido

DRX-Difracción de rayos X

FTIR- Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier

g- Gramo

G-Energía libre de Gibbs

GC-Cromatografía de gases

H-Entalpía

h- Hora

¹H RMN-Resonancia Magnética Nuclear de Protón

ICP-Espectrometría de Emisión con Fuente de Plasma de Acoplamiento inductivo

Int-Compuesto intermedio

IUPAC-Unión Internacional de Química Pura y Aplicada/ International Union of Pure and applied chemistry

kcal- Kilocaloría

KIT-6- Three Dimensional 1a3d Mesoporous Silica

K-Kelvin

MAP- (3-Metilaminopropil)trimetoxisilano

MCP-3-Metilciclopentenona

mg- Miligramo

m²- Metro cuadrado

min- Minuto

MCM-Mobile Composition of Matter

MO-Radiación microondas

MOF-Metal-organic framework

nm-Nanómetro

NPA-Natural Population Analysis

PEG-Polietilenglicol

PPG-Polipropilenglicol

PS-Poliestireno

QV-Química Verde

RC-Reactivo inicial

RMC-Reacción multicomponente

SBA-15-Santa Barbara Amorphous N° 15

SEM-Microscopía electrónica de barrido

S_{BET}-Área superficial BET

TEOS-Tetraortosilicato

TEM-Microscopía electrónica de Transmisión

TG-Termogravimetría

TLC-Cromatografía en capa fina

TMB-1,3,5-trimetilbenceno

TS-Estructura de transición

UV-Vis- Espectroscopia ultravioleta

V_p-Volumen de poro

VOCs-Compuestos orgánicos volátiles

XRF-Espectrometría de Fluorescencia de Rayos X

TABLAS

Tabla 1. Factor E en función del segmento industrial ^[2]	24
Tabla 2. Parámetros texturales de las sílices funcionalizadas con grupos aminopropilo.	115
Tabla 3. Parámetros texturales de las sílices impregnadas con sales de metales alcalinos.	116
Tabla 4. Composición química de las sílices mesoporosas SBA-15.....	116
Tabla 5. Composición química de los materiales MCF.....	117
Tabla 6. Porcentaje de agua en las sílices MCF y NbMCF.	120
Tabla 7. Decomposición de 2-propanol en presencia de sílices con estructura MCF.	121
Tabla 8. Reacción de Friedländer catalizada por las sílices AP-TMCF.....	125
Tabla 9. Barreras energéticas y energías de reacción (kcal/mol) durante la formación del enlace C-C en la condensación aldólica inicial.....	129
Tabla 10. Valores de entalpía de activación ΔH y de energía libre de Gibbs ΔG de las estructuras de transición calculadas.	135
Tabla 11. Valores de la energía libre (kcal/mol), cargas NPA del carbono carbonílico de 6 en el complejo reactivo Rc y distancias en las TS (Å).	146
Tabla 12. Síntesis de cromenos 42 y 43 a partir de diferentes 2-hidroxibenzaldehídos (40) y CAE (31) catalizada por Na/NbMCF(ox).	152

FIGURAS

Figura 1. Esquema de la distribución de tamaño de poros de algunos materiales porosos ^[15]	30
Figura 2. Clasificación IUPAC de las isothermas de adsorción ^[14]	31
Figura 3. Tipos de las histéresis ^[14]	33
Figura 4. Estructuras de los materiales de la familia M41S: A) MCM-41, B) MCM-48 y C) MCM-50 ^[19]	34
Figura 5. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de diferentes estructuras mesoporosas: (A) SBA-15, (B) SBA-16, (C) PHTS y (D) MCF ^[17]	35
Figura 6. Imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de diferentes sílices mesoporosas. (A) SBA-15 cadena, (B) SBA-16 esférica, (D) SBA-16 irregular ^[17]	36
Figura 7. Secuencia de fases en el sistema surfactante-agua ^[20]	37
Figura 8. Imágenes a) SEM y b) TEM de SBA-15 ^[29]	38
Figura 9. Representación de la interfaz entre un surfactante no iónico y TEOS en su etapa de polimerización ^[15]	39
Figura 10. Imágenes A) SEM y B) TEM de la estructura coralina del material AP-MCF, modificado con grupo amino (AP) ^[39]	41
Figura 11. Estructuras de A) MCF, de poros grandes y esféricos (20-50 nm), TMB/Pluronic P123>0,3 y B) SBA-15, de poros cilíndricos (5-30 nm), TMB/Pluronic P123<0,2	42
Figura 12. Estructuras de aciclovir, amoxicilina, diazepam, flavona y vitamina C.....	51
Figura 13. Aza-heterociclos con propiedades farmacológicas: a) Tacrine, inhibidor de acetilcolinoesterasa, b) chloroquine, antimalaria, c) Camptothecin, producto natural anticancerígeno ^[83, 84, 85]	52
Figura 14. Estructura de SBA-15/AP, SBA-15/S y SBA-15/APS.....	57
Figura 15. Interacción reactivos-catalizador - C ₆ H ₅ -CO ₂ H (derecha) y C ₆ H ₅ -SO ₃ H (izquierda)-	58
Figura 16. Estructuras de benzopirano y cumarina.	60
Figura 17. Cumarinas naturales y sintéticas con propiedades biológicas.....	61
Figura 18. Derivados de 2-amino-4H-cromenos bioactivos ^[121, 122]	63

Figura 19. Isotermas de adsorción/desorción de N ₂ de los sólidos Na/NbMCF (Et), Na/NbMCF (ox) y AP/NbMCF.	113
Figura 20. Espectros UV-Vis de Me/NbMCF (ox) y Me/NbMCF (Et).	118
Figura 21. Espectros FTIR de las sílices mesoporosas MCF.	119
Figura 22. Imágenes SEM de A) MCF, B) NbMCF (ox) y C) 2AP/NbMCF.	119
Figura 23. Difractogramas DRX de SBA-15, MCF, NbMCF (Et) y NbMCF (ox).	120
Figura 24. Condensación entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (21a) y AAE (18) catalizada por AP-MCF y AP-TMCF (T=Nb o Al).	124
Figura 25. Condensación entre 2-aminonicotinaldehído (21d) y AAE (18) catalizada por AP-NbMCF y AP-AlMCF.	126
Figura 26. Condensación entre 2-aminonicotinaldehído (21d) y AAE (18) catalizada por AP-AlMCF (25 mg, azul) y 50 mg, gris).	127
Figura 27. Estructuras seleccionadas como modelos teóricos reducidos simulando cada catalizador.	127
Figura 28. Geometrías optimizadas para el complejo reactivo (RC), estructura de transición (TS) e intermedio (INT) en la etapa de formación del enlace C-C entre el 21a y 18 catalizada por un modelo reducido que simula al catalizador AP-NbMCF (<i>Código de colores: rojo = O, azul = N, gris = C, blanco = H, verde = Cl, oro = Si, azul verdoso = Nb</i>). Las estructuras esquemáticas en cada caso se representan para una mayor claridad.	128
Figura 29. Condensación entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (21a) y AAE (18) catalizada por AP/NbMCF.	130
Figura 30. Condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído 21a y AAE 18 , catalizada por sílices mesoporosas MCF funcionalizadas con grupos amino.	131
Figura 31. Estructuras de los intermedios de reacción posibles en la síntesis de la quinolina 22b	132
Figura 32. Representación esquemática de las estructuras de transición calculadas para los diferentes modelos.	133
Figura 33. Estructuras de transición optimizadas para la reacción de heterociclización, incluyendo el grupo carbonilo (TS1) y el grupo carboxilo (TS2).	135

Figura 34. Estructuras de transición optimizadas en la etapa de heterociclización catalizada por agua: TS1_{1W} implica la participación de una molécula del agua y TS1_{2W} de dos moléculas.....	137
Figura 35. Estructuras de transición optimizadas en la etapa de heterociclización catalizada por agua: TS2_{1W} implica la participación de una molécula del agua y TS2_{2W} de dos moléculas.....	137
Figura 36. Síntesis de 24 a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y AAE (18). (A) Conversión a 24 determinada por GC utilizando mesiltileno como patrón interno. (B) Conversión a 24 y 42 determinada por ¹ H RMN.	139
Figura 37. Síntesis de cumarinas 41a y 41b a partir de 2-hidroxibenzaldehídos 40a y 40b y AAE (18) después de A) 30 min y B) 240 min.	141
Figura 38. Síntesis de la cumarina 41c a partir de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (40c) y AAE (18) a 353 K.	142
Figura 39. (A) Complejo reactivo (RC) formado por los correspondientes 2-hidroxibenzaldehídos (40), AAE (18) y MAP/SBA-15. Representación esquemática de (B) MAP/SBA-15 y (C) DEAP/SBA-15.....	143
Figura 40. Estructuras organizadas que participan en la reacción de formación de enlace C-C catalizada por MAP/SBA-15.....	144
Figura 41. TS en la formación del enlace C-C catalizada por MAP/SBA-15 (A) y DEAP/SBA-15 (B).....	145
Figura 42. TS para A) 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (40b), B) 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (40a) y C) 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (40c).....	146
Figura 43. Conversiones a cromenos 42 y 43 a partir de 2-hidroxibenzaldehído (40) y CAE (31), a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente, después de A) 60 min y B) 120 min de tiempo de reacción.	148
Figura 44. Síntesis de cromenos 42 y 43 a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y CAE (31) catalizada por Me/NbMCF (ox).	150
Figura 45. Selectividad de 42 en la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (23) y CAE (31), a temperatura ambiente, catalizada por Me/NbMCF, después de 5 h de reacción.	150

Figura 46. Evolución de la selectividad de 42 por reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (23) y CAE (31), catalizada por Na/NbMCF (ox) y Rb/NbMCF (ox).....	151
Figura 47. Estructuras seleccionadas como modelos que representan los sitios activos en los catalizadores Me/NbMCF.	152
Figura 48. Estructuras optimizadas del R, TS e I, en la etapa de aldolización, catalizada por Na/NbMCF.....	154

ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de SBA-15.	39
Esquema 2. Síntesis de MCF.....	41
Esquema 3. Activación de las sílices mediante el método de síntesis directa.	43
Esquema 4. Activación de los soportes síliceos mediante grafting.	43
Esquema 5. Alquilación de pirazol catalizada por sílices mesoporosas.....	49
Esquema 6. Isomerización de safrol catalizada por aminometalosilicatos MCM-41. ...	49
Esquema 7. Condensación de Knoevenagel catalizada por aminosilicatos MCM-41....	49
Esquema 8. Síntesis de N-alquil-imidazol (10) catalizada por APMS/MCM-41 y activada por ultrasonidos.	50
Esquema 9. Reacción de Friedländer.	53
Esquema 10. Reacción de Friedländer catalizada por organocatalizadores (derivados de prolinamida soportados en el gel de sílice).....	54
Esquema 11. Síntesis de quinolina 16 catalizada por Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -APTES-TFA, en ausencia de disolvente.	55
Esquema 12. Reacción de Friedländer catalizada por las zeolitas y por sólidos porosos.	55
Esquema 13. Condensación de Friedländer catalizada por los carbones de óxido de magnesio.	59
Esquema 14. Síntesis de la cumarina 24 a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y AAE (18) catalizada por heteropoliácidos y aminas soportadas sobre poliestireno (PS-TBD).	62
Esquema 15. Síntesis de la cumarina 27 a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y diferentes ésteres carbonílicos (26) catalizada por hidrotalcitas.	62
Esquema 16. Síntesis de cromenos 29-30 , a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y 2-pentenedicarboxilato (28) catalizada por MCM-41 funcionalizado con sales de amonio cuaternarias.....	62
Esquema 17. Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno 33 , a partir de 2-hidroxibenzaldehído (23) y CAE o malononitrilo (31) catalizada por Amberlyst A-21.....	64
Esquema 18. Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno (35) catalizada por MCM-41-NH ₂	65
Esquema 19. Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno (37) catalizada por MCM-41-NH ₂	65

Esquema 20. Funcionalización por grafting de las sílices basadas en las estructuras de SBA-15 y MCF.....	112
Esquema 21. Modificación de los soportes NbMCF con acetatos de metales alcalinos.	112
Esquema 22. Transformación de 2,5-hexanodiona en medio ácido y básico.....	122
Esquema 23. Reacción de Friedländer entre 2-aminoaril aldehídos (21) y AAE (18)..	123
Esquema 24. Modelo reducido del soporte Nb-MCF.....	133
Esquema 25. Posibles productos intermedios en la síntesis de quinolina 22b y quinolona 38	134
Esquema 26. Síntesis de cumarinas a partir de 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos (40) y AAE (18).	138
Esquema 27. Síntesis de cumarina 24	139
Esquema 28. Síntesis de 2-amino-4H-cromenos (42 y 43) a partir de 2-hidroxibenzaldehído (40) y CAE (31).	147

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La química fina es la rama de la química cuyo objetivo principal es la síntesis de una gran variedad de productos químicos, entre los que destacan los productos farmacéuticos (50%), los productos agroquímicos (25%) y el 25 % restante compuesto por las fragancias, sazonamientos, pigmentos, aditivos alimentarios y cosméticos ^[1].

Los productos de química fina son sustancias de alto valor añadido y alta pureza, a menudo, constituidos por moléculas pequeñas de bajo volumen, que pueden utilizarse como productos intermedios o para determinadas aplicaciones específicas. En general, los productos de química fina son producidos en pequeñas cantidades, hasta 10000 toneladas al año. Los procesos de producción y fabricación de productos de química fina presentan ciertas desventajas como son: i) *bajas selectividades*; se trata de procesos constituidos por rutas de síntesis complejas que transcurren en varias etapas de reacción. A menudo implican, además, procesos de aislamiento y purificación tediosos de los productos deseados, fundamentalmente debido a la baja selectividad de los procesos. ii) Uso de *disolventes tóxicos e inflamables*; a menudo, los métodos de síntesis de productos de química fina se llevan a cabo en presencia de disolventes tóxicos e inflamables, lo que conlleva problemas de seguridad y medioambientales y de salud – explosiones y emisión de los contaminantes y vertidos –. iii) *Varias etapas de síntesis*; el desarrollo de metodologías de síntesis que transcurren en varias etapas implica el uso de grandes cantidades de materias primas, que aumentan considerablemente el coste de todo el proceso y la formación de grandes cantidades de subproductos y deshechos. Entre los deshechos que se generan destacan las sales inorgánicas, tales como cloruro y sulfato de sodio, sulfato de amonio, que se forman en las etapas de hidrólisis, necesarias para el aislamiento de los productos deseados. iv) *Proporciones estequiométricas de los sustratos*; el uso de cantidades estequiométricas de los sustratos de partida en la síntesis de compuestos de química fina es uno de las principales causas de la formación de grandes cantidades de residuos, junto con la utilización de disolventes que generan efluentes altamente contaminantes.

La industria química utiliza diferentes parámetros para evaluar la cantidad de los deshechos producidos. Entre ellos está el **factor E** que se define como la cantidad

del deshecho producido por unidad de producto sintetizado. En la tabla 1 se presentan los valores del factor E para diferentes segmentos de la industria química. Se puede observar claramente que el factor E depende del tamaño de los compuestos y posee un valor más grande en el caso los productos farmacéuticos. Por lo tanto, se puede deducir que la cantidad de desechos producidos en los procesos químicos es más grande para aquellos compuestos constituidos por moléculas pequeñas ^[1, 2].

Tabla 1. Factor E en función del segmento industrial ^[2].

Segmento de la industria	Toneladas del producto	Factor E (kg desechos/kg producto)
Productos voluminosos	10^4 - 10^5	<1-5
Productos de química fina	10^2 - 10^4	5-50
Productos farmacéuticos	10 - 10^3	25-100

Para proteger el medio ambiente frente a los efectos perjudiciales de las industrias, la Agencia para la Protección del Medio Ambiente en EEUU introdujo, en los años 90, el concepto de “Química Verde” (QV) que tiene como objetivo principal el desarrollo y el diseño de procesos más sostenibles para prevenir el uso y la formación de las sustancias peligrosas ^[3, 4].

Así, QV viene definida por doce principios:

1. **Prevención:** la formación de residuos debe prevenirse en lugar de tratarse después de que se hayan generado.
2. **Economía de átomos:** el desarrollo y diseño de los métodos sintéticos debe realizarse de manera que los productos finales contengan la mayoría de los átomos de los reactivos de partida.
3. **Síntesis química menos peligrosa:** en los métodos de síntesis deben utilizarse, en la medida de lo posible, reactivos y disolventes de baja toxicidad.
4. **Diseño de productos seguros:** los productos químicos deben diseñarse para tener una toxicidad mínima.

5. **Uso de disolventes y auxiliares seguros:** los disolventes, agentes de separación y de otras sustancias auxiliares en una reacción debe usarse en cantidades lo más pequeñas posible.
6. **Mantenimiento de eficiencia energética:** en los procesos químicos es imprescindible reducir los costes energéticos e intentar trabajar a temperatura ambiente.
7. **Uso de materias primas renovables:** se recomienda el uso de materias primas que contribuyan a la disminución de los costes y tiempo de producción, manteniendo un rendimiento satisfactorio de los productos deseados y disminuyendo la producción de residuos.
8. **Reducción de derivatización:** la síntesis de un determinado producto debe diseñarse disminuyendo al máximo el número de etapas sintéticas minimizando así la formación de residuos.
9. **Uso de catalizadores:** es recomendable el empleo de catalizadores que promuevan un determinado proceso frente a la utilización de cantidades estequiométricas de reactivos auxiliares.
10. **Diseño para la biodegradación:** los productos deben diseñarse de manera que en el futuro se puedan degradar y convertir en productos inocuos para el medio ambiente.
11. **Desarrollo de metodologías analíticas en tiempo real:** se deben desarrollar nuevos métodos de análisis para monitorizar los procesos en tiempo real y poder controlar la formación de sustancias peligrosas.
12. **Seguridad química para la prevención de accidentes:** las sustancias y los procesos químicos se elegirán de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos tales como incendios, explosiones entre otros accidentes.

Numerosas industrias, entre ellas la industria farmacéutica, emplean la QV, en este caso concreto, en la producción de los medicamentos ^[5, 6, 7].

La QV es una herramienta que permite a las industrias cumplir los objetivos y requerimientos medioambientales. El desarrollo de nuevas tecnologías verdes e innovadoras puede reducir considerablemente la formación de residuos y el consumo

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

de recursos naturales ^[8, 9]. Una de ellas es el uso de tecnologías catalíticas al que hace referencia el principio nº 9.

La catálisis juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos sostenibles. 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. La catálisis permite reducir el empleo de cantidades estequiométricas de algunos sustratos, el número de las etapas de síntesis, el tiempo de la duración de los procesos y la cantidad de los deshechos producidos, permitiendo aumentar el valor de los productos sintetizados y, en su caso, la selectividad del proceso ^[9].

Existen tres tipos principales de catálisis que se aplican en síntesis orgánica: i) homogénea, ii) heterogénea y iii) enzimática; todas ellas presentan ciertas ventajas y limitaciones. Las enzimas se conocen con el nombre de biocatalizadores y son los catalizadores más potentes que existen; a menudo catalizan reacciones de forma regio- y enantioselectiva en condiciones suaves de reacción. Por otra parte, el uso de catalizadores heterogéneos presenta ciertas ventajas con respecto a los homogéneos, entre ellas la separación fácil de los productos de reacción, recuperación y, en su caso, la posible reutilización.

Entre los catalizadores heterogéneos más investigados en síntesis orgánica, e incluso aplicados en la industria, se encuentran las zeolitas y otros tamices moleculares; se trata de silicatos microporosos muy eficientes y selectivos en la transformación de moléculas pequeñas. El descubrimiento de los materiales mesoporosos ordenados, M41S, por científicos de la compañía Mobil Corporation supuso un gran avance en el desarrollo de nuevos materiales con propiedades catalíticas mejoradas. En este sentido, la incorporación de metales de transición y complejos de coordinación en su estructura aumentó aun más sus propiedades siendo activos en reacciones de oxidación-reducción y otros procesos catalizados por los metales de transición ^[2].

En los últimos años los avances en el campo de catálisis han permitido el desarrollo de nuevas tecnologías catalíticas, especialmente en la síntesis de productos farmacéuticos activos o productos intermedios ^[9]. Hasta el momento se han descrito numerosas aplicaciones de la catálisis enzimática y organometálica en la industria farmacéutica ^[10]. En este sentido, *Pfizer* ha desarrollado un nuevo proceso catalítico para la fabricación de *Pregabalina* que ha permitido disminuir la utilización de grandes cantidades de reactivos e incluso el uso del disolventes en un 90%. Se calcula que este nuevo método permitirá reducir la producción de residuos en 200 000 MT en el periodo 2007-2020. Otro ejemplo es el de la compañía *Merck* que ha sustituido la síntesis convencional del fármaco *Januvia* (sitagliptin), prescrito para el diabetes del tipo II, por un proceso biocatalítico aumentando la productividad en un 56% y a la vez reduciendo la generación de los residuos un 19% ^[9].

Entre los procesos benignos para el medio ambiente, aplicados comúnmente por las industrias farmacéuticas están la reducción y/o sustitución de los disolventes empleados. Se supone que en la producción farmacéutica aproximadamente 85% de la masa total de las sustancias químicas son disolventes y su eficiencia de recuperación es de 50-80%. Frecuentemente, la eliminación de los disolventes de los medios de reacción se lleva a cabo por la evaporación o destilación, debido a su alta volatilidad, conduciendo a la contaminación del aire y a riesgos para la salud de los trabajadores. Una alternativa para este problema es la sustitución de los disolventes más tóxicos por otros más sostenibles. Los disolventes “verdes” habitualmente empleados como medios de reacción son ^[11]:

- Agua: no es tóxica, ni inflamable y es disponible y barata.
- Etanol: es un producto natural, biodegradable, y barato.
- Polietilenglicol (PEG) y polipropilenglicol (PPG): alta disponibilidad, baratos, biodegradables, reciclables, no volátiles, no tóxicos y biodegradables; se usan como disolventes en preparaciones farmacéuticas y cosméticas y están aprobados en la producción de las bebidas ^[11].

Además, los disolventes se utilizan también como medio de separación del catalizador de la mezcla de reactivos y productos de reacción. La separación cuantitativa del catalizador en la producción farmacéutica es un aspecto de especial

relevancia para evitar la contaminación del producto. En el caso de los catalizadores heterogéneos la separación del catalizador se hace generalmente mediante la centrifugación o filtración. Sin embargo, un catalizador homogéneo presenta más dificultades a la hora de su separación. Normalmente, se suele separar de los productos mediante la destilación de los mismos, en el caso de ser compuestos líquidos, o mediante métodos de aislamiento y purificación tediosos, que generalmente incluyen etapas de hidrólisis, lo que produce la desactivación e incluso destrucción del catalizador. En este caso, para aumentar la eficiencia de la separación del catalizador, las reacciones se llevan a cabo en medios bifásicos líquido-líquido, donde en una fase se disuelve el catalizador y en la otra los reactivos y los productos; el catalizador se recupera y recicla mediante la separación de las dos fases. Los disolventes más empleados son agua (sistema acuoso), CO₂ supercrítico y líquidos iónicos ^[12, 13].

1.1 Catálisis heterogénea

Entre los distintos tipos de catálisis cabe destacar la catálisis heterogénea frente a la homogénea. Como ya se ha mencionado, el uso de catalizadores homogéneos presenta algunas desventajas. La separación del catalizador se realiza mediante etapas de hidrólisis que, generalmente, provocan la destrucción del catalizador y la formación de productos secundarios, a través de reacciones no deseadas, dando lugar al producto de interés con rendimientos considerablemente inferiores.

Sin embargo, el uso de los catalizadores heterogéneos en la industria presenta numerosas ventajas que se detallan a continuación:

- Fácil separación del catalizador de los reactivos y productos de reacción por filtración.
- Catalizadores más robustos que presentan gran estabilidad y resistencia a altas temperaturas y presiones.
- Menor capacidad corrosiva.
- Menor toxicidad; la mayoría de los catalizadores heterogéneos son inocuos, no son volátiles ni perjudiciales para la piel.

- Posibilidad de reutilización permitiendo el ahorro en los costes, del tiempo de operación y la disminución de residuos.

En este punto conviene recordar que la catálisis heterogénea es un proceso que transcurre en varias etapas. De forma muy sencilla, para que un reactivo **A** se transforme en un producto **B** es necesario que se produzca i) la difusión de **A** en los canales del catalizador, ii) la adsorción de **A** en los centros catalíticos activos, iii) la reacción **A** → **B**, iv) desorción de **B** y, por último, v) la difusión de **B** hacia el exterior. En este sentido, los catalizadores heterogéneos deben reunir ciertas características:

- La superficie del catalizador debería poseer la estructura y composición química específica y ser suficientemente estables a las temperaturas de reacción.
- El transporte de las moléculas de reactivos a la superficie del catalizador y la salida de los productos debería proceder suficientemente rápido ^[2].

1.2 Sólidos porosos

En los últimos años el diseño y síntesis de nuevos materiales porosos constituye un tema de investigación candente, debido a la gran variedad de aplicaciones que presentan en muy diversos campos, especialmente en catálisis heterogénea.

Los sólidos porosos se clasifican según la Unión Internacional de la Química Pura y Aplicada, IUPAC, según su tamaño de poro. En este sentido se diferencia entre materiales: i) **microporosos**, de diámetro de poro hasta 2 nm, ii) **mesoporosos**, diámetro de poro comprendido entre 2 y 50 nm y iii) **macroporosos**, de diámetro de poro superior a 50 nm (Figura 1) ^[14]. La estructura de los canales se forma en la etapa de cristalización, dando lugar a un sistema poroso interconectado, de diferentes tamaños y formas. La forma de los canales viene definida por uno de los tres modelos y puede ser (a) *cilíndrica*, (b) *de cuello de botella* y (c) *alargada* ^[15].

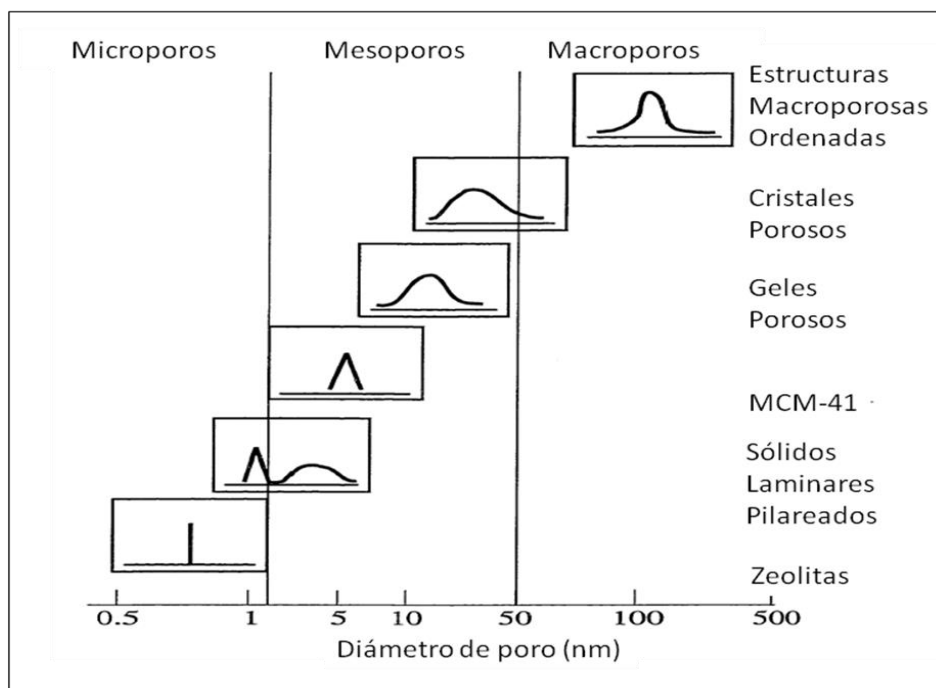


Figura 1. Esquema de la distribución de tamaño de poros de algunos materiales porosos ^[15].

Los materiales porosos se pueden definir también en función de sus propiedades adsorbentes. La adsorción de gases por un material poroso viene descrita por *la isoterma de adsorción* que es la cantidad de gas adsorbido en función de la presión, a una temperatura determinada. De hecho, los materiales porosos se caracterizan según el tamaño de poros, derivado de los datos de adsorción/desorción de un gas. De esta manera la clasificación IUPAC establece ocho tipos diferentes de isotermas de adsorción (Figura 2):

- **Tipo I:** es típica de materiales microporosos – carbones activados, zeolitas y algunos óxidos porosos –; la isoterma del tipo I(a) define los materiales con una distribución de microporos estrecha (hasta ~1nm), mientras que la isoterma I(b) describe los materiales con microporos y mesoporos estrechos de tamaño entre 1 y 2,5 nm
- **Tipos II y III:** son características de adsorbentes no porosos y macroporosos; la forma de la isoterma II es el resultado de la formación de monocapas y multicapas de moléculas adsorbidas hasta los valores altos de p/p_0 . El punto B aparece cuando la cobertura de la monocapa se ha completado. En la isoterma III el punto B no aparece, las interacciones

adsorbente-adsorbato son más débiles y las moléculas se adsorben cerca de los sitios más favorables de la superficie del material.

- **Tipo IV:** define a los adsorbentes mesoporosos – óxidos de metales y tamices moleculares mesoporosos –; en este caso la monocapa de moléculas de gas se forma en las paredes de los mesoporos. La isoterma IVa presenta un bucle de histerésis que se atribuye a la condensación capilar y es típica de mesoporos cuya anchura excede la anchura crítica. La isoterma IVb no presenta el bucle de histerésis y es característica de los mesoporos más estrechos de forma cilíndrica.
- **Tipo V:** es similar a la isoterma tipo III y se forma en el caso de la adsorción de agua en la superficie hidrófoba de los materiales micro- y mesoporosos.
- **Tipo VI:** es típica de las superficies uniformes y no porosas. La altura de cada escalón de la isoterma representa la capacidad de todas las capas adsorbidas y su grado de inclinación depende del sistema y de la temperatura [14].

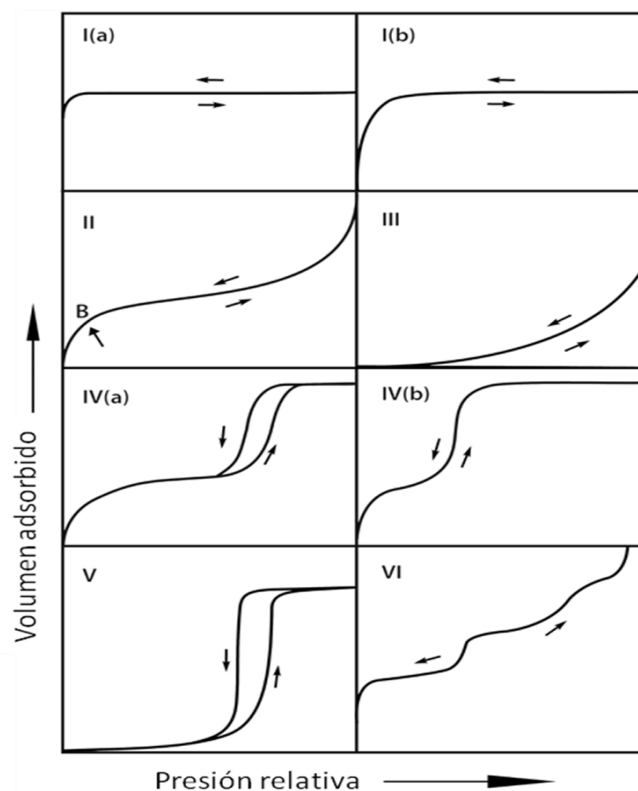


Figura 2. Clasificación IUPAC de las isotermas de adsorción ^[14].

Existe una relación entre la forma de histéresis y algunas propiedades texturales de los materiales mesoporosos, tales como la distribución de tamaño o de geometría de poros ^[15]. Según la clasificación IUPAC hay seis tipos de histéresis (Figura 3) ^[14]:

- **Tipo H1:** corresponde a los materiales con mesoporos estrechos y uniformes, incluyendo las sílices MCM-41, MCM-48 y SBA-15, y carbones mesoporosos.
- **Tipo H2:** define los materiales desordenados en los que la distribución y el tamaño de los poros no están bien definidos y poseen constricciones en forma de *cuello de botella* . Este tipo de histéresis se divide en dos subtipos; H2(a) presente en los geles de sílice, en algunos vidrios porosos y en algunas sílices mesoporosas ordenadas, como SBA-16 y KIT-5, y H2(b) presente en las espumas mesocelulares de sílice y en algunas sílices tratadas por un proceso hidrotermal.
- **Tipo H3:** se atribuye a los materiales formados por los agregados de partículas en forma de placas, como por ejemplo arcillas.
- **Tipo H4:** está presente en los agregados formados por los cristales de zeolitas, algunas zeolitas mesoporosas y carbones micro- y mesoporosos.
- **Tipo H5:** se forma en los metariales mesoporosos con poros abiertos y parcialmente bloqueados, como por ejemplo algunas sílices.

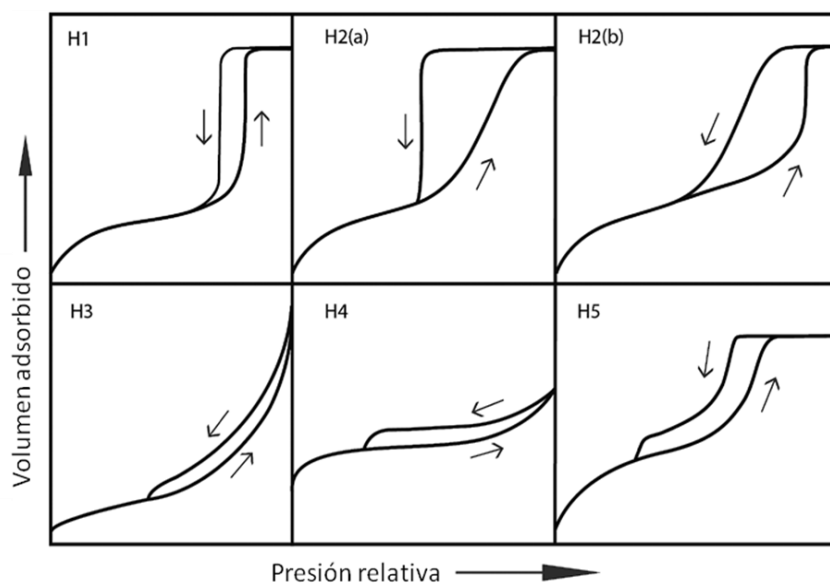


Figura 3. Tipos de la histéresis ^[14].

1.2.1 Sólidos mesoporosos

En las dos últimas décadas el desarrollo de nuevos nanomateriales, entre ellos los materiales mesoporosos, ha sido objeto de extensas investigaciones debido a la demanda de materiales con tamaño de poro grande, 2 y 50 nm según la IUPAC, bien definido.

Existen diferentes tipos de materiales con estructuras mesoporosas entre los que se encuentran las sílices y alúminas, algunos óxidos metales – Nb, Ta, Ti, Zr, Ce...– y sales de metales – CdS, BaSO₄, Zn₃(PO₄)₂ – materiales híbridos – BN, SiC, BCN, Ta₃N₅ – y redes metalo-orgánicas (Metal organic frameworks, MOFs) ^[16, 17]. Estos materiales presentan propiedades únicas tales como i) áreas superficiales altas, ii) volumen de poros grande, iii) estabilidad química, iv) facilidad de modificación de sus superficies, y en algunos casos v) propiedades fluorescentes, magnéticas y conductoras, que les convierten en materiales útiles en numerosos campos de aplicación entre los que destacan la catálisis y fotocatalisis, electrónica, adsorción, placas solares e incluso como componentes de las baterías. En otro contexto, los sólidos mesoporosos han despertado gran interés en el campo de la biomedicina en el transporte y liberación controlada de los fármacos, el desarrollo de biosensores y la separación de biomoléculas ^[17].

1.2.1.1 Sílices periódicas mesoporosas ordenadas

Las zeolitas se han investigado muy extensamente en catálisis sobre todo en la industria petroquímica. Sin embargo, estos materiales muestran ciertas limitaciones debido al tamaño de sus canales, relativamente pequeño respecto al tamaño de la gran mayoría de las moléculas orgánicas; en este sentido, su uso queda restringido únicamente para la transformación de moléculas pequeñas.

Con el fin de superar estos inconvenientes, los científicos que investigan en ciencia de materiales siempre han estado interesados en el desarrollo de nuevos materiales de silicio con un tamaño de sus canales más grande, superior a 2 nm. En este sentido, las primeras sílices mesoporosas fueron sintetizadas por científicos de la compañía Mobil Corporation, en el año 1992; pertenecen a la familia M41S constituida por tres mesofases diferentes - MCM-41 (Mobil Composition of Matter 41), MCM-48 y MCM-50 [18]. En general, estos sólidos presentan una disposición periódica regular de canales, bien definidos, con un tamaño de poro modulable entre 2 y 50 nm y una estructura constituida por sílice amorfa; sus propiedades son intermedias entre los geles y las zeolitas mostrando altas áreas superficiales. Más concretamente, la sílice MCM-41 presenta una estructura hexagonal ordenada, mientras que MCM-48 y MCM-50 muestran estructura cúbica y laminar, respectivamente, con un tamaño de sus canales en el rango de 1,5 a 10 nm (Figura 4) [18].

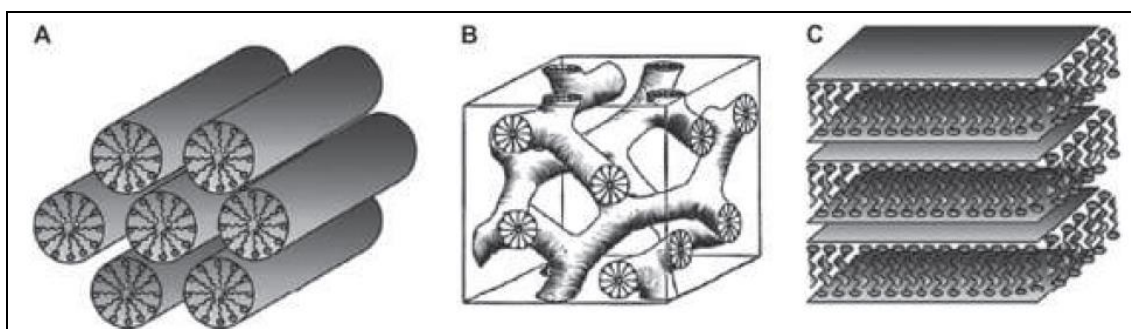


Figura 4. Estructuras de los materiales de la familia M41S: A) MCM-41, B) MCM-48 y C) MCM-50 [19].

En este mismo contexto, posteriormente se han desarrollado nuevos materiales mesoporosos de sílice, con diferentes estructuras y características texturales, entre ellos SBA-15 (Santa Barbara Amorphous 15), SBA-16, MCF (Mesoporous Cellular Foams), y KIT-6 (Three Dimensional Ordered Mesoporous Silica la3d), entre otras. Las sílices mesoporosas se caracterizan por el tipo de isoterma IV de

adsorción-desorción de nitrógeno (Figura 5), mostrando el característico bucle de histéresis atribuido a la condensación capilar en los mesoporos. La morfología de estas sílices observada mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) puede ser de diferentes tipos: i) esférica, ii) fibrosa, iii) irregular o iv) en forma de cadena (Figura 6) [17].

En general, las sílices mesoporosas a penas muestran actividad catalítica intrínseca. Sin embargo, debido a que poseen canales de gran tamaño, áreas superficiales altas y accesibilidad a los grupos hidróxilos, este tipo de sílices se consideran soportes ideales para la incorporación de los grupos funcionales [16].

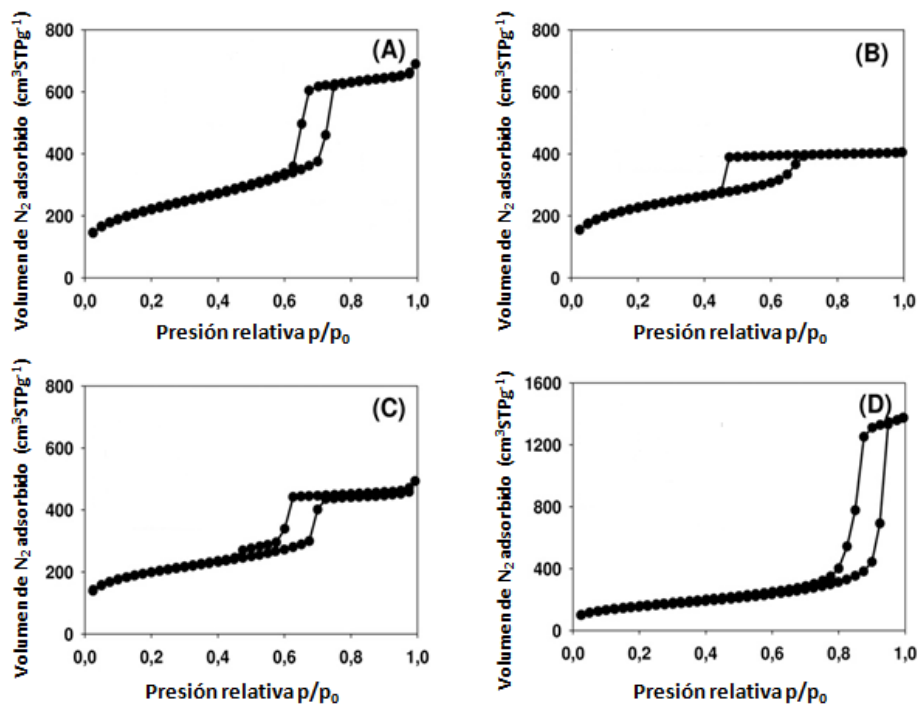


Figura 5. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de diferentes estructuras mesoporosas: (A) SBA-15, (B) SBA-16, (C) PHTS y (D) MCF [17].

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

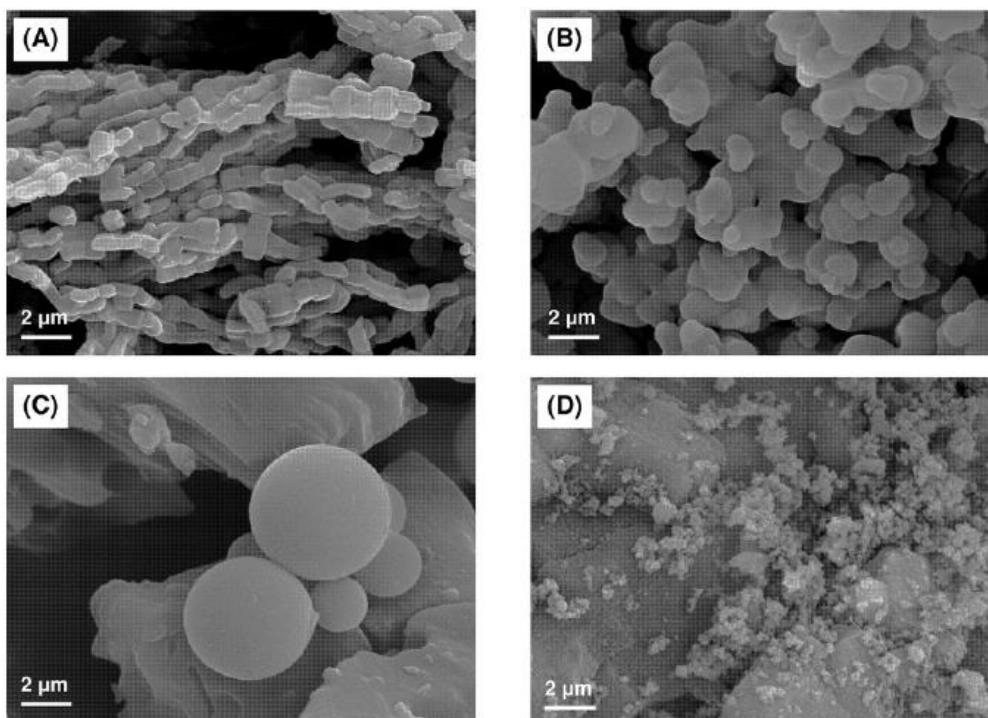


Figura 6. Imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de diferentes sílices mesoporosas. (A) SBA-15 cadena, (B) SBA-16 esférica, (D) SBA-16 irregular ^[17].

La estructura, composición y la forma final de los mesoporos se ve influenciada por la naturaleza del surfactante empleado, las condiciones de la síntesis del material, la estequiometría de los reactivos y el uso de compuestos orgánicos auxiliares, como por ejemplo mesitileno utilizado en la preparación de la sílice MCF ^[20].

La preparación de estos materiales silíceos se inicia con la polimerización del precursor de sílice, *tetraetilortosilicato* (TEOS), en medio ácido o básico, alrededor de las micelas formadas por moléculas del surfactante que determinan la estructura final del material. La fase final que se forma no depende solamente de la concentración del surfactante, sino también de la naturaleza del mismo; de la longitud de la cadena hidrofóbica y del tipo del grupo hidrófilo, del pH, de la temperatura, fuerza iónica y otros aditivos. Una vez formada la mesofase se elimina la plantilla orgánica del surfactante mediante la calcinación ^[20-21].

El surfactante empleado puede ser catiónico, aniónico o no iónico, dependiendo del tipo de material que se desea sintetizar y del tamaño de sus poros ^[22]. A concentraciones bajas las moléculas de surfactante están presentes en forma de monomoléculas. Sin embargo, a partir de cierta concentración, concentración crítica micelar (CMC), las moléculas de surfactante empiezan a unirse formando agregados. A

medida que la concentración de surfactante aumenta, la estructura hexagonal, se convierte en cúbica o laminar (Figura 7).

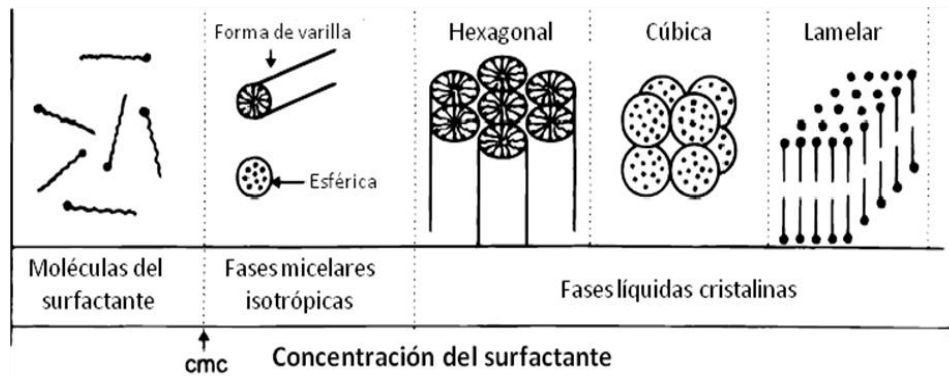


Figura 7. Secuencia de fases en el sistema surfactante-agua ^[20].

1.2.1.1.1 Grupo de las sílices SBA-n

Dentro del grupo SBA-n se diferencian los materiales SBA-1, SBA-3, SBA-11, SBA-12, SBA-15 y SBA-16. Los materiales SBA-1 y SBA-3 se preparan empleando un surfactante catiónico, en medio ácido, y presentan estructuras cúbica y hexagonal, respectivamente, mientras que los materiales SBA-15 y SBA-12 son sólidos de estructura hexagonal, que se sintetizan en presencia de un surfactante no iónico en medio ácido. Los sólidos SBA-11 y SBA-16 poseen la estructura cúbica. Es importante mencionar que las sílices preparadas a partir de surfactantes no iónicos poseen paredes más gruesas en comparación con aquellas sintetizadas en presencia de surfactantes iónicos ^[20].

A continuación se detallarán algunas de las características de las sílices mesoporosas que se han empleado en este trabajo, SBA-15 y MCF.

1.2.1.1.1.1 Sílice mesoporosa SBA-15 (Santa Bárbara Amorfa 15)

El descubrimiento de la sílice MCM-41 tuvo un gran impacto en el desarrollo de otras sílices mesoporosas, materiales que despertaron mucho interés en el área de nanoquímica ^[23]. En el año 1998, *Zhao et al.* ^[24] describieron por primera vez la síntesis de SBA-15, utilizando el copolimero no iónico Pluronic P123, como agente director de la estructura, en condiciones ácidas. En comparación con MCM-41, SBA-15 es térmicamente más estable y posee las paredes más gruesas y canales de mayor tamaño ^[25, 26].

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

Las sílices SBA-15 son materiales con una estructura hexagonal ordenada, áreas superficiales en el rango de 400 y 900 m²/g y poros con forma cilíndrica con diámetro uniforme; el tamaño de sus poros es de entre 3 y 4 nm hasta 30 nm aproximadamente ^[27] mientras que el grosor de sus paredes está comprendido entre 3,1 y 6,4 nm ^[28]. La forma cilíndrica y la estructura hexagonal de SBA-15 se puede observar en la figura 8 en las imágenes SEM y de Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) ^[29].

En los materiales SBA-15 se ha observado la existencia de una red de microporos, de un diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 nm, que conectan los mesoporos, cuya cantidad y/o existencia depende de las condiciones de síntesis; se sabe que la formación de microporos en SBA-15 se produce cuando la síntesis se lleva a cabo a baja temperatura ^[30]. Estos soportes silíceos se caracterizan por poseer altas áreas superficiales y porosidad, paredes gruesas, alta estabilidad térmica y mecánica y fácil funcionalización de sus paredes ^[27, 31] propiedades que les convierten en excelentes materiales para su aplicación en adsorción y separación de gases, soportes de catalizadores, óptica e incluso como vehículos para el transporte de fármacos ^[31].

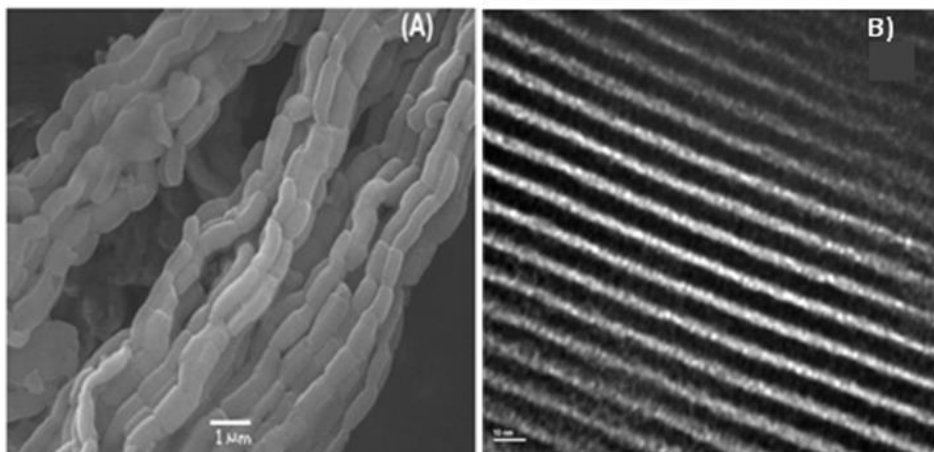
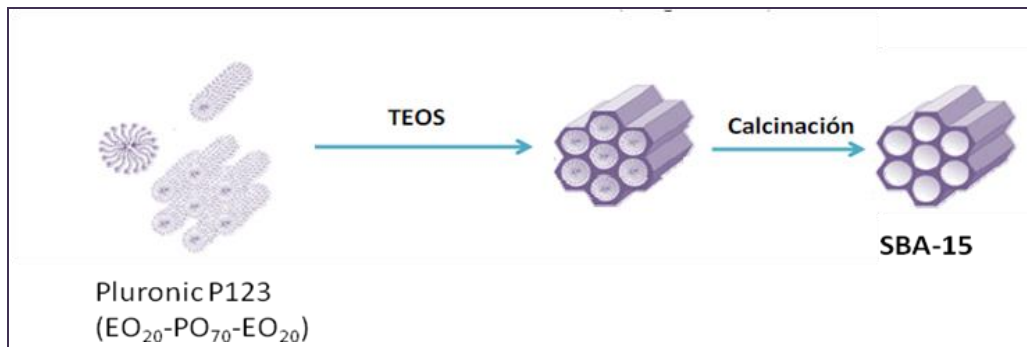


Figura 8. Imágenes A) SEM y B) TEM de SBA-15 ^[29].

1.2.1.1.1.1 Síntesis de SBA-15

La preparación de SBA-15 consta de dos etapas ^[32] (Esquema 1):



Esquema 1. Síntesis de SBA-15.

i) **Polimerización de TEOS**, precursor de sílice, en presencia de Pluronic P123 ((EO)₂₀(PO)₇₀(EO)₂₀), a pH ácido. La hidrólisis del TEOS se produce alrededor del Pluronic 123, que actúa a modo plantilla, en determinadas condiciones de concentración, temperatura y pH, dando lugar a la formación de una red polimérica constituida por óxido de silicio. Dado que el Pluronic P123 es un surfactante no iónico, interacciona con las especies inorgánicas a través de enlaces de hidrógeno o mediante la formación de dipolos, interacciones que se describen como S^0I^0 y $S^0(IX)^0$ (Figura 9).

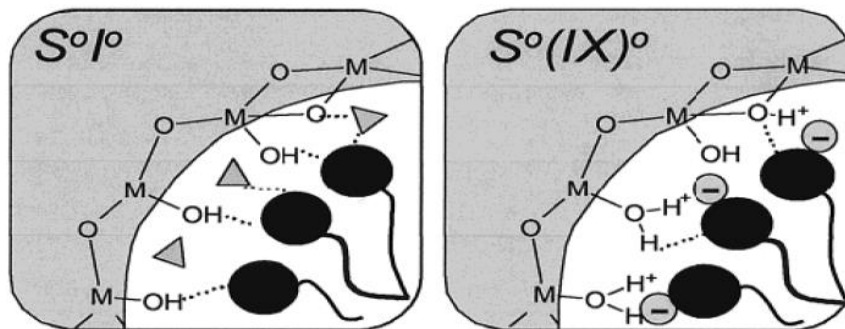


Figura 9. Representación de la interfaz entre un surfactante no iónico y TEOS en su etapa de polimerización ^[15].

En esta etapa el pH juega un papel muy importante; para obtener la sílice SBA-15 con un tamaño de poro uniforme es necesario mantener el medio de reacción muy ácido (pH = 1). A pHs más altos, en torno a 2-6, no se produce ni la precipitación, ni la formación del gel de sílice ^[33].

ii) **Eliminación de la plantilla por calcinación.** Después de la primera etapa, el gel formado se somete en el proceso de envejecimiento. El sólido se filtra y se seca a temperatura ambiente. A continuación, la plantilla se elimina en la etapa de calcinación, en la que la muestra se calienta lentamente hasta 773K y se mantiene a esa temperatura durante 8h ^[33].

Las condiciones de preparación de la sílice SBA-15 determinan la morfología del material final; modificando las proporciones de los reactivos de síntesis, el pH y la temperatura se pueden sintetizar diferentes SBA-15 con distintos tamaños de poros y distinta porosidad, sin que la forma del material se vea alterada en modo alguno.

Tal y como ya se ha comentado en apartados anteriores, la sílice pura SBA-15, al igual que otras sílices mesoporosas, apenas posee actividad catalítica por lo que, habitualmente, se emplean como soportes de fases activas. La forma más simple de introducir centros catalíticos activos ácidos en este soporte es la sustitución de algunos átomos de Si por los iones Al^{3+} , Zr^{4+} o Ti^{4+} . Este proceso aumenta la estabilidad del catalizador y, además, le confiere propiedades redox ^[33].

1.2.1.1.1.2 Sílice mesoporosa MCF (Mesoporous Cellular Foams)

Los materiales MCF se sintetizaron por primera vez en el año 1999 por *Stucky et. al* ^[34].

Las *espumas* MCF son materiales de tipo aerogel, con una estructura ordenada y mesocelular, que presentan dos tipos de sistemas porosos; cavidades esféricas de tamaño entre 24 y 42 nm interconectadas con *ventanillas* de tamaño entre 9 y 22 nm. Estas sílices poseen áreas superficiales altas de hasta 1000 m²/g, paredes gruesas y una distribución del tamaño de poro estrecha ^[35, 36]. Los MCF se caracterizan por una morfología *coralina*, tal y como reflejan las imágenes de TEM y SEM (Figura 10).

Al igual que los materiales SBA-15, las sílices MCF tienen numerosas aplicaciones en la nanotecnología, entre ellas la catálisis como soportes de fases activas e inmovilización de enzimas, adsorción y separación de gases, e incluso como biosensores ^[37, 38].

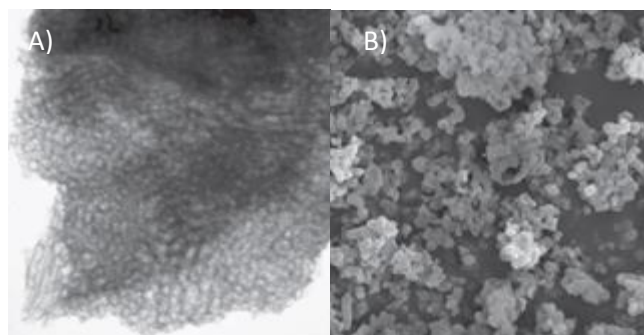
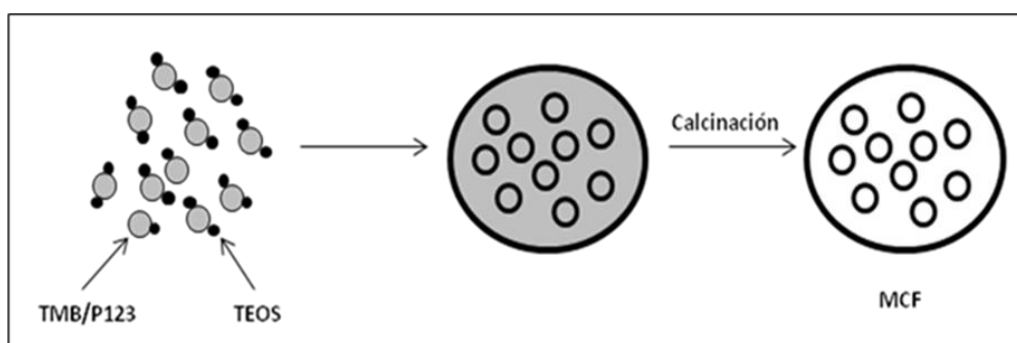


Figura 10. Imágenes A) SEM y B) TEM de la estructura coralina del material AP-MCF, modificando con grupo amino (AP) ^[39].

1.2.1.1.2.1 Síntesis de MCF

La primera etapa en la preparación de MCF es la formación de una microemulsión de tipo *aceite-agua*, compuesta por el surfactante Pluronic P123, en una disolución de ácido clorhídrico (fase acuosa) y 1,3,5-trimetilbenceno (TMB) (fase aceite); a continuación, se añade el precursor de sílice, TEOS. La hidrólisis de TEOS se produce en la superficie de las moléculas TMB/P123, dando lugar a la formación de etanol que actúa como co-surfactante, generándose así una red polimérica compuesta por el óxido de silicio. Para controlar el tamaño de las ventanillas, a la mezcla de los reactivos se añade el fluoruro de amonio, manteniendo una proporción $\text{NH}_4\text{F}/\text{Si}=0,03$ ^[36, 35].



Esquema 2. Síntesis de MCF.

Uno de los factores más importantes que determina la estructura de MCF es la relación TMB/P123. Los datos de la literatura indican que la concentración del TMB influye en la estructura mesoporosa final del material y en el tamaño de poros. Con el aumento de la concentración de TMB, la estructura ordenada del tipo del SBA-15 que se forma en la ausencia del TMB, se convierte en la forma no ordenada MCF. Las

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

estructuras SBA-15 se obtienen cuando la relación TMB/P123 $< 0,2$, mientras que las estructuras MCF se forman cuando esa proporción es mayor de $0,3$ ^[36] (Figura 12). Además, en la síntesis del MCF también son muy importantes las concentraciones de ácido clorhídrico y de TEOS. Según los estudios realizados por el grupo de la profesora Ziolk, a bajas concentraciones de ácido ($0,7$ M), incluso en la relación TMB/P123 = $0,5$ pueden aparecer trazas de la estructura SBA-15 ^[39]. Por otro lado, al usar cantidades mayores de TEOS que las experimentales descritas se obtienen materiales con distribución de poro más ancha y en algunos casos incluso difícil de determinar.

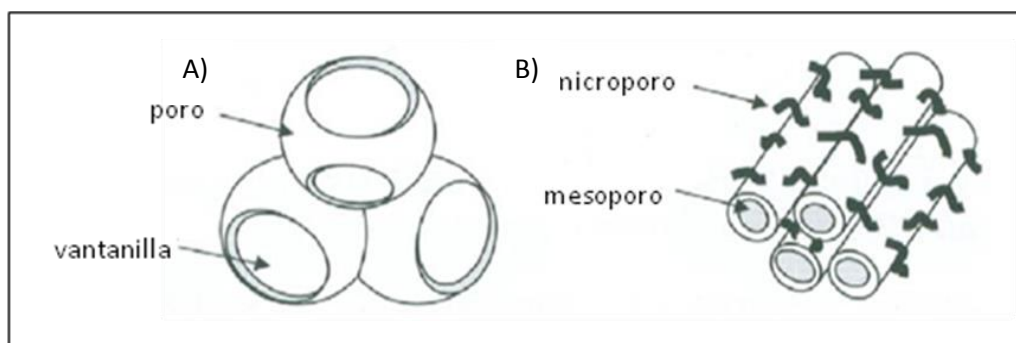


Figura 11. Estructuras de A) MCF, de poros grandes y esféricos (20-50 nm), TMB/Pluronic P123 $>0,3$ y B) SBA-15, de poros cilíndricos (5-30 nm), TMB/Pluronic P123 $<0,2$.

La etapa final en la síntesis de MCF es el proceso de envejecimiento o calcinación, en el rango de temperatura comprendido entre 373 y 393 K, en el que tiene lugar la aglomeración de las gotas de microemulsión. Es una etapa muy importante, ya que determina el tamaño y la distribución de poros en la estructura mesoporosa. Con el aumento de la temperatura de 373 a 393 K, crece el tamaño de las cámaras y ventanillas, el volumen de poro y la porosidad, sin embargo disminuye el área superficial BET ^[36].

1.2.1.2 Modificación de las sílices mesoporosas

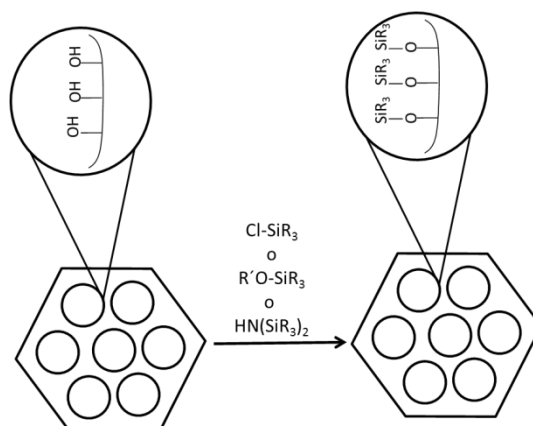
Como ya se ha comentado, las sílices mesoporosas puras presentan ligero carácter ácido y, por lo tanto, en la mayoría de los casos no presentan actividad catalítica. Sin embargo, estos materiales se pueden funcionalizar fácilmente con una gran diversidad de grupos funcionales soportados o enlazados covalentemente a grupos silanoles accesibles en toda su superficie. La superficie inactiva de las sílices mesoporosas puede modificarse a través de diferentes métodos ^[40]:

- i) **Activación por síntesis directa** – *one pot synthesis o co-condensation* –. Este método introduce la fase activa en la mezcla inicial de reactivos. La funcionalización tiene lugar por reacción de TEOS y uno o más organoalcoxisilanos que poseen los enlaces Si-C (Esquema 3).



Esquema 3. Activación de las sílices mediante el método de síntesis directa.

- ii) **Activación post-síntesis** – *grafting* –. Los grupos funcionales se incorporan al soporte previamente sintetizado y calcinado. En el proceso de *grafting* los grupos silanoles (Si-OH) en la superficie de la matriz sílicea actúan como puntos de anclaje para la funcionalización con grupos orgánicos (Esquema 4). El proceso de sililación ocurre en toda la superficie del soporte, incluyendo los grupos silanoles libres y geminales. La modificación de sílices por el método de post-síntesis requiere el uso del material completamente seco antes de su funcionalización, para evitar que se forme la condensación de los precursores debido a la presencia del agua ^[15, 41].



Esquema 4. Activación de los soportes síliceos mediante grafting.

- iii) **Precipitado e impregnación de soportes.** Estos métodos se utilizan para la dispersión de metales y óxidos metálicos en el soporte.

El método de precipitado consta de dos etapas:

- a) reacción entre una sal alcalina – nitrato, sulfato o cloruro – y el soporte silíceo, en medio básico, dando lugar a un precipitado en forma de hidróxido en la superficie del soporte.
- b) Calcinación del precipitado para la transformación de los hidróxidos en óxidos metálicos estables. La sal empleada debería estar compuesta por un anión, de fácil eliminación durante el lavado o el calentamiento del catalizador. El método del precipitado es eficaz para cubrir más de 10% de la superficie del soporte.

El método de impregnación consiste en rellenar los poros del soporte con la disolución de una sal alcalina, de concentración adecuada, para cubrir una parte de la superficie de la matriz de sílice. Al igual que en el caso anterior, la muestra resultante se calcina produciéndose la cristalización de la sal en forma de óxido estable.

Desde un punto de vista técnico, con el método *one-pot synthesis* se consigue un mayor empaquetamiento de los grupos funcionales y una distribución más homogénea, en comparación con el método *grafting*. Generalmente no se observa bloqueo alguno de los canales del material, incluso cuando se emplean precursores organoalcoxilanos robustos. Sin embargo, a menudo se puede limitar la formación de la matriz y, en consecuencia, el material obtenido es frecuentemente menos ordenado.

Los materiales sintetizados por el método post-síntesis a menudo presentan una estructura bien definida y ordenada, con una menor concentración de grupos catalíticamente activos sobre su superficie y, en la mayoría de los casos, se observa el bloqueo de los canales del catalizador. Además, este método requiere más tiempo de operación ^[40].

Los soportes se pueden activar a través de la introducción de diferentes fases activas:

- i) **Átomos de metales.** La forma más simple y directa para obtener metalosilicatos mesoporosos es la incorporación de metales en la mezcla de la reacción inicial; algunos de estos metales ocupan las posiciones de átomos de Si – Al, Nb, Mo o Ti –. Estos metales, incorporados a la estructura del soporte,

confieren carácter ácido al material y, en algunos casos, propiedades redox. [42, 43].

ii) **Óxidos metálicos.** Entre ellos destacan los óxidos de W, Mo y Re, aplicados en las reacciones de metátesis de olefinas e hidrodesulfurización [16].

iii) **Grupos orgánicos y organometálicos.** Se han publicado numerosos ejemplos de activación de materiales síliceos mediante la incorporación de diferentes grupos orgánicos; azúcares, grupos amino, alquilo, tiol y nitrilo etc incluso complejos organometálicos [38, 44, 45, 46].

1.2.1.3 Aplicación de las sílices mesoporosas

Tal y como ya se ha mencionado en apartados anteriores, las sílices mesoporosas presentan gran número de aplicaciones en muy diferentes campos de investigación, entre ellos destacan la adsorción, catálisis heterogénea y biomedicina [17].

1.2.1.3.1 Aplicación de las sílices mesoporosas como adsorbentes de contaminantes

En los últimos años, el calentamiento global, causado por las emisiones de gases, especialmente por la emisión de CO₂, se ha convertido en un problema de gran importancia a nivel mundial. A pesar de que se han estudiado diferentes métodos de captura del CO₂, su adsorción utilizando materiales mesoporosos se considera uno de los métodos más eficientes. En este sentido, las sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos amino se han investigado muy extensamente en la adsorción del CO₂, ya que las aminas reaccionan con el CO₂ formando grupos carbamato y bicarbonato de forma reversible [47]. Entre los materiales mesoporosos de sílice modificados con grupos amino que se han estudiado en la adsorción de CO₂ están MSU-F (mesostructured cellular form silica) [48], SBA-15 [49, 50], KIT-6 [51], MCM-48 [52] y MCM-41 [53].

Otros de los gases altamente contaminantes son los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) cuyo origen está directamente relacionado con los procesos industriales. Se trata de compuestos peligrosos para la salud humana con un impacto directo en el medioambiente, en la destrucción de la capa de ozono, formación de

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

smog y como consecuencia contribuyendo al calentamiento global. Por ello, el desarrollo de nuevas tecnologías para la eliminación de los VOCs es un tema de gran relevancia. Entre las diferentes alternativas disponibles, la preferida es la adsorción usando materiales mesoporosos ^[54].

En este sentido, *Dou et al.* ^[54] han demostrado recientemente la eficiencia de los materiales SBA-15, MCM-41, MCM-48 modificados con feniltrietoxisilano en la eliminación de hidrocarburos altamente contaminantes como son benceno y ciclohexano. Más recientemente, un grupo de investigación japonés ha descrito la adsorción de acetona, tolueno y *n*-hexano en soportes MCM-41, en condiciones de CO₂ supercrítico ^[55].

Las sílices mesoporosas modificadas son también utilizadas como adsorbentes de especies metálicas iónicas contaminantes en la purificación de aguas. Estos contaminantes, a menudo, están formados por cationes de metales pesados – Hg²⁺, Cr³⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ – y por aniones – arsenato, cromato, selenato, y molibdato. Entre los mejores adsorbentes de este tipo de especies tóxicas y altamente contaminantes se encuentran SBA-15 modificado con grupos –SH y amino, MCM-41 modificado con grupos tiourea, y MCM-48 modificado con grupos amino ^[49].

1.2.1.3.2 Aplicación de las sílices mesoporosas en biomedicina

La biomedicina es otro campo investigación en el que los materiales mesoporosos silíceos encuentran numerosas aplicaciones. Una de las ramas de gran interés en biomedicina es el transporte y distribución de fármacos, lo que se conoce como liberación controlada de fármacos. La liberación del fármaco tiene que ser controlada de manera que se pueda mantener la concentración terapéutica adecuada durante el tiempo estimado. En este contexto, los materiales mesoporosos son portadores muy eficientes de medicamentos debido a sus propiedades texturales ^[17]. Su alta porosidad y gran área superficial facilitan el transporte de principios activos no solubles en agua mediante la transformación de su forma cristalina en la fase amorfa del fármaco ^[17].

En el año 2001, *Vallet-Regi et al.* ^[56] propusieron por primera vez la aplicación del material MCM-41 como portador del ibuprofeno; a partir de este momento las sílices mesoporosas despertaron mucho interés en la tecnología farmacéutica.

Las matrices mesoporosas se utilizan como portadores de un amplio rango de sustancias aplicadas en la terapia de muchas enfermedades. Como ejemplos de estos materiales se pueden citar SBA-15 modificada con grupos aminopropilo (APTES) para el transporte del ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico ^[57], con grupos 3-mercaptopropilo activa en el transporte de antibióticos, concretamente *cefalexina* ^[58], y MCM-41 modificado con grupos carboxílicos involucrada en el transporte de sulfadiazina, compuesto con propiedades antibacterianas ^[59].

Uno de los desafíos más importantes en biomedicina es el desarrollo de nuevos sistemas que además de transportar los fármacos anticancerígenos permitan monitorizar sus efectos terapéuticos. El grupo de investigación de *Tamanoi et al.* ^[60] sintetizó este tipo de sistemas en forma de nanopartículas de sílice mesoporosas modificadas con ácido fólico e isotiocianato de fluoresceína.

Otra línea de investigación candente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer es la terapia fotodinámica. Es un método alternativo a la terapia convencional, que implica la administración de un fotosensibilizador activado por irradiación con luz, que genera las especies reactivas de oxígeno. El oxígeno singlete y otros radicales libres destruyen solamente las células cancerígenas, sin modificar las células sanas, que se encuentran alrededor. En este sentido, se ha demostrado que las sílices mesoporosas son portadores de agentes fotosensibilizantes muy eficaces. *Yang et al.* ^[61] han descrito nanopartículas de sílice mesoporosa recubiertas por fosfolípidos para la encapsulación y liberación del fotosensibilizador hypocrellin B.

Otras aplicaciones de las sílices mesoporosas en biomedicina son la ingeniería de tejidos para la reparación de los huesos, inmovilización de las enzimas, separación de biomoléculas, sensores ópticos y electroquímicos ^[17].

1.2.1.3.3 Aplicación de las sílices mesoporosas en catálisis heterogénea

En las últimas décadas, tanto el estudio de las propiedades de las sílices mesoporosas como su aplicación han atraído la atención de muchos investigadores.

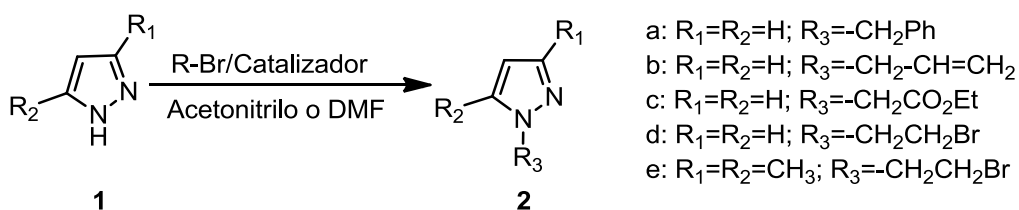
Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

Uno de los campos de investigación en el que las sílices mesoporosas se han investigado ampliamente es en catálisis, fundamentalmente debido a que permiten la transformación de sustratos voluminosos gracias a su elevada área superficial, distribución de tamaño de poro estrecha y propiedades superficiales bien definidas.^[62, 63, 64] Muy recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado un artículo de revisión en el que se pone de manifiesto la gran aplicación de este tipo de materiales como nanocatalizadores activos en reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, en cascada, implicadas en la síntesis de sistemas heterocíclicos biológicamente activos^[65]. Así, se han descrito algunos ejemplos de sílices mesoporosas sin funcionalizar como nanocatalizadores activos en la síntesis eficiente de 4*H*-cromenos y espiro-4*H*-cromenos, por RMC,^[66] y en la reacción de Biginelli para la preparación de 3,4-dihidropirimidinonas (DHPs)^[67]. *Rostamnia et al.*^[68] investigaron el uso combinado de alcoholes fluorados y sílices mesoporosas, concretamente SBA-15, como sistema eficiente y reusable en la síntesis de compuestos heterocíclicos activos biológicamente tales como derivados de rodamina^[68], imidazoles altamente sustituidos^[69] y sistemas de indazoloftalazinotriomas^[70].

La gran mayoría de las sílices mesoporosas exploradas presentan propiedades ácidas, ya sea bien por funcionalización de su superficie con grupos ácidos, concretamente grupos $-\text{SO}_3\text{H}$, o bien por dopado con metales de transición, con óxidos de metales de transición soportados e incluso heteropoliácidos. Esta variedad de sílices se han ensayado en numerosas RMC conduciendo a sistemas heterocíclicos de gran complejidad estructural y altamente funcionalizados. Sin embargo, existen relativamente pocos ejemplos de sílices mesoporosas con propiedades básicas útiles en la preparación de productos de química fina.

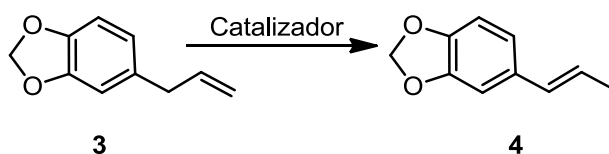
Nuestro grupo de investigación posee amplia experiencia en el desarrollo de nuevas metodologías que usan sílices mesoporosas, con distintas propiedades ácido-base, para la síntesis de compuestos de alto valor añadido. En este contexto, en nuestro grupo se ha descrito la reacción de alquilación de heterociclos nitrogenados promovida por materiales mesoporosos del tipo NbMCM-41 en la alquilación de imidazol^[71] y Cs(Al)SBA-15 y MCM-41 este último funcionalizado con grupos amino, ambos catalizadores activos en la alquilación de pirazoles sustituidos (Esquema 5)^[72].

En este estudio se demostró, tanto teórica como experimentalmente, que la *N*-alquilación de pirazol se puede llevar a cabo en condiciones catalíticas empleando sólidos mesoporosos básicos.

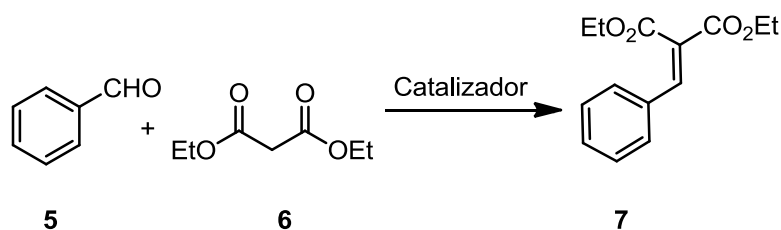


Esquema 5. Alquilación de pirazol catalizada por sílices mesoporosas.

Hemos estudiado también diferentes familias de sílices mesoporosas bifuncionales, concretamente aminometalosilicatos MCM-41, capaces de catalizar eficientemente la isomerización de safrol (Esquema 6) ^[45] y la condensación de Knoevenagel (Esquema 7) ^[73]. En ambas reacciones, los materiales MCM-41 mostraron una actividad catalítica alta conduciendo a los productos **4** y **7** con altas conversiones.

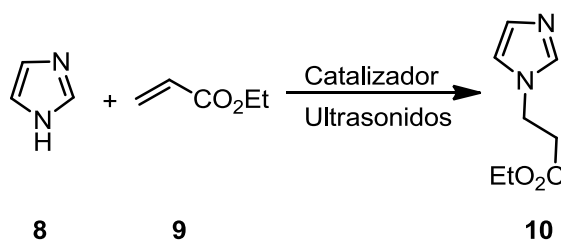


Esquema 6. Isomerización de safrol catalizada por aminometalosilicatos MCM-41.



Esquema 7. Condensación de Knoevenagel catalizada por aminosilicatos MCM-41.

Las sílices MCM-41 y NbMCM-41 modificadas con grupos amino se ensayaron, además, en la síntesis de *N*-alquil-imidazoles, por adición de Michael de imidazol **8** a acrilato de etilo **9**, activada por ultrasonidos y en ausencia de disolvente (Esquema 8). Los resultados obtenidos demostraron que el uso de sílices mesoporosas básicas en combinación con la activación por ultrasonidos aumenta considerablemente la conversión hacia el producto **10**, con una selectividad de 100%, en comparación con los resultados obtenidos por calefacción térmica convencional ^[71].



Esquema 8. Síntesis de *N*-alquil-imidazol (**10**) catalizada por APMS/MCM-41 y activada por ultrasonidos.

1.3 Síntesis de heterociclos biológicamente activos catalizada por los materiales porosos

Los heterociclos forman parte del esqueleto de numerosos productos naturales y sintéticos con importantes propiedades biológicas. Se pueden mencionar innumerables compuestos heterocíclicos con aplicación en varios campos de investigación, destacando la industria farmacéutica y medicina. En la figura 12 se presentan algunos ejemplos de heterociclos naturales y sintéticos que se utilizan con fines terapéuticos; a continuación se relatan brevemente algunas de sus propiedades. **Aciclovir** es un agente antiviral, principio activo del fármaco *Zovirax*, empleado en el tratamiento de infecciones de la piel producidas por el virus del herpes *zoster* tipo 1 y 2 y de la *Varicella* ^[74]. **Amoxicilina** es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina que, como es bien conocido, se utiliza en el tratamiento de las infecciones bacterianas de las vías respiratorias como la bronquitis, neumonía o faringitis ^[75]. **Vitamina C** es una vitamina hidrosoluble, un antioxidante natural, abundante en frutas cítricas, muy utilizada en medicamentos y suplementos alimenticios. Fortalece el sistema inmunológico, ayuda a tratar los resfriados y minimizar el riesgo de algunas enfermedades graves como el cáncer, enfermedades de corazón y cataratas. La deficiencia de la vitamina C puede causar el escorbuto y la debilidad del sistema inmunológico ^[76]. **Diazepam** es un derivado de la 1,4-benzodiazepina y un fármaco que actúa sobre el sistema nervioso central, y posee propiedades ansiolíticas, relajantes, anticonvulsivantes y sedantes ^[77]. **Flavona** es un compuesto perteneciente al grupo de flavonoides, pigmentos naturales presentes en los vegetales, que protegen los organismos vivos de los efectos perjudiciales de los agentes oxidantes, tales como los rayos ultravioleta, polución ambiental y aditivos alimentarios ^[78].

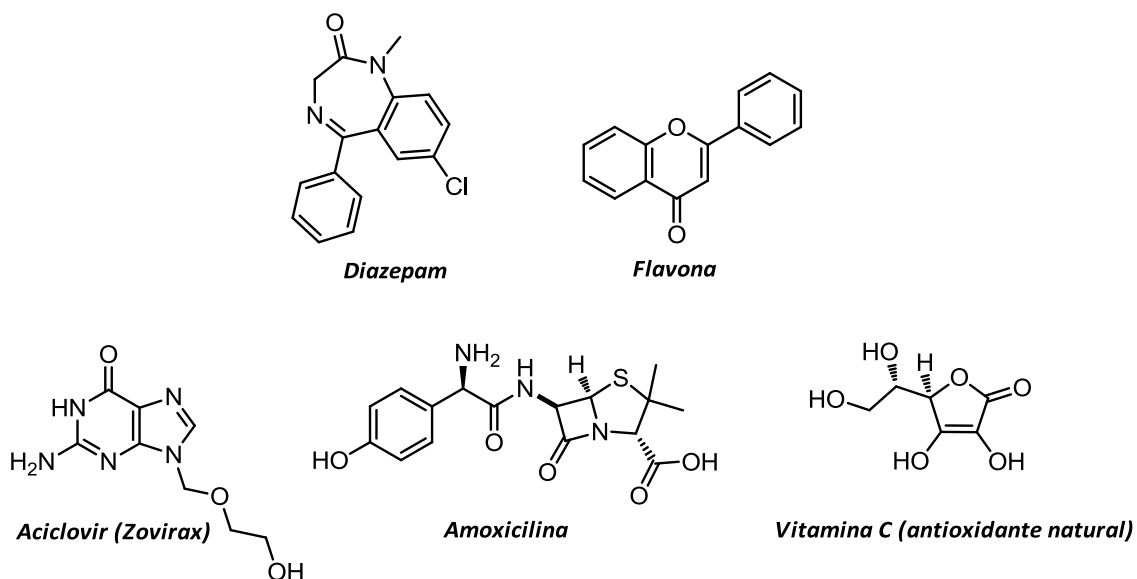


Figura 12. Estructuras de aciclovir, amoxicilina, diazepam, flavona y vitamina C.

Los compuestos heterocíclicos se clasifican según i) el tamaño, ii) el número de los anillos, aromáticos o no, y iii) el número y la posición de los heteroátomos en el esqueleto del anillo.

Más de 70% de todos los productos farmacéuticos poseen por lo menos un anillo heterocíclico. Muchos heterociclos, incluso no sustituidos, poseen importantes propiedades biológicas; de hecho en la estructura de los fármacos, el sitio activo está constituido por el núcleo heterocíclico. Los compuestos heterocíclicos pueden actuar incluso como profármacos o sustituyentes isoestéricos de algunos grupos funcionales.

Debido a que los heterociclos son de gran aplicación en la industria farmacéutica y otras áreas científicas, la química de los compuestos heterocíclicos se considera una subdisciplina muy importante de la química orgánica ^[79, 80].

A continuación, en los apartados siguientes, se tratarán los aspectos más relevantes de algunos sistemas heterocíclicos que se han investigado en esta Tesis Doctoral.

1.3.1 Síntesis de compuestos heterocíclicos de nitrógeno a través de la condensación de Friedländer

Las quinolinas forman un grupo de los compuestos heterocíclicos, abundantes en gran variedad de productos naturales y sintéticos, con numerosas propiedades

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

farmacológicas^[81]. Estos compuestos presentan actividad antimalárica, antiastmática, antibacteriana, antihipertensiva, anticancerígena y anti-VIH, entre otras. Las quinolinas son, además, potentes inhibidores de acetilcolinoesterasa, por lo que se aplican en el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas como es el caso del Alzheimer. En este sentido, el primer principio activo utilizado en el tratamiento del Alzheimer fue *Tacrine*, conocido también bajo el nombre comercial *Cognex*, introducido en el año 1993 (Figura 13)^[82]. Sin embargo, su uso fue limitado debido a los efectos secundarios que presenta, entre ellos problemas gastrointestinales y hepatotoxicidad. La forma de actuación de *Cognex* es bloquear la actividad de la monoaminoxidasa y de los canales de los iones potasio, y la reabsorción neuronal de noradrenalina, dopamina, y serotonina. Tomando como base estos estudios y con el fin de minimizar los efectos secundarios, la investigación en este campo se centra en el diseño y síntesis de nuevos análogos de *Tacrine*, por variación tanto del esqueleto heterocíclico como de la sustitución en el anillo, manteniendo la actividades terapéutica^[83].

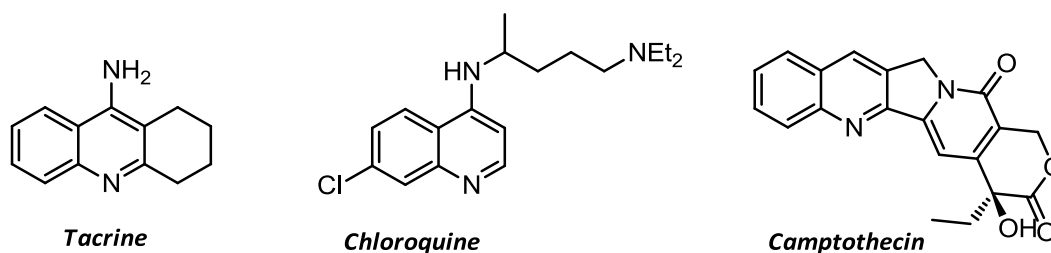
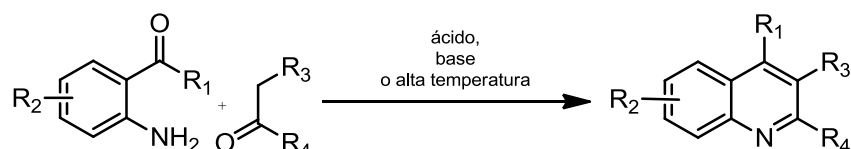


Figura 13. Aza-heterociclos con propiedades farmacológicas: a) Tacrine, inhibidor de acetilcolinoesterasa, b) chloroquine, antimalaria, c) Camptothecin, producto natural anticancerígeno^[83, 84, 85].

Entre los métodos más conocidos para la preparación de quinolinas están las condensaciones de Döbner, Skraup, Pfitzinger y Friedländer. La reacción de Friedländer es una de las rutas más sencillas y útiles para la síntesis de estos heterociclos. La reacción de Friedländer tiene lugar, incluso en ausencia del catalizador, por condensación entre compuestos 2-aminoaril carbonílicos, aldehídos o cetonas, y otro compuesto carbonílico con grupos α -metilenos, tanto en medio básico o ácido, en disolución acuosa o en presencia de alcoholes, a temperaturas altas (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de Friedländer.

Una de las ventajas que presenta la reacción de Friedländer es la compatibilidad con gran variedad de grupos funcionales en los sustratos de partida, tanto sobre el anillo aromático como en los compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables, siendo casi la única limitación la diferencia en la estabilidad de los grupos funcionales en las condiciones de reacción, ácidas o básicas. 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 *Tacrine* y compuestos relacionados [81].

Como ya se ha mencionado, la síntesis de estos sistemas heterocíclicos a través de la condensación de Friedländer:

- se produce altas temperaturas, entre 423 y 493 K, y tiempos de reacción prolongados.
- conduce a bajos rendimientos del producto de reacción y, a menudo, requiere el uso de las cantidades estequiométricas de ácidos o bases y, en ocasiones,
- implica el uso de catalizadores homogéneos que no se pueden reutilizar debido a la necesidad de tediosas etapas de hidrólisis para el aislamiento y purificación de los productos de reacción.

En este sentido, se han descrito numerosos catalizadores ácidos homogéneos para la condensación de Friedländer, entre los que se encuentran los ácidos minerales – H₂SO₄, HCl – o ácidos de Lewis – TiCl₄, FeCl₃ – [86]. La sustitución de los catalizadores homogéneos por catalizadores heterogéneos, en la mayoría de los casos sólidos porosos, permite llevar a cabo la reacción de forma más sostenible presentando las siguientes ventajas:

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

- la reducción de las incómodas etapas de hidrólisis para el aislamiento de los productos de reacción.
- aumento de la selectividad del proceso, en algunos casos.
- minimización de los residuos generados y
- fácil separación del catalizador de los productos de reacción.

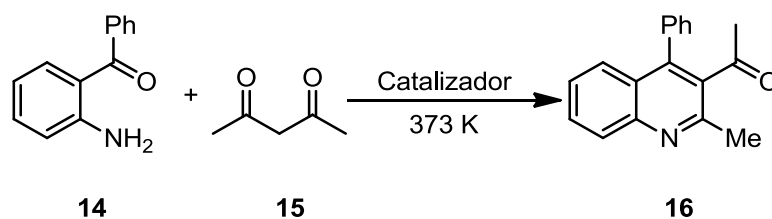
En este contexto, tan solo se han publicado algunos ejemplos de catalizadores heterogéneos para la síntesis de quinolinas mediante la reacción de Friedländer; entre ellos están Al_2O_3 [87], $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$ [88,89,90], $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ [91, 92], $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ [93], ácido fosfomolibdico/ SiO_2 [94], $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ [95], ácido propilsulfónico/ SiO_2 [96], AIKIT-5 [97] e incluso celulosa sulfatada [98], entre otros.

Bañón Caballero *et al.* [82] han descrito el uso de diferentes derivados de prolinamida soportados en SiO_2 como organocatalizadores heterogéneos en las síntesis de los derivados quirales de quinolina (**13**), en ausencia de disolvente y temperatura ambiente, con altos rendimientos (93%) y altas enantioselectividades (96%) (Esquema 10).



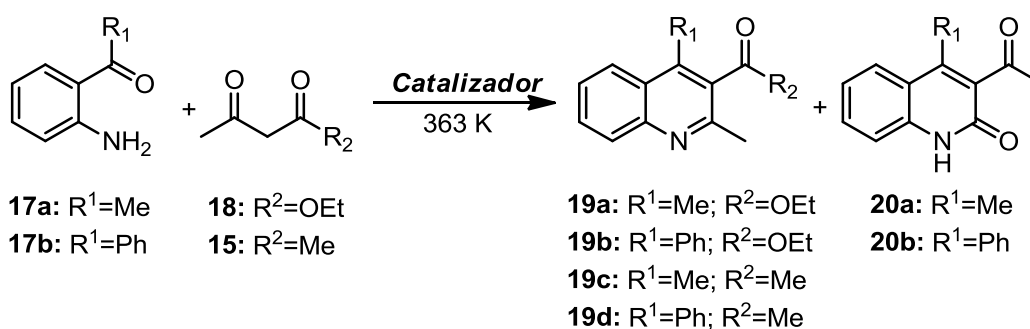
Esquema 10. Reacción de Friedländer catalizada por organocatalizadores (derivados de prolinamida soportados en el gel de sílice).

Más recientemente, *Jafarzadeh et al.* [99] han descrito la condensación de Friedländer, a partir de 2-aminobenzofenona (**14**) y acetilacetona (**15**), catalizada por ácido trifluoroacético, inmovilizado en sílices funcionalizadas con nanopartículas magnéticas y grupos aminopropilo, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-APTES}$, conduciendo a la quinolina **16** con altos rendimientos (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de quinolina **16** catalizada por $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-APTES-TFA}$, en ausencia de disolvente.

La condensación de Friedländer constituye una de nuestras líneas de investigación preferente (Esquema 12). Entre los catalizadores más relevantes para esta transformación, estudiados por nuestro grupo de investigación, están las zeolitas y las sílices mesoporosas, sólidos porosos de carácter ácido – H-BEA (Beta), H-MFI (ZSM-5), H-FAU (Faujasita) y H-MOR (Mordenita) y (Al)SBA-15 – [100]. El estudio realizado permitió concluir que las diferencias en la arquitectura, dimensiones y tamaños de los canales, y distribución de los sitios ácidos activos en los sólidos investigados 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*-aminoarilcetonas y otros compuestos carbonílicos, incluso más que la sílice (Al)SBA-15, conduciendo a mezclas de la quinolinas **19** y quinolonas **20**, en las que las quinolinas **19** fueron los productos de reacción mayoritarios.



Esquema 12. Reacción de Friedländer catalizada por las zeolitas y por sólidos porosos.

El desarrollo de sólidos porosos multifuncionales es un tema de gran actualidad. Los materiales orgánico-inorgánico porosos que presentan diferentes funciones catalíticas son capaces de catalizar procesos químicos que transcurren en varias etapas en un único reactor. Ello se debe a que los distintos centros activos en el catalizador pueden actuar en cooperación tal y como lo hacen los catalizadores

biológicos. Aunque este campo de investigación es todavía casi incipiente, el efecto sinérgico de las diferentes funciones ácidas y/o básicas en diferentes catalizadores porosos ya se ha comprobado en algunas reacciones de formación de enlaces C-C ^[101]. Hoy en día se sabe que las sílices mesoporosas modificadas con grupo amino son los catalizadores bifuncionales más sencillos ^[102]. Los grupos silanoles en la superficie de la sílice junto con algunos grupos amino de distinta naturaleza ejercen un efecto sinérgico en la actividad catalítica observada en reacciones de condensación aldólica, en comparación con la actividad de otras sílices funcionalizadas incluso con ácidos fuertes.

En este sentido, *Domínguez-Fernández et al.* ^[103] describieron la síntesis selectiva de las quinolonas **20b** en presencia de materiales MCM-41 funcionalizados con grupos amino, preparados empleando el método de post-síntesis o *grafting* utilizando los correspondientes silanos comerciales que contienen grupos amino de diversa naturaleza (Esquema 13). Este trabajo permitió demostrar que la regioselectividad de la reacción de Friedländer entre *o*-aminoaril cetonas **17** y AAE **18** depende de las propiedades ácido-base de los catalizadores implicados en la reacción. Mientras que la condensación catalizada por (Al)SBA-15, y su análogo de Cs, condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas **19a-b** y quinolin-2(*H*)-onas **20**, en presencia de materiales básicos como es el caso de MCM-41 funcionalizados 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.

En este mismo contexto, *López-Sanz et al.* ^[104] desarrollaron una sílice mesoporosa basada en la estructura de SBA-15 funcionalizada simultáneamente con grupos básicos, concretamente grupos amino, y funciones ácidas constituidas por ácidos sulfónicos, SBA-15/APS (Figura 14). Los resultados obtenidos en comparación con otras sílices que incorporan exclusivamente grupos amino o grupos sulfónicos – SBA-15/AP y SBA-15/S – permitieron concluir que SBA-15/APS cataliza eficientemente la condensación de Friedländer (Esquema 12) dando lugar a las correspondiente quinolina **19b** con altos rendimientos y selectividad (84%). Por tanto, estos resultados

experimentales sugieren efectos cooperativos entre las diferentes funciones ácido-base en la sílice SBA-15/APS investigada.

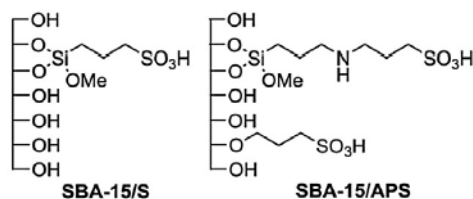


Figura 14. Estructura de SBA-15/S y SBA-15/APS.

Es importante mencionar que la funcionalización de las sílices mesoporosas, en este caso, puede cambiar la ruta operativa de la reacción influenciando considerablemente la selectividad.

Pérez-Mayoral et al. ^[105, 106] han descrito también la condensación de Friedländer en presencia de otros materiales zeolíticos, concretamente de Cu-BTC, un metal-organic-framework (MOF) con carácter de ácido de Lewis fuerte. La gran actividad catalítica de este sólido mesoporoso se atribuye, principalmente, a la gran concentración de centros catalíticos activos que presentan, localizados en los iones Cu^{2+} ; en este caso, dos centros metálicos vecinales podrían actuar en cooperación activando los reactivos de partida y promoviendo la reacción ^[107].

Por otra parte, los materiales de carbón son ampliamente estudiados en nuestro grupo de investigación; se trata de materiales muy versátiles, a menudo fáciles de sintetizar y de menor impacto medioambiental. La condensación de Friedländer, entre *o*-aminoaril cetonas y compuestos 1,3-dicarbonílicos, se ha investigado también en presencia de distintos materiales de carbón – carbones comerciales, Norit y Merck y un carbón mesoporoso – que fueron sometidos a diferentes tratamientos ácidos empleando H_2SO_4 (S) y HNO_3 (N) ^[108]. Los catalizadores estudiados muestran diferencias importantes en cuanto a sus propiedades texturales y ácido-base dependiendo del material de partida y del tratamiento ácido realizado. En todos los casos investigados se obtuvieron mezclas de las correspondientes quinolinas **19a-b** y quinolonas **20a-b** con formación preferente de **19b**. Así, los resultados obtenidos sugieren que tanto la porosidad como la elevada S_{BET} 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. Con el fin de racionalizar

el comportamiento de los catalizadores investigados se realizó un estudio teórico, mediante cálculos computacionales *ab initio*, de la primera etapa de la reacción que consiste en la condensación aldólica inicial entre los sustratos de partida. Para ello se seleccionaron modelos reducidos que podrían simular los centros catalíticos activos en los catalizados estudiados – $C_6H_5-SO_3H$ en el caso de carbonos tratados con S y $C_6H_5-CO_2H$ para los materiales carbonosos modificados con N –. El estudio computacional 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. Sin embargo estas migraciones de H se completan en el caso de $C_6H_5-CO_2H$ pero no en $C_6H_5-SO_3H$, ambos tomados como modelos; 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. En la Figura 15 Se muestra el modo de interacción que se propone entre los reactivos y los modelos reducidos que simulan los centros activos de cada tipo de catalizador.

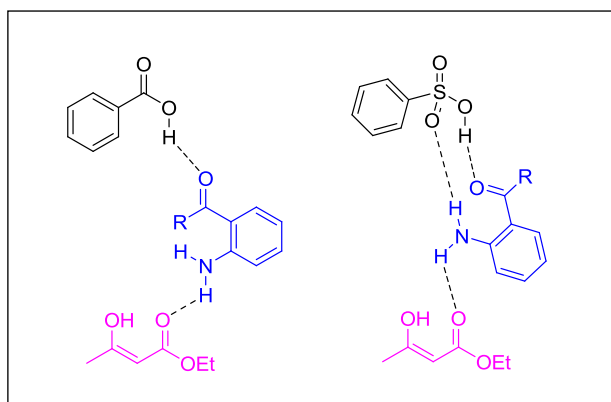
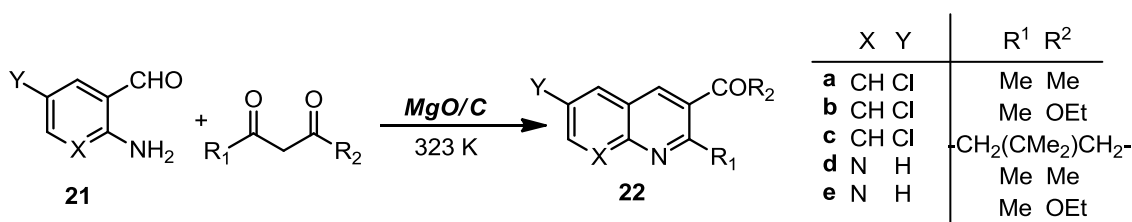


Figura 15. Interacción reactivos-catalizador - $C_6H_5-CO_2H$ (derecha) y $C_6H_5-SO_3H$ (izquierda)-.

Muy recientemente, *Godino et al.* ^[109] han descrito una nueva metodología altamente eficiente para la preparación de quinolinas por uso combinado de aerogeles de carbón, funcionalizados con grupos ácidos, y radiación microondas (MO). El estudio computacional realizado demuestra que la reacción tiene lugar por aldolización seguida de heterociclación y finalmente doble deshidratación. La reactividad observada por activación MO es fuertemente dependiente de la porosidad y de la química superficial de las muestras. En este caso, la concentración de grupos $-CO_2H$

sobre la superficie del carbón constituye uno de los factores determinantes, favoreciendo cada etapa de la reacción, como centros catalíticos activos que actúan de forma individual, observándose también interacciones de π,π -stacking entre los reactivos y el soporte carbonoso.

Godino et al. ^[110] han descrito también, por primera vez, la reacción de Friedländer catalizada por carbones básicos, concretamente carbones con MgO soportado, entre diferentes 2-aminobenzaldehídos **21** y distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos, conduciendo a diversos heterociclos nitrogenados de interés (Esquema 13).



Esquema 13. Condensación de Friedländer catalizada por los carbones de óxido de magnesio.

Al igual que en los casos anteriores, aunque la matriz carbonosa está implicada en la reacción, activando los reactivos posiblemente por interacciones π,π -stacking ^[109], la especie catalítica predominante es MgO. En el caso que nos ocupa, la actividad de los nanocatalizadores parece depender de la superficie disponible en los cristales de MgO para la activación e interacción entre los reactivos de partida. El estudio mecanístico realizado sugiere que el catalizador está implicado en todas las etapas de la reacción no sólo estabilizando todas las especies reaccionantes, sino que también i) proporciona estabilidad en la adsorción, ii) reduce los efectos entrópicos desfavorables, y, iii) mejora las oportunidades de colisión en la orientación correcta y la re-colisión de los reactantes hasta acumular la energía necesaria para superar la energía libre de activación. En resumen, los cálculos computacionales indican que la reacción tiene lugar por quimisorción disociativa de AAE a través del carbonilo del grupo ester, formación del enlace C-C, heterociclación seguida de deshidratación y, finalmente, la aromatización del biciclo dando lugar regioselectivamente a la correspondiente quinolina.

1.3.2 Síntesis de compuestos heterocíclicos oxigenados de interés

Los benzopiranos son compuestos policíclicos que resultan de la fusión de un anillo del benceno y de pirano. Según la nomenclatura IUPAC se denominan *cromenos* o *4H-cromenos* (Figura 16).

Cumarinas

Las **cumarinas** son un tipo de lactonas pertenecientes a la familia de los benzopiranos (Figura 16). Se trata de compuestos heterocíclicos oxigenados, biológicamente activos, que se encuentran en las plantas – raíces, hojas y semillas – [111]. Los extractos de las plantas que contienen derivados de cumarina se utilizan ampliamente como remedios herbales en la medicina tradicional, presentando propiedades antidiabéticas, antioxidantes y hepatoprotectoras. Los compuestos cumarínicos están presentes principalmente en la *Haba tonka*, *Vanilla grass*, *Galium odoratum*, Lavandula, fresas, albaricoque, canela, guindas y tréboles de olor. Estos heterociclos presentan una gran variedad de propiedades terapéuticas; actúan como analgésicos, antimicrobiales, vasodilatadores, anti-inflamatorios, antioxidantes, anti-cancerígenos y anti-HIV, por lo que son compuestos de gran relevancia en la industria farmacéutica y agroquímica e incluso también de aplicación en perfumería [112].

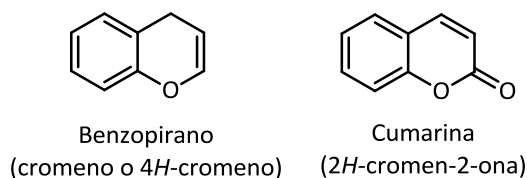


Figura 16. Estructuras de benzopirano y cumarina.

La sustitución en el esqueleto de cumarina a menudo cambia sus propiedades terapéuticas. En la Figura 17 se muestran algunos compuestos naturales y sintéticos que contienen el esqueleto de cumarina. **Cumarina** es un producto natural que se usa, frecuentemente, en perfumería y en la industria cosmética, mientras que **Umbelliferone** es un antioxidante natural y **Novobiocin**, **Coumaromycin** y **Chartesium** se conocen por su actividad como antibióticos potentes. Por otra parte, **3-acetil-2H-cromen-2-ona** es un compuesto sintético usado como precursor de cromen-2-onas sustituidas con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

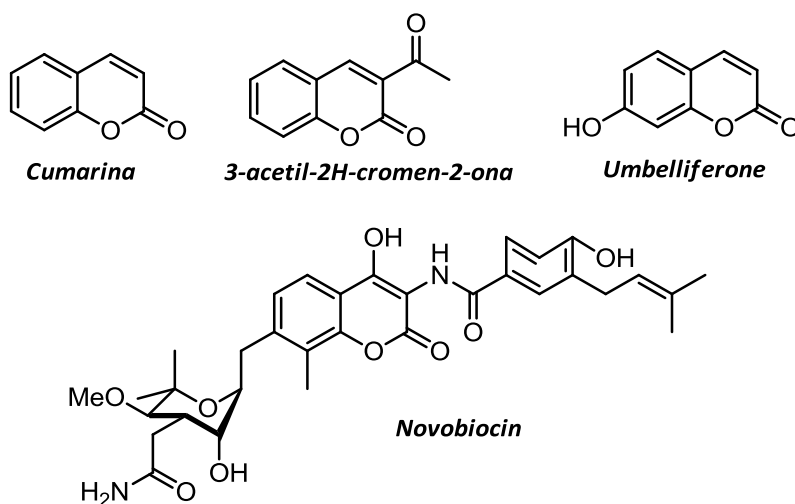
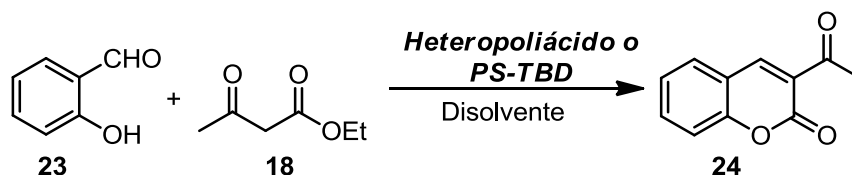


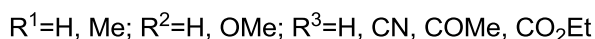
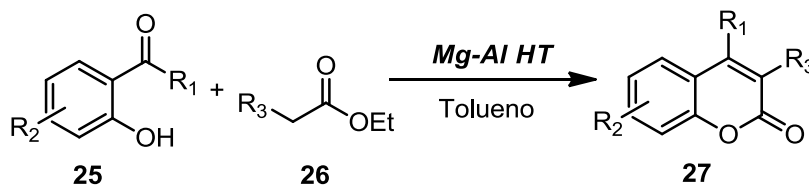
Figura 17. Cumarinas naturales y sintéticas con propiedades biológicas.

Los compuestos cumarínicos, a menudo, se preparan a través de rutas sintéticas que implican reacciones de adición de Michael o condensaciones aldólicas o de Knoevenagel. La condensación de Knoevenagel es una de las reacciones de condensación más conocidas y empleadas en Síntesis Orgánica para la formación de enlaces C=C; se produce por reacción entre benzaldehídos y otros compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables.

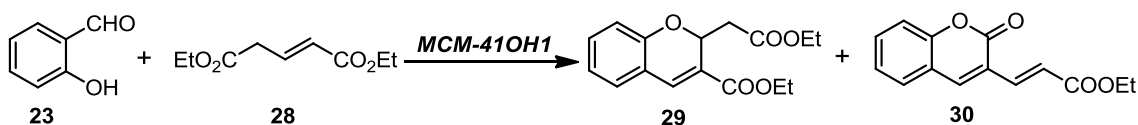
La síntesis de cumarinas, en este caso, se ha descrito por reacción entre 2-hidroxibenzaldehídos y diferentes ésteres, tanto en medio ácido como en medio básico, y en presencia de catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos. Entre los catalizadores homogéneos están PEG-SO₃H (donde PEG es polietilenglicol) ^[113], metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio ^[114] y azidoproazafosfatanos ^[115]. Es importante mencionar que tan solo se han publicado unos pocos ejemplos de catalizadores heterogéneos para la preparación de cumarinas, a través de la condensación de Knoevenagel, entre los destacan los heteropoliácidos (Esquema 14) ^[116], hidrotalcitas (Esquema 15) ^[117], aminas soportadas sobre poliestireno (Esquema 14) ^[118] y MCM-41 funcionalizados con sales de hidróxidos de amonio cuaternarios (Esquema 17) ^{119, 120}.



Esquema 14. Síntesis de la cumarina **24** a partir de 2-hidroxi-benzaldehído (**23**) y AAE (**18**) catalizada por heteropoliácidos y aminas soportadas sobre poliestireno (PS-TBD).



Esquema 15. Síntesis de la cumarina **27** a partir de 2-hidroxi-benzaldehído (**23**) y diferentes ésteres carbonílicos (**26**) catalizada por hidrotalcitas.



Esquema 16. Síntesis de cromenos **29-30**, a partir de 2-hidroxi-benzaldehído (**23**) y 2-pentenedicarboxilato de dietilo (**28**), catalizada por MCM-41 funcionalizado con sales de amonio cuaternarias.

Cromenos

Los derivados de cromeno forman a menudo el núcleo estructural de numerosos compuestos naturales tales como alcaloides, tocoferoles, flavonoides y compuestos sintéticos que presentan interesantes propiedades farmacológicas; así algunos cromenos muestran actividad anticancerígena y se emplean en el tratamiento de esquizofrenia y diferentes enfermedades neurodegenerativas. Entre diferentes tipos de cromenos destacan los derivados de 2-amino-4*H*-cromenos ^[121, 122]. En la figura 18 se representan las estructuras de diferentes derivados de 2-amino-4*H*-cromenos con propiedades terapéuticas importantes; los compuestos HA14-1, Crolibullin (EPC2407) e IRSP son agentes anticancerígenos ^[121] mientras que el cromero sustituido con un anillo de *N*-metilindol en posición 4 es un antioxidante muy potente ^[122].

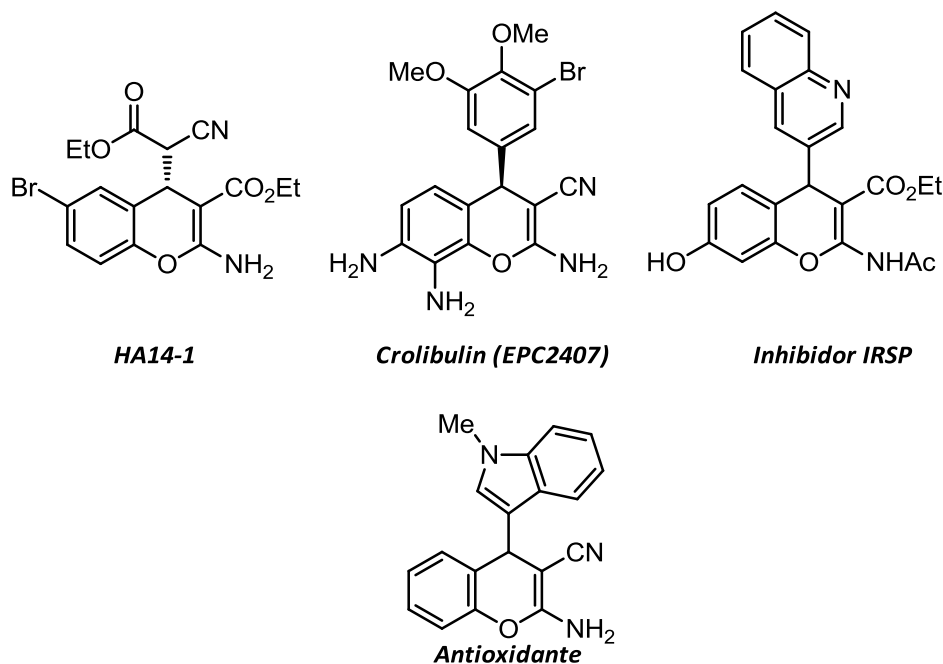


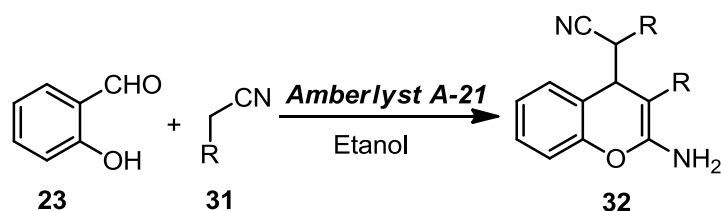
Figura 18. Derivados de 2-amino-4H-cromenos bioactivos ^[121, 122].

Los 2-amino-4H-cromenos se sintetizan, por lo general, a través de reacciones RMC. Las RMC son reacciones convergentes, que implican el uso de tres o más reactivos, donde todos o la mayoría de los átomos contribuyen a la formación del producto; se producen a través de reacciones consecutivas, en condiciones suaves de reacción, conduciendo en la mayoría de los casos a la formación selectiva de un único producto de reacción. El uso de RMC permite sintetizar compuestos de estructura compleja de manera simple y sostenible; a menudo se trata de procesos rápidos, de alta economía atómica y elevada formación de enlaces dando lugar a gran diversidad molecular.

El uso de RMC permite minimizar, además, los costes en materias primas y reducir considerablemente los tiempos de reacción. Además, permiten obtener compuestos altamente funcionalizados sin necesidad de sintetizar cada intermedio por separado. Entre las RMC más importantes se encuentran la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos por la reacción de Mannich, dihidropirimidinonas a través de reacción de Biginelli, tetrahydroquinolinas *via* reacción de Povarov y 2-amino-4H-cromenos ^[123].

Entre los catalizadores homogéneos descritos para la síntesis de 2-amino-4H-cromenos, a través de RMC, están Na_2CO_3 o NaHCO_3 , aminas ^[124] L-prolina ^[125] y líquidos iónicos (LIs) basados en sales de imidazolio ^[126, 127, 128]. En este mismo contexto, recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la síntesis altamente eficiente de 2-amino-4H-cromenos a partir de *o*-hidroxibenzaldehído (**23**) y cianoacetato de etilo (CAE) (**31**) en presencia de diferentes LIs en condiciones catalíticas (Esquema 17) ^[129]. El estudio teórico realizado, mediante cálculos computacionales, sugiere que contrariamente al mecanismo más ampliamente aceptado para la formación de los cromenos **30**, que transcurriría a través de condensación de Knoevenagel, la ruta de reacción más favorable varía en presencia de LI, y consiste en la condensación aldólica inicial seguida de heterociclación, posterior deshidratación y, finalmente, adición de tipo Michael de una segunda molécula de CAE.

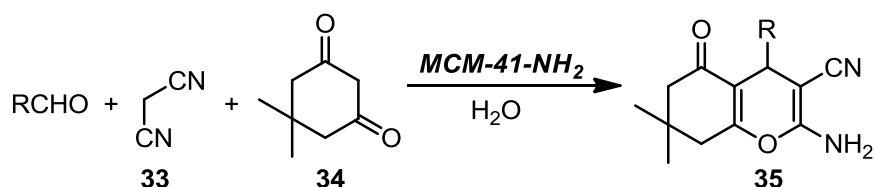
Yadav et al. ^[130] sintetizaron gran variedad de derivados de 2-amino-4H-cromenos sustituidos, a partir de *o*-hidroxibenzaldehídos (**23**) y CAE o malononitrilo (**31**), en condiciones suaves de reacción, en presencia de etanol como disolvente y Amberlyst A-21, como catalizador heterogéneo eficiente, reutilizable y barato (Esquema 17). Otro tipo de catalizadores investigados en esta transformación son las hidrotalcitas (MgAl-HTlc) dopadas con Sn(IV), conduciendo a los correspondientes cromenos con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes, en tiempos de reacción cortos ^[131].



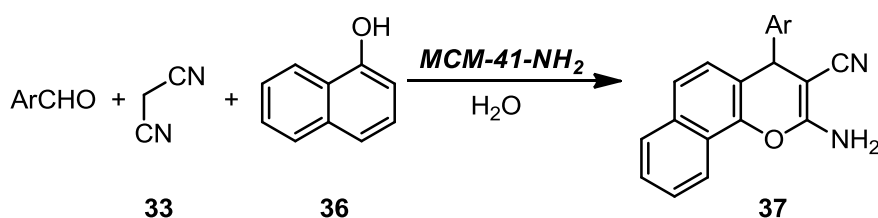
Esquema 17. Síntesis de 2-amino-4H-cromeno **32**, a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**23**) y CAE o malononitrilo (**31**) catalizada por Amberlyst A-21.

Más recientemente, *Mirza-Aghayan et al.* ^[132] describieron la síntesis de 2-amino-4H-cromenos (Esquema 18) y 2-amino-4H-benzo[h]cromenos (Esquema 19) catalizada por MCM-41 funcionalizado con grupos amino, en medio acuoso y en las

condiciones suaves de reacción. La metodología aplicada permitió obtener buenos rendimientos de los productos, en tiempos cortos de reacción; el catalizador resultó ser reutilizable sin pérdida alguna de actividad. La reacción se puede llevar a cabo a partir de gran número de aldehídos aromáticos sustituidos, conduciendo a los correspondientes cromenos con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes.



Esquema 18. Síntesis de 2-amino-4*H*-cromeno (**35**) catalizada por MCM-41-NH₂.



Esquema 19. Síntesis de 2-amino-4*H*-cromeno (**37**) catalizada por MCM-41-NH₂.

Finalmente, los materiales orgánico-inorgánicos se han explorado también en la síntesis de este tipo de heterociclos oxigenados. Así, el organocatalizador TFMO-1, que incluye anillos de triazina enlazados covalentemente sobre SBA-15, es un material híbrido reutilizable capaz de catalizar la RMC de formación de 2-amino-4-*H*-cromenos, a partir de benzaldehídos sustituidos, malononitrilo **33** y β-naftol ^[133].

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es el diseño, síntesis y caracterización de diferentes sílices mesoporosas con distinta estructura, porosidad y composición, de carácter básico, y su aplicación en las síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas.

Más concretamente, los objetivos específicos de este trabajo son:

2.1 Síntesis de soportes síliceos

En primer lugar se sintetizarán dos grupos de sílices mesoporosas, basadas en las estructuras de MCF y SBA-15, con diferentes propiedades texturales y composición. Las matrices MCF y SBA-15 se prepararán según los procedimientos descritos en la literatura, para su posterior modificación.

Se sintetizarán, además, dos tipos de sílices MCF, dopadas con diferentes metales, Nb o Al – NbMCF y AlMCF – siguiendo los procedimientos experimentales descritos en la bibliografía. En el caso de NbMCF se emplearán dos tipos de fuentes de niobio, *niobium ammonium niobate (V) oxalate* ($C_4H_4NNbO_9$) y/o *niobium ethoxide (V)* ($Nb_2(OC_2H_5)_{10}$), mientras que para la preparación de AlMCF se utilizará *aluminium isopropoxide* como fuente de aluminio.

2.2 Modificación de los soportes síliceos a través del método post-síntesis-grafting y/o one-pot synthesis

Las matrices síliceas preparadas se funcionalizarán con grupos aminopropilo de distinta naturaleza por reacción con los correspondientes silanos comerciales. Los métodos empleados para la modificación de los soportes síliceos serán: i) el método post-sintético o *grafting* y ii) el método *one-pot synthesis* en una sola etapa.

Además, las sílices NbMCF se modificarán también con metales alcalinos, en forma de sus correspondientes óxidos, mediante el método de impregnación húmeda incipiente.

2.3 Caracterización de las muestras

La caracterización de los materiales sintetizados se llevará a cabo empleando diferentes técnicas: i) adsorción/desorción de N₂, ii) análisis elemental, iii) espectrometría de fluorescencia de rayos X (XRF), iv) espectrometría de emisión con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP), v) espectroscopia UV-Vis, vi) FTIR, vii) microscopías electrónica de transmisión (TEM) y de barrido (SEM), viii) difracción de rayos X (DRX) y ix) termogravimetría (TG).

El análisis elemental y la difracción de rayos X (DRX) de las muestras SBA-15 se realizarán en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Los experimentos de espectroscopia UV-Vis, IR, XRF, ICP, TEM, SEM y DRX de las muestras T/MCF (dónde T es Al o Nb) se harán en la Universidad Adam Mickiewicz en Poznan (Polonia).

2.4 Evaluación de la actividad catalítica de las sílices mesoporosas

La actividad catalítica de las sílices preparadas se estudiará en la síntesis de compuestos heterocíclicos de interés. Además, se llevarán a cabo los experimentos para la optimización de la cantidad de catalizador empleada en la síntesis y los estudios de reutilización de los catalizadores investigados.

2.4.1 Síntesis de quinolinas via condensación de Friedländer

Los sólidos objeto de estudio se ensayarán en la síntesis de quinolinas *via* condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) o nicotinaldehído (**21d**) y acetilacetato de etilo (AAE) (**18**). La reacción se llevará a cabo en condiciones suaves (298 ó 323 K) y en ausencia de disolvente.

2.4.2 Síntesis de cumarinas

Algunas de las sílices sintetizadas se ensayarán en la síntesis de cumarinas *via* condensación de Knoevenagel, a partir de 2-hidroxibenzaldehídos (**40**) distintamente

sustituidos y AAE (**18**). La reacción se llevará a cabo en condiciones suaves (298 ó 323 K) y en ausencia de disolvente.

2.4.3 Síntesis de cromenos a través de RMC

Por último, algunos de los materiales silíceos preparados se ensayarán en la síntesis de cromenos, a partir de 2-hidroxibenzaldehídos (**40**) distintamente sustituidos y CAE (**31**). La reacción se llevará a cabo en condiciones suaves, preferentemente a temperatura ambiente, y en ausencia de disolvente.

2.5 Estudio computacional mediante cálculos teóricos

Los resultados obtenidos se racionalizarán mediante cálculos computacionales utilizando el programa Gaussian 09. La combinación de los resultados experimentales y teóricos permitirá establecer el papel de los centros activos del catalizador en la reacción, y clarificar la regioselectividad observada en su caso.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3. Parte experimental

3.1 Equipos

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

- Adsorción de N₂ a 77 K usando el equipo Micromeritics ASAP2020.
- Análisis Elemental usando el equipo Elementar Analyser Vario EL III.
- Análisis TG usando el equipo TA Instrument SDT Q600.
- Cromatografía de gases usando el cromatógrafo CHROM-5, Silicone SE-30 / Chromosorb G column.
- DRX usando el difractor de polvo Seifert C-3000, radiación CuK_α en la geometría Bragg-Brentano.
- ICP-EOS usando el equipo Varian ICP-EOS VISTA-MPX.
- FTIR por adsorción de piridina, usando el espectrofotómetro Vertex 70.
- UV-Vis usando el espectrofotómetro Varian-Cary 300 Scan UV-Visible Spectrophotometer y spectralon (muestra de referencia).
- XRF usando el equipo MiniPal-Philips.
- SEM usando el equipo Zeiss Evo 40 a 17 kV y cubriendo las muestras con la película de carbón o Philips XL30S-FEG OK operando a 5,00 kV, y cubriendo las muestras con cromo.
- TEM usando el equipo JEOL 2000 operando a 80 kV y cubriendo las muestras con carbón.

3.2 Reactivos y disolventes

Síntesis de los soportes:

- Ácido Clorhídrico, PANREAC, 36%.
- Tetraetilortosilicato, TEOS, ALDRICH o Fluka, >99%.
- Poli(etilenglicol)-*block*-poli(propilenglicol)-*block*-poli(etilenglicol) Pluronic P123, ALDRICH, ≥99,99%.
- 1,3,5-Trimetilbenceno, ALDRICH, ≥99,99%.
- Fluoruro de amonio, ALDRICH, ≥99,99%.
- Isopropóxido de aluminio, ALDRICH, >99%.

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

- Niobium ammonium niobate (V) oxalate hydrate, ALDRICH, 99,99%.
- Niobium ethoxide, ALDRICH, 99,95%.

Funcionalización de catalizadores:

- 3-Aminopropiltrimetoxisilano, (APMS), ALDRICH, 99%.
- [3-(2-Aminoetilamino)propil]trimetoxisilano, (2APMS), ALDRICH, 99%.
- 3-(Metilaminopropil)trimetoxisilano, (MAP), ALFA AESAR, 98%.
- 3-(Dietilamino)propiltrimetoxisilano, (DEAP), ALFA AESAR, 98%.
- Acetato de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio, ALFA AESAR.

Actividad catalítica:

- 2-Amino-5-clorobenzaldehído, ALFA AESAR, >99%.
- Acetilacetato de etilo, ALFA AESAR, >99%.
- 2-Aminopiridina-3-carboxialdehído, ALFA AESAR, 98%.
- 2-Hidroxibenzaldehído, ALFA AESAR, 99%.
- 5-Bromo-2-hidroxibenzaldehído, ALFA AESAR, 98%.
- 5-Cloro-2-hidroxibenzaldehído, ALFA AESAR, 98%.
- 2-Hidroxi-5-metoxibenzaldehído, ALFA AESAR, 98%.
- 2-Hidroxi-5-nitrobenzaldehído, Fluka, 98%.
- Cianoacetato de etilo, ALFA AESAR, >98%.
- 2,5-Hexanodiona, Aldrich, 98%.
- 2-Propanol, Aldrich, 99,9%.

Disolventes:

- Tolueno, CARLO ERBA, 99,8%.
- Diclorometano, SIGMA-ALDRICH, >99,8%.
- Acetato de etilo, ALFA AESAR, 99%.
- Etanol absoluto, PANREAC, 99,8%.
- Cloroformo deuterado, EURISO-TOP, 99,8%.
- Dimetilsulfóxido, CARLO ERBA, 99,8%
- *n*-Hexano, PANREAC, 99%.

- Acetonitrilo, Aldrich, 99,8%.

Gases:

- Nitrógeno, PREMIER X50S, CARBUROS METÁLICOS.
- Helio, PREMIER X50S, CARBUROS METÁLICOS.
- Aire sintético, PREMIER X50S, CARBUROS METÁLICOS.

3.3 Procedimientos experimentales

Los estudios de actividad catalítica se llevaron a cabo en un equipo multirreacción Starfish (Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, Alemania) que permite el control de la temperatura y la agitación magnética.

3.3.1 Síntesis de quinolinas

Los materiales AP/MCF, AP/NbMCF, AP/Al-MCF, APMS/MCF, 2APMS/MCF, APMS/NbMCF y 2APMS/NbMCF se ensayaron en la síntesis de quinolinas, a través de la condensación de Friedländer, entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y AAE (**18**).

En un experimento típico, a una disolución de 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) (0,5 mmol) y AAE (**18**) (5 mmol), a 323 K, se le añadió el catalizador (25 mg) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 5 horas. Para llevar a cabo el seguimiento de la reacción se tomaron muestras a diferentes tiempos 30, 60, 120, 180, 240 y 300 min, que se diluyeron en diclorometano CH₂Cl₂ (2 mL). El catalizador se separó de la mezcla por filtración, utilizando una jeringa de vidrio provista de un filtro (Millipore, 0.45 μm HV) y el disolvente y los reactivos en exceso se eliminaron mediante evaporación a presión reducida.

El análisis cualitativo del crudo de reacción se llevó a cabo por cromatografía en capa fina, TLC, usando como eluyentes mezclas hexano/AcOEt o CH₂Cl₂/EtOH.

Los productos de reacción se caracterizaron mediante Resonancia Magnética Nuclear de Protón (¹H RMN). Los espectros RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance DRX-300 (300 MHz para ¹H), en disolución, empleando como disolvente DMSO y tetrametilsilano como referencia interna.

3.3.2 Síntesis de cumarinas y cromenos

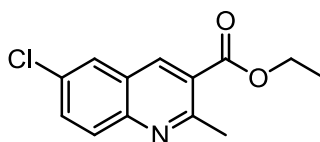
Los materiales SBA-15 y Me/NbMCF (Me es Li, Na, K, Rb o Cs) se ensayaron en la síntesis de cumarinas y cromenos.

En un experimento típico, a una disolución de 2-hidroxibenzaldehído (2 mmol) (**40**) y el éster correspondiente (**18**) (4 mmol), a 323 K, se le añadió el catalizador (50 mg) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 5 horas.

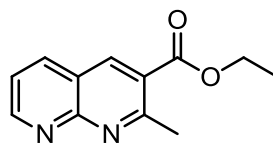
El seguimiento de la reacción y la elaboración de las muestras se llevaron a cabo de forma análoga a la detallada en el apartado anterior (*apartado 3.3.1.*). De igual forma, el análisis cualitativo del crudo de reacción se llevó a cabo por TLC, en las mismas condiciones mencionadas y los productos de reacción se caracterizaron mediante ^1H RMN.

3.4 Datos espectroscópicos

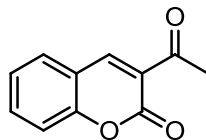
6-Cloro-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (3a): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 298 K, TMS) δ =8,83 (s, 1H CH=C), 8,26 (d, ^3J (H,H)=2,4 Hz, 1H aromático), 7,99 (d, ^3J (H,H)=9 Hz, 1H aromático), 7,85 (dd, ^3J (H,H)=2,4 Hz, 9 Hz, 1H aromático), 4,38 (q, ^3J (H,H)=7,2 Hz, 2H CH₂), 2,85 (s, 3H CH₃), 1,97 (t, ^3J (H,H)=7,2 Hz, 3H CH₃) ppm.



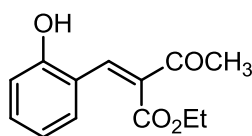
2-Metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etilo (3b): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 298 K, TMS) δ =9,14 (d, 1H aromático, J (H,H)=2,4 Hz), 8,95 (s, 1H, CH=C), 8,60 (dd, 1H aromático, J(H,H)=1,8, 8,1 Hz), 7,66 (dd, 1H aromático, J(H,H)=4,5, 8,1 Hz), 4,39 (q, 2H, CH₂, J (H,H)=7,2 Hz), 2,90 (s, 3H, CH₃), 1,38 (t, 3H, CH₃, J (H,H)=7,2 Hz) ppm.



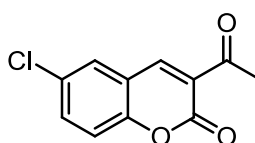
3-Acetil-2H-cromen-2-ona (2a): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=8,51$ (s, 1H,CH=C), 7,38-7,31 (m, 2H aromáticos) 7,68-7,63 (m, 2H aromáticos), 2,72 (s, 3H, CH_3), ppm.



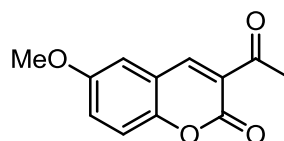
(Z)-2-(2-Hidroxibenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (5a): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=7,57$ (s, 1H, CH=C), 7,28-7,22 (m, 2H aromáticos), 6,99-6,94 (m, 2H aromáticos), 4,3-4,19 (m, 2H, CH_2), 3,84 (s, 1H, OH), 1,95 (s, 3H, CH_3), 1,37 ppm (t, 3H, CH_3 , J (H,H)=6,9 Hz) ppm.



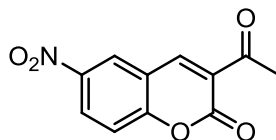
3-Acetil-6-cloro-2H-cromen-2-ona (2b): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=8,41$ (s, CH=C), 7,63-7,60 (m, 1H aromático), 7,58 (d, J (H,H)= 2,4Hz, 1H aromático), 7,22 (dd, J (H,H)=2,4 Hz, 8,7 Hz 1H aromático), 2,72 (s, 3H, CH_3) ppm.



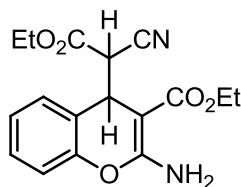
3-Acetil-6-metoxi-2H-cromen-2-ona (2c): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=8,46$ (s, 1H, CH=C), 7,31 (d, J (H,H)=9,3, 1H aromático), 7,22 (m, 1H aromático), 6,90 (s, 1H aromático), 3,86 (s, 3H, CH_3), 2,72 (s, 3H, CH_3) ppm.



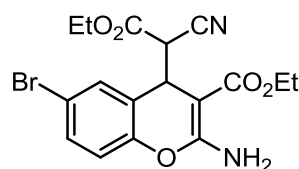
3-Acetil-6-nitro-2H-cromen-2-ona (2d): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=8,59$ (d, J (H,H)=2,4Hz, 1H aromático), 8,55 (s, 1H, CH=C), 8,50 (dd, J (H,H)=2,4Hz, J (H,H)=9 Hz 1H aromático), 7,52 (d, J (H,H)=9,3 Hz, 1H aromático), 2,74 (s, 3H, CH_3) ppm.



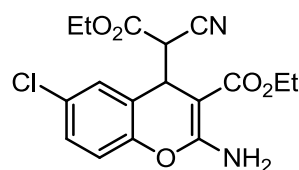
2-Amino-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromen-3-carboxilato de etilo (4a): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=6,96-7,52$ (m, 4H, aromáticos), 6,20-6,80 (s ancho, 2H, NH_2), 4,25, 4,26 (q, 4H, CH_2), 3,98, 4,72 (d, 2H, CH), 1,24, 1,35 (t, 6H, CH_3) ppm. **(5a):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) $\delta=6,91-7,50$ (m, 4H, aromáticos), 6,20-6,80 (s ancho, 2H, NH_2), 4,03, 4,04 (q, 4H, CH_2), 3,79, 4,82 (d, 2H, CH), 1,12, 1,28 (t, 6H, CH_3) ppm.



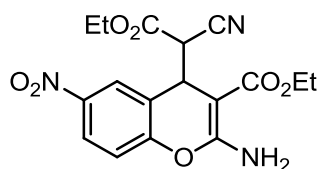
2-Amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo (4c): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=7,58$ (m, 1H aromático), 7,4 (d, J (H,H)=2,1 Hz, 1H aromático), 6,96 (d, J (H,H)=8,7 Hz, 1H aromático), 4,57 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 4,24 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,75 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 1,3 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,24 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm. **(5c):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=7,38$ (d, J (H,H)=2,1 Hz, 1H aromático), 7,24 (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H aromático), 6,96 (d, J (H,H)=8,7 Hz, 1H aromático), 4,66 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 4,26 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,97 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 1,3 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,16 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm.



2-Amino-6-cloro-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo (4e): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=7,45$ (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H, CH aromático), 7,24 (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H, aromático), 6,9 (d, J (H,H)=8,7 Hz, 1H, CH aromático), 4,57 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 4,25 (q, J (H,H)=6,9 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,6 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 1,31 (t, J (H,H)=7,5 Hz, 3H, CH_3), 1,25 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3). **(5e):** $\delta=7,45$ (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H aromático), 7,27 (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H aromático), 7,1 (d, J (H,H)=2,4 Hz, 1H aromático), 7,02 (d, J (H,H)=8,7 Hz, 1H aromático), 4,67 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 4,25 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,98 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 1,33 (t, J (H,H)=7,5 Hz, 3H, CH_3), 1,16 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm.



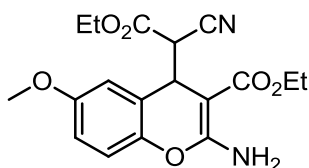
2-Amino-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-6-nitro-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo (4d): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=8,39$ (d, J (H,H)=2,7 Hz, 1H aromático), 8,19 (dd, J (H,H)=2,4; 9 Hz, 1H aromático), 7,15 (d, J (H,H)=9 Hz, 1H aromático), 4,67 (d, J (H,H)=3,9 Hz, 1H, CH), 4,27 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,1 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,82 (d, J (H,H)=3,9 Hz, 1H, CH), 1,33 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,18 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm. **(5d):** $\delta=8,19$ (dd, J (H,H)=2,4; 9 Hz, 1H aromático), 8,05 (d, J (H,H)=3,3 Hz, 1H, aromático), 7,2 (d, J (H,H)=9 Hz, 1H aromático), 4,79 (d, J (H,H)=3,6 Hz, 1H, CH), 4,28 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,1 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (d, J (H,H)=3,3 Hz, 1H, CH), 1,29 (t, J (H,H)=7,5 Hz, 3H, CH_3), 1,23 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm.



2-Amino-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-6-metoxi-4H-cromeno-3-carboxilato

de etilo (4b): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS) $\delta=6,9$ (d, J (H,H)=9 Hz, 1H, aromático), 6,99-6,96 (m, 1H aromático), 6,8-6,78 (m, 1H aromático), 4,58 (d, J (H,H)=3,3 Hz, 1H, CH), 4,24 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,1 (q, J (H,H)=6,9 Hz, 2H, CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 1,32 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,12 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3).

(5b): $\delta=6,9$ (d, J (H,H)=9 Hz, 1H, aromático), 6,83-6,81 (m, 1H aromático), 6,61 (d, J (H,H)=3 Hz, 1H aromático), 4,67 (d, J (H,H)=3,9 Hz, 1H, CH), 4,24 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,03 (q, J (H,H)=7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,97 (d, J (H,H)=3,9 Hz, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 1,32 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,28 (t, J (H,H)=7,2 Hz, 3H, CH_3) ppm.



ARTÍCULOS

3.5 Materiales mesoporosos bifuncionales MCF como catalizadores en la condensación de Friedländer

Título: “Bifunctional mesoporous MCF materials as catalysts in the Friedländer condensation”

Autores: A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado

Revista: Catalysis Today 218-219 (2013) 70-75



Contents lists available at ScienceDirect

Catalysis Today

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cattod

Bifunctional mesoporous MCF materials as catalysts in the Friedländer condensation



A. Smuszkiewicz^{a,b}, E. Pérez-Mayoral^{a,*}, E. Soriano^c, I. Sobczak^b, M. Ziolek^b, R.M. Martín-Aranda^a, A.J. López-Peinado^a

^a 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

^b Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

^c Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/ Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 December 2012

Received in revised form 8 April 2013

Accepted 21 April 2013

Available online 12 June 2013

Keywords:

Mesoporous materials

Niobiosilicates

Quinolines

Friedländer reaction

Computational studies

ABSTRACT

We report herein the Friedländer reaction of 2-aminoaryl aldehydes **1** and ethyl acetatoacetate (**2**) affording the corresponding quinolines **3**. The condensation selectively leads to quinolines **3** with good to excellent yields under mild reaction conditions.

The first step of the condensation is the Knoevenagel reaction between reagents as experimentally confirmed.

In addition, in order to justify our results we carried out a computational study based on DFT calculations analyzing this first step of the condensation. In this sense, we propose a cooperative catalysis mechanism involving the amine functions and metallic centers both of them acting as activating agents of the reagents and, therefore, favoring the process.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Alkaloids are a type of naturally occurring products synthesized by a large variety of organisms, among them bacteria, and plants, often exhibiting a wide range of pharmacological activities. One class of alkaloids presents a quinoline ring system in its structure, and some of them are known as antileishmaniasis and antimalarial agents [1]. *Quinina* and *Chloroquine* belong to this family. They are considered to be the most used treatments against human malaria and were selected as the model compounds for the development of others synthetic drugs with improved anti-malarial properties before the *Artemisinin* discovery (Fig. 1).

In this sense, Gamon et al. [2] have recently reported a large set of natural products with antimalarial activity some of them containing the quinoline ring.

Quinoline is a nitrogen heterocycle with important repercussion in different research fields; they are present in many natural products as above mentioned and synthetic compounds useful in medicine, food, catalyst, dye, materials, refineries and electronics. In fact, *Tacrine* was the first treatment providing a reasonable life

quality in Alzheimer patients acting as AChE and BuChE inhibitor [3].

We have recently reported novel series of microporous and mesoporous materials exhibiting different acid–base properties as efficient catalysts for the synthesis of quinolines *via* Friedländer reaction, one of the simplest synthetic approaches for the preparation of that heterocyclic system [4,5]. In this context, we described the first examples of Friedländer reaction promoted by zeolites [6], amino grafted MCM-41 and Al(SBA-15) [7,8], SBA-15 simultaneously showing basic and acid functions [9] and even Metal-Organic-Frameworks, particularly CuBTC [10,11].

During the last two decades, bifunctional and multifunctional catalysts have received much attention as materials useful in catalysis. These materials show a particular catalytic behavior; two or more active species present in the catalyst can act together in cooperation enhancing the yields of some chemical transformations. This operation mode is known as cooperative catalysis and it is based on the knowledge of the enzymatic action in many natural chemical processes.

Organic–inorganic hybrid materials emerge as interesting multifunctional catalysts able to promote multistep chemical processes [12,13]. Cooperative effects have been reported for acid–base bifunctional heterogeneous materials catalyzing C–C bond forming reactions [14–18].

* Corresponding author. Tel.: +34 91 398 9047; fax: +34 91 398 6697.
E-mail address: eperez@ccia.uned.es (E. Pérez-Mayoral).

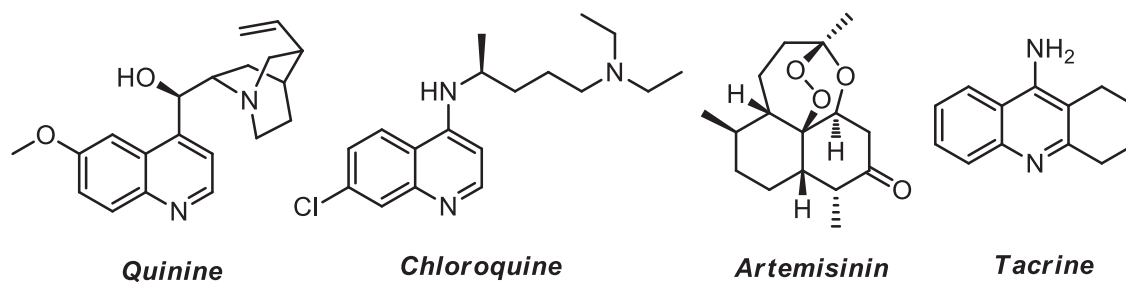


Fig. 1. Natural products and synthesized compound with pharmacological activity.

The goal of this paper is the synthesis and characterization of new bifunctional mesoporous catalysts based on MCF structures able to catalyze the Friedländer condensation. More specifically, we study aminopropyl functionalized MCF and T/MCF materials, where T is Nb or Al atoms, prepared by direct synthesis using the traditional co-condensation method. It is endorsed by our previous experience when using mesoporous metallosilicates, specifically amino-grafted T-MCM-41 catalyzing Knoevenagel condensation [19]. We also seek to rationalize the role of the amine groups in cooperation with the metallic centers on the course of the reaction by using computational methods.

2. Materials and methods

2.1. Synthesis and characterization of MCF materials

AP/Al-MCF was prepared by using the same procedure as described for AP/MCF and AP/NbMCF in [20], but aluminum isopropoxide (99.99% – Aldrich) was used as a source of aluminum (Si/Al = 10 as assumed).

AP/Al-MCF material was prepared by a one-pot synthesis method. First, Pluronic 123 (Poly(ethylene glycol)-block-Poly(propylene glycol)-block-Poly(ethylene glycol)-block) (8 g, 1.4 mmol) was dissolved in 300 g of 0.7 M HCl solution at 308–313 K. Second, 1,3,5-trimethylbenzene (Aldrich) (4 g, 33.28 mmol) and NH_4F (Aldrich) (0.0934 g, 2.52 mmol) were added under vigorous stirring. Following 1 h of stirring, TEOS (Fluka) (17.054 g, 81.99 mmol) was added. Aluminum isopropoxide (99.99% – Aldrich) was also added to the gel (Si/Al molar ratio = 10 as assumed). The source of Al was added to the mixture 10 min after TEOS admission. Finally (3-aminopropyl)trimethoxysilane (APTMS) (Aldrich) was slowly added to the solution (TEOS/APTMS = 10) 35 min after Al source.

The final mixture was stirred at 308–313 K for 20 h and then transferred into a polypropylene bottle and heated at 373 K under static conditions for 24 h. The solid product was recovered by filtration, washed with distilled water and dried at room temperature. The template was removed from the as synthesized material by extraction with ethanol (400 mL) for 24 h using Soxhlet apparatus.

The following notation was used for the materials prepared: AP/MCF, AP/Nb-MCF and AP/Al-MCF stand for the silica MCF, niobosilicate Nb-MCF and aluminosilicate Al-MCF materials modified with (3-aminopropyl)trimethoxysilane, respectively.

AP/Al-MCF was characterized by N_2 adsorption/desorption, elemental analysis, X-ray fluorescence (XRF) and the inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-OES) techniques.

The N_2 adsorption/desorption isotherms at 77 K on AP/Al-MCF 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.

Elemental analyses of the solids were carried out with Elemental Analyser Vario EL III.

In order to establish niobium and aluminum content in MCF samples, XRF and ICP techniques were applied, respectively.

X-ray fluorescence (XRF) was applied using MiniPal-Philips. The measurements were done using calibration curves prepared from mixtures of silica and Nb_2O_5 (Si/Nb from 5 to 300).

ICP analysis of the dissolved (in HClO_4 and HCl acids) solids was carried out with Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometer (Varian ICP-OES VISTA-MPX equipment).

2.2. Catalytic performance

2.2.1. General

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

2.2.2. Experimental procedure

In a typical procedure, the catalyst (25 mg) was added to a solution of the 2-amino-5-chlorobenzaldehyde (**1a**) (0.5 mmol) and ethyl acetoacetate (**2a**) (5 mmol), at 323 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 followed by TLC using mixtures of hexane/AcOEt as eluents and products were characterized by ^1H NMR.

Yields to quinolines **3** were determined by ^1H NMR.

2.3. Theoretical calculations

Density functional theory (DFT) calculations were performed with the Gaussian 09 software package [21]. All the structures were optimized at the DFT level by means of the B3LYP functional [22–24]. The 6-31G(d,p) basis set was applied for all the atoms except Nb, which has been described by the LANL2DZ basis set [25,26], in which the innermost electrons are replaced by a relativistic ECP and the valence electrons are explicitly treated by a double- ζ basis set. The optimized geometries were characterized by harmonic analysis, and the nature of the stationary points was determined according to the number of negative eigenvalues of the Hessian matrix. The intrinsic reaction coordinate (IRC) pathways [27] from the transition structures have been followed by using a second-order integration method, to verify the proper connections. Zero-point vibration energy (ZPVE) and thermal corrections to the

Table 1
Characterization data for the samples under study.

Samples	Surface area, BET (m ² /g)	Si/Nb(Al)	N loading (mmol/g)	Mean pore volume [cm ³ /g]		Mean pore diameter [nm]	
				BdB FHH desorption	BdB FHH adsorption	BdB FHH ^a desorption	BdB FHH ^b adsorption
AP/MCF ^c	527	–	0.87	1.6	1.3	5.1	18.7
AP/Nb-MCM ^c	531	91	0.84	1.7	1.5	5.8	18.4
AP/Al-MCM	479	302	0.93	1.6	1.7	6.1	22.5

Nitrogen sorption measurements for AP/Al-MCM are shown in Supporting Information.

^a Windows diameter determined from desorption branches of N₂ isotherms (BdB-FHH method).

^b Cells diameter determined from adsorption branches of N₂ isotherms (BdB-FHH method).

^c See [20].

Table 2
Catalytic performance of the catalyst of our choice in the Friedländer reaction of compounds **1** and **2**.

Catalyst	R ¹	X	Quinoline	Time (min)	Conversion (%)
AP/MCF	Cl	CH	3a	180	22
AP/Nb-MCM	Cl	CH	3a	180	98
AP/Al-MCM	Cl	CH	3a	60	100
AP/Nb-MCM	H	N	3b	300	77
AP/Al-MCM	H	N	3b	300	70

energy have been estimated based on the frequency calculations [28].

Super-system for AP/Nb-MCF and AP/Al-MCF catalysts could be described by the structural models shown in Charts 1' and 1'' (see Supporting Information). Environments of the active sites for AP/Nb-MCF are designed on the basis of our accumulated observations on this material [20]. Then, UV spectrum of AP/Nb-MCF sample showed bands which suggest the interaction of niobium species with APTMS. This feature was also confirmed by ¹³C MAS NMR; substantial differences in the signals positions for niobium-containing sample were found in comparison with AP/MCF which suggest strong interaction between APTMS moiety and niobium species. It was also observed that not all methoxy groups from APTMS are transformed into the siloxane bonds. Based on these experimental details, we build three models which could represent the structure of AP/Nb-MCF (Chart 1').

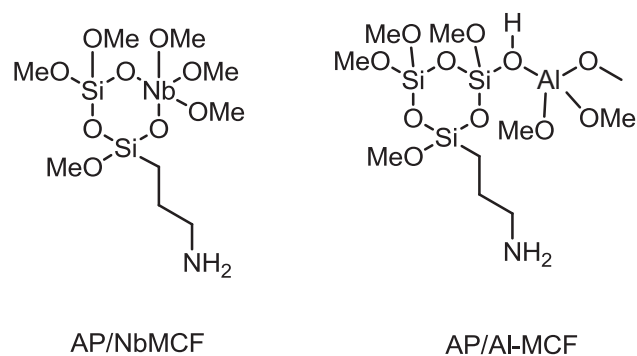
In the same way, we also build analogous models for the AP/Al-MCF (Chart 1).

In order to justify the observed reaction enhancement when using AP/T-MCF samples (where T is Nb or Al), we selected the structures shown in Chart 1 as the simplest models for calculations.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization of the catalysts

It is well known that the post-synthesis modification of siliceous materials by grafting shows the advantage of incorporating higher

**Chart 1.** Structures selected as theoretical models for calculations.

contents of the corresponding organosilanes but also disadvantages such as the preferential functionalization at the pore openings during the initial stages of the synthetic process, even completely blocking the pores and incorporating non homogeneous distributions of active functions [29].

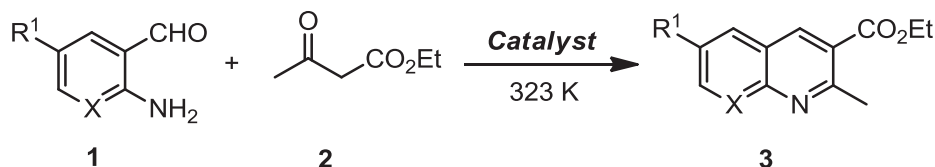
In this paper we prepare amino functionalized MCF materials in one-pot by using co-condensation method which ensures the incorporation of the active sites into the pore of mesoporous silica. Table 1 shows the textural parameters, Si/Nb (or Al) ratio and nitrogen loading for the siliceous samples. Specific surface areas, S_{BET} , are in range of 527–479 m²/g; it is observed a slight decrease of that for the bifunctional samples, S_{BET} for AP/Al-MCF being the lowest. Incorporation of amine functions in all the cases remains approximately in the same degree. However, AP/Al-MCF showed the lowest metallic content in comparison with the niobium sample. It is because the introduction of aluminum into MCF structure under the acidic conditions during synthesis (low pH of the synthesis mixture necessary for the MCF synthesis) is significantly less effective than in the case of niobium.

3.2. Catalytic performance

Firstly, MCF materials of our choice were tested in the Friedländer reaction between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2a**), under solvent-free conditions, at 323 K (Scheme 1). We selected the benzaldehyde **1a** because it is one of the cheapest commercially available 2-aminobenzaldehyde; its analog without any substituent over the aromatic ring is an unstable compound which easily undergoes polymerization.

Fig. 2 depicts the yield of quinoline **3a** vs. time when testing the catalysts of our interest; thus, the condensation of compounds **1a** and **2** catalyzed by AP/MCF led to quinoline **3a** with the lowest yield (around 20%) after 3 h of reaction time. It is observed that the presence of metallic centers in the structure of the materials, niobium or aluminum, accelerates the condensation affording the corresponding quinoline **3a** with increased yield and total selectivity. In this sense, this enhancement is remarkably noted in the case of using AP/Al-MCF as catalyst; while the reaction catalyzed by AP/Nb-MCF afforded the compound **3a** in almost quantitative yield during 3 h, when using AP/Al-MCF quinoline **3a** was obtained as totally pure sample in only 1 h of reaction time (Fig. 2 and Table 2).

This trend was also observed by us in Knoevenagel condensation [19] and in other type of reactions, such as the safrole isomerization



Scheme 1. Friedlander reaction of 2-aminoaryl aldehyde **1** and ethyl acetoacetate (**2**).

[11] catalyzed by others mesoporous amino-functionalized niobium or aluminum silicates.

Bearing in mind that the amine functions in these materials are probable responsible for the activation of ethyl acetoacetate (**2**) through the formation of the corresponding enolic form, the found reactivity differences for AP/MCF and AP/T-MCF (T = Ni or Al) should be due to the presence of the metallic centers on the structure of the catalysts. In this context, we propose a cooperative catalysis mechanism involving the amine groups and metallic centers both of them acting as activating agents of the reagents favoring the process (Section 3.3).

AP/Al-MCF being the most efficient catalyst for the condensation under study showed the highest nitrogen content of all of them but also the lowest concentration of metallic centers in comparison with its analog containing Nb. This feature strongly suggests that Brønsted acidity in AP/Al-MCF results in the most efficient activation of the reactants.

The reactions were analyzed through ^1H NMR experiments of the samples at different reaction times. At the shortest times, it was observed the formation of a complex mixture of intermediate compounds which evolves to the final product, quinoline **3a**, as a totally pure sample. ^1H NMR spectrum of this mixture showed the presence of overlapping signals in the aromatic region and the absence of the signals corresponding to CHO and aliphatic protons. Therefore, the reaction should start with the Knoevenagel condensation between reagents.

In addition, we are also interested in testing our catalysts with other 2-aminoaryl aldehydes but only by using the AP/T-MCF catalysts. In this sense, we carried out the condensation reaction between 2-aminonicotinaldehyde (**1b**) and ethyl acetoacetate (**2**) useful in the preparation of 1,8-naphthyridines. Fig. 3 depicts a plot of the yield to **3b** vs. time when the condensation reaction is catalyzed by AP/T-MCF materials. In this case, the catalytic behavior of both materials was quite similar, quinoline **3b** being obtained in 47% and 41%, after 3 h of reaction time, when using AP/Nb-MCF and AP/Al-MCF, respectively.

This circumstance could be probably due to (i) the lower reactivity of the corresponding aldehyde because of the presence of the pyridinic nitrogen, and/or (ii) the possible interaction of nitrogen atoms in reagent or products with acidic functions of the catalysts, Si–OH–Al framework in AP/Al-MCF and Nb in AP/Nb-MCF.

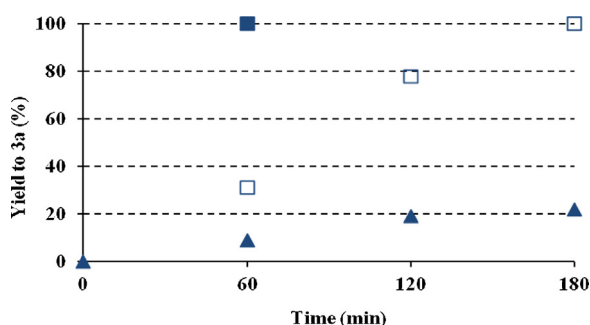


Fig. 2. Condensation between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by (■) AP/Al-MCF (□) AP/Nb-MCF and (▲) AP/MCF under solvent-free conditions at 323 K.

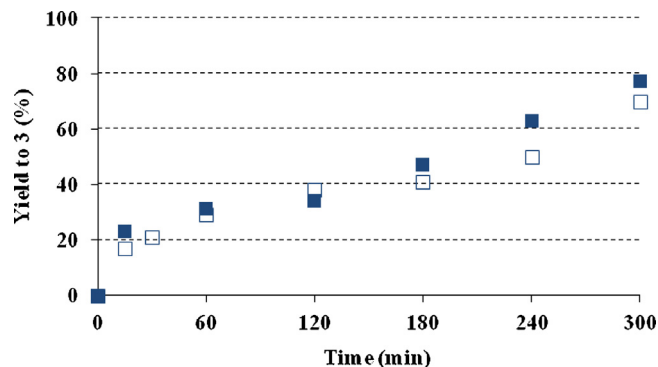


Fig. 3. Condensation between 2-aminonicotinaldehyde (**1b**) and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by (■) AP/Nb-MCF and (□) AP/Al-MCF under solvent-free conditions at 323 K.

In order to clarify this aspect, we additionally carried out the reaction of both substrates **1** together (0.25 mmol of each aldehyde) with ethyl acetoacetate (**2**) (5 mmol) using AP/Al-MCF (25 mg) as catalyst. We selected these experimental conditions for comparison. Then, it was observed that total conversion to quinolines **3** was quite similar (42% after 3 h of reaction time) than those when exclusively using 2-aminonicotinaldehyde (**1b**). However, quinoline **3b** was obtained with higher yield (28%) than quinoline **3a** (14%). These results strongly suggest that the adsorption of compound **1b** probably through the pyridinic nitrogen is favored, thus preventing the formation of quinoline **3a**.

We also performed the reaction using doubled amount of the catalyst (50 mg), particularly using AP/Al-MCF. It was observed that yield to quinoline **3b** was significantly increased only at the shortest reaction times, as shown in Fig. 4; quinoline **3b** was obtained in 71% after 5 h of reaction time. Remarkably, the use of doubled catalyst amount did not produce higher final conversion; it could be probably due to the acid–base interactions between acidic catalytic functions and basic sites on compounds **1b** and **3b**, as above mentioned.

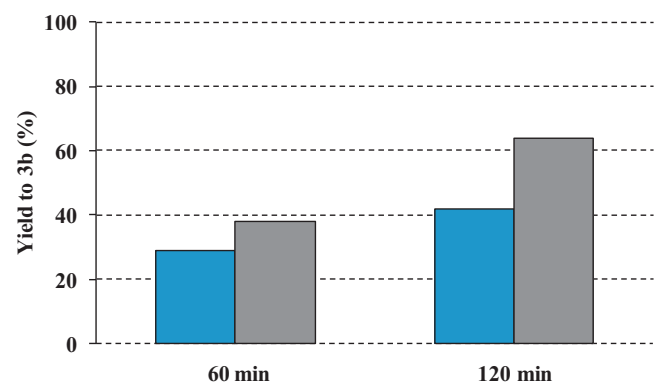


Fig. 4. Condensation between 2-aminonicotinaldehyde (**1b**) and ethyl acetoacetate (**2**) catalyzed by AP/Al-MCF (25 mg, blue) and (50 mg, gray) under solvent-free conditions at 323 K.

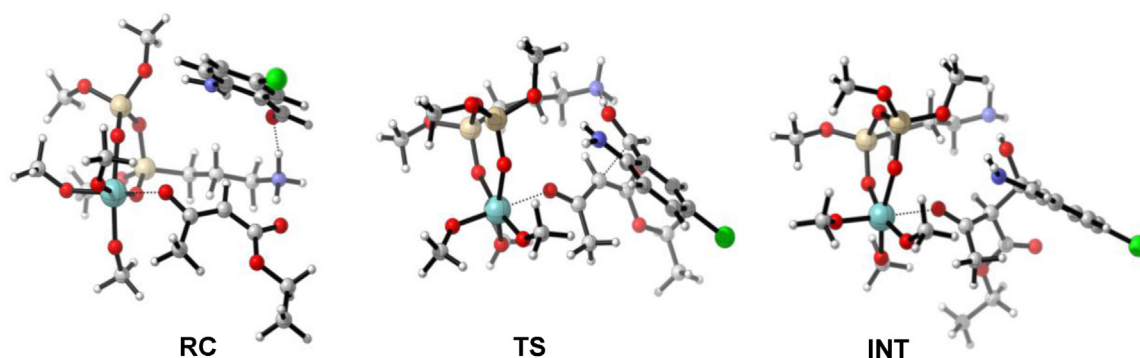


Fig. 5. Optimized geometries for the activated reactant complex (RC), transition structure (TS) and intermediate (INT) in the C–C bond forming reaction between **1a** and **2** catalyzed by a reduced model of AP/Nb-MCF (color code: red = oxygen, blue = nitrogen, gray = carbon, white = hydrogen, green = chloride, golden = silicon, light-blue = niobium). Schematic structures have been depicted for clarity. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

Table 3
Energy barrier and energy reaction (in kcal/mol) for the C–C bond formation in the Knoevenagel process.

Catalyst	Benzaldehyde	C–C distance in TS (Å)	ΔE^\ddagger (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
AP/Nb-MCF	1a	2.27	17.0	5.7
AP/Nb-MCF	1b	2.32	19.3	7.9
AP/Al-MCF	1a	1.66	15.3	22.6
AP/Al-MCF	1b	1.86	20.6	24.3

In addition, experiments about catalyst reutilization were carried out using the most active catalysts. AP/Nb-MCF was reused in the reaction between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde (**1a**) and ethyl acetoacetate (**2**) whereas AP/Al-MCF was reutilized in the condensation between **1b** and **2**. In both cases, we observed a decreased catalytic activity in the second cycle, probably due the presence of reaction products and/or reagents interacting with active sites in both catalysts. For instance, quinoline **3a** was obtained in 67% of chemical yield after 3 h of reaction time during the second cycle when using AP/Nb-MCF.

3.3. Computational study

On the basis of the experimental observations suggesting that the transformation would start with the Knoevenagel condensation between reagents, we carried out a computational study on the mechanism and on the influence of the amino moieties and metal centers on the reactivity. We have analyzed several plausible pathways involving activation of the benzaldehyde or, alternatively, the ketoester by the metal, and the implication of the amine group on the stabilization of the initial transition structure.

Our preliminary results indicated, firstly, that the ketoester in its enolic form easily donates a proton to the amino moiety in a low barrier step (8.4 kcal/mol). After this activation by the base, the enolate would coordinate to the metal center whereas the benzaldehyde acceptor **1a** is stabilized by H-bonding to the protonated amine (Fig. 5). This initial complex (RC) evolves, through the key transition structure TS, to the aldolic intermediate INT, where the C–C bond is fully formed and the aldehyde has been transformed into the alcohol.

Two striking differences in the metals behavior are found: (1) the transition is more advanced for the Al-containing model than for the Nb-model, as the computed C–C distances in TS indicate (1.66 vs. 2.27 Å); (2) in the key intermediate INT, the formed alcohol remains coordinated to the Nb atom through the carbonyl group, but such interaction is not observed for the Al-containing model.

For the benzaldehyde **1b**, longer C–C distances in the transition structure are observed than for **1a** (Table 3). In addition, the calculated barriers are also higher than for **1a** for both materials.

This could be due to a slight lower electrophilicity of the pyridine aldehyde, as the computed natural charges on the carbonyl carbon suggest ($\Delta q = 0.012e$).

The computed barrier for the AP/Al-MCF-catalyzed reaction of **1a** is kinetically favored over the AP/Nb-MCF, in agreement with the experimental data. However, for **1b** the difference is reduced, although the reasons remain unclear. Further investigation on this difference is currently underway by our group.

To sum up, the calculations confirm cooperative effects of the basic amino group and the metal center of these bifunctional catalysts that give rise to moderate energy barriers for the C–C bond formation (Table 3), and the reactivity trends are in agreement with the experimental observations.

Finally, to note that the calculations clearly point to a better activation by the metal of the enolate than of the benzaldehyde since the computed barriers are about 5–9 kcal/mol lower for the former path for Nb and Al as metal centers.

4. Conclusions

Bifunctional mesoporous silicates reported herein efficiently catalyze the Friedländer reaction between 2-aminoaryl aldehydes **1** and ethyl acetoacetate (**2**).

Introduction of acidic sites over the supports enhanced the catalytic activity of the solids under study as expected. The yield to **3a** significantly depends on the nature of the support, AP/Nb-MCF being more active than AP/MCF. Notably, AP/Al-MCF, showing slightly higher N loading than AP/Nb-MCF but a considerable higher Si/T ratio (T = Nb or Al), resulted in the highest catalytic activity. This circumstance strongly suggests that Brønsted acid sites in AP/Al-MCF are involved in the electrophilic activation of the carbonyl groups in the reagents.

Catalytic behavior of AP/T-MCF in the condensation of 2-aminonicotinaldehyde (**1b**) and **2** was quite similar probably because of the interaction of reagent or product and acid sites over the support preventing the activation of electrophilic centers.

Computational calculations confirm cooperative effects of the basic amino group, to form the reactive enolate and to stabilize the benzaldehyde during the aldolization, and the metal center, to

stabilize the enolate, of these bifunctional catalysts. These effects give rise to moderate energy barriers for the C–C bond formation in the initial Knoevenagel condensation, and the computed reactivity trends are in agreement with the experimental observations.

Acknowledgements

This work has been supported in part by MICINN (projects CTQ2009-10478 and CTQ2011-27935) and National Science Centre (Project No. 2011/01/B/ST5/00847) and National Science Centre in Cracow, Poland (Project No. 2011/01/B/ST5/00847). We are grateful to the Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) for generous allocation of computing resources.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2013.04.034>.

References

- [1] A. Fournet, V. Muñoz, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2 (2002) 1215–1237.
- [2] F.-J. Gamo, L.M. Sanz, J. Vidal, C. de Cozar, E. Alvarez, J.-L. Lavandera, D.E. Vanderwall, D.V.S. Green, V. Kumar, S. Hasan, J.R. Brown, C.E. Peishoff, L.R. Cardon, J.F. Garcia-Bustos, *Nature* 465 (2010) 305–310.
- [3] V. Tumiatti, A. Minarini, M.L. Bolognesi, A. Milelli, M. Rosini, C. Melchiorre, *Current Medicinal Chemistry* 17 (2010) 1825–1838.
- [4] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M.C. Carreiras, E. Soriano, *Chemical Reviews* 109 (2009) 2652–2671.
- [5] F.W. Bergstrom, *Chemical Reviews* 35 (1944) 77–277.
- [6] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Topics in Catalysis* 53 (2010) 1430–1437.
- [7] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Cejka, *ChemCatChem* 1 (2009) 241–243.
- [8] R.M. Martín-Aranda, J. Cejka, *Topics in Catalysis* 53 (2010) 141–153.
- [9] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Cejka, *Catalysis Today* 187 (2012) 97–103.
- [10] E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, *ChemCatChem* 3 (2011) 157–159.
- [11] E. Pérez-Mayoral, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Položij, P. Nachtigall, J. Cejka, *Dalton Transactions* 41 (2012) 4036–4044.
- [12] U. Díaz, D. Brunela, A. Corma, *Chemical Society Reviews* (2013), <http://dx.doi.org/10.1039/c2cs35385g>.
- [13] E.L. Margelefsky, R.K. Zeidan, M.E. Davis, *Chemical Society Reviews* 37 (2008) 1118–1126.
- [14] B. Liu, H. Liu, C.H. Wang, L. Liu, Sh. Wu, J. Guan, Q. Kan, *Applied Catalysis A: General* 443–444 (2012) 1–7.
- [15] S. Shylesh, W.R. Thiel, *ChemCatChem* 3 (2011) 278–287.
- [16] K. Motokura, M. Tada, Y. Iwasawa, *Angewandte Chemie International Edition* 47 (2008) 9230–9235.
- [17] J.-K. Lee, M.C. Kung, H.H. Kung, *Topics in Catalysis* 49 (2008) 136–144.
- [18] S. Huh, H.-T. Chen, J.W. Wiench, M. Pruski, V.S.-Y. Lin, *Angewandte Chemie International Edition* 44 (2005) 1826–1830.
- [19] D. Blasco-Jiménez, I. Sobczak, M. Ziolek, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catalysis Today* 152 (2010) 119–125.
- [20] K. Stawicka, I. Sobczak, M. Trejda, B. Sulikowski, M. Ziolek, *Microporous and Mesoporous Materials* 155 (2012) 143–152.
- [21] Gaussian 09, Revision B.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, T. Keith, 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2010.
- [22] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Physical Review B* 37 (1988) 785–789.
- [23] A.D. Becke, *Journal of Chemical Physics* 98 (1993) 5648–5652.
- [24] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *Journal of Physical Chemistry* 98 (1994) 11623–11627.
- [25] W.R. Wadt, P.J. Hay, *Journal of Chemical Physics* 82 (1985) 284–298.
- [26] P.J. Hay, W.R. Wadt, *Journal of Chemical Physics* 82 (1985) 299–310.
- [27] C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *Journal of Physical Chemistry* 94 (1990) 5523–5527.
- [28] C.Y. Lviev, C.Y. Legault, Université de Sherbrooke, 2009.
- [29] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angewandte Chemie International Edition* 45 (2006) 3216–3251.

El objetivo de este trabajo se centra en el estudio de materiales MCF y T/MCF (donde T es Al o Nb) modificados con grupo amino propilo (AP), que pueden actuar como catalizadores bifuncionales en la condensación de Friedländer entre 2-aminoaril aldehídos **1** y AAE **2**.

Los materiales AP/MCF, AP/Al-MCF y AP/NbMCF se sintetizaron según el procedimiento descrito en la literatura ^[39] utilizando *aluminium isopropoxide* (Al[OCH(CH₃)₂]₃) como fuente de Al en AP/Al-MCF y *niobium ammonium niobate (V) oxalate* (C₄H₄NNbO₉) como fuente de Nb en AP/NbMCF. Todas las muestras se modificaron mediante el método de co-condensación, empleando el silano comercial (3-aminopropil)trimetoxisilano (AP), asegurando así que los grupos aminopropilo se incorporan en el interior de los canales de la sílice mesoporosa. Los catalizadores preparados con este método son: AP/MCF, AP/NbMCF y AP/Al-MCF.

Los materiales AP/MCF, AP/NbMCF y AP/Al-MCF presentaron áreas superficiales (S_{BET}) altas con valores comprendidos entre 527 y 479 m²/g, observándose una disminución de S_{BET} en el caso de los catalizadores bifuncionales del tipo AP-TMCF. El contenido de N en las muestras modificadas con aminas es similar oscilando entre 0,84 y 0,93 mmol/g. La sílice AP/Al-MCF además de presentar la S_{BET} más baja, mostró una concentración de Al menor que la correspondiente muestra dopada con Nb, probablemente debido a que la introducción de Al en la estructura de la sílice MCF, en las condiciones de reacción, a pH ácido, es menos efectiva que en el caso del Nb.

Las sílices mesoporosas investigadas se ensayaron en la síntesis de la quinolina (**3a**), por condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1a**) y AAE (**2**) a 323 K, en ausencia de disolvente (Esquema 23). La reacción se llevó a cabo partiendo del benzaldehído **1a** comercial por tratarse de un benzaldehído sustituido más estable que su análogo sin sustituir, 2-aminobenzaldehído, que a menudo da lugar a productos de polimerización. Los resultados obtenidos demuestran que la presencia de Nb o Al en la estructura de los catalizadores MCF acelera considerablemente la reacción obteniéndose la quinolina (**3a**) con altos rendimientos y total selectividad. Este efecto es todavía más drástico en el caso de la muestra AP/Al-MCF conduciendo a la quinolina (**3a**) como una muestra totalmente pura en tan solo 1h de tiempo de reacción.

Este mismo comportamiento se observó en la síntesis de la 1,8-naftiridina (**3b**) por condensación entre 2-aminonicotinaldehído (**1b**) y AAE (**2**). Las conversiones obtenidas fueron sensiblemente inferiores y se podrían atribuir a una menor reactividad de **1b** debido a la presencia de N piridínico, y/o posible interacción de los átomos de N en los reactivos o productos con las funciones ácidas del catalizador, Si-OH-Al en AP/Al-MCF y Nb en AP/NbMCF. Con el fin de comprobar esta hipótesis se llevó a cabo la reacción entre mezclas equimoleculares de ambos aldehídos, 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1a**) y 2-aminonicotinaldehído (**1b**), en las mismas condiciones de reacción, para su posterior comparación, en presencia de AP/Al-MCF; en este caso se obtuvo una conversión total a los correspondientes aza-heterociclos similar (42%, **3h**) a la obtenida en presencia de **1b** exclusivamente. Sin embargo, la quinolina **3b** se obtuvo con mayor rendimiento (28%) que la quinolina **3a** (14%), lo que podría indicar que la adsorción de **1b** probablemente a través del N piridínico estaría favorecida impidiendo así la formación de la quinolina **3a**.

Teniendo en cuenta que, muy probablemente, los grupos $-NH_2$ presentes en estos catalizadores son los centros catalíticos activos responsables de la activación de AAE, a través de la formación de su forma enólica, las diferencias de reactividad observadas para las muestras AP/NbMCF y AP/Al-MCF podrían atribuirse a la presencia de los centros metálicos en la estructura de los materiales. Con el fin de racionalizar la forma de actuación de estos catalizadores en la síntesis de quinolinas se propone un mecanismo de catálisis cooperativa entre los centros activos del catalizador, grupos $-NH_2$ y centros metálicos, actuando cada uno de ellos como agentes activantes de los reactivos, favoreciendo así el proceso.

Es importante mencionar que la sílice AP/Al-MCF presentó una concentración más baja de metal pero más alta de grupos $-NH_2$ en comparación con su análogo de Nb; sin embargo, mostró la reactividad más alta, lo que sugiere que la acidez de Brønsted en AP/Al-MCF interviene en la activación de los reactivos de forma más eficiente.

Paralelamente, se llevó a cabo un estudio computacional sobre la primera etapa de la reacción, la condensación aldólica inicial, para justificar la reactividad observada. Después de analizar diferentes formas de interacción entre los centros

activos del catalizador y los reactivos de partida, formando el complejo reactivo inicial, que favorecerían la estabilización de la TS, los resultados obtenidos parecen indicar que el AAE, en su forma enólica, dona fácilmente un protón a los grupos -NH_2 en el catalizador. A continuación, el enolato formado se podría coordinar con el centro metálico, mientras que el benzaldehído **1a** se estabilizaría por formación de un puente de hidrógeno con el grupo amino protonado, -NH_3^+ . Este complejo reactivo inicial evoluciona a través de la TS al correspondiente aldol, compuesto intermedio en la síntesis de la correspondiente quinolina. Nuestros estudios sugieren algunas diferencias mecanísticas dependiendo de la muestra utilizada: i) la transición es más avanzada en el caso del modelo que simula los centros activos en AP/Al-MCF que para AP/NbMCF, tal y como lo demuestran las distancias C-C en la TS correspondiente (1,66 vs. 2,27 Å), y ii) el alcohol formado en el intermedio correspondiente permanece coordinado al átomo de Nb, hecho que no se observa en AP/Al-MCF. Tal y como indican los resultados experimentales, la reacción está cinéticamente más favorecida en presencia de AP/Al-MCF.

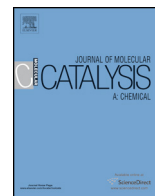
Finalmente, los cálculos computacionales confirman que la reacción transcurre con barreras de energía moderadas, en presencia de ambos catalizadores bifuncionales, demostrando los efectos cooperativos entre los grupos aminos básicos y el centro metálico en cada catalizador. Mientras que los grupos -NH_2 y -NH_3^+ , este último generado *in situ*, son responsables, respectivamente, de formar el enolato reactivo y estabilizar el correspondiente benzaldehído durante la reacción de aldolización, el centro metálico actúa estabilizando el enolato formado inicialmente.

3.6 Materiales mesoporosos MCF modificados con grupos amino en la síntesis de quinolinas. Estudio mecanístico.

Título: "Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights"

Autores: A. Smuszkiewicz, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado

Revista: Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 378 (2013) 38-46



Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights



A. Smuszkiewicz^{a,b}, J. López-Sanz^a, E. Pérez-Mayoral^{a,*}, E. Soriano^{c,**}, I. Sobczak^{b,**}, M. Ziolek^b, R.M. Martín-Aranda^a, A.J. López-Peinado^a

^a 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

^b Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

^c Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 April 2013

Received in revised form 21 May 2013

Accepted 22 May 2013

Available online xxx

Keywords:

Mesoporous materials

Niobiosilicates

Quinolines

Friedländer reaction

Computational studies

ABSTRACT

We report here a new series of ordered mesoporous metallosilicates which have been found to be efficient heterogeneous catalysts for the Friedländer condensation. 3-Aminopropyl-trimethoxysilane (APMS) and [3-(2-aminoethylamino)propyl] trimethoxysilane (2APMS) have been supported by grafting on a Mesoporous Cellular Foam (MCF). For comparison, both APMS and 2APMS have also been supported on an Nb-containing Mesoporous Cellular Foam (NbMCF). These hybrid materials have been tested in the reaction between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde and ethyl acetoacetate leading to ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate with total selectivity. The condensation was more efficient when using 2APMS/MCF sample which exhibits higher nitrogen content than APMS/MCF. However, this trend was inverted when using the niobiosilicates analogues, most likely as a consequence of the interaction of amine groups with the niobium atoms in the siliceous framework. Experimental and theoretical studies demonstrated that the presence of water in non-activated samples plays an important role in the formation of the corresponding quinoline by stabilizing key transition structures and intermediate species.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The development of new materials such as those based on mesoporous structures involved in green processes, is a current and hot topic with special relevance on the design of novel, more efficient and environmental friendly catalysts [1]. Particularly, mesoporous silicates that consist of a complex porous network offer the possibility of modulating the channel size and morphology as well as their chemical properties. In comparison with microporous materials, ordered mesoporous structures show relatively large pores enabling the diffusion of the reagents and products and high specific surface areas which allow the introduction of high concentrations of active centres. However, their applications in catalysis often require the introduction of active catalytic functions. In this sense, different strategies have been reported for this purpose: i) introduction of the active species during the synthesis of the

material and ii) post-synthesis deposition or functionalization of the previously prepared support.

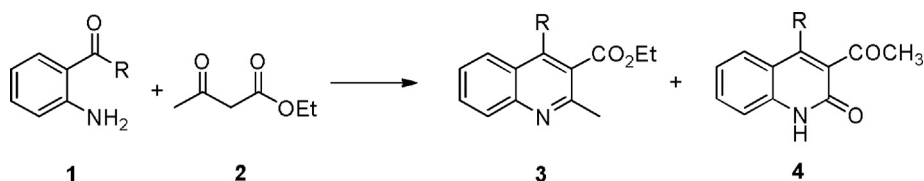
Our research group has accumulated a wide experience on the preparation and characterization of mesoporous silicates by using both methodologies as well as on the evaluation of its catalytic performance in several organic transformations with synthetic interest and industrial relevance [2]. Among others we have reported the structural and physical-chemical properties of different metallosilicates, emphasizing on niobium and aluminosilicates, useful as environmental friendly catalysts for biodiesel production [3,4], methanol oxidation [5], synthesis of biologically active compounds or their key intermediates [6–9] and flavours [10,11].

The Friedländer condensation is considered as an economic atom reaction which proceeds through a double condensation of 2-aminoaryl carbonyl structures with other carbonyl compounds exhibiting enolizable hydrogens; it is the simplest synthetic approach for the preparation of substituted quinolines (Scheme 1) [12]. These nitrogen heterocycles represent an important class of compounds present in many natural products and useful building blocks for the preparation of synthetic compounds with application in medicine, food, catalysis, dye, materials, refineries and electronics [13]. Fig. 1 shows the structure of quinolines exhibiting different biological activities. It can be seen that substitution

* Corresponding author at: Paseo Senda del Rey 9, 28040 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 398 90 47; fax: +34 91 398 66 97.

** Corresponding authors.

E-mail address: eperez@ccia.uned.es (E. Pérez-Mayoral).



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

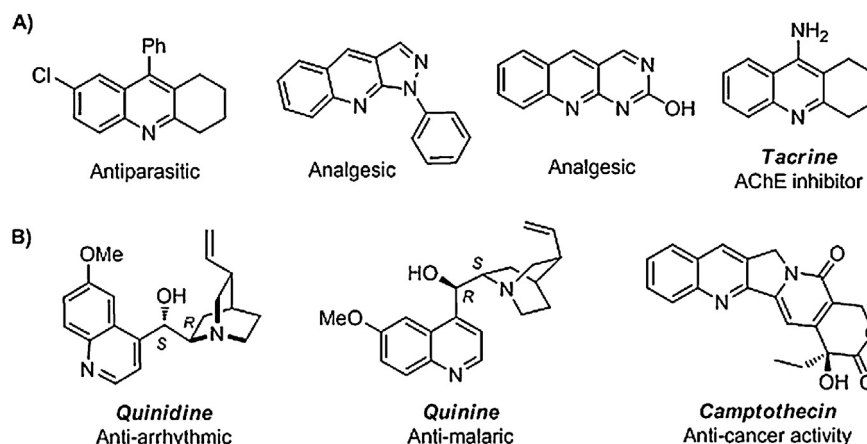


Fig. 1. Quinoline skeleton as part of (A) synthetic drugs and (B) natural products.

on the quinoline ring leads to differences in their biological activity.

Many homogeneous catalysts have been reported for the synthesis of quinolines via the Friedländer reaction [12]. However, only a few heterogeneous catalysts can be found in the literature for this condensation, such as Al_2O_3 [14], silica gel-supported acids [15–24], sulfonated cellulose [25], AIKIT-5 [26] and heteropolyacids [27].

Contributing to the development of new and efficient mesoporous catalysts for this condensation, we recently reported on the first example of Friedländer reaction promoted by a Metal-Organic-Framework, $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ showing the highest activity mainly because of the higher number of catalytic sites located on metallic centres [28,29].

It is important to note that the Friedländer reaction is a substrate-dependent condensation [30]. The reaction of carbonyl compounds with 2-aminoaryl ketones has been extensively studied in the presence of acidic catalysts [12]. However, it is known that the best results for the annulation are obtained under basic conditions when using 2-aminobenzaldehydes. In fact, compound **5** (Fig. 2) is often prepared using hydroalcoholic piperidine solutions.

Our recent results aimed at the study of the catalytic application of mesoporous materials in the Friedländer reaction from 2-aminoaryl ketones **1** concluded that it is possible to modify the

regioselectivity of the reaction as a function of the acid-base properties of the catalyst. While the condensation between 2-aminoaryl ketones **1** and ethyl acetoacetate **2** catalyzed by acidic solids, (Al)SBA-15 (Santa Barbara Amorphous-15 containing Al) or SBA-15/S (SBA-15 functionalized with propyl sulphonic acid) yielded mixtures of the corresponding quinolones **3**/quinolones **4**, the basic catalysts, particularly amino-grafted MCM-41, afforded exclusively quinolone **4** with excellent yield (Scheme 1) [31,32]. Nevertheless, bifunctional material, SBA-15/APS, simultaneously showing basic and acid sites (amine groups and sulfonic acids) led preferentially to the corresponding quinoline **3** even with higher selectivity than SBA-15/S [33].

As far as we know, there are no studies concerning heterogeneous catalysis for the synthesis of 4-unsubstituted quinolines from 2-aminobenzaldehydes. On this basis, our present interest is focused on the synthesis and characterization of new ordered bifunctional amino-grafted mesoporous catalysts based on NbMCF structures (where MCF stands for Mesoporous Cellular Foams). Bearing in mind our previous results and those by other authors suggesting that the first step of the Friedländer annulation between carbonyl compounds and 2-aminoaryl ketones is the Knoevenagel condensation, and considering that amino-grafted NbMCM-41 efficiently catalyze this condensation [34], we are interested in developing new series of mesoporous silicates and niobosilicates

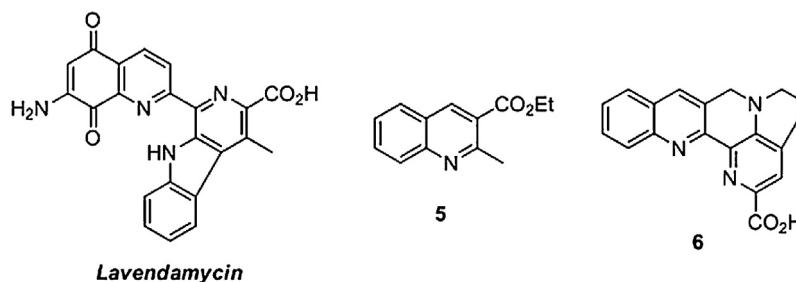


Fig. 2. Quinolines biologically active.

Table 1
Texture parameters of the catalysts and the amount of nitrogen in the MCF materials.

Sample	Nitrogen loading [mmol/g]	Water content wt [%]	Surface area, BET [m ² /g]	Mean pore volume [cm ³ /g]		Mean pore diameter [nm]	
				BdB FHH desorption	BdB FHH adsorption	BdB FHH ^a desorption	BdB FHH ^b adsorption
MCF	–	3.57	626	2.9	2.7	12.7	35.7
APMS/MCF	1.31	2.45	338	2.3	2.1	11.7	34.1
2APMS/MCF	2.34	2.25	309	2.1	1.9	11.6	33.5
NbMCF	–	7	682	2.8	2.7	14.3	37.2
APMS/NbMCF	1.75	2.80	339	2.0	1.9	12.7	36.3
2APMS/NbMCF	2.72	2.41	328	1.8	1.7	11.9	32.0

^a Windows diameter determined from desorption branches of N₂ isotherms (BdB–FHH method).

^b Cells diameter determined from adsorption branches of N₂ isotherms (BdB–FHH method).

able to catalyze the Friedländer reaction between 2-aminoaryl aldehydes and ethyl acetoacetate.

The importance of the study reported here relies on the fact that one of the simplest quinolines, compound **5** derived from 2-aminobenzaldehyde, is known as histone acetyltransferase (HAT) inhibitor [35,36]; it has been also reported as building block for the synthesis of lavendamycin analogue **6** (Fig. 2) [37].

2. Experimental

2.1. Synthesis of MCF materials

MCF materials were prepared by modified one-pot synthesis method described in [38,39]. First, Pluronic 123 (poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)-block) (8 g, 1.4 mmol) was dissolved in 300 g of 0.7 M HCl solution at 308–313 K. Second, 1,3,5 trimethylbenzene (Aldrich) (12 g, 99.84 mmol) and NH₄F (Aldrich) (0.0934 g, 2.52 mmol) were added under vigorous stirring. Following 2 h of stirring, TEOS (Fluka) (17.054 g, 81.99 mmol) was added. The final mixture was stirred at 308–313 K for 24 h and then transferred into a polypropylene bottle and heated at 373 K under static conditions for 24 h. The solid product was recovered by filtration, washed with distilled water and dried at room temperature. The template was removed from the as synthesized material by calcination at 773 K (heating rate – 1 °C/min) for 8 h under static conditions.

For the preparation of NbMCF material, niobium ammonium niobate(V) oxalate hydrate (C₄H₄NNbO₉ – Aldrich) was also added to the gel while keeping the TEOS/Nb = 64 constant (Si/Nb molar ratio = 64 as assumed). The source of Nb was added to the mixture 10 min after TEOS admission.

2.2. Grafting

MCF and NbMCF were the supports for grafting of 3-aminopropyl-trimethoxysilane (APMS) and [3-(2-aminoethylamino) propyl] trimethoxysilane (2APMS) (Aldrich). The grafting procedure was carried out according to Ref. 40 and was as follows: 2 g of the support powders were refluxed in a dry toluene solution (200 mL) containing 10 mL of APMS at 373 K for 18 h. The catalysts were recovered by filtration followed by washing in dry toluene (200 mL), water (100 mL) and acetonitrile (20 mL). The powder was dried in an oven at 373 K and stored for the later use. The catalysts obtained were labelled as APMS/MCF, 2APMS/MCF, APMS/NbMCF, 2APMS/NbMCF.

2.3. Characterization

The materials prepared were characterized using N₂ adsorption/desorption, TEM, SEM, XRF, elemental analysis, UV–vis and FT-IR spectroscopy.

The N₂ adsorption/desorption isotherms at 77 K on materials 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.

For transmission electron microscopy (TEM) measurements the powders were deposited on a grid covered with a holey carbon film and transferred to JEOL 2000 electron microscope operating at 80 kV.

SEM studies were conducted on a Zeiss Evo 40 operating at 17 kV. Powdered samples were deposited on a grid with a holey carbon film before transferring to electron microscope.

X-ray fluorescence (XRF) was applied using MiniPal-Philips. The measurements were done using calibration curves prepared from mixtures of silica and Nb₂O₅ (Si/Nb from 5 to 300).

Elemental analyses of the solids were carried out with Elementar Analyser Vario EL III.

UV–vis spectra were recorded using a Varian-Cary 300 Scan UV–Visible Spectrophotometer. Sample powders were placed into the cell equipped with a quartz window. The spectra were recorded in the range from 800 to 190 nm. Spectralon (fluoropolymer standard provided with Varian Spectrometer) was used as a reference material.

Infrared spectra were recorded with the Vertex 70 (Bruker) spectrometer (resolution 4 cm⁻¹, number of scans = 64). The pressed wafers of the materials (~5 mg cm⁻¹) were placed in a vacuum cell evacuated at 373 for 2 h. The spectra were scanned at room temperature.

Water content of the samples was determined by TG experiments using a TA Instrument SDT Q600.

2.4. Catalytic performance

2.4.1. General

NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz for ¹H). ¹H chemical shifts (δ) in DMSO-d₆ 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.

2.4.2. Experimental procedure

In a typical procedure, the catalyst (25 mg) was added to a solution of the 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** (0.5 mmol) and ethyl acetoacetate **2** (5 mmol), at 323 K, and the reaction mixture was stirred during the time shown in Table 2. After cooling, CH₂Cl₂

Table 2

Friedländer condensation of 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** and ethyl acetoacetate **2** on MCF materials at 323 K.

Catalyst ^a	Time (min)	Yield to 8 (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
MCF	180	40	–	–
APMS/MCF	300	100	1565	313
2APMS/MCF	15	99	866	3463
NbMCF	180	86	–	–
APMS/NbMCF	30	98	1152	2305
2APMS/NbMCF	120	87	656	328

APMS = 3-aminopropyl-trimethoxysilane; 2APMS = [3-(2-aminoethylamino)propyl]trimethoxysilane; Turnover number (TON) and Turnover frequency (TOF) are defined as TON = conversion (%) (mol(substrate))/mol (catalyst) while TOF = TON/time (h).

^a Non-activated catalyst, hence, samples contain traces of water.

^b Yield determined by ¹H NMR.

(2 mL) was added to the reaction crude, the catalyst filtered off and the solvent evaporated in vacuo.

Activation of the catalyst samples was carried out at 333 K overnight.

Reactions were followed by TLC using mixtures of hexane/AcOEt or CH₂Cl₂/EtOH as eluents.

Yield of compound **8** is defined as the amount of the quinoline **8** obtained in the reaction between benzaldehyde **7** and ethyl acetoacetate **2** determined by ¹H NMR.

2.4.3. Computational methods

Calculations were performed with Gaussian09 [41]. All geometries were optimized using B3LYP/6-31+G(d,p). The stationary points thus obtained were characterized by means of harmonic analysis, and for all the transition structures, the normal mode related to the imaginary frequency corresponds to the nuclear motion along the reaction coordinate under study. The vibrational zero-point and thermal corrections to the thermodynamic results were taken from the frequency calculations. Single-point calculations were performed on the B3LYP geometries with M06-2X/6-311+G(2d,p). DFT calculations predict good transition state geometries [42]. M06-2X provides more accurate selectivities and thermodynamic values and incorporates dispersion effects [43,44].

3. Results and discussion

3.1. Structure/texture characterization

The nitrogen adsorption isotherms of the studied MCF materials are of type IV and show only one steep H1 hysteresis loop at relatively high pressure, which is typical of mesoporous materials exhibiting capillary condensation and evaporation and have pore sizes with narrow size distributions (see Supporting Information) [45]. Differences between the adsorption and desorption branches of the isotherms are similar to those shown in ref. 46 for MCF materials synthesized with trimethyl benzene (TMB)/Pluronic 123 (P123) ratio equal to 1.5 (applied also in our studies) suggesting large size of the cells and windows.

Textural and structural parameters calculated from N₂ adsorption/desorption isotherms are shown in Table 1. Both pristine MCF materials show relatively high surface area (above 600 m²/g). The presence of niobium in the structure slightly increases the MCF surface area. Moreover, the addition of niobium into siliceous MCF results in a higher size of cells and windows (calculated from adsorption and desorption branches of the N₂ ads./des. isotherms, respectively). Pore volumes of MCF and NbMCF samples are similar and do not depend on the chemical composition of the material.

Functionalization of mesoporous solids by APMS and 2APMS leads to a significant drop in the surface area and pore volume. The drop is much more pronounced when 2APMS is used for the

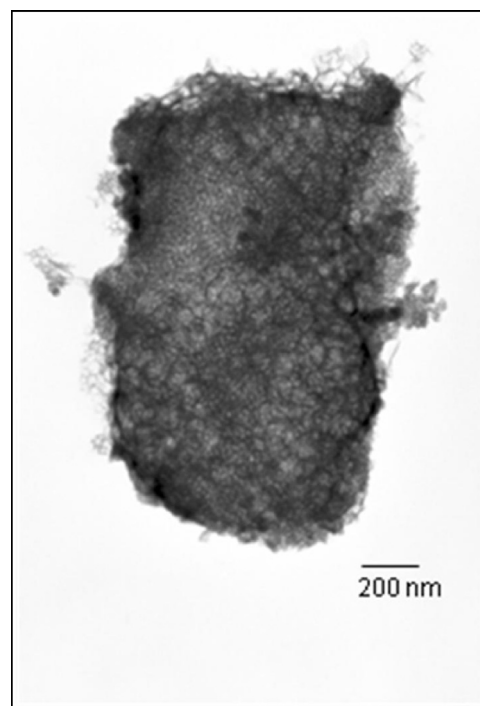


Fig. 3. TEM image of 2APMS/MCF sample.

modification. The decrease in the pore volume after grafting of organosilane in comparison with the pristine support suggests the partial collapse of the structure (mesopores) or blockage effect. The size of cells and windows of MCF materials also decrease in the organosilane-grafted materials, but the value of this drop is much lower than in the case of other parameters.

The cellular foams structure was identified for all MCF's prepared. TEM images indicate strutlike structure, typical of MCF's. For instance, TEM image of 2APMS/MCF sample is shown in Fig. 3. Similar images were obtained for all other materials.

Morphologies of APMS and 2APMS modified samples were studied by SEM technique. The materials show a coral-type morphology characteristic of MCF prepared by using NH₄F [46], which is not influenced by modification with organosilane (see Supporting information, Fig. 12).

3.2. Chemical composition

Functionalization of MCF and NbMCF materials by grafting of APMS and 2APMS on the support was performed to obtain basic catalysts with amine groups. The efficiency of organosilane grafted shown as nitrogen loading present in the final materials is given in Table 1. It is important to stress that the amount of nitrogen in the APMS or 2APMS grafted materials slightly differs depending on the chemical composition of the support (2APMS/NbMCF > 2APMS/MCF > APMS/NbMCF > APMS/MCF). The grafting of 2APMS on siliceous and niobosilicate supports gives rise to a much higher amount of nitrogen incorporated to the final material. However, the loading of both grafted amines (APMS and 2APMS) for the same type of matrix is slightly different. The grafting of 2APMS leads to a slightly lower loading of organosilane (1.17-2APMS versus 1.31-APMS and 1.36-2APMS versus 1.75-APMS for MCF and NbMCF, respectively). It could be envisaged two reasons for such behaviour. 2APMS could be easier removed from the sample during the washing procedure after grafting, which indicates weaker interaction of 2APMS than APMS with the surface of MCF. Another possibility is that, according to the literature [48], the

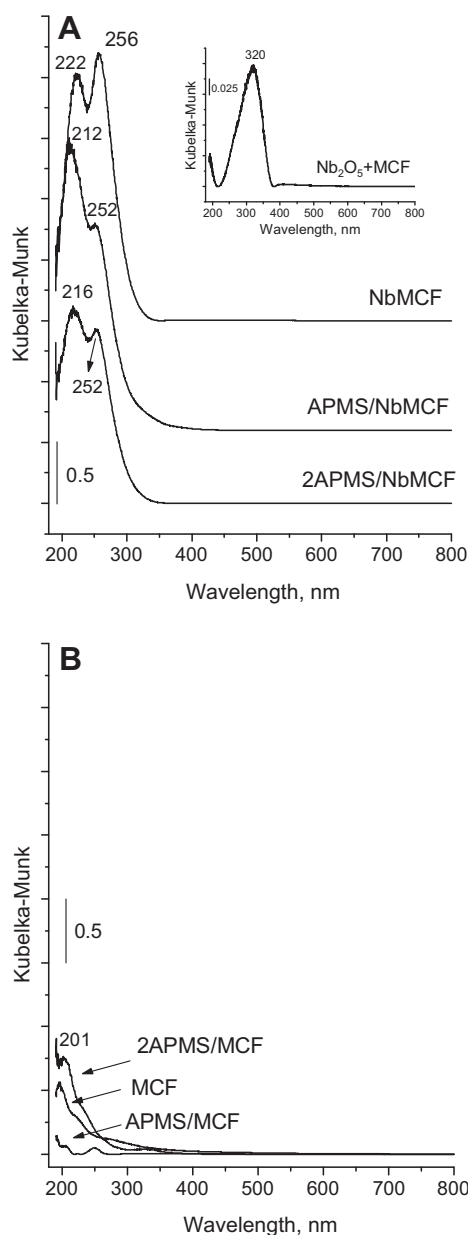


Fig. 4. UV-vis spectra of NbMCF (A) and MCF (B) materials (inserted spectrum for Nb₂O₅ + MCF mixture).

longer diamine carbon chain forms a bent structure and the basic terminal amine group interacts with adjacent surface hydroxyl group via hydrogen bonding, thus reducing the availability of the net hydroxyl groups for further grafting.

Concentration of niobium in NbMCF was estimated on the basis of XRF data and it is significantly lower than assumed (Si/Nb = 168). This behaviour is typically observed for molecular sieves containing niobium synthesized under acid conditions if Nb(V) oxalate is used as a source of niobium [47].

The UV-vis spectra confirmed the presence of niobium in the framework of the MCF materials (Fig. 4A).

As it is shown in the literature [49,50] location of niobium in the framework and at extra framework positions can be deduced from its coordination. Tetrahedrally coordinated species can be detected for framework positions, whereas the octahedral coordination can point to the extra framework ones. The tetrahedrally coordinated Nb gives a characteristic absorption bands in UV-vis spectra ca. 220 and 250 nm [49,50]. The octahedrally coordinated Nb gives the

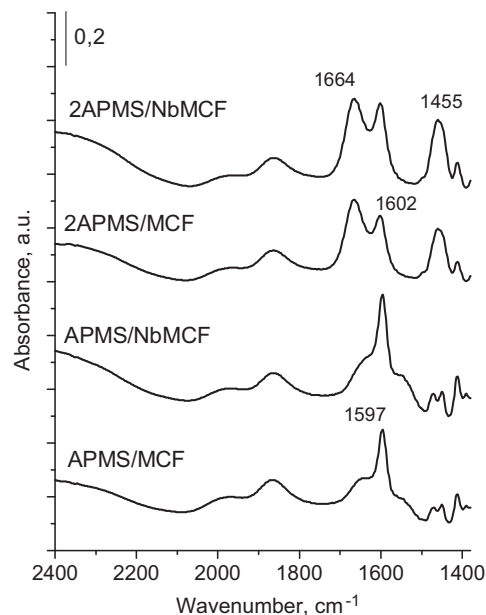


Fig. 5. FTIR spectra of MCF materials after evacuation at 373 K.

band in the range at 310–350 nm [49–51], as it is also shown for Nb₂O₅ + MCF material (Fig. 4A).

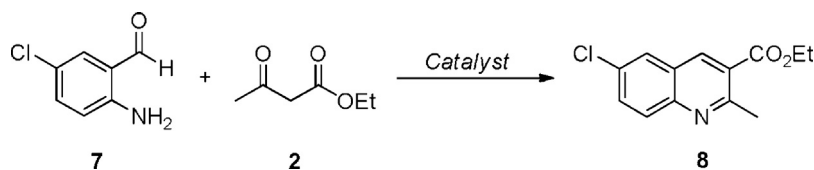
The UV-vis spectra show two bands at ca 220 and 250 nm (not present for silica MCF samples – Fig. 4B) for the niobium containing samples, before and after grafting with organosilanes (Fig. 4A). The bands are better resolved than those observed earlier for NbSBA-15 samples [49] and support the presence of charge transfer species characteristic of tetrahedrally coordinated niobium species in different surroundings (different ligands). This diversity of surroundings comes from the structure of MCF (windows and cells) and the no uniform distribution of niobium. Therefore, one can conclude that Nb is located in the framework of molecular sieves near and far from grafted organosilane. Interestingly, the position of UV bands in the spectrum of APMS/NbMCF and 2APMS/NbMCF differs from that of the NbMCF sample, suggesting the interaction of niobium species with APMS and 2APMS. It is worth noting that there is no extra framework niobium oxide species on the surface of MCF studied. The octahedrally coordinated niobium species should give a characteristic absorption band in the range 310–350 nm [50].

3.3. Surface characterization and the way of grafting of trimethoxysilanes

The existence of NH₂ and methoxy groups in the grafted MCFs was confirmed by the FTIR spectra (Fig. 5).

In the IR spectra of the APMS containing samples, the band at 1597 cm⁻¹ assigned to the N–H vibration for the primary NH₂ group [52] dominates, whereas the IR band at 1450 cm⁻¹ assigned to δ(CH₃) in methoxy species has low intensity. In the IR spectra of MCF's modified with 2APMS, an additional band at ca. 1660 cm⁻¹ from NH vibration appears. Moreover, the presence of methoxy species is clearly observed in the IR spectra (the band at 1455 cm⁻¹) [52,53] of 2APMS/MCF and 2APMS/NbMCF suggesting that not all the methoxy species are involved in the chemical interactions with the surface leading to amino-grafting. It indicates that not only the amine groups but also the methoxy species functionalize the surface of the final material modified with 2APMS. On the contrary, in grafting of APMS most of the methoxy species take part in the chemical bonding with the surface.

The above described results of FTIR study show that the grafting of organosilanes occurs via the interaction between silanol OH



Scheme 2. Synthesis of ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate **8** via Friedländer reaction.

groups from the support and alkoxy groups from APMS, as was similarly shown earlier for MCM-41 materials [34]. Additionally, the presence of these interactions is proved by FTIR spectra in range 4000–3400 cm^{-1} . The decrease of the intensity of the band at 3743 cm^{-1} (silanol OH groups) after modification of the support with APMS and 2APMS is observed (see Supporting information, Fig. 13).

3.4. Catalytic activity

In continuation with our investigations, the catalysts under study were tested in the Friedländer reaction between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde (**7**) and ethyl acetoacetate (**2**) (Scheme 2). We select this substrate because it is commercial, cheaper and more stable than its analogue 2-aminobenzaldehyde.

According to our previous results concerning the Knoevenagel condensation [34], APMS/NbMCF should be also the most efficient catalyst for the quinoline synthesis via the Friedländer condensation. On this basis, we firstly studied the condensation reaction between compounds **7** and **2**, under solvent-free conditions at 323 K, catalyzed by APMS/NbMCF. Fig. 6 depicts the observed yields of ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate **8** vs time for three different experiments, under the following conditions: (i) non activated catalyst, (ii) activated catalyst, and (iii) non-catalyzed condensation. As can be deduced from Fig. 6, yields of **8** are slightly higher when using the corresponding activated catalyst as compared with the blank experiment. However, the non-activated sample surprisingly was the most active catalyst affording compound **8** as totally pure sample after 30 min of reaction time. These results strongly suggest that the presence of traces of water in APMS/NbMCF catalyst accelerates the process probably stabilizing some transition structure or intermediate species (see the Computational study section). Water content for each sample is shown in Table 1. It can be seen that the samples containing the highest amount of water are MCF and NbMCF supports whereas the amount of water accommodated in amino-grafted materials is ranging between 2.25 and 2.80 wt%.

Taken into account these results, further experiments were carried out without activation of the samples. Table 2 shows the yields of quinoline **8** when using MCF materials as catalysts.

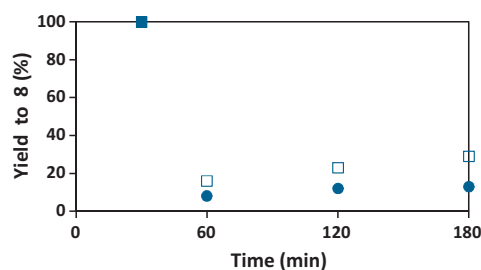


Fig. 6. Friedländer condensation of 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** and ethyl acetoacetate **2** affording ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate **8** at 323 K catalyzed by (■) non-activated APMS/NbMCF, (□) activated APMS/NbMCF and (●) blank experiment. Experimental conditions: 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** (0.5 mmol), ethyl acetoacetate **2** (5 mmol) and the corresponding catalyst (25 mg) at 323 K.

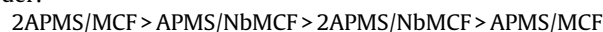
As shown in Table 2, the reaction takes place even in the presence of MCF and NbMCF, yielding **8** in 86% when using NbMCF, as acidic catalyst, after 3 h of reaction time. The use of MCF led to quinoline **8** in lower yield (40% of yield after 3 h) probably due to its weak acidity. In this context, functionalization of mesoporous silica is often one of the synthetic strategies used for the introduction of active sites [54].

In contrast with some of the results reported by us concerning to the reaction of 2-aminoaryl ketones **1** with compound **2** in the presence of acidic catalysts [31–33], it is important to remark that the reaction under study proceeds with total selectivity affording exclusively quinoline **8**.

The condensation was more effective in the presence of basic catalysts than when using pure NbMCF as expected, particularly in the case of using 2APMS/MCF (Table 1 and Fig. 7). The higher nitrogen content in 2APMS/MCF with regard to APMS/MCF is probably responsible for almost quantitative yield to product **8** reached in 15 min.

However, the reactivity order is inverted for the analogous amino-grafted NbMCF catalysts probably because of the interaction of niobium species with APMS and 2APMS groups, as suggested by UV characterization of the samples and previous studies referenced above; this interaction produces a decreasing of the amine group basicity as was demonstrated. Then, while the reaction catalyzed by APMS/NbMCF afforded quinoline **8** as totally pure sample in only 30 min, 2APMS/NbMCF was used during 2 h of reaction time to obtain the compound **8** in lower yields.

In view of the results, we can establish the following reactivity order:



TOF values calculated as a function of the nitrogen loading for the catalysts under study are shown in Table 2. We can observe a slightly deviation on the catalytic behaviour of 2APMS/MCF and APMS/NbMCF. This fact is probably due to the interaction between amine groups in APMS/NbMCF with the Nb atom, which results in a decrease of the active amine groups.

In addition, experiments about catalyst reutilization were carried out using the most active one, APMS/NbMCF. In the second cycle, we observed the selective formation of the quinoline **8** in 56% of yield after 30 min. It is clear that the catalytic activity of APMS/NbMCF is lower than that for the first cycle. It could probably

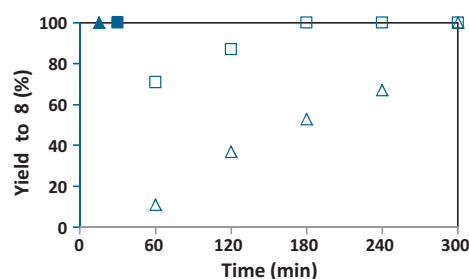


Fig. 7. Friedländer condensation of 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** and ethyl acetoacetate **2** affording ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate **8** at 323 K catalyzed by (▲) 2APMS/MCF, (△) APMS/MCF, (■) APMS/NbMCF and (□) 2APMS/NbMCF. Experimental conditions: 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** (0.5 mmol), ethyl acetoacetate **2** (5 mmol) and the corresponding catalyst (25 mg) at 323 K.

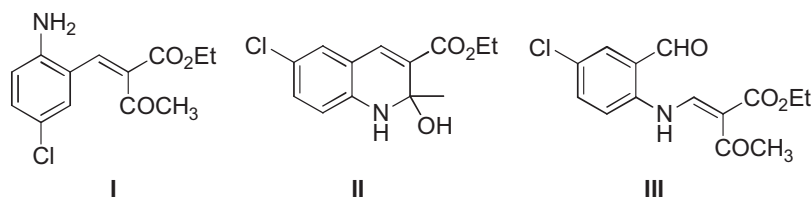


Fig. 8. Possible intermediate species in the synthesis of ethyl 6-chloro-2-methylquinoline-3-carboxylate **8** catalyzed by APMS/NbMCF.

be due to N–Nb strong interactions between the reaction product and the catalyst.

It should be noted that when using amino-grafted NbMCF samples, particularly, APMS/NbMCF catalyst, we observed the complete disappearing of compound **7** after only 5 min of reaction time and the formation of a complex mixture of products, which could not be isolated. The presence of the quinoline **8** and different intermediate species were detected by ^1H NMR. Remarkably, these intermediates were totally transformed to the final product **8** after 30 min.

^1H NMR spectrum of the sample (after 5 min) showed overlapping signals in the aromatic region at chemical shifts (δ) in a range 9–7. With these data in mind, it was not possible to assign the structure of such species. However, the absence of signals corresponding to CH groups and the presence of three singlets at δ 2.85, 2.67 and 2.21 corresponding to CH_3 groups suggests, besides **8**, the probable formation of intermediates **I** and **II**, respectively (Fig. 8). Structure **III** should be rejected because of the absence of CHO groups in the ^1H NMR spectrum.

Bearing in mind the results reported here and in order to explain the effect of the Nb species in APMS/NbMCF, we propose a cooperative catalysis mechanism involving the amine groups and metallic centres acting as activating agents of the reagents (for preliminary results, see the Computational study section and the Supporting Information).

3.5. Computational study

We have carried out a computational study in order to account for these results. This study is based also on our previous analyses which suggest that the first step for the Friedländer reaction is the aldolic condensation.

In this sense, firstly, we have compared the structure and energy of the presumed key intermediates *cis*- and *trans*-**9**, formed by aldolic (Knoevenagel) condensation between both carbonyl components in the reactants [33] (Scheme 3). Then, subsequent cyclization of *cis*-**9** could afford the quinolone **10**, whereas *trans*-**9** yields the quinoline **8**. Both the intermediates show a very similar energy values, being *trans*-**9** only 0.6 kcal/mol more stable than *cis*-**9**. These data cannot account for the selectivity found.

Therefore, we have computed the activation barrier to the formation of the products by subsequent nucleophilic attack of the amine to the carbonyl carbon. Amazingly, the computed transition structure **TS1** from *trans*-**9** shows a free-energy value of 34.1 kcal/mol, 7.1 kcal/mol lower than that calculated from *cis*-**9** leading to **10** (**TS2**, Fig. 9)

TS1_{2W} two molecules. Some relevant distances are shown in Å.

On other hand, it is well-known the catalytic effect of water molecules in the hydrolysis and condensation processes [55–60]. The water molecule can act as bifunctional acid-base catalyst. In this context, and because of the experimental observations noted above, we have analyzed this effect. As can be deduced from Table 3, the involvement of a water molecule (Fig. 10) decreases 13.4 kcal/mol the barrier for the formation of the *trans*- (**TS1_{1W}**) and only 1.6 kcal/mol for the *cis*-adduct (**TS2_{1W}**, Fig. 11).

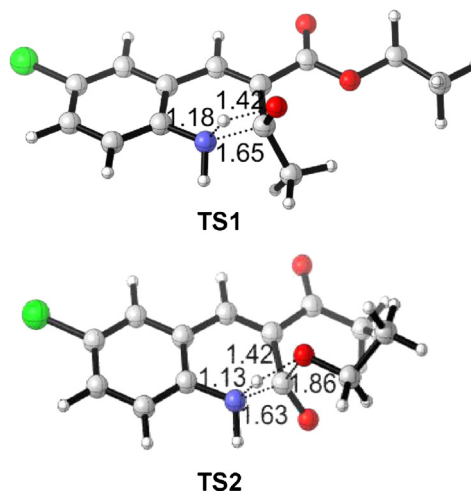


Fig. 9. Optimized transition structures for the heterocyclization involving the carbonyl (**TS1**, top) and the carboxylic moiety (**TS2**, bottom).

The participation of two molecules of water (Figs. 10 and 11), although in a notable lower extent, further diminishes the barrier by 3.9 kcal/mol for the *trans*-transition structure (**TS1_{2W}**) in comparison with the effect of one water molecule (**TS1_{1W}**), whereas for the *cis*-model (**TS2_{2W}**) the reduction is negligible (0.8 kcal/mol). In fact, the heterocyclization becomes a barrierless step in terms of enthalpy (**TS1_{2W}**), although the unfavourable entropy, due to

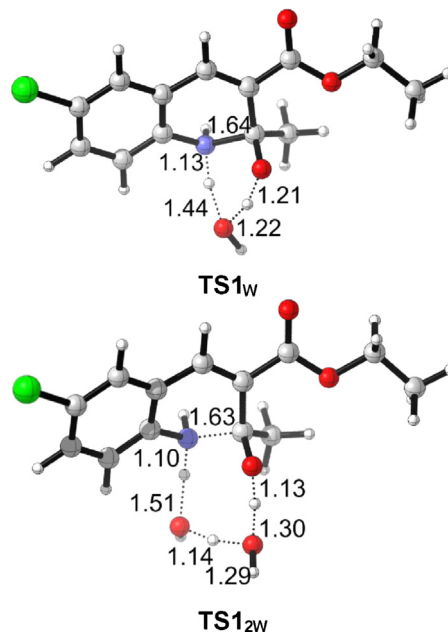
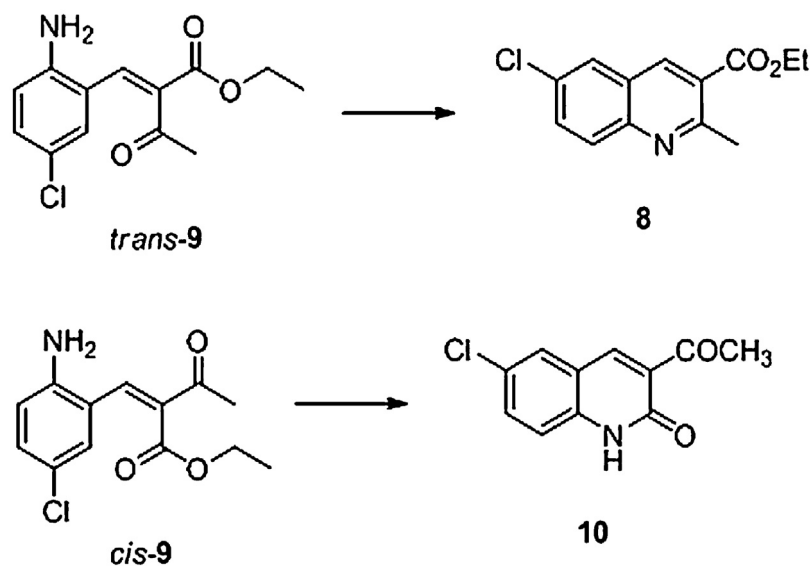


Fig. 10. Optimized transition structures for the water-catalyzed N-Carbonyl heterocyclization step: **TS1_{1W}** involves the participation of one molecule of water, and **TS1_{2W}** two molecules. Some relevant distances are shown in Å.



Scheme 3. Tentative intermediates in the synthesis of quinoline **8** and quinolone **10**.

Table 3

Activation enthalpy and free-energy values computed.

Molecules of water	Acceptor	Transition structure	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
0	Carbonyl carbon	TS1	31.0	34.1
1		TS1 _{1w}	6.2	20.7
2		TS1 _{2w}	-8.1	16.8
0	Carboxylic carbon	TS2	38.9	41.2
1		TS2 _{1w}	21.4	39.6
2		TS2 _{2w}	15.9	38.8

the increased number of molecules, yields a moderate free-energy barrier.

In addition, in order to explain the catalytic behaviour of NbMCF we have performed preliminary calculations of the key aldolization

step for two models of catalysts with and without the presence of Nb centres (see Supporting Information). The results suggest that the metal centre acts as acidic species stabilizing the enolate on the transition structure and, hence, reducing the activation barrier to the formation of the aldol intermediate.

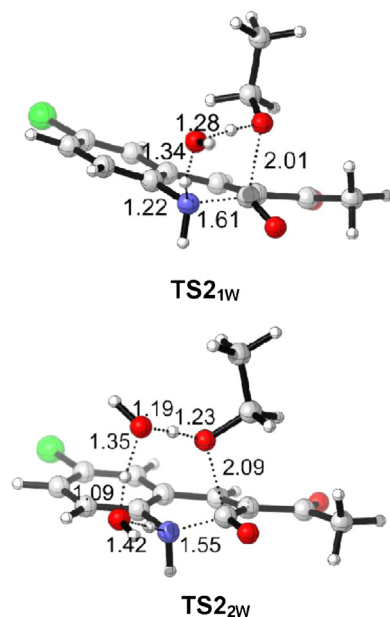


Fig. 11. Optimized transition structures for the water-catalyzed N-Carboxyl heterocyclization step: **TS2_{1w}** involves the participation of one molecule of water, and **TS2_{2w}** two molecules. Some relevant distances are shown in Å.

4. Conclusions

Amino-grafted MCF materials catalyzed the Friedländer reaction between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde **7** and ethyl acetoacetate **2** to yield the quinoline **8** under solvent-free and mild conditions.

Non-activated samples were found to be more efficient catalysts than the activated ones, which would suggest that traces of water probably play an important role on the stabilization of intermediate species during the condensation reaction. The presence of niobium in amino-grafted NbMCF structures affects the basicity and availability of the amine groups as expected; this effect was demonstrated by UV-vis spectra and catalytic performance experiments.

Reactivity order was:

2APMS/MCF > APMS/NbMCF > 2APMS/NbMCF > APMS/MCF

Higher nitrogen content in amino-grafted MCF catalysts is probably responsible for the increased yield of **8**, whereas this trend was inverted for the analogous NbMCF materials because of the decreased basicity of the amine groups for mainly 2APMS/NbMCF.

Finally, theoretical calculations suggest that the formation of the quinoline **8** is kinetically favoured over the quinolone **10**. Moreover, traces of water can act as catalyst in the heterocyclization. Besides this strong kinetic effect, the presence of water clearly enhances the

regioselectivity to the formation of the quinoline **8** as was experimentally demonstrated.

Acknowledgements

This work has been supported in part by MICINN (projects CTQ2009-10478 and CTQ2011-27935) and National Science Centre in Cracow, Poland – NCN (Project No. 2011/01/B/ST5/00847).

A.S. thanks the Socrates Program of EU for the possibility of doing research work at the A. Mickiewicz University (Poznan), and to the Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) for a PhD fellowship. We are grateful to the Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) for generous allocation of computing resources. We also thank the CAI of NMR of the UCM for recording spectra.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2013.05.017>.

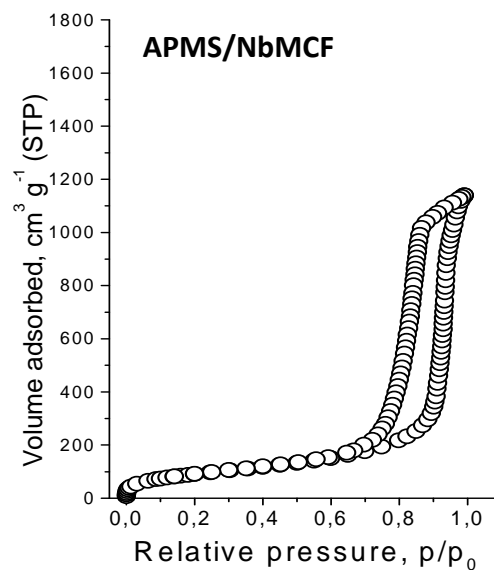
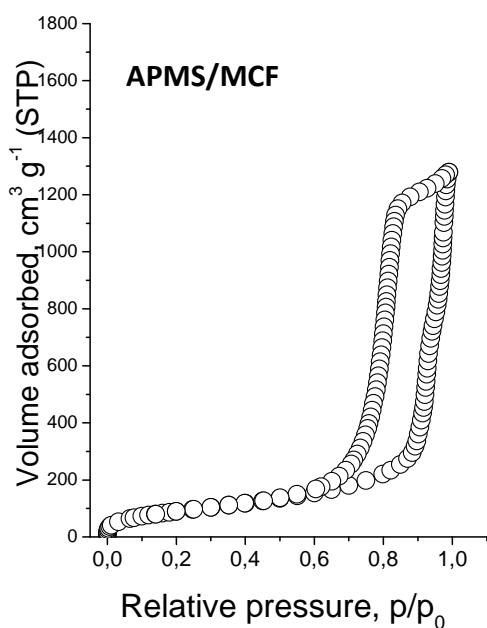
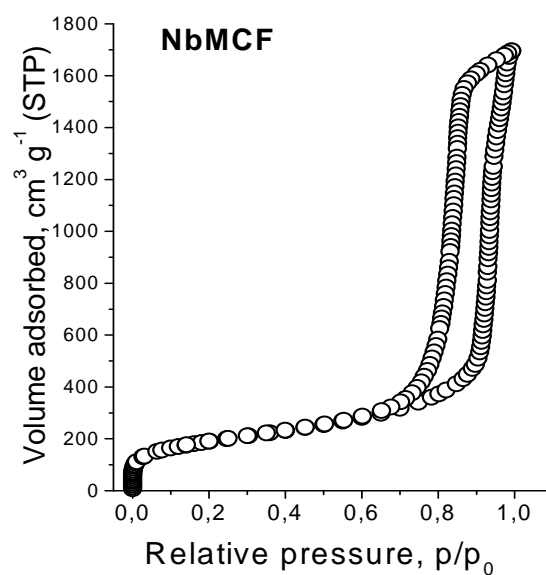
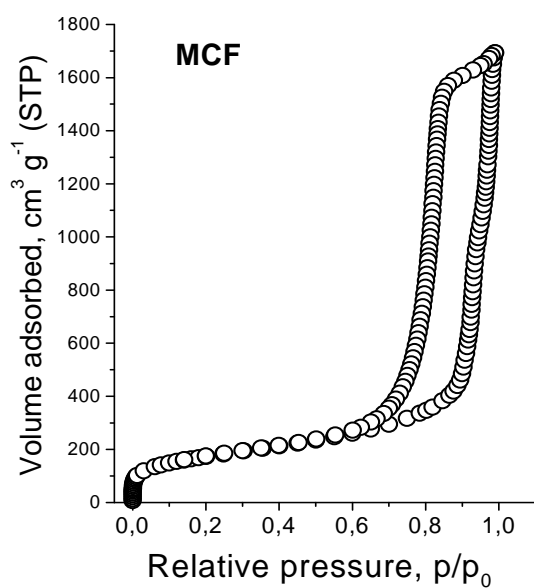
References

- [1] R.M. Martín-Aranda, J. Cejka, *Top. Catal.* 53 (2010) 141–153.
- [2] I. Nowak, M. Ziolk, *Chem. Rev.* 99 (1999) 3603–3624.
- [3] M. Trejda, K. Stawicka, M. Ziolk, *Appl. Catal. B: Env.* 103 (2011) 404–412.
- [4] M. Trejda, K. Stawicka, A. Dubinska, M. Ziolk, *Catal. Today* 187 (2012) 129–134.
- [5] J. Florek-Milewska, P. Decyk, M. Ziolk, *Appl. Catal. A: Gen.* 393 (2011) 215–224.
- [6] Z. Zienkiewicz, V. Calvino-Casilda, I. Sobczak, M. Ziolk, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Catal. Today* 142 (2009) 303–307.
- [7] D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, M. Ziolk, I. Sobczak, *Catal. Today* 142 (2009) 283–287.
- [8] I. Matosa, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zukal, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Cejka, *Chem. Eng. J.* 161 (2010) 377–383.
- [9] E. Pérez-Mayoral, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, P. Ballesteros, A. Zukal, J. Cejka, *Top. Catal.* 52 (2009) 148–152.
- [10] V. Calvino-Casilda, E. Pérez-Mayoral, R.M. Martín-Aranda, Z. Zienkiewicz, I. Sobczak, M. Ziolk, *Top. Catal.* 53 (2010) 179–186.
- [11] I. Sobczak, M. Ziolk, E. Pérez-Mayoral, D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catal. Today* 179 (2012) 159–163.
- [12] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* 109 (2009) 2652–2671.
- [13] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* 12 (2008) 1116–1183.
- [14] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Ind. J. Chem. Sect. B* 46B (2007) 1721–1723.
- [15] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatsh. Chem.* 137 (2006) 181–184.
- [16] M.A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T.F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.* 5 (2008) 490–497.
- [17] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R.A. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 274 (2007) 148–152.
- [18] M. Dabiri, S.C. Azimi, A. Bazgir, *Monatsh. Chem.* 138 (2007) 659–661.
- [19] U.V. Desai, S.D. Mitragotri, T.S. Thopate, D.M. Pore, P.P. Wadgaonkar, *Arkivoc* xv (2006) 198–204.
- [20] M. Narasimhulu, T.S. Reddy, K.C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch.B. Rao, Y. Venkateswarlu, *J. Mol. Catal. A* 266 (2007) 114–117.
- [21] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chem. Pharm. Bull.* 56 (2008) 1049–1051.
- [22] A.A. Mohammadi, J. Azizian, A. Hadadzahmatkesh, M.R. Asghariganjeh, *Heterocycles* 75 (2008) 947–954.
- [23] D. Garella, A. Barge, D. Upadhyaya, Z. Rodriguez, G. Palmisano, G. Cravotto, *Synth. Commun.* 40 (2010) 120–128.
- [24] A. Hasaninejad, A. Zare, M.A. Zolfigol, M. Abdeshah, A. Ghaderi, F. Nami-Ana, *Iranian J. Chem.* 30 (2011) 73–81.
- [25] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri, *Catal. Commun.* 9 (2008) 13.
- [26] S. Chauhan, R. Chakravarti, S.M.J. Zaidi, S.S. Aldeyab, V. Basireddy, A. Vinu, *Synlett* 17 (2010) 2597–2600.
- [27] M.M. Heravi, N.M. Haj, B. Baghernejad, Y.S. Beheshtia, F.F. Bamoharram, e-*J. Chem.* 7 (2010) 875.
- [28] E. Pérez-Mayoral, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Položij, P. Nachtigall, J. Čejka, *Dalton Trans.* 41 (2012) 4036–4044.
- [29] E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, *ChemCatChem* 3 (2011) 157–159.
- [30] J.M. Muchowski, M.L. Maddox, *Can. J. Chem.* 82 (2004) 461–478.
- [31] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Cejka, *ChemCatChem* 1 (2009) 241–243.
- [32] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Top. Catal.* 53 (2010) 1430–1437.
- [33] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Cejka, *Catal. Today* 187 (2012) 97–103.
- [34] D. Blasco-Jiménez, I. Sobczak, A.J. María Ziolk, R.M. López-Peinado, *Martín-Aranda, Catal. Today* 152 (2010) 119–125.
- [35] A. Mai, D. Rotili, D. Tarantino, P. Ornaghi, F. Tosi, C. Vicidomini, G. Sbardella, A. Nebbioso, M. Miceli, L. Altucci, P. Filetici, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6897–6907.
- [36] A.T. Smith, M.R. Livingston, A. Mai, P. Filetici, S.F. Queener, W.J. Sullivan, *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (2007) 1109–1111.
- [37] A. Noury, S. Legoupy, F. Huet, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 6014–6018.
- [38] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G.H. Fredrickson, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Science* 279 (1998) 548–552.
- [39] J.S. Lettow, Y.J. Han, P. Schmidt-Winkel, P. Yang, D. Zhao, G.D. Stucky, J.Y. Ying, *Langmuir* 16 (2000) 8291–8295.
- [40] X. Zhang, E. Sau Man Lai, R. Martín-Aranda, K.L. Yeung, *Appl. Catal. A: Gen.* 261 (2004) 109–118.
- [41] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, J.E. Peralta Jr., F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09 Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [42] L. Simón, J.M. Goodman, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 689–700.
- [43] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215–241.
- [44] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 157–167.
- [45] S.J. Gregg, K.S.W. Sing, *Adsorption, Surface Area and Porosity*, Academic Press, New York, 1982.
- [46] P. Schmidt-Winkel, W.W. Lukens Jr., P. Yang, D.I. Margolese, J.S. Lettow, J.Y. Ying, G.D. Stucky, *Chem. Mater.* 12 (2000) 686–696.
- [47] M. Trejda, A. Tuel, J. Kujawa, B. Kilos, M. Ziolk, *Micropor. Mesopor. Mat.* 110 (2008) 271–278.
- [48] D.D. Das, A. Sayari, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 170 (2007) 1197–1204.
- [49] B. Kilos, A. Tuel, M. Ziolk, J.-C. Volta, *Catal. Today* 118 (2006) 416–424.
- [50] M. Nashimura, K. Asakura, Y. Iwasawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 15 (1986) 1660–1661.
- [51] I. Sobczak, K. Jagodzinska, M. Ziolk, *Catal. Today* 158 (2010) 121–129.
- [52] A.K. Brisdon, *Inorganic Spectroscopic Method*, Oxford University Press, USA, 1998.
- [53] G. Busca, A.S. Elmi, P. Forzatti, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 5263–5269.
- [54] N. Linares, E. Serrano, M. Rico, A.M. Balu, E. Losada, R. Luque, J. Garcia-Martinez, *Chem. Commun.* 47 (2011) 9024–9035.
- [55] D.J. Tantillo, K.N. Houk, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 3066–3076.
- [56] C.-G. Zhan, D.W. Landry, R.L. Ornstein, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 2621–2627.
- [57] C.-G. Zhan, D.W. Landry, *J. Phys. Chem. A* 105 (2001) 1296–1301.
- [58] M. Lewis, R. Glaser, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 6814–6818.
- [59] X.-M. Sun, X.-G. Wei, X.-P. Wu, Y. Ren, N.-B. Wong, W.-K. Li, *J. Phys. Chem. A* 114 (2010) 595–602.
- [60] C.-W. Fu, T.-H. Lin, *J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 13523–13533.

Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights

A.Smuskiewicz,^{a,b} J. López-Sanz,^a E. Pérez-Mayoral,^{*a} E. Soriano,^{***c} I. Sobczak,^{**b} M. Ziolk,^b R. M. Martín-Aranda,^a and A. J. López-Peinado^a

N₂ adsorption/desorption isotherms



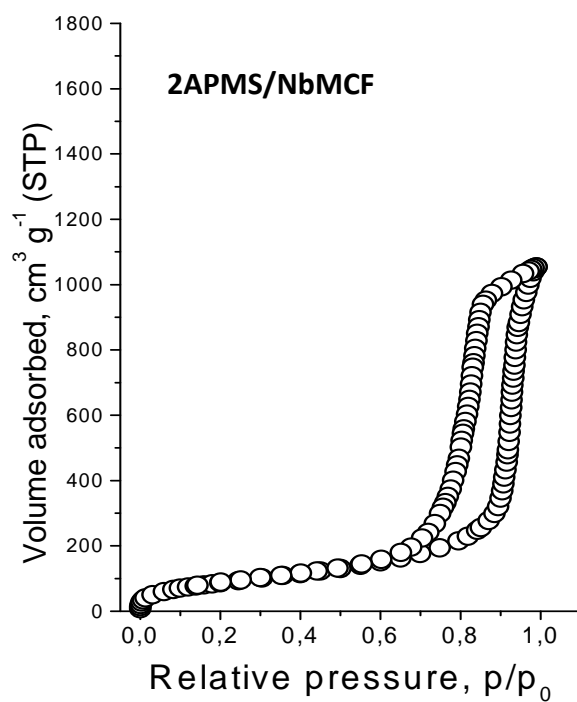
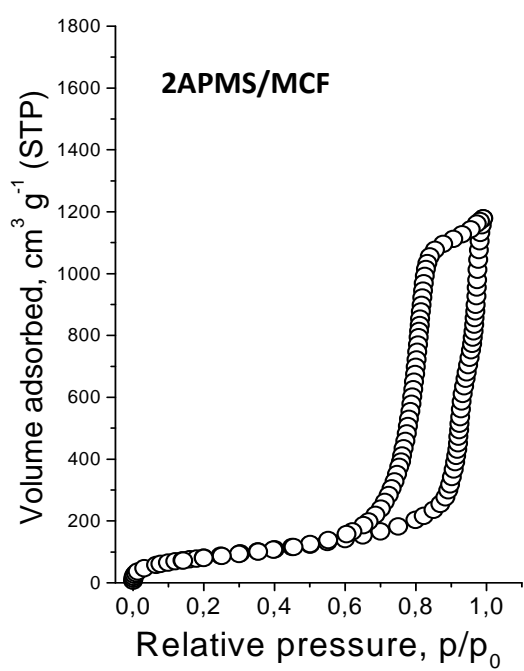
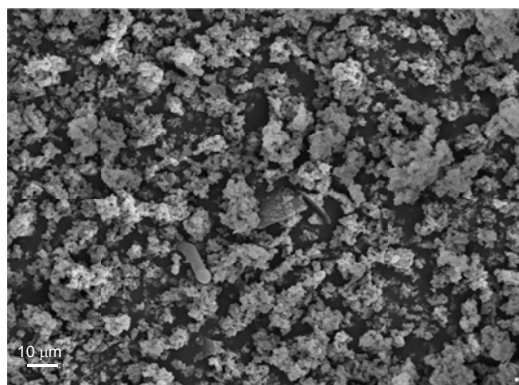
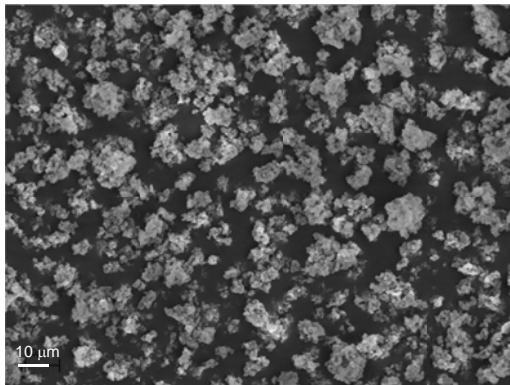


Fig. 3' SEM images of selected MCF samples (A,B – the same scale; C – expanded scale)

NbMCF

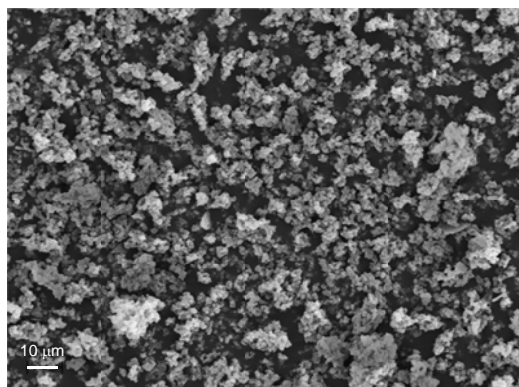


MCF

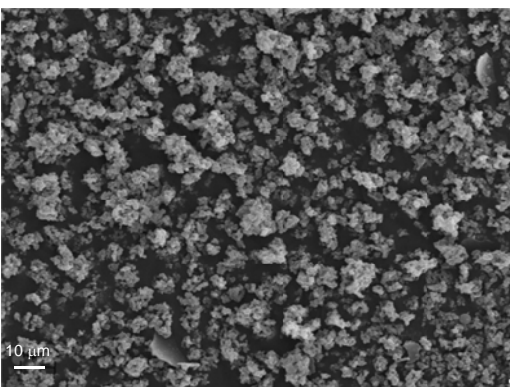


A

2APMS/NbMCF

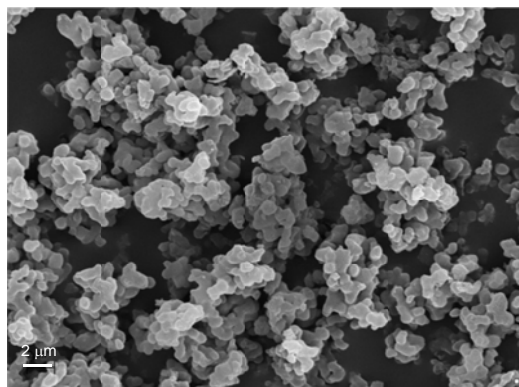


2APMS/MCF

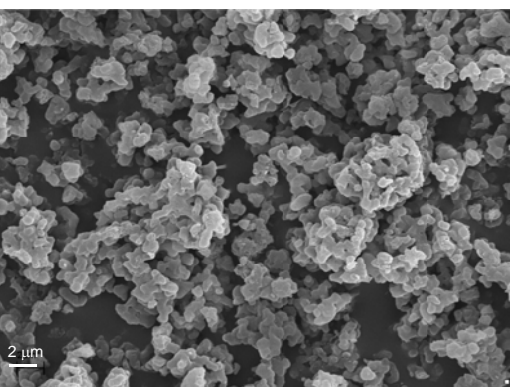


B

2APMS/NbMCF



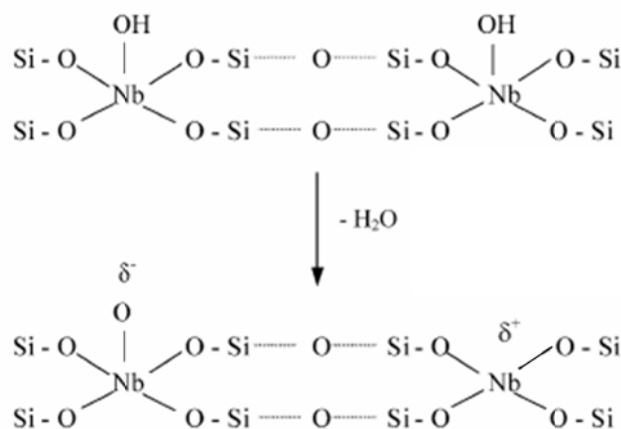
2APMS/MCF



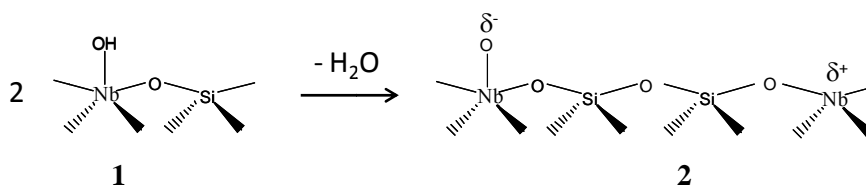
C

Theoretical study on the effect of the Nb

The incorporation of Nb(V) instead of Si(IV) generates excess of positive charge in the framework of the molecular sieve. It was proposed [1,2] that it was balanced by the charge of hydroxyl groups. Dehydroxylation leads to formation of active species according to the scheme:



Accordingly, we have selected for our calculation the model **2** as species probably involved:



Taking into account the experimental results described in the main text on the effect of Nb species in APMS/NbMCF, we propose a cooperative catalysis mechanism involving the amine groups and metallic centers both of them acting as activating agents of the reagents.

According to this hypothesis, we can envisage that the positive charge generated in **2** could act as acidic species, thus activating the formation of the enolate and, more importantly, stabilizing the negative charge of the enolate in the aldolization step.

To address the effect of the Nb on the aldolization, we have compared this step in the presence and in the absence of **2**. That is, we have computed the formation of the C-C bond under two conditions: a) in the presence of **2** (model A), and b) in the absence of **2** (model B).

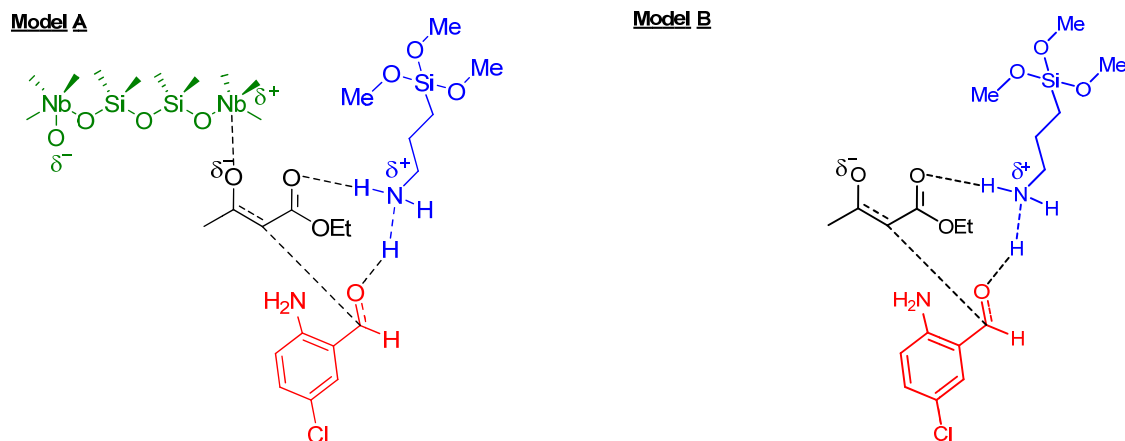


Figure 4. Schematic representation of the computed transition structures for the models used in the calculations.

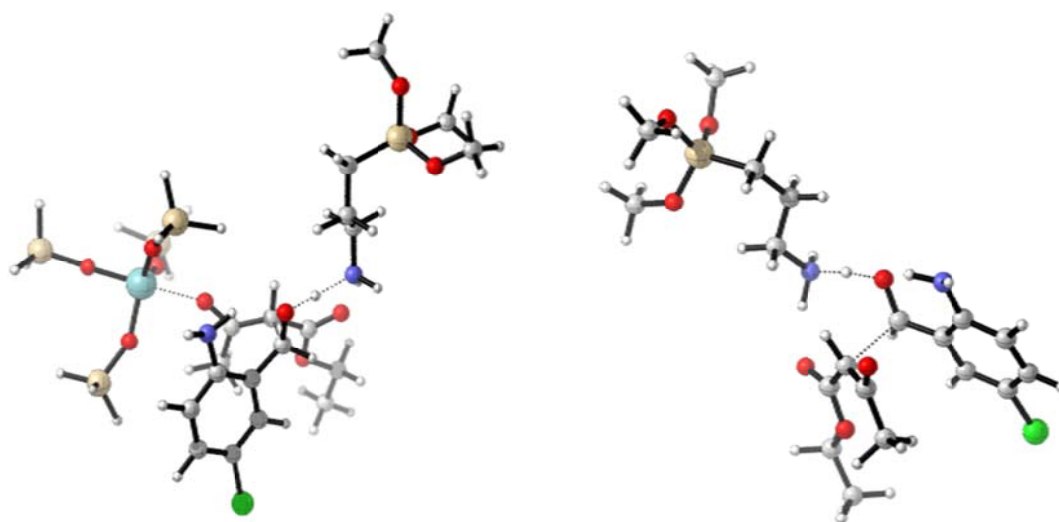


Figure 5. Optimized transition structures for the aldolization step for the models A (left) and B (right).

The transition structure for the model A shows the incipient C-C forming bond (1.974 Å) between the enolate and the carbonylic acceptor. The carbonylic oxygen of the enolate is bonded to Nb (2.183 Å), which suggests a moderately tighten interaction. The negative charge generated in the carbonylic oxygen of the aldehyde is stabilized by accepting a proton from the ammonium group (1.102 Å), which in turn, is H-bonded to the carboxylic oxygen of the enolate (2.082 Å). This transition structure evolves to the aldol intermediate, where the oxygen is more weakly bonded to the metal (2.298 Å) and the proton totally transferred to the aromatic aldehyde.

For model B, the transition structure reveals an earlier C-C forming event, as the distance suggests (2.179 Å), whereas the proton transfer appears more advanced (1.290 Å). In this case, the carboxylic oxygen of the enolate is also H-bonded to the ammonium group but more strongly according to the distance (1.798 Å), due to the lack of additional stabilization of the negative charge (Nb in model A). Expectedly, this transition structures leads to the aldol.

The computed free-energy values reveal a barrier for the model A 8.6 kcal/mol lower than for the model B, which is probably due to the stabilization effect of the Nb center of the enolate structure in the aldolization. This view is supported by the computed APT charges on the methylene donor carbon on the enolate reactant and on the transition structure (-0.991 for model A and -0.892 for model B).

Computational method:

This preliminary study has been carried out with Gaussian09 [3]. All geometries were optimized using B3LYP/6-31G(d,p) basis set and LANLDZ for Nb. The stationary points thus obtained were characterized by means of harmonic analysis, and for the transition structures, the normal mode related to the imaginary frequency corresponds to the nuclear motion along the reaction coordinate under study. The vibrational zero-point and thermal corrections to the thermodynamic results were taken from the frequency calculations.

References

- [1] M. Ziolk, I. Sobczak, I. Nowak, P. Decyk, A. Lewandowska, J. Kujawa, *Microporous Mesoporous Mater.* 35–36 (2000) 195.
- [2] M. Ziolk, I. Sobczak, A. Lewandowska, I. Nowak, P. Decyk, M. Renn, B. Jankowska, *Catal. Today* 70 (2001) 169.
- [3] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, T. Keith, 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

En este trabajo se presentan la síntesis y la caracterización de materiales mesoporosos NbMCF modificados con grupos amino propilo APMS y 2APMS, y su actividad catalítica en la síntesis de quinolinas, *vía* condensación de Friedländer, a partir de 2-amino-6-clorobenzaldehído **7** y AAE **2**.

En primer lugar se sintetizaron los soportes MCF y NbMCF según los protocolos experimentales descritos en la literatura ^[24, 35], utilizando $C_4H_4NNbO_9$ como fuente de Nb y manteniendo la proporción TEOS/Nb=64 constante. A continuación los soportes se modificaron con dos tipos de aminos comerciales en forma de su correspondiente silano, APMS o 2APMS mediante el método de post-síntesis o *grafting*.

Ambos soportes, MCF y NbMCF, presentaron altas S_{BET} , $> 600 \text{ m}^2/\text{g}$; sin embargo, la presencia de Nb en la estructura de la sílice incrementa ligeramente el área superficial junto con el diámetro de los mesoporos. Los volúmenes de mesoporo, V_p , de ambas muestras son similares no dependiendo de la composición química del material. La funcionalización de los soportes con APMS y 2APMS disminuyó considerablemente los valores de S_{BET} , diámetro de poro, D_p , y V_p observándose un colapso parcial de la estructura o el bloqueo de los mesoporos. Los materiales investigados muestran una estructura esponjosa presentando una morfología coralina, ambas típicas para los materiales MCF.

En cuanto a la composición química de las muestras, se observó que el contenido de N varía ligeramente en función del soporte silíceo empleado – 2APMS/NbMCF>2APMS/MCF>APMS/NbMCF>APMS/MCF. Obviamente las muestras modificadas con 2APMS incorporan mayor contenido de N; sin embargo, la concentración de grupos APMS y 2APMS incorporados a un mismo soporte es ligeramente diferente, siendo más baja en el caso de 2APMS. Es importante mencionar que la concentración de Nb es inferior a la inicialmente asumida mostrando una Si/Nb = 168.

La presencia de Nb en las sílices investigadas se confirmó por espectroscopia UV-Vis. Así, en las muestras NbMCF se observó la presencia de dos bandas a 220 y 250 nm, correspondientes a Nb tetra-coordinado, tanto en el soporte NbMCF como en los sólidos funcionalizados con grupos amino. La posición de las bandas en APMS/NbMCF

y 2APMS/NbMCF es diferente a las observadas en la matriz NbMCF lo que sugiere la interacción de APMS and 2APMS con las especies de Nb.

Por otra parte, la presencia de grupos $-NH_2$ y $-OMe$ en las muestras investigadas se confirmó por espectroscopia FTIR. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que en el caso de las muestras funcionalizadas con 2APMS, la superficie silíceas no solo está funcionalizada con grupos $-NH_2$ sino también con $-OMe$. Sin embargo, en las muestras APMS la mayoría de los grupos $-OMe$ participan en la funcionalización covalente del soporte.

Los materiales sintetizados se ensayaron en la reacción de Friedländer entre 2-amino-6-clorobenzaldehído (**7**) y AAE (**2**), a 323 K, en ausencia de disolvente. En primer lugar, se llevaron a cabo tres experimentos: la reacción en i) ausencia de catalizador, ii) en presencia de APMS/NbMCF activado previamente a 333 K durante 24 horas y iii) en presencia de APMS/NbMCF no-activado. La reacción catalizada por APMS/NbMCF activado condujo a la quinolina **8**, como único producto de reacción, con mayor conversión que en el caso de la reacción no catalizada. Sin embargo, las mayores conversiones a quinolina **8** se obtuvieron, sorprendentemente, en presencia del catalizador no-activado (100%; 30 min). Teniendo en cuenta estos resultados, los siguientes experimentos se llevaron a cabo empleando los catalizadores no activados. Los resultados obtenidos sugieren que la presencia de trazas de agua acelera la reacción, probablemente estabilizando algunas estructuras de transición o especies intermedias implicadas en el proceso.

Es importante mencionar que aunque los soportes MCF y NbMCF resultaron ser activos en la reacción (40 % y 86% de conversión a **8**; 3 h), las sílices modificadas con APMS y 2APMS aceleraron considerablemente la reacción, particularmente los catalizadores 2APMS/MCF y APMS/NbMCF, dando lugar a la quinolina **8** con rendimiento cuantitativo en 15 y 30 min de tiempo de reacción, respectivamente (orden de reactividad: 2APMS/MCF > APMS/NbMCF > 2APMS/NbMCF > APMS/MCF).

En resumen, los resultados obtenidos demuestran que i) las muestras básicas ensayadas son catalizadores más eficientes que los correspondientes soportes silíceos, ii) la alta reactividad observada para 2APMS/MCF es probablemente debido a su alto contenido en N y, por último, iii) la más baja reactividad de 2APMS/NbMCF con

respecto a su análogo APMS/NbMCF podría deberse a la interacción de los grupos -NH_2 con las especies de Nb disminuyendo así su basicidad.

Con el fin de racionalizar los resultados obtenidos, se llevó a cabo un estudio teórico, a través de cálculos computacionales, basándonos en nuestros resultados previos sobre la condensación de Friedländer. En este sentido, en primer lugar se compararon la estructura y la energía de los intermedios de reacción, *cis-9* y *trans-9*, resultantes de la condensación de Knoevenagel entre los reactivos de partida. Mientras que la ciclación y posterior deshidratación de *cis-9* conduciría a la formación de la quinolona **10**, en el caso de *trans-9* se obtendría la correspondiente quinolina **8**. Ambos intermedios mostraron valores de energía similares con una diferencia de tan solo 0,6 Kcal, siendo *trans-9* el isómero más estable. Sin embargo estos valores no explicarían la selectividad observada, por lo que se llevó a cabo un estudio de la barrera de activación de los productos de reacción formados por ataque nucleófilo del grupo -NH_2 a C=O . En este caso, la energía libre calculada de la TS implicada en la reacción de heterociclación de *trans-9* fue de 34,1 kcal/mol, 7,1 kcal/mol menor a la obtenida para *cis-9*, que conduciría a la obtención de quinolona **10**.

Por otra parte, el efecto catalítico del agua en reacciones de hidrólisis y de condensación está bien documentado en la bibliografía. Nuestros resultados demuestran, tanto experimental como teóricamente, que la implicación de moléculas de agua en la reacción de heterociclación de ambos isómeros disminuye considerablemente la barrera de formación de las correspondientes estructuras de transición siendo más acusada en el caso del isómero *trans-9*.

Con el fin de explicar el comportamiento del Nb en la reacción se llevó a cabo un estudio de la aldolización inicial de entre reactivos empleando dos modelos de catalizadores que incluyen o no centros de Nb. Los resultados obtenidos sugieren que el centro metálico actúa como especie ácida estabilizando el enolato en la TS y, por tanto, reduciendo considerablemente la barrera de activación en la formación del aldol intermedio.

En resumen nuestros resultados demuestran que la formación de quinolina **8** está cinéticamente favorecida frente a la formación de quinolona **10**. Además, trazas de agua en los nanocatalizadores investigados actuarían como catalizadores de la

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

reacción. La presencia de agua, junto con los fuertes efectos cinéticos, serían responsables de la regioselectividad observada.

3.7 Materiales SBA-15 modificados con grupos amino como catalizadores duales ácido-base en la síntesis de derivados de cumarina

Título: "Amino-grafted SBA-15 materials as dual acid-base catalysts for the synthesis of coumarin derivatives"

Autores: N. Aider, A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, R. M. Martín-Aranda, D. Halliche, S. Menad

Revista: Catalysis Today 227 (2014) 215-222



Amino-grafted SBA-15 material as dual acid–base catalyst for the synthesis of coumarin derivatives



Nadia Aider^{a,b,c}, Agata Smuszkiewicz^a, Elena Pérez-Mayoral^{a,*}, Elena Soriano^d, Rosa M. Martín-Aranda^a, Djamilia Halliche^b, Saliha Menad^{b,c}

^a Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia, UNED,

Paseo Senda del Rey 9, E-28040 Madrid, Spain

^b Laboratoire Gaz Naturel, University of Sciences and Technology Houari Boumediene (USTHB), Argel, Algeria

^c Département de chimie, Faculté des Sciences (UMMTO), Tizi-ouzou, Algeria

^d Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 July 2013

Received in revised form 2 October 2013

Accepted 4 October 2013

Available online 31 October 2013

Keywords:

Mesoporous materials

Heterogeneous catalysis

Coumarins

Knoevenagel condensation

Computational methods

ABSTRACT

We report herein an experimental and theoretical study concerning the preparation of the coumarins (**2**) from 2-hydroxybenzaldehydes (**3**) and ethyl acetoacetate (**4**) promoted by amino-grafted SBA-15 materials. The reaction takes place by Knoevenagel condensation between reagents, in the absence of any solvent and under mild conditions, followed by a non catalytic lactonization step.

Amino-grafted SBA-15 loaded with secondary amine groups, MAP/SBA-15, was found to be the most efficient and totally recyclable catalyst as compared with its analog containing tertiary amine groups, DEAP/SBA-15 (where MAP and DEA are methyl aminopropyl and diethyl aminopropyl groups, respectively). Our theoretical analysis confirms that the steric congestion and the absence of –NH protons as the catalytic active sites are determining factors for the increasing of the activation barrier and, therefore, for the lower catalytic activity and reactivity to the formation of the coumarin.

The computational study herein reported demonstrates that MAP/SBA-15, a traditional basic mesoporous silica having –NH protons, shows a dual acid–base catalytic behavior when used in the synthesis of coumarins via Knoevenagel condensation.

Otherwise, the substitution in 2-hydroxybenzaldehydes (**3**) at 5-position clearly influences the acceptor and acidity capacities of the –CHO and the –OH groups as experimentally and theoretically demonstrated.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The research on ordered mesoporous silicas has undergone an impressive progress since the discovery of MCM-41 by Scientifics of Mobil Corporation in 1992 [1]. In fact the development of new modified mesoporous silicas is an area of extensive research constituting a hot issue of current interest in nanochemistry.

In general, the main and useful property of the ordered mesoporous silicas is their large specific surface area; their walls can be tuned by the introduction of high concentrations of active functions which allow their application for adsorption and catalysis [2].

Mesoporous silicas have been extensively studied for capture and separation of gases; particularly basic ordered mesoporous materials functionalized with amine groups, by using different synthetic methods or by impregnation [3,4], are highly selective

materials to adsorption of carbon dioxide. Pore volume of the silica matrix is an important factor which determines the CO₂ adsorption capability of the amine-loaded. In this sense, ordered mesoporous amino grafted MCM-48 [5,6], pore-expanded amino-grafted MCM-41 [7] SBA-15 [8–10] or even MCF materials [11] have been developed and tested for CO₂ capture.

Likewise, amino-containing mesoporous silicas also found application in catalysis. Our research group possesses a wide experience in this field involving the mesoporous silicas functionalized with aminopropyl groups in the preparation of heterocyclic compounds with synthetic interest; thus, amino-grafted MCM-41 materials are able to catalyze the selective *N*-alkylation of pyrazole [12] whereas amino-grafted metallosilicate MCM-41 efficiently promote the isomerization of Safrrole [13], the Knoevenagel condensation [14] and the synthesis of *N*-alkyl imidazoles under ultrasound activation [15].

On other hand, the knowledge of these processes faces with the difficulty in getting accurate structural information on these amorphous silica materials. To this end, atomistic details and energetic features can be provided by computer simulation techniques

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

E-mail addresses: eperez@ccia.uned.es (E. Pérez-Mayoral), esoriano@iqog.csic.es (E. Soriano).

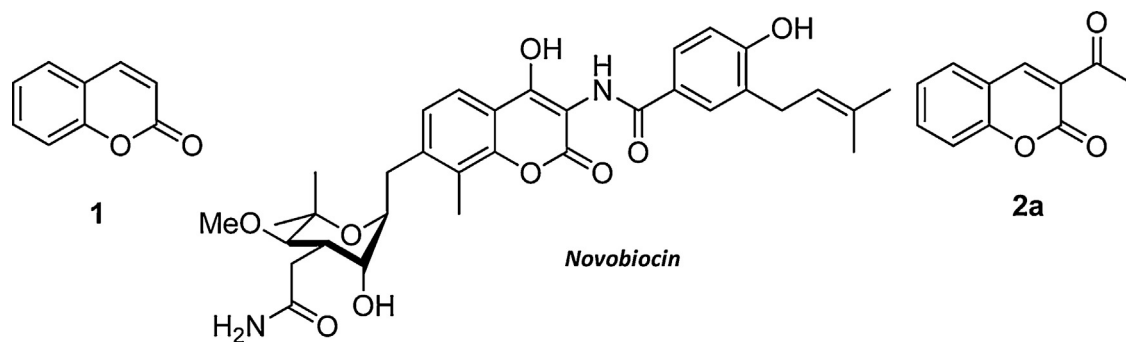


Fig. 1. Natural products and biologically active coumarins.

of various kinds, which are becoming essential to get comprehensive views of the interface regions of interest on amorphous silica [16–18]. Different approaches have addressed different topics. In this sense, *ab initio* periodic calculations (PBC methods) have been successfully performed to obtain insight into the reactivity and other properties (for some examples, see [19–23]). On the other hand, first principles calculations on small size clusters have focused on the spectroscopic properties and reactivity (for some examples, see [24–28]). They allow that standard quantum mechanical methods using highly sophisticated quantum chemistry computer programs can be applied to characterize physicochemical features, energetics, reaction paths, and intermediates. This is a real advantage over the PBC method, because the level of sophistication in the adopted theoretical method is only limited by the available computing resources. However, it is well-known that cluster studies might suffer from edge effect if not used in embedded techniques.

Our most recent contributions in the area of modified mesoporous silicas are addressed to the synthesis of bioactive nitrogen heterocycles or key intermediates through condensation reactions. Thus, we have reported the selective synthesis of quinolones catalyzed by amino-grafted MCM-41 [29] and much more recently the preparation of quinolines by using acid–base bifunctional T/MCF materials (where T is Nb or Al) [30,31], both of them via Friedländer condensation.

1,2-Benzopyrones known as coumarins are a family of naturally occurring oxygen heterocyclic compounds widely distributed in the vegetable kingdom [32]. Everyday humans are continuously exposed to coumarins through the handling of plants and fruit or vegetables ingestion. Coumarins are an important class of oxygen heterocycles which have attracted much attention because of their huge number of applications. This oxygen heterocycle skeleton displays a broad range of biological and pharmacological properties such as analgesic, antimicrobial, vasodilator, anti-inflammatory, antioxidant and anti-cancer and anti-HIV [33]. Additionally, these compounds are considered as important and interesting scaffolds in agrochemical and pharmaceutical industries.

Fig. 1 depicts some natural products and synthetic compounds containing the coumarin skeleton.

Compound 1 is a natural product named coumarin often used in the perfume and cosmetic formulations mainly due to its strong fragrant odor whereas *Novobiocin* is a natural antibiotic. Coumarin 2a is a synthetic compound useful as building block for the synthesis of 3(substituted)chromen-2-ones, which exhibit antioxidant and anti-inflammatory activities [34].

One of the simplest synthetic approaches to prepare coumarins consists of the condensation of 2-hydroxybenzaldehydes with esters showing enolizable hydrogens at α -position through Knoevenagel condensation, the most useful C=C bond forming strategy in organic synthesis [35]. Although coumarins are widely studied, only a few heterogeneous catalysts showing acid or basic properties have been developed for their synthesis, via Knoevenagel condensation, including heteropolyacids [36], hydrotalcites [37], polystyrene-supported bases [38] and grafted quaternary organic ammonium hydroxides MCM-41 [39].

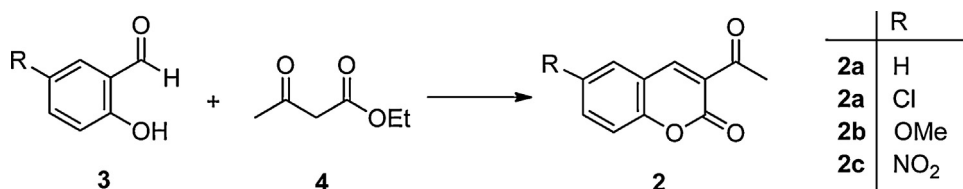
Our research interest is centered on the design and development of new heterogeneous basic catalysts to promote the synthesis of coumarins from *o*-salicylaldehyde (3) and ethyl acetoacetate (4) (Scheme 1). In this paper we report the synthesis and characterization of two different amino-grafted mesoporous materials based on SBA-15 structure, as well as their use as catalysts in the synthesis of coumarins under solvent-free and mild conditions. We also studied the influence of the substitution at 5-position over the 2-hydroxybenzaldehydes (3) in the condensation reaction. Overall the goal of this paper is the understanding of the reaction mechanism by combining the experimental and computational results herein reported.

2. Materials and methods

2.1. Synthesis of the catalysts

SBA-15 matrix was synthesized according to the methodology previously reported by Zukul et al. [40].

Amino-grafted SBA-15 materials were synthesized according to the experimental procedure reported in Refs. [41,42] from mesoporous silica SBA-15 and the corresponding trialkoxysilylpropylamine. In a typical experiment, to a suspension of dried SBA-15



Scheme 1. Synthesis of coumarins from 5-substituted 2-hydroxybenzaldehydes (3) and ethyl acetoacetate (4).

Table 1
Textural characteristics and chemical composition for mesoporous silica SBA-15.

Catalyst	S_{BET} (m ² /g)	D^a (Å)	V^a (cm ³ /g)	C^b [mmol/g]	N^b [mmol/g]
SBA-15	834	63	0.97	–	–
MAP/SBA-15	370	56	0.68	6.64	1.53
DEAP/SBA-15	388	58	0.60	9.63	1.31

S_{BET} , BET surface area. D and V , diameter and volume of the pores, respectively.

^a Determined by BJH method.

^b Determined by elemental analysis.

(2 g) in toluene (35 mL), 3-methylaminopropyltrimethoxysilane (6.65 mmol) 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 solid was dried in vacuum at room temperature.

The following notation was used for the materials under study: MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15 stand for the silica SBA-15 functionalized with 3-(methylaminopropyl)trimethoxysilane and 3-(diethylamino)propyltrimethoxysilane, respectively.

2.2. Characterization of SBA-15 materials

2.2.1. Nitrogen adsorption

Textural parameters of the SBA-15 materials were determined by 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 SBA-15 was confirmed by X-ray powder diffraction with a Seifert C-3000 diffractometer with filtered Cu-K α radiation in the Bragg-Brentano geometry operating at 40 kV and 30 mA, over powder sample. X-ray powder diffraction pattern of SBA-15 material provided clear evidence of their hexagonal structure and phase purity of sample.

2.2.4. Elemental analyses

Chemical composition of amino-grafted mesoporous silicas was investigated by elemental analyses using an Elementar Analyser Vario EL III instrument.

2.3. Catalytic performance

2.3.1. General

NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz for ¹H). ¹H chemical shifts (δ) in CDCl₃ 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

In a typical procedure, the catalyst (50 mg) was added to a solution of the 2-hydroxibenzaldehyde (**3a**) (2 mmol) and ethyl

acetoacetate (**4**) (2 or 4 mmol), at 323 K, and the reaction mixture was stirred during the appropriated time. After cooling, AcOEt (2 mL) was added to the reaction crude and the catalyst was filtered off and the solvent evaporated in vacuo.

Reactions were followed by TLC using mixtures of hexane/AcOEt as eluents and the products were characterized by ¹H NMR.

Conversion to coumarins **2** was determined by ¹H NMR.

2.4. Theoretical calculations

Herein, we have performed a theoretical study on the first step of the Knoevenagel condensation, in which the coupling of reactants take place, by the use of finite cluster calculations rather than periodic calculations in order to get more reliable structural information on the interaction between reagents and energetic values at the catalytic sites. This methodology allows to increase the level of calculation and also to have access to broader selection methods. Calculations were performed with Gaussian09 [43]. All geometries [44] were optimized by using the B3LYP functional [45] combined with the 6-31G(d,p) basis set. The stationary points thus obtained were characterized by means of harmonic analysis, and for all the transition structures, the normal mode related to the imaginary frequency corresponds to the nuclear motion along the reaction coordinate under study. The vibrational zero-point and thermal corrections to the thermodynamic results were taken from the frequency calculations. Single-point calculations were performed on the B3LYP geometries with M06/6-311G(2d,p) [46]. NPA charges were computed using the natural bond orbital (NBO) method [47].

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization of the catalysts

We prepared two amino-functionalized mesoporous silicas based on the SBA-15 structure with different basic properties; MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15 containing secondary and tertiary aminopropyl groups, respectively. The mesoporous silica SBA-15, previously synthesized, was activated using a post-synthetic approach by grafting with the corresponding trialkoxysilylpropylamine [42].

Amino-grafted SBA-15 materials showed a considerable decreased specific surface area, S_{BET} , regarding the SBA-15 matrix, as expected. However, small differences on textural parameters were observed for MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15; it could be firstly attributed to the slightly lower N loading but also to the highest C content for the DEAP/SBA-15 sample. Furthermore, the slightly decreasing deviation of S_{BET} and pore diameter observed for MAP/SBA-15 could be due to the interaction of the nearest –NHMe groups by hydrogen bonding or even with the silanol groups exhibiting a weak acidic properties [48]. This type of interactions is totally inhibited in DEAP/SBA-15 because of the absence of the –NH protons.

Thermal stability of the samples was investigated by thermogravimetric studies; amino-grafted mesoporous silicas reported herein are stable in a temperature range from room temperature to approximately 453 K.

XRD diffractogram for SBA-15 matrix showed a well-resolved diffraction lines at low angles evidencing the hexagonal structure of the sample.

3.2. Catalytic performance

At first, mesoporous silicas reported above were tested in the synthesis of coumarin **2a** from 2-hydroxibenzaldehyde (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**), at 323 K, under solvent-free conditions (Scheme 1).

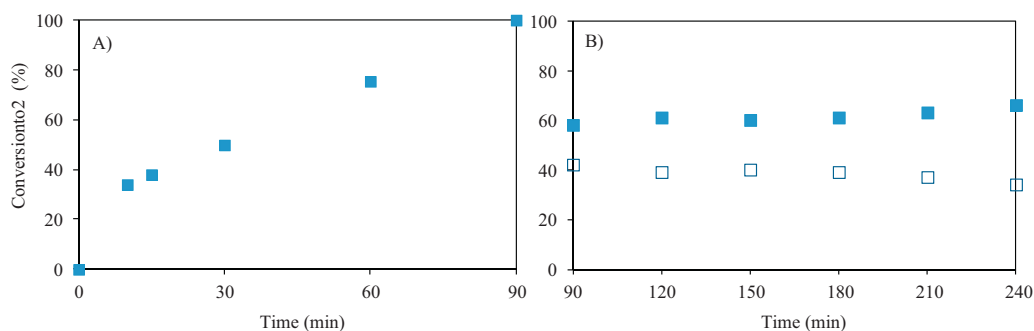


Fig. 2. Synthesis of coumarin **2a** from 2-hydroxibenzaldehyde (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**). Reaction conditions: 2-hydroxibenzaldehyde (**3a**) (2 mmol) and ethyl acetoacetate (**4**) (2 mmol) and catalyst (50 mg), at 323 K. (A) Conversion to **2a** determined by GC using mesitylene as internal standard. (B) Conversion to **2a** determined by ¹H NMR (■) coumarin **2a** and (□) compound **5**.

Fig. 2A depicts a plot of conversion to **2a** versus time for the reaction catalyzed by MAP/SBA-15. We can observe that coumarin **2a** was obtained in quantitative yield after 90 min of reaction time. However, the analysis of the reaction sample by ¹H NMR showed the presence of a mixture of coumarin **2a** and other reaction product in ratio 3:2. Besides the signals corresponding to coumarin **2a**, the ¹H NMR spectrum of the sample showed the signals at δ 7.56 (s), 4.30 (m) and 1.37 (t) which were assigned to CH=C and the ethyl carboxylic ester group accompanying to other proton signals in the aromatic region and the CH₃ group at 1.98 ppm.

On the other hand, it was observed the slow transformation of that new reaction product, in the presence of the catalyst, into the compound **2a** (Fig. 2B). It is important to note that the mixture of both products was transformed into the coumarin **2a** on standing, compound **2a** being isolated then as totally pure sample.

Therefore, these results suggest that the reaction of benzaldehyde **3a** and compound **4** takes place by Knoevenagel condensation leading to compound **5a** as intermediate product, which undergoes a lactonization reaction giving the corresponding coumarin **2a** (Scheme 2). Remarkably, while the first step of the reaction is a catalytic process, the intramolecular esterification in compound **5a** would take place in the absence of any catalyst under thermal activation or even at room temperature.

In contrast, mesoporous silica loaded with tertiary amino groups, DEAP/SBA-15, under the same experimental conditions, exclusively yielded coumarin **2a** in only 7% after 2 h of reaction time. These results are in accordance with those reported by Lanari et al. [38].

We also performed the catalytic experiment about the amount of MAP/SBA-15 able to catalyze the reaction between compounds **3a** and **4**. We observed that the reaction takes place in the same degree even in the presence of decreased amounts of the catalyst (25 mg). Additionally, it was observed that mesoporous silica MAP/SBA-15 was a totally recyclable catalyst during at least three times without any activity loss.

In order to explain the observed reactivity, we performed a computational study of the catalytic step of the reaction, the formation of the C–C bond by Knoevenagel condensation between

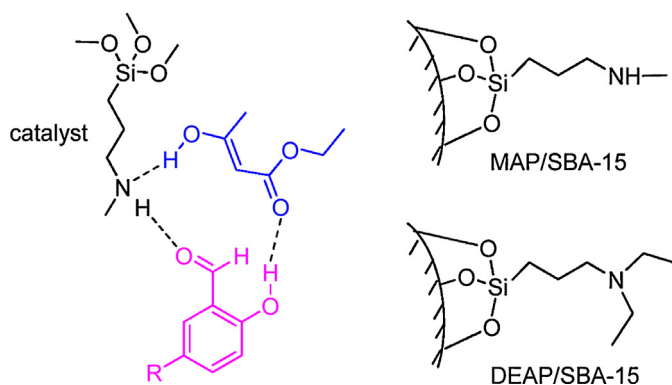
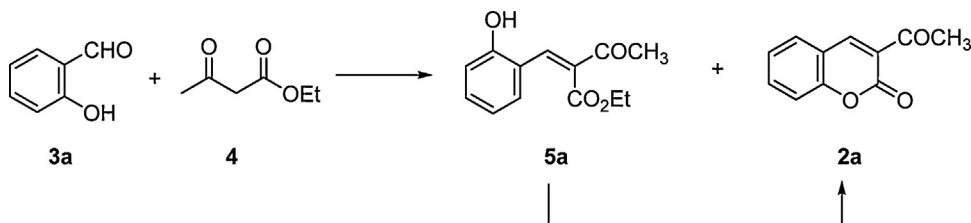


Chart 1. Reactant complex, **Rc**. Salicylaldehyde (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**) are colored in pink and blue, respectively. The schematic model of the two amino-functionalized mesoporous silicas based on the SBA-15, MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15, are also depicted. (For interpretation of the references to color in text, the reader is referred to the web version of the article.)

benzaldehyde **3a** and compound **4**. We used the most reduced models of the catalysts including exclusively the basic active sites as shown in Chart 1. This model was selected as it is the minimal structure that contains the key amine, supported on the small silica cluster. While this does not reflect a realistic situation, the model should allow us to get insights into the role of the amine and its implications in these catalytic processes. The optimized structures for this step reveal that the initial reactant complex (**Rc**) is formed by the catalyst, carbonylic acceptor salicylaldehyde (**3a**) and ethyl acetoacetate (**4**) where the molecules interact each other through intermolecular H-bonds (Chart 1) [49].

The transition structure (**TS**) computed for the MAP/SBA-15 catalyzed step (Fig. 3) indicates that the C–C bond is forming (2.07 Å), whereas the amine proton is being transferred to the aldehyde (1.34 Å) thus assisting the incipient formation of alcohol. Additionally, the enol proton is mostly transferred to the catalyst, as the distance suggests (1.98 Å). The transition structure drives to the aldol intermediate (**Int**) where the C–C is fully formed and the aldol



Scheme 2. Synthesis of coumarin **2a**.

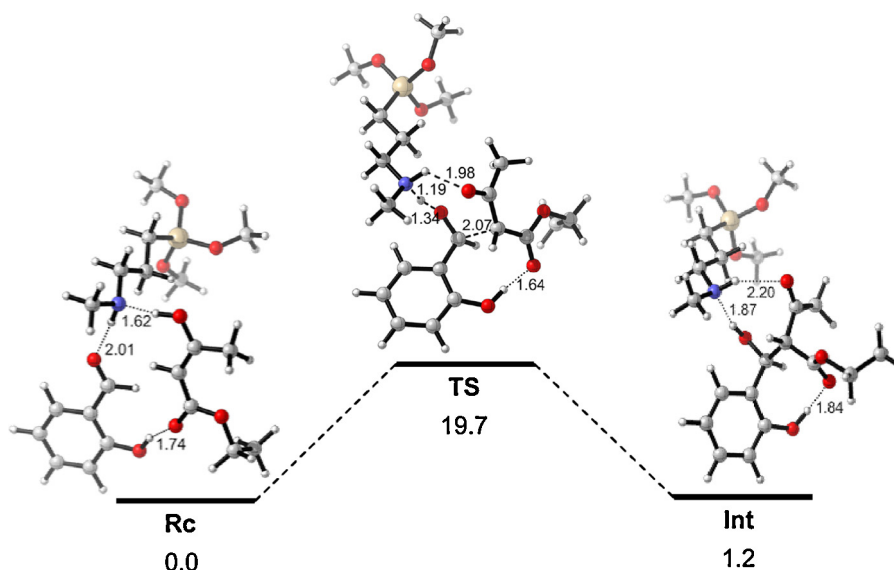


Fig. 3. Optimized structures along the C–C bond forming step catalyzed by a model of MAP/SBA-15. Free-energy values relative to **Rc** are shown in kcal/mol.

is doubly H-bonded to the amine group, which acts as an H-donor and H-acceptor (Fig. 3).

As can be observed in Fig. 3, the H-bonding interactions between both the phenolic and the carboxylic group in the aldol intermediate (**Int**) could represent the stabilization force which influence the exclusive formation of the intermediate compound **5a** by dehydration.

A comparison between the C–C bond forming step catalyzed by MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15 provides significant differences. The transition structure computed for the MAP/SBA-15 catalyzed step (Fig. 4 left) indicates that the C–C bond is forming, whereas the ammonium proton is transferred to the aldehyde (1.34 Å) thus assisting the incipient formation of alcohol, as has been described above. Additionally, the enol has mostly transferred the proton to the amine, as the distance in **TS** suggests (1.98 Å) thus regenerating the catalyst and the H-bonded carbonylic group in the subsequent aldol intermediate (**Int**). In the case of the catalyst bearing a tertiary amine group (DEAP/SBA-15, Fig. 4 right), the role of the amine acting as a bifunctional acid–base catalyst is not possible, and the

proton of the enolic reagent is partially transferred to the amine and then to the incipient alcohol, to reach the transition structure (as IRC calculations verify).

The computed activation energy values (difference of 11.9 kcal/mol between the two cases) are in accordance with the different reactivity and catalytic activity observed with both basic mesoporous solids.

These results suggest that the amine group in MAP/SBA-15 acts as a dual acid–base catalyst and assists the approaching of the reagents to each other, strongly stabilizing the transition structure.

In addition, we have studied the influence of the substitution in the 2-hydroxybenzaldehydes (**3**) at 5-position in the synthesis of coumarins **2**. In this sense, we compared the results for the synthesis of coumarins **2** starting from salicylaldehydes **3b** (R = Cl) and **3c** (R = OMe), with substituents exhibiting different electronic properties, catalyzed by MAP/SBA-15 under the same experimental conditions above mentioned. The conversion to the corresponding coumarin **2b** or **2c** and the intermediate products **5b** or **5c** is shown in Fig. 5.

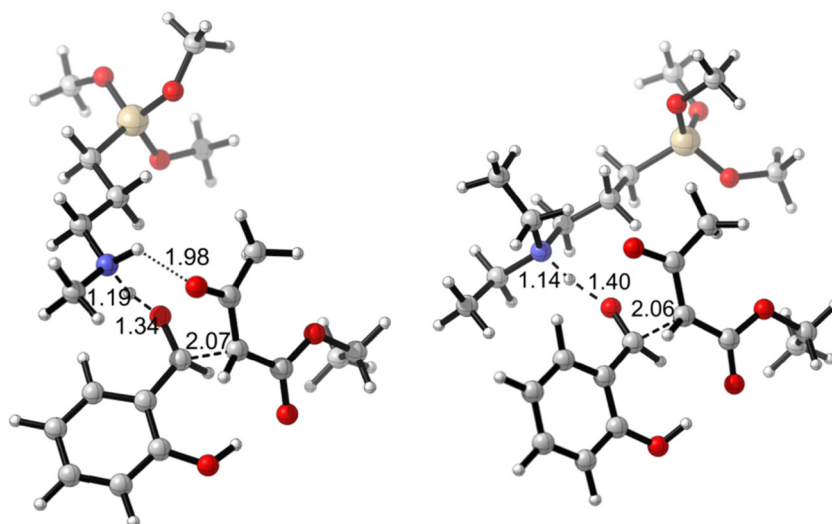


Fig. 4. Transition structure for the C–C bond forming step catalyzed by MAP/SBA-15 (left) and DEAP/SBA-15 (right). Some relevant distances are shown in Å.

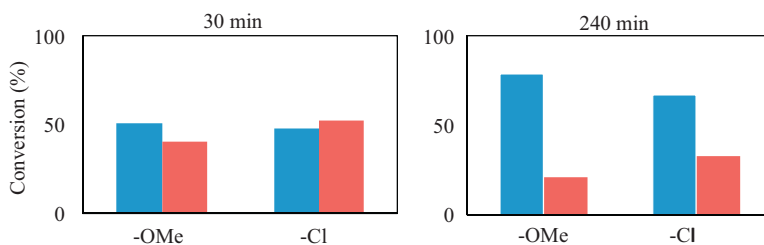


Fig. 5. Synthesis of coumarins **2b, c** from salicylaldehydes **3b, c** and ethyl acetoacetate (**4**); coumarins **2** are shown in blue and compounds **5** are in red. Reaction conditions: 2-hydroxybenzaldehydes (**3b** or **3c**) (2 mmol) and ethyl acetoacetate (**4**) (2 mmol) and catalyst (50 mg), at 323 K. (For interpretation of the references to color in text, the reader is referred to the web version of the article.)

Table 2

Free-energy barrier (in kcal/mol), NPA charge at the carbonylic carbon of **3** on the **Rc** complex, and relevant distances in the transition structure, **TS** (in Å).

Catalyst	R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	NPA charge at C-acceptor in Rc	H...O distance between 3 and 4 in TS	C–C distance (Å) in TS
MAP/SBA15	H	19.7	0.4601	1.639	2.069
	OMe	17.0	0.4677	1.661	2.051
	Cl	20.6	0.4614	1.635	2.029
	NO ₂	24.1	0.4594	1.592	2.004

From Fig. 5, we can observe that in both cases the conversion to products is almost total after only 30 min of reaction time, selectivity to coumarin **2c** (R=OMe, 56%) being higher than to **2b** (R=Cl, 48%). This feature is emphasized at the highest reaction times; selectivity to **2c** was 79% whereas that for **2b** was significantly lower (67%). Then, these results clearly indicate that the presence of substituents with different electronic properties at 5-position have effects not only on the acceptor capability of –CHO group but also over the acidity or nucleophilicity of –OH group in benzaldehydes **3b-c**.

We also carried out the reaction of salicylaldehyde **3d** possessing a strong electro-withdrawing moiety, –NO₂, and ethyl acetoacetate (**4**) in the presence of MAP/SBA-15 (Fig. 6). In this case, we performed the condensation at higher temperature, 353 K, because of the lower reactivity of the corresponding benzaldehyde **3d**.

As depicted in Fig. 6, compound **3d** is quantitatively converted into coumarin **2d** and compound **5d** in 40 and 60% of chemical yield, respectively, in only 15 min of reaction time. In this case, it was observed the progressive transformation of **5d** to **2d**, which was isolated as totally pure sample after 4 h of reaction time.

In order to address the effect of the aromatic substituents, we have performed calculations on the 2-hydroxy-5-substituted benzaldehydes under study. The optimized transition structures are shown in Fig. 7 and the computed barriers are summarized in Table 2. As can be deduced from Fig. 7, the substituent does not

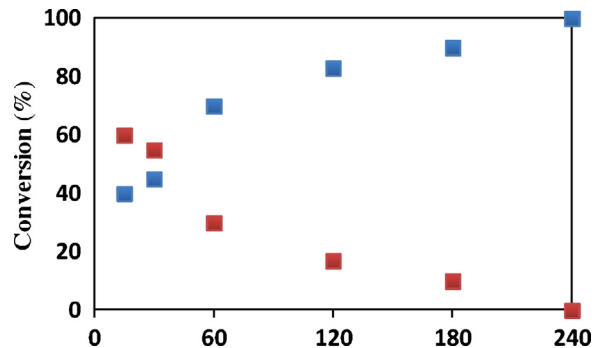


Fig. 6. Synthesis of coumarin **2d** from benzaldehyde **3d** and ethyl acetoacetate (**4**). Coumarin **3d** is shown in blue and compound **5d** in red. Reaction conditions: 2-hydroxybenzaldehyde (**3d**) (2 mmol) and ethyl acetoacetate (**4**) (2 mmol) and catalyst (50 mg), at 353 K. (For interpretation of the references to color in text, the reader is referred to the web version of the article.)

involve further interactions (such as H-bond) with the catalyst, so its effect is electronic in nature.

The results reveal that the C–C forming bond for R=–OMe proceeds with the lowest free-energy (and enthalpy, not shown) barrier, whereas the step is kinetically less favored when R=–Cl and –NO₂. In fact, the presence of this strong electro-withdrawing group leads to the highest barrier for the formation of the aldol as expected. The inverse order is (surprisingly) followed by the

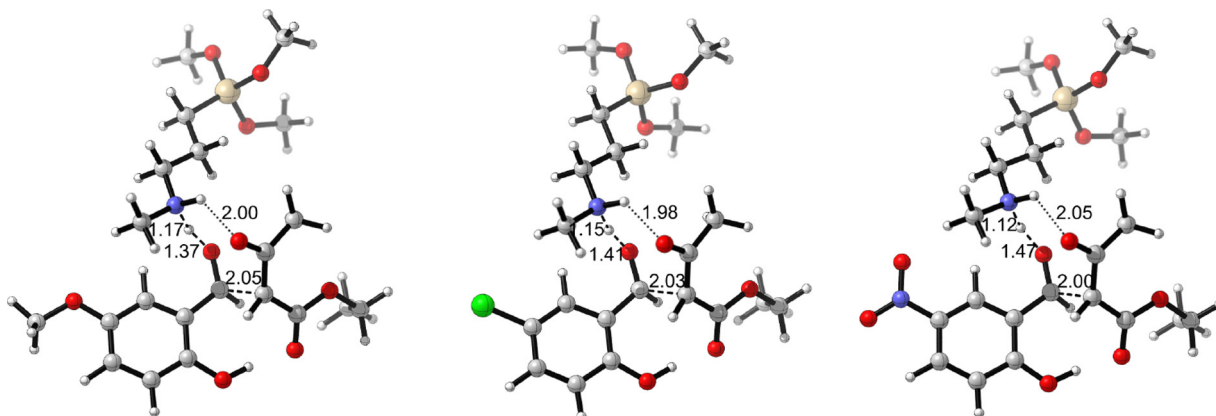


Fig. 7. Transition structures for 2-hydroxybenzaldehydes bearing substituents with different nature at 5-position (R=–OMe, left; R=–Cl, middle; R=–NO₂, right). Some relevant distances are shown in Å.

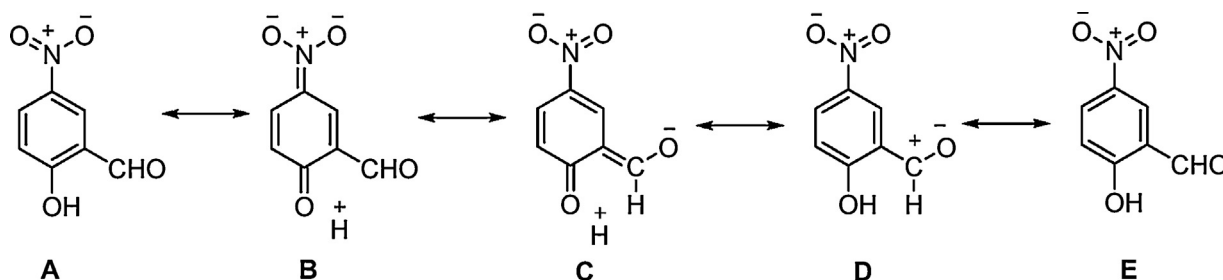


Chart 2. Resonance forms for the 5-NO₂ substituted salicylaldehyde.

calculated NPA charge on the acceptor carbonylic carbon of the initial reactant complex (**Rc**), as the electro-donor –OMe group increases the NPA charge (electrophilicity) of the aldehyde whereas the electro-withdrawal group –NO₂ reduces it. This unexpected effect can be attributed to a more acute effect of the 5-substituent on the *para*-position (OH group), i.e., the impact of resonance forms **B** and **C** (Chart 2) for the 5-NO₂ substituted aldehyde, for instance. In this sense, the structure bearing a 5-NO₂ group shows a more acidic OH group, as the short distance (strong H-bond) with the carbonyl moiety of **4** on the transition structure suggests. The opposite is true for the 5-OMe substituted structure (higher NPA charge and longer H-bond with **4** in **TS**).

Overall, the results suggest that the substituent at the 5-position has two electronic effects: (a) on the acidity of the *para*-OH group, and (b) on the electrophilicity of the carbonyl acceptor. For electron-withdrawal groups, the former should stabilize the reactant complex (**Rc**), while the latter should disfavor the coupling, hence both effects increasing the activation barrier.

The coupling step is weakly exergonic for the studied salicylaldehydes (–0.2 to –1.6 kcal/mol).

4. Conclusions

We report on the first amino-grafted mesoporous silica loaded with secondary amine groups, MAP/SBA-15, which efficiently catalyzes the synthesis of coumarins from ethyl acetoacetate (**4**) and 2-hydroxybenzaldehydes (**3**) under solvent-free and mild conditions.

The reaction is proposed to proceed through Knoevenagel condensation between reagents and subsequent non-catalyzed lactonization of the corresponding intermediate species.

The experimental and theoretical results reported herein demonstrate that the amine group nature in amino-grafted SBA-15 materials is a determining factor in the reaction course. In this sense, DEAP/SBA-15 containing tertiary amine groups is a less active catalyst for the synthesis of coumarins than its analog loaded with methylaminopropyl groups. Besides the unfavorable steric effects of ethyl groups in DEAP/SBA-15, the different catalytic activity is mainly due to the presence of –NH proton which strongly stabilizes the transition structure for MAP/SBA-15. In this sense, our theoretical results suggest that the secondary amine group in MAP/SBA-15 acts as dual acid–base catalysts favoring the approaching of the reagents to each other and then strongly stabilizing the transition structure.

Finally, the presence of the substituents at 5-position in 2-hydroxybenzaldehydes (**3**) shows a key role in the electrophilic character of the carbonyl group and also in the acidity of phenolic group, which accounts for the observed reactivity.

Acknowledgements

This work has been supported by MICINN (projects CTQ2009-10478 and CTQ2011-27935). We are grateful to the Centro de

Supercomputación de Galicia (CESGA) for generous allocation of computing resources.

References

- J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, S.B. McCullen, J.B. Higgins, J.L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834–110834.
- F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 3216–3251.
- F.-Y. Changa, K.-J. Chao, H.-H. Cheng, C.-S. Tan, *Sep. Purif. Technol.* 70 (2009) 87–95.
- S.-N. Kim, W.-J. Son, J.-S. Choi, W.-S. Ahn, *Micropor. Mesopor. Mater.* 115 (2008) 497–503.
- H.Y. Huang, R.T. Yang, D. Chinn, C.L. Munson, *Ind. Eng. Chem. Res.* 42 (2003) 2427–2433.
- S. Kim, J. Ida, V.V. Gulians, J.Y.S. Lin, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 6287–6293.
- S. Loganathan, M. Tikmani, A.K. Ghoshal, *Langmuir* 29 (2013) 3491–3499.
- A. Olea, E.S. Sanz-Pérez, A. Arencibia, R. Sanz, G. Calleja, *Adsorption* 19 (2013) 589–600.
- N. Hiyoshi, K. Yogo, T. Yashima, *Micropor. Mesopor. Mater.* 84 (2005) 357–365.
- N. Hiyoshi, K. Yogo, T. Yashima, *Chem. Lett.* 33 (2004) 510–511.
- X. Feng, G. Hu, X. Hu, G. Xie, Y. Xie, J. Lu, M. Luo, *Ind. Eng. Chem. Res.* 52 (2013) 4221–4228.
- I. Matos, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zukal, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Cejka, *Chem. Eng. J.* 161 (2010) 377–383.
- I. Sobczak, M. Ziolk, E. Pérez-Mayoral, D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catal. Today* 179 (2012) 159–163.
- D. Blasco-Jiménez, I. Sobczak, M. Ziolk, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catal. Today* 152 (2010) 119–125.
- D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, M. Ziolk, I. Sobczak, *Catal. Today* 142 (2009) 283–287.
- A. Rimola, D. Costa, M. Sodupe, J.-F. Lambert, P. Ugliengo, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4216–4313.
- F. Tielens, C. Gervais, J.-F. Lambert, F. Mauri, D. Costa, *Chem. Mater.* 20 (2008) 3336–3344.
- P. Ugliengo, M. Sodupe, F. Musso, I.J. Bush, R. Orlando, R. Dovesi, *Adv. Mater.* 20 (2008) 4579–4583.
- Y.L. Zhao, S. Koppen, T. Frauenheim, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 9521–9615.
- M. Nonella, S. Seeger, *Chem. Phys.* 378 (2010) 73–81.
- A. Rimola, M. Sodupe, P. Ugliengo, *J. Phys. Chem. C* 113 (2009) 5741–5750.
- T.P.M. Goumans, C.R.A. Catlow, W.A. Brown, *J. Chem. Phys.* 128 (2008) 134709.
- H. Guesmi, F. Tielens, *J. Phys. Chem. C* 116 (2012) 994–1001.
- S. Bordiga, I. Roggero, P. Ugliengo, A. Zecchina, V. Bolis, G. Artioli, R. Buzzoni, G. Marra, F. Rivetti, G. Spano, C. Lamberti, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 342 (2001) 3921–3929.
- V. Bolis, C. Busco, P. Ugliengo, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 14849–14859.
- C.A. Demmelmaier, R.E. White, J.A. van Bokhoven, S.L. Scott, *J. Catal.* 262 (2009) 44–56.
- J. Handzlik, J. Ogonowski, *J. Phys. Chem. C* 116 (2012) 5571–5584.
- J. Handzlik, R. Grybos, F. Tielens, *J. Phys. Chem. C* 117 (2013) 8138–8149.
- F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, J. Cejka, *ChemCatChem* 1 (2009) 241–243.
- A. Smuszkiwicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Catal. Today* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2013.04.034>.
- A. Smuszkiwicz, 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.* 378 (2013) 38–46.
- M.F. Martins Borges, F.M. Fernandes Roleira, N.J. da Silva Pereira Milhazes, E. Uriarte Villares, L. Santana Penin, *Front. Med. Chem.* 4 (2009) 23–85.
- K.M. Paramjeet, S. Dipak, D. Arti, *J. Chem. Pharm. Res.* 4 (2012) 822–850.
- B. Lakshmi Narayanan, L.A. Pradeep Rajkumar, A. Arulanandham, N. Satheesh Babu, T. Gayathri, A. Raju, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 3 (2012) 474–478.
- Y.F. Han, M. Xia, *Curr. Org. Chem.* 14 (2010) 379–413.
- M.M. Heravi, S. Sadjadi, H.A. Oskooie, R.H. Shoar, F.F. Bamoharram, *Catal. Commun.* 9 (2008) 470–474.
- A. Ramani, B.M. Chanda, S. Velu, S. Sivasanker, *Green Chem.* 1 (1999) 163–165.

- [38] D. Lanari, R. Ballini, A. Palmieri, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 2874–2884.
- [39] I. Rodriguez, S. Iborra, F. Rey, A. Corma, *Appl. Catal. A: Gen.* 194–195 (2000) 241–252.
- [40] A. Zukal, H. Siklová, J. Cejka, *Langmuir* 24 (2008) 9837–9842.
- [41] H. Balcar, J. Cejka, J. Sedláček, J. Svoboda, J. Zedník, Z. Bastl, V. Bosacek, J. Vohlidal, *J. Mol. Catal. A* 203 (2003) 287–298.
- [42] J. Lopez-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R.M. Martín-Aranda, A.J. Lopez-Peinado, J. Cejka, *Catal. Today* 187 (2012) 97–103.
- [43] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, Heyd J.J., E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B01, Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2010.
- [44] C.Y. Legault, CYLview, 1.0b, Université de Sherbrooke, 2009.
- [45] (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652;
(b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [46] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215–241.
- [47] E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold, NBO Version 3.1.
- [48] M.W. McKittrick, C.W. Jones, *Chem. Mater.* 15 (2003) 1132–1139.
- [49] Several plausible reactant complexes in which the catalytic amine and reactants were H-bonded to each other, were studied. This assumption was made on the base of chemical intuition, in turn supported by the computed electrostatic potential maps on the reagents and amine. Additionally, the model selected showed the less congested structure, thus allowing the achievement of a more stable transition structure than from alternative crowded reactant complexes, without severe steric strain.

El objetivo principal de este trabajo es el estudio experimental y teórico de la síntesis de cumarinas (**2**), a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**3**) y AAE (**4**), catalizada por sílices mesoporosas básicas basadas en la estructura de SBA-15.

Para llevar a cabo este estudio, primero se sintetizó el soporte SBA-15, según los protocolos descritos en la literatura ^[134, 104]. A continuación se realizó la activación de la matriz sílicea mediante el método post-síntesis, empleando dos silanos comerciales, MAP y DEAP. Finalmente, se obtuvieron dos materiales: MAP/SBA-15 cuya superficie está funcionalizada con aminas secundarias y DEAP/SBA-15 con aminas terciarias.

Las muestras investigadas, MAP/SBA-15 como DEAP/SBA-15, fueron estables en un rango de temperaturas comprendido entre la temperatura ambiente y 453 K; presentaron una S_{BET} y un D considerablemente inferiores al soporte SBA-15, debido a la incorporación de los grupos amino en la superficie de la sílice, tal y como era de esperar, no habiendo a penas diferencias significativas en la textura de los materiales. Los difractogramas XRD de ambas sílices mostraron líneas de difracción bien resueltas a ángulos bajos propias de una estructura hexagonal ordenada de este tipo de materiales.

Las sílices mesoporosas sintetizadas se ensayaron en la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (**3a**) y AAE (**4**), a 323 K, en ausencia de disolvente. Así la reacción catalizada por MAP/SBA-15, condujo a la cumarina **2a**, con rendimiento casi cuantitativo, en tan solo 90 min de tiempo de reacción, resultados obtenidos mediante CG. Sin embargo, el análisis del crudo de reacción por ^1H RMN puso de manifiesto la formación de una mezcla de dos productos, entre los que se encontraba la cumarina **2a** y otro nuevo producto, en una proporción 2:3, que fue identificado como el compuesto **5a**. Es importante mencionar que el compuesto **5a** se transforma lenta y totalmente en la cumarina **2a**, transcurridas 24 h en ausencia de catalizador. Los resultados obtenidos sugieren que la reacción explorada tiene lugar por condensación de Knoevenagel entre los reactivos de partida conduciendo al compuesto **5a**, como intermedio de reacción, que experimenta una lactonización espontánea a temperatura ambiente dando lugar a la correspondiente cumarina.

Por otro lado, la reacción entre **3a** y **4**, en las mismas condiciones de reacción, catalizada por DEAP/SBA-15, sorprendentemente condujo a la cumarina **2a** con un rendimiento de tan solo un 7% después de 2 h de tiempo de reacción.

El estudio de la influencia de la cantidad de catalizador en la reacción se realizó empleando el catalizador más eficaz, MAP/SBA-15; en este caso, se pudo comprobar que la reacción tuvo lugar en la misma extensión en presencia de una cantidad de catalizador considerablemente inferior (25 mg). Además, se llevaron a cabo experimentos de reutilización del catalizador que demostraron que MAP/SBA-15 es reutilizable durante al menos tres ciclos consecutivos sin pérdida alguna en su actividad.

Con el fin de generalizar la reacción investigada se estudió la influencia de la sustitución en la posición 5- del anillo aromático en la reacción. Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la comparación entre los resultados obtenidos a partir de los 2-hidroxibenzaldehidos **3b** (R = Cl) y **3c** (R = OMe), que presentan sustituyentes con propiedades electrónicas diferentes. Los resultados obtenidos indicaron que, a los 30 min de tiempo de reacción, se observó la total transformación de los reactivos de partida en los correspondientes productos de reacción **2b-c** y **5b-c**, siendo la selectividad hacia la cumarina **2c** (R=OMe) mayor (56%) que para **2b** (R=Cl) (48%). Finalmente, después de 4 h de tiempo de reacción, se obtuvieron los compuestos **2b** y **2c** con unos rendimientos del 67% y 79%, respectivamente. En el caso del benzaldehído **3d**, sustituido con un grupo -NO₂, aceptor de electrones, la reacción se llevó a cabo a una temperatura superior, 353 K, debido su baja reactividad. Se observó que a 15 min de tiempo de reacción, el benzaldehído **3d** se había transformado completamente en la cumarina **2d** y **5d**, con unos rendimientos del 40% y 60%, respectivamente; es importante mencionar que, en este caso, se obtuvo la cumarina **2d** como una muestra totalmente pura después de 4 h de tiempo de reacción.

Para justificar los resultados obtenidos se realizó un estudio computacional de la primera etapa de la reacción, la única etapa catalizada por MAP/SBA-15, que consiste en la reacción aldólica inicial, para la formación de un enlace C-C, en la condensación de Knoevenagel. Aunque hoy en día se sabe que este tipo de sílices son

los catalizadores bifuncionales heterogéneos más sencillos conocidos, tal y como ya se ha mencionado (*ver* introducción), en el estudio teórico realizado se emplearon los modelos más reducidos que simulan los catalizadores investigados, constituidos únicamente por los centros básicos, en cada caso, soportados en los cluster más pequeños de sílice, que nos permitieron determinar la implicación de los grupos amino en la reacción. Así, la reacción transcurriría por formación de un complejo reactivo inicial en el que los reactivos y el catalizador interaccionan mediante enlaces de hidrógeno.

La comparación de los procesos catalizados por las sílices MAP/SBA-15 o DEAP/SBA-15 permitió establecer diferencias significativas. Así, la energía de activación calculada en el caso de la TS de la reacción catalizada por MAP/SBA-15 fue 11,9 kcal/mol inferior a la determinada para DEAP/SBA-15, lo que está de acuerdo con las diferencias de reactividad observadas para ambos sólidos. Los resultados teóricos indican que el grupo –NHMe en MAP/SBA-15 se comporta como un catalizador ácido-base dual favoreciendo la aproximación entre los reactivos para que tenga lugar la reacción, estabilizando considerablemente la TS; esto no es posible en el caso de DEAP/SBA-15 fundamentalmente debido a la ausencia de enlaces N-H en los centros activos del catalizador.

En resumen, los resultados experimentales y teóricos demuestran que la naturaleza del grupo amino en los materiales SBA-15 es el factor determinante en el transcurso de la reacción. En este sentido, DEAP/SBA-15, que contiene grupos amino terciario es menos activo que MAP/SBA-15. Finalmente, la sustitución en la posición 5 en el anillo aromático en los 2-hidroxibenzaldehídos **3** tiene influencia tanto en el carácter electrofílico del grupo C=O como en la acidez del grupo –OH.

3.8 Niobiosilicatos mesoporosos NbMCF modificados con metales alcalinos en la síntesis de derivados de cromenos

Titulo: “Mesoporous Niobiosilicates NbMCF modified with alkali metals in the synthesis of chromene derivatives”

Autores: A. Smuszkiewicz, J. López-Sanz, I. Sobczak, M. Ziolek, R. M. Martín-Aranda, E. Soriano, E. Pérez-Mayoral

Revista: Catalysis Today 277 (2016) 133–142



Mesoporous niobiosilicate NbMCF modified with alkali metals in the synthesis of chromene derivatives



Agata Smuszkiewicz^a, Jesús Lopez-Sanz^{a,b}, Izabela Sobczak^{b,**}, Maria Ziolek^b, Rosa M. Martín-Aranda^a, Elena Soriano^{c,***}, Elena Pérez-Mayoral^{a,*}

^a Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Universidad Nacional de Educación a Distancia, UNED, Paseo Senda del Rey 9, E-28040 Madrid, Spain

^b Adam Mickiewicz University, Faculty of Chemistry, Umultowska 89b, 61-614 Poznan, Poland

^c Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/ Juan de la Cierva 3, E-28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 July 2015

Received in revised form 11 February 2016

Accepted 19 February 2016

Available online 30 April 2016

Keywords:

Heterogeneous catalysis
Niobium Mesoporous Cellular Foams
Heterocyclic ring systems
Theoretical calculations

ABSTRACT

We report the synthesis, characterization and activity of new series of catalysts based on Niobium Mesoporous Cellular Foams (NbMCF), modified with alkaline metal elements. These materials exhibit very different acid-base properties attributed to the Nb source for the preparation of the catalysts and the presence and loading of different alkaline metals.

The Me/NbMCF materials (where Me are alkaline metals) were tested in the reaction of 2-hydroxybenzaldehyde and ethyl cyanoacetate, under solvent-free conditions, at room temperature, leading to mixtures of the corresponding chromenes **4** and **5**, as mixtures of diastereomers *erythro/threo*, in a 2:1 ratio, respectively, with good to excellent yields.

Our experimental results indicate that the metal loading on the catalysts and the acid-base character, and the texture parameters are probably determining factors in the reactivity and the observed diastereoselectivity.

The computational study suggests that the presence of alkaline oxides on Me/NbMCF catalyst, exhibiting strong basicity, activates the formation of the nucleophile species, the corresponding enolate, and initiates the reaction. However, the cation size has a deep impact on the stability of the reactant complex so that the effective aldolization could be obstructed by the presence of the bulkier centers.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Since the discovery of the mesoporous silica MCM-41 by Mobile Corporation in 1992 [1] the interest and investigation concerning these materials have been growing and a huge number of new materials, with different chemical composition, structure and novel pore geometry, have been reported [2,3]. The large surface areas and pore size, periodical structure, the possibility of modification of their silica walls, biocompatibility and biodegradability are the most relevant properties of mesoporous silicas making them interesting materials with application in different research areas [4]. This type of silicas has been extensively studied in adsorption and separation of gases. Particularly, MCM-41 [5], SBA-15 [6] and MCF

[7], all of them modified with amine groups, have been reported as efficient adsorbents of CO₂. Besides, MCM-48 and SBA-15 found their application as adsorbents of heavy metals. In other sense, metallosilicates such as Al-SBA-15 [8] and Pt/SBA-15 [9] have been applied as adsorbents of volatile organic compounds (VOCs).

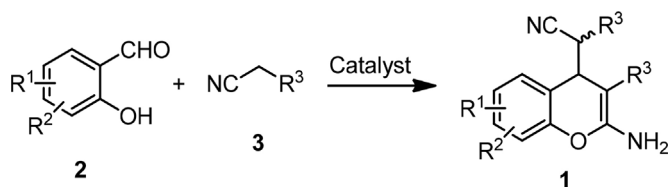
Furthermore, mesoporous silicas have been extensively used in catalysis. In this context, our research group possesses a wide experience in this field, applying mesoporous silicas as heterogeneous catalysts in the synthesis of heterocyclic compounds with biological properties [10]. In particular, we have recently reported novel series of mesoporous silicas with different acid-base properties in the synthesis of quinolones and quinolines, *via* Friedlander reaction, the synthesis of coumarins through Knoevenagel condensation and the *N*-alkylation of pyrazole, all of these transformations catalyzed by amino grafted MCM-41 and SBA-15-based materials. We also reported the isomerization of olefins, especially Eugenol and Safrole, catalyzed by amino-grafted metallosilicates. More recently, we reported an experimental and theoretical study concerning the catalytic behavior and of amino-grafted NbMCF in the

* Corresponding author.

** Corresponding author.

** *Corresponding author.

E-mail address: eperez@ccia.uned.es (E. Pérez-Mayoral).



Scheme 1. Synthesis of chromenes **1** from 2-hydroxybenzaldehydes **2** and nitriles substituted at α position **3**.

synthesis of nitrogen heterocycles also through the Friedländer reaction [11].

Mesoporous Cellular Foams (MCF) are a relatively new class of silica materials, easy to be modified, with a cell size between 24 and 42 nm interconnected by window of size between 9 and 22 nm, exhibiting very high surface area and porosity [12]. As other mesoporous silicas, their properties can be changed by incorporation of metals within the framework. In this sense, this type of mesoporous silicas has been reported by some of us in the production of biofuels additives [13], esterification reactions with glycerol [14], and also for the selective oxidation of methanol to formaldehyde [15].

The goal of this paper is the development of a new environmental friendly methodology for the efficient synthesis of 2-amino-4H-chromenes by using NbMCF materials as catalytic agents. 4H-Chromene derivatives are six-membered oxygen heterocycles widely distributed in nature [16] and synthetic drugs, with relevant biological properties [17]. One of the simplest synthetic approaches for the preparation of 2-amino-4H-chromenes **1** is the reaction between 2-hydroxybenzaldehydes **2** and nitriles substituted at α position **3** (Scheme 1). However, only a few examples of heterogeneous catalysts for this transformation have been reported. Thus, Amberlyst A-21 [18], tin(IV) oxide doped hydrotalcites [19], molecular sieves and Al_2O_3 [20] have been reported as catalysts for the synthesis of 4H-chromenes **1** with goods yields although during prolonged reaction times or in the presence of solvents.

In continuation with our studies, we report herein the investigation of the catalytic behavior of novel series of NbMCF materials, prepared from two different Nb sources and modified with alkaline metals, in the synthesis of 4H-chromene derivatives (**1**), through multicomponent reactions (MCRs), between substituted 2-hydroxybenzaldehydes (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**), under solvent-free and mild conditions. Our aim also is to understand the reaction mechanism and the influence of basic character of the MCF materials on the reaction.

2. Materials and methods

2.1. Synthesis of MCF and NbMCF materials

2.1.1. MCM material

MCF was prepared by one-pot synthesis method described in Ref. [21]. First, Pluronic 123 (PL—poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)-block) (8 g, 1.4 mmol) was dissolved in 300 g of 0.7 M HCl solution at 308–313 K. Next, 1,3,5-trimethylbenzene (TMB) (12 g, 99.84 mmol) (TMB/PL = 1.5) and NH_4F (0.0934 g, 2.52 mmol) were added under vigorous stirring. Following 2 h of stirring, TEOS (17.054 g, 81.99 mmol) was added. The final mixture was stirred at 308–313 K for 24 h and then transferred into a polypropylene bottle and heated at 373 K under static conditions for 24 h. The solid product was recovered by filtration, washed with distilled water and dried at room temperature. The template was removed from the as synthesized material by calcination at 773 K for 8 h under static conditions.

2.1.2. NbMCF materials

For the preparation of NbMCF materials, the synthesis procedure was modified in order to introduce niobium. Two kinds of niobium-containing materials were prepared: NbMCF(ox) and NbMCF(Et), depending on the metal source. In the NbMCF(ox) synthesis ammonium niobate(V) oxalate hydrate ($\text{C}_4\text{H}_4\text{NNbO}_9$) was added to the gel containing Si source while keeping the TEOS/Nb molar ratio = 64 constant. The source of Nb was added to the mixture 10 min after TEOS admission.

The preparation of NbMCF(Et) material followed the procedure described above, but TMB/PL ratio = 0.75 was applied (8 g, 1.4 mmol of Pluronic and 6 g, 49.92 mmol of TMB). Niobium ethoxide was used as a source of niobium (Si/Nb molar ratio = 64 as assumed).

In order to establish niobium content in NbMCF, XRF technique was applied.

2.2. Modification of NbMCF materials with alkali metals

NbMCF supports were impregnated by using the incipient wetness method with aqueous solution of MeCH_2COO (Me = Li, Na, K, Rb, Cs). The outgassed NbMCF(ox) and NbMCF(Et) (after treatment at 373 K for 3 h in the oven and 1 h at 373 K in an evaporator flask) were filled in with the appropriate amount of an aqueous solution of alkali metal acetate (CH_3COOLi , CH_3COONa , CH_3COOK , CH_3COORb or CH_3COOCs , a volume of the solution was a little bit higher than the pore volume of the support) and rotated and heated in an evaporator flask at 373 K. The impregnated powder was dried at 373 K for 18 h and then calcined at 723 K for 10 h in the oven. Two series of catalysts were obtained: Me/NbMCF(ox) and Me/NbMCF(Et), where Me = alkali metal.

The amount of alkali metal acetate used for the impregnation was calculated for the loading of metal equal to 0.5 mmol per 1 g of NbMCF support. Such value gives rise to the following weight percent of metals: Li—0.35%; Na—1.15%; K—1.96%; Rb—4.27%; Cs—6.65%. The surface area of the modified materials differs from that of the parent one and therefore the mole number of alkali metal cations calculated per m^2g^{-1} of the supports was calculated and shown in Table 1.

2.3. Characterization

The materials prepared were characterized using XRF, N_2 adsorption/desorption, UV–vis and test reactions.

X-ray fluorescence (XRF) was applied using MiniPal-Philips. The measurements were done using calibration curves prepared from mixtures of silica and Nb_2O_5 (Si/Nb from 5 to 300).

The N_2 adsorption/desorption isotherms at 77 K on materials 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. The surface area was calculated by the BET method, whereas the volume and the diameter of mesopores were estimated according to Broekhoff-de Boer method with the Frenkel–Halsey–Hill equation (BdB FHH).

Table 1 lists some characterization data of the catalysts under study.

UV–vis spectra were recorded using a Varian-Cary 300 Scan UV–visible Spectrophotometer. Sample powders were placed into the cell equipped with a quartz window. The spectra were recorded in the range from 800 to 190 nm. Spectral on (fluoropolymer standard provided with Varian Spectrometer) was used as a reference material.

Table 1
Alkali metal (Me) loading and textural parameters of NbMCF catalysts.

Sample	Me weightloading [%]	Me loading(mol/m ² g ⁻¹)*10 ⁻⁶	Surface area, BET[m ² /g]	Mean pore volume [cm ³ /g] BdB FHH adsorption
NbMCF(ox)	–	–	672	2.7
Li/NbMCF(ox)	0.35	1.39	361	1.6
Na/NbMCF(ox)	1.15	1.69	296	1.3
K/NbMCF(ox)	1.96	2.02	248	1.2
Rb/NbMCF(ox)	4.27	2.21	226	1.2
Cs/NbMCF(ox)	6.67	1.99	231	1.1
NbMCF(Et)	–	–	717	2.8
Li/NbMCF(Et)	0.35	1.51	331	1.6
Na/NbMCF(Et)	1.15	1.47	341	1.5
K/NbMCF(Et)	1.96	1.65	303	1.7
Rb/NbMCF(Et)	4.27	2.00	250	1.3
Cs/NbMCF(Et)	6.67	2.14	234	1.4

Two test reactions were used to determine acid-base properties of catalysts. They were 2,5-hexanedione cyclisation and dehydration and 2-propanol decomposition.

A tubular, down-flow reactor was used in 2,5-hexanedione cyclisation reaction that was carried out at atmospheric pressure, using nitrogen as the carrier gas. In a typical experiment, the catalyst bed (0.05 g) was first activated for 2 h at 673 K under nitrogen flow (40 cm³ min⁻¹). Subsequently, 0.5 cm³ of 2,5-hexanedione was passed continuously over the catalyst at 623 K. The substrate was delivered with a pump system and vaporized before being passed through the catalyst with the flow of nitrogen carrier gas (40 cm³ min⁻¹). The reaction products were collected for 30 min downstream of the reactor in the cold trap (mixture of 2-propanol and liquid nitrogen) and analysed by gas chromatography (CHROM-5, Silicone SE-30/Chromosorb G column).

The 2-propanol conversion (dehydration and dehydrogenation) was performed, using a microcatalytic pulse reactor inserted between the sample inlet and the column of a CHROM-5 chromatograph. In a typical experiment, the catalyst bed (0.02 g) was first activated at 673 K for 2 h under helium flow (40 cm³ min⁻¹). The 2-propanol conversion was studied at 423, 473, 523 and 573 K using 3 mL pulses of alcohol under helium flow (40 cm³ min⁻¹). The reactant and the reaction products: propene, 2-propanone (acetone) and diisopropyl ether were analysed using CHROM-5 gas chromatograph on line with microreactor. The reaction mixture was separated on 2 m column filled with Carbowax 400 (80–100 mesh) at 338 K in helium flow (40 cm³ min⁻¹) and detected by TCD.

2.4. Catalytic performance

The reactions were performed in a liquid phase under atmospheric pressure in a multi-experiment work station StarFish (Radley's Discovery Technologies UK).

In a typical procedure, 2-hydroxybenzaldehyde (**2**) (2 mmol), and ethyl cyanoacetate (**3**) (4 mmol) were added to the 3-necked vessel of 10 mL of capacity, equipped with condenser and thermometer and magnetic stirred (0.8 cm). Subsequently, the catalyst (50 mg) was added and the reaction mixture was stirred (250 rpm) at room temperature, 298 K, during the appropriated reaction time shown in figures or tables. The samples were taken at different reaction times by diluting a small amount of the reaction mixture in dichloromethane (0.5 mL). Subsequently, the catalyst was filtered off and the solvent evaporated *in vacuo*.

Activation of the catalyst samples was carried out at 333 K overnight.

The reactions were followed by TLC chromatography performed on DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F245 (Merck) using mixtures of CH₂Cl₂/ EtOH in 98:2 as eluent.

The characterization of the reaction products was carried out by ¹H NMR. NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-

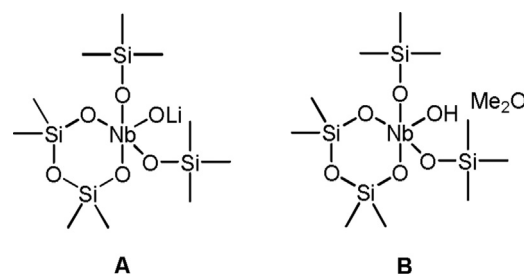


Chart 1. Structures selected as theoretical models for calculations.

300 (300 MHz for ¹H). ¹H chemical shifts (δ) in CDCl₃ are given from internal tetramethylsilane.

All reagents and solvents were purchased from Aldrich, Fluka and Alfa-Aesar.

2.5. Theoretical calculations

The calculations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs [22]. Geometry optimizations were performed using the B3LYP functional using the standard double- ζ quality plus polarization functions 6–31G(d,p) for all atoms but Nb and Cs, which were treated with the Los Alamos ECP [23]. Reactants and intermediates were characterized by frequency calculations, and have positive definite Hessian matrices. Transition-state structures (TS's) show only one negative eigenvalue in their diagonalized force-constant matrices, and their associated eigenvectors were confirmed to correspond to the motion along the reaction coordinate under consideration using the intrinsic reaction coordinate (IRC) method [24]. Vibrational frequencies were also performed to extract vibrational zero-point and thermal corrections from the thermodynamic results. Single-point calculations on the optimized geometries were performed with the dispersion-corrected M06 functional [25] with the expanded 6–311G(2d,p) basis sets to estimate more rigorous values.

In accordance with the basis of our accumulated observations on these materials, the selected models for the calculations are depicted in Chart 1.

3. Results and discussion

3.1. Nb loading and structure/texture characterization of MCF materials

The procedure of MCF synthesis originally proposed by Stucky et al. [21a] was modified in this work by the addition of niobium source at the end of the synthesis route [21c]. Two various TMB/PL ratios were applied (TMB/PL = 1.5 and 0.75) depending on

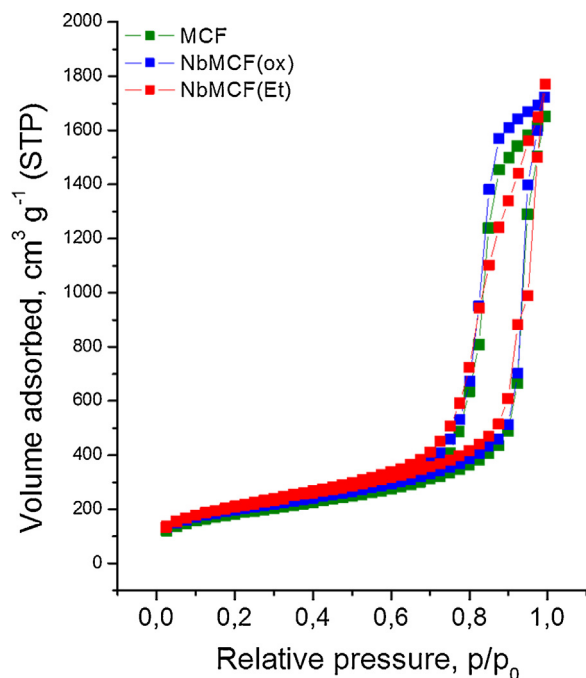


Fig. 1. Nitrogen adsorption isotherms of NbMCF supports.

the source of Nb used (ammonium niobate(V) oxalate hydrate or niobium ethoxide). In the case of NbMCF(Et), niobium ethoxide produces additional ethanol during the synthesis (this compound is also released during hydrolysis of TEOS). The higher concentration of ethanol enhances the transformation of cylindrical SBA-15 towards the spherical MCF phase. The lower TMB/PL ratio was used in this synthesis because the higher value of this ratio does not allow obtaining the proper material.

The loading of niobium in NbMCF materials was estimated on the basis of XRF data and it is lower than assumed (real Si/Nb ratio is 260 for NbMCF(ox) and 169 for NbMCF(Et)). The weight percent of Nb in NbMCF(ox) is significantly lower (0.5 ± 0.04 wt.%) than in NbMCF(Et) (0.8 ± 0.03 wt.%). It has been reported in the literature, that the introduction of niobium from Nb(V) oxalate under acid conditions in the synthesis typically gives materials with low niobium concentration [26].

The N_2 adsorption/desorption isotherms of MCF and NbMCF supports shown in Fig. 1 are typical of mesostructured cellular foams of MCF materials [28a] exhibiting a H1 type hysteresis loop at a relatively high pressure (p/p_0) with parallel adsorption and desorption branches for MCF and NbMCF(ox).

The nitrogen adsorption/desorption isotherm of NbMCF(Et) is slightly deformed in the desorption branch at the high p/p_0 ratio. The shape of isotherms does not change significantly for samples after modification with alkali metals with the exception of Cs/NbMCF(ox).

The texture parameters of NbMCF supports significantly change after their modification by impregnation with alkali metals (Table 1). The samples containing alkali metals exhibit much lower surface area than the unmodified ones. BET surface area is strongly dependent on the metal loading (expressed in $\text{mol/m}^2\text{g}^{-1}$ in Table 1) and it decreases with the growth of the alkali metal incorporated. Pore volume is changed in the same order. The nature of the alkali metal and the method of NbMCF preparation (ox or Et niobium source) are not crucial for the BET surface area value. As example for the role of metal loading, K/NbMCF(ox) (Me loading $2.02 \text{ mol/m}^2\text{g}^{-1}$) shows BET surface area $248 \text{ m}^2/\text{g}$ whereas Rb/NbMCF(Et) (Me loading $2.00 \text{ mol/m}^2\text{g}^{-1}$) exhibiting

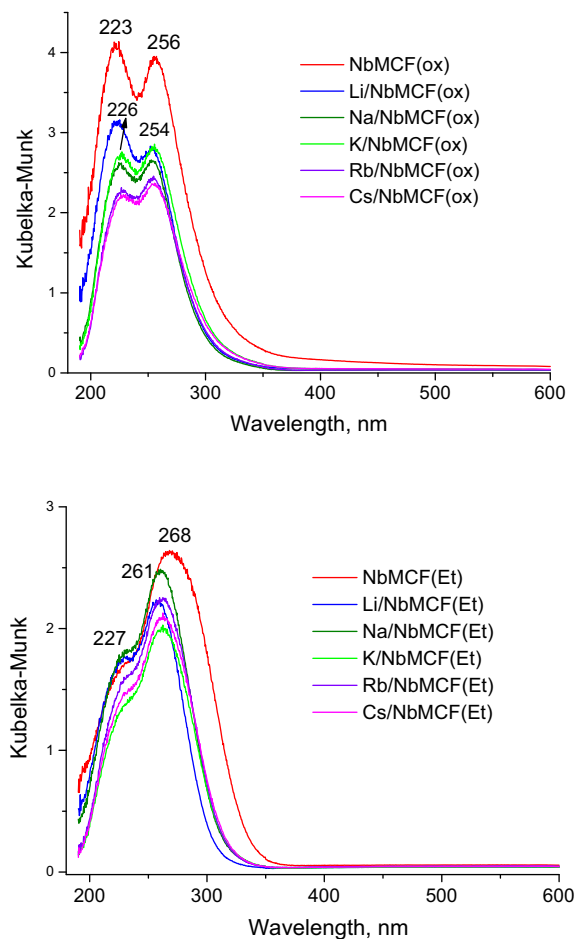


Fig. 2. UV-vis spectra of NbMCF catalysts before and after the modification with alkali metals.

surface area of $250 \text{ m}^2/\text{g}$. Textural parameters calculated from N_2 adsorption/desorption isotherms are shown in Table 1.

The morphology of NbMCF supports is illustrated by SEM images (Fig. S1—Supplementary data). All materials show a coral-type morphology characteristic of MCF materials.

3.2. Niobium state in MCF materials

The location of niobium introduced during the synthesis of MCF material (NbMCF) was explained by metal coordination studied using UV-vis technique. UV-vis spectra of both series of Nb-containing catalysts (Fig. 2A and B) show two UV bands at 223 and 256 nm for NbMCF(ox) and 227 and 268 nm for NbMCF(Et) from low coordinated (tetra and penta) niobium species localized in the framework of MCF [21c,27]. These two bands can be assigned to the electron charge transfer typical of niobium in the framework positions in different surroundings [21c]. This diversity of surroundings comes from the structure of MCF (windows and cells) and the possible non-uniform distribution of niobium. However, it is important to note, that the relative intensity of the UV-vis bands varies depending on the NbMCF series. The lack of the UV-vis bands at $\sim 330 \text{ nm}$ characteristic of octahedrally coordinated Nb proves the absence of extra framework niobium species on the surface of all samples studied. It is important to stress that the small variation in the position of the bands in UV-vis spectra of NbMCF materials after modification indicates the interaction of alkali metal species with niobium located in the supports.

The higher shift of the band position is noted for the series of catalysts based on NbMCF(Et). In this series the intensity of UV–vis band at 268 nm corresponding to the charge transfer in pentacoordinated oxo-niobium species is much higher than that at ca 227 nm coming from charge transfer in tetracoordinated niobium. It is not a case of NbMCF(ox) series where both UV–vis bands show almost the same intensity. It is a significant difference in the both series of catalysts. Recently calculations [28] have indicated that this pentacoordinated niobium species, being one of the most stable, is tetra-anchored to the silica structure and the fifth coordination is with hydroxyl group – potentially catalytic active centers. Anchoring of Nb-species *via* ethoxy groups present in Nb-source (Et) is much easier by interaction with silanol groups than *via* oxalate ligands in Nb-source(ox). Therefore, in the case of NbMCF(Et) tetra-anchored pentacoordinated niobium species dominate.

3.3. Acid-base properties of catalysts—test reactions

The presence of Nb in mesoporous structure of MCF influences the basic properties of the alkali modified samples. Two types of reactions have been tested in this work to study the acidity/basicity of the surface of the catalysts prepared: 2-propanol decomposition and 2,5-hexanedione cyclisation and dehydration.

3.3.1. Propanol (2-PrOH) decomposition

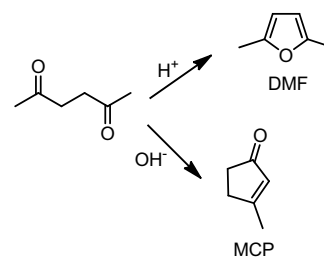
The 2-propanol decomposition is a test reaction for characterisation of acidic (Brønsted or Lewis) and/or basic properties of solids [29]. Dehydration of alcohol to propene and/or diisopropyl ether requires acidic centers (Lewis or Brønsted), whereas the dehydrogenation to acetone occurs on Lewis basic sites.

As shown in Table 2, over both Nb-containing matrices (NbMCF(ox), NbMCF(Et)) the main reaction product of 2-propanol decomposition, at 523 and 573 K, is propene, so these results indicate the acidic character of these supports. The activity of MCF is below 1% of 2-propanol conversion. The activity of MCF increases when Nb is introduced to the MCF framework (Table 2) and depends on the preparation procedure (ox or Et used as Nb source). It is clear that more niobium species (Lewis acid sites) incorporated from ethoxide give rise to the higher acidic activity in 2-propanol reaction. Moreover, one can suppose that hydroxyls present in pentacoordinated niobium species are also responsible for this activity. Interestingly, NbMCF(ox) shows not only dehydration but also dehydrogenation activity indicating that this support contains also Lewis basic sites responsible for transformation of 2-propanol to acetone.

The impregnation of acidic NbMCF supports with alkali metal acetates decreases the activity of the catalyst towards 2-PrOH dehydration/dehydrogenation below 1% of conversion. As a result of the poisoning of the supports acidic centers by alkali metals, the catalysts based on niobosilicates are not active. Therefore the results of 2-propanol decomposition on alkali modified materials are not considered in the discussion.

3.3.2. 2,5-Hexanedione cyclisation and dehydration

The cyclisation and dehydration of 2,5-hexanedione has been used as a test reaction for Brønsted basicity/acidity properties of the catalysts [30]. The formation of 2,5-dimethylfuran (DMF) occurs on acidic centers, whereas in the production of 3-methyl-2-cyclopentenone (MCP) basic centers take part (Scheme 2). On the basis of the ratio of selectivity to MCP/selectivity to DMF, the sequence of the basicity of the prepared catalysts can be estimated. According to the literature [30,31] the basicity of the catalyst is stated if $MCP/DMF \gg 1$. When $MCP/DMF \ll 1$ the catalyst exhibits acidic properties, while for $MCP/DMF \sim 1$ the acid–base character of catalysts is postulated.



Scheme 2. 2,5-Hexanedione transformation in acid and in basic medium.

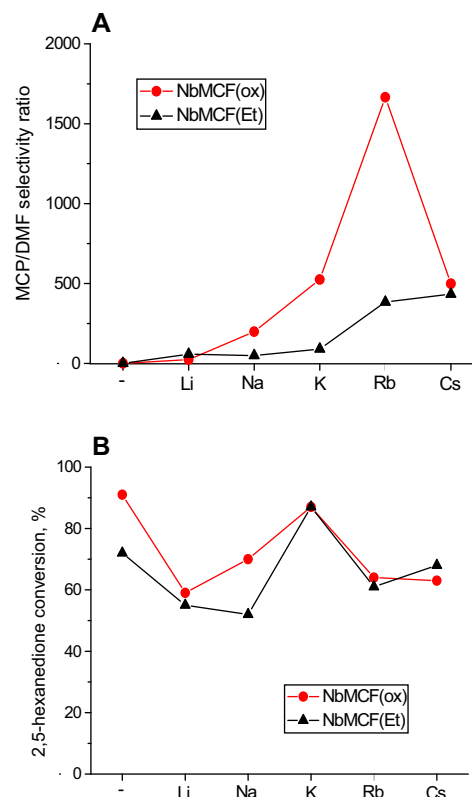


Fig. 3. (A) Dependence of the MCP/DMF selectivity ratio on the nature of alkali metals located on the surface of NbMCF(ox) and NbMCF(Et); (B) conversion of 2,5-hexanedione.

The conversion of 2,5-hexanedione and selectivity ratio MCP/DMF are shown in Fig. 3. The conversion of 2,5-hexanedione depends strongly on the composition of the matrix. The activity is higher for NbMCF(ox) than NbMCF(Et). The sequence of conversion for NbMCF supports differs from that of 2-propanol reaction. However, one should remember that the mechanisms of both processes are different. In 2-propanol conversion a large variety of reaction pathways is possible involving both types of acid (Brønsted and Lewis) and Lewis base centers. In 2,5-hexanedione cyclisation Brønsted acid and/or base centers are required.

NbMCF(Et) and NbMCF(ox) materials exhibit acidic properties ($MCP/DMF \ll 1$).

The effect of the alkali metal on the activity and selectivity of catalysts is clearly visible. The decrease of activity of NbMCF supported materials is observed. It indicates that impregnation procedure blocks most of the Brønsted acid centers present on the surfaces of NbMCF(ox) and NbMCF(Et). The introduction of alkali metals generates Brønsted basic centers—the selectivity to MCP significantly increases for all modified catalysts studied. It can be observed a volcanic dependence of MCP/DMF selectivity ratio vs the nature of alkali metal element for NbMCF(ox) supported catalysts (Fig. 3A),

Table 2
The results of 2-propanol decomposition.

Catalyst	Temperature [K]	2-PrOH conv. [%]	Propene sel. [%]	Acetone sel. [%]
MCF	523	<1	100	–
	573	<1	100	–
NbMCF(ox)	523	1	85	15
	573	7	97	3
NbMCF(Et)	523	18	100	–
	573	59	100	–

on which the highest MCP/DMF ratio was noted for sample containing rubidium. It is not the case of NbMCF(Et) series. For this type of catalysts the MCP/DMF ratio systematically increases from Li to Cs modified material. Moreover, NbMCF(Et) based catalysts are characterized by the lowest Brønsted basicity. However, it is important to stress that for both series of catalysts the highest activity in the cyclisation and dehydration of 2,5-hexanedione is noted for samples modified with potassium (Fig. 3B). Taking into account the MCP/DMF ratio for potassium modified matrices, the following order is observed: K/NbMCF(ox) > K/NbMCF(Et). The higher acidic activity of the support the lower basic activity of potassium containing catalysts is achieved.

3.4. Catalytic performance

MCF catalysts were tested in the reaction of 2-hydroxybenzaldehyde (**2a**) and ethyl cyanoacetate (**3**), at room temperature, under solvent-free conditions (Scheme 3). Firstly, we carried out the reaction in the presence of MCF and both NbMCF supports (ox and Et series). It should be noted that only in the presence of NbMCF(ox) a mixture chromenes **4a** and **5a** were obtained in almost 5% of yield after 4 h of reaction time. These preliminary results suggest that the environment provided by hydroxyl groups and Nb present in the investigated supports, exhibiting very different acid-base properties, are not probably involved in the reaction or they are barely able to activate the first step of the reaction, that is, the aldolic condensation between reagents. Remarkably, the blank experiment under the same experimental conditions did not produce any reaction product recovering the unaltered starting reagents.

The modification of the NbMCF supports with alkaline metals yielded, in all the investigated cases, diastereomeric mixtures (*Erythro/Threo* isomers) of the chromenes **4a** and **5a**. Fig. 4 shows the yield of chromenes **4a** and **5a** in the reaction catalyzed by Me/NbMCF materials, after 60 min (Fig. 4A) and 120 min of reaction times (Fig. 4B). It can be observed a different catalytic behavior for the modified NbMCF materials as function of the used NbMCF support, as expected. The yield of chromenes **4a** and **5a** in the presence of Me/NbMCF(Et) decreases when the cation size of the alkaline metal is increased. Similar trend was observed when using the NbMCF(ox) series, Li/NbMCF being an exception. It is important to note that the best yields of compounds **4a** and **5a** were obtained when the reaction was catalyzed by Na or K/NbMCF(ox) after 60 min of reaction time (Fig. 4A), although similar conversion were observed when the reaction was carried out in the presence of Li/NbMCF(Et) after 120 min.

These results were rationalized in terms of metal loading on the corresponding NbMCF series but also regarding the acid-base properties of the corresponding catalysts. Concerning to the alkaline metal content, Na or K/NbMCF(ox) showed higher metal loading (expressed in $\text{mol/m}^2\text{g}^{-1} \times 10^{-6}$, Table 1) as compared with their Et series homologues. This fact is also demonstrated for the Li/NbMCF(Et) catalyst. In other sense, it is clear the influence of the alkaline metal in the reaction since other Me/NbMCF (ox or Et) with higher metal loadings afforded mixtures of compounds **4a** and **5a** with lower yields (Table 1 and Fig. 4).

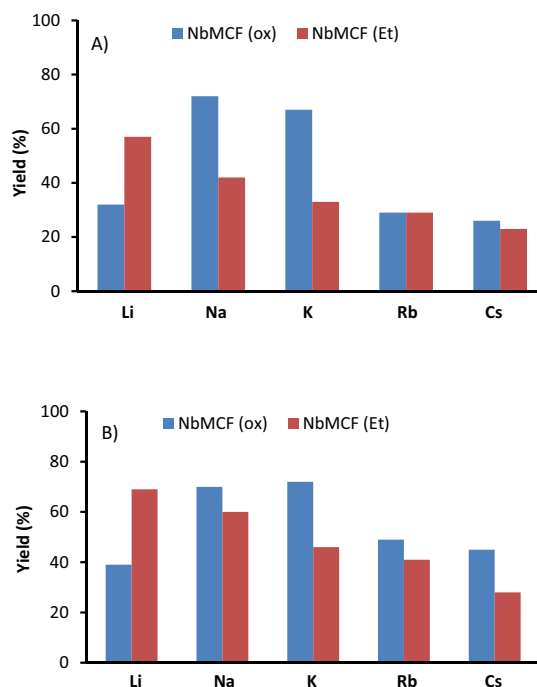
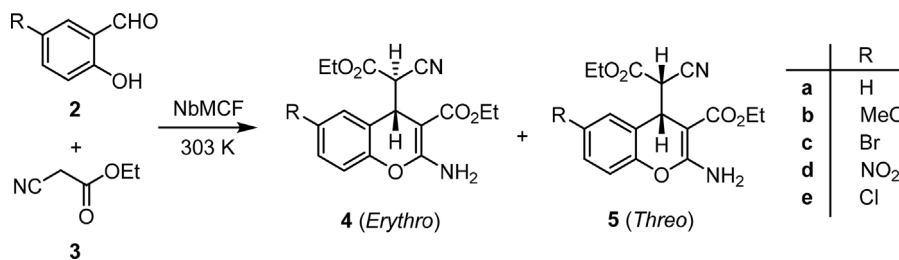


Fig. 4. Yields of chromenes **4a** and **5a** from 2-hydroxybenzaldehyde (**2a**) and ethyl cyanoacetate (**3**), at room temperature, under solvent-free conditions, catalyzed by Me/NbMCF materials, (A) after 60 min and (B) after 120 min of reaction times.

The results seem to indicate that the Brønsted basic centers created by the modification of NbMCF(ox) with alkaline metals could be the responsible of the observed reactivity. Also, the reaction is catalyzed by Lewis basic centers, although in lower extent. This circumstance is likewise demonstrated by the observed lower catalytic activity for the NbMCF(ox) support and Me/NbMCF(Et), the Et series characterized by exhibiting lower Brønsted basicity.

The yields of compounds **4a** and **5a**, at different reaction times, when the reaction is catalyzed by Me/NbMCF(ox) are shown in Fig. 5. As can be observed, the best conversion values were obtained in the presence of Na or K/NbMCF(ox) affording mixtures of compounds **4a** and **5a** with almost quantitative yields after 5 h of reaction time. The major difference with their Me/NbMCF analogues is at shorter reaction times. Taken into account that Rb/NbMCF(ox) was the most basic catalyst, it then seems that the optimum Brønsted basicity is required to obtain the highest conversion values to chromenes **4a** and **5a** and it is provided by modification of NbMCF(ox) with Na or K acetates.

Having these results in mind, it seems reasonable to compare the catalytic behavior of the most efficient catalysts, Me/NbMCF (where Me is Na or K) with the analogues alkali metal oxides supported over MCF pure silica. The reaction under the same experimental conditions, in the presence of Na/MCF or K/MCF, yielded mixtures of chromenes **4a/5a** in 58 and 47%, after 1 h of reaction time, respectively; these yields are considerably lower than that obtained for



Scheme 3. Synthesis of 2-amino-4H-chromenes (4 and 5) from 2-hydroxybenzaldehyde (2a) and ethyl cyanoacetate (3).

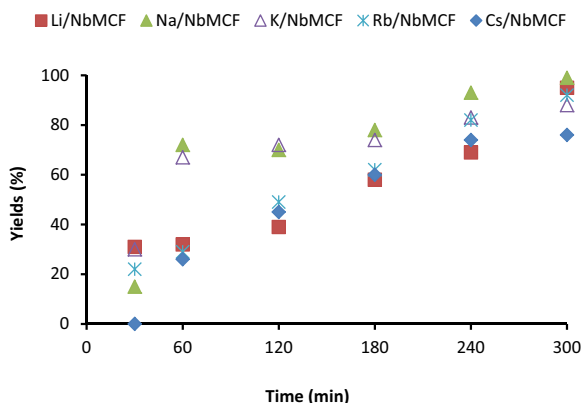


Fig. 5. Plot of yields of mixtures of chromenes 4a and 5a vs time, for the reaction between 2-hydroxybenzaldehyde (2a) and ethyl cyanoacetate (3), at room temperature, under solvent-free conditions, catalyzed by Me/NbMCF(ox) materials.

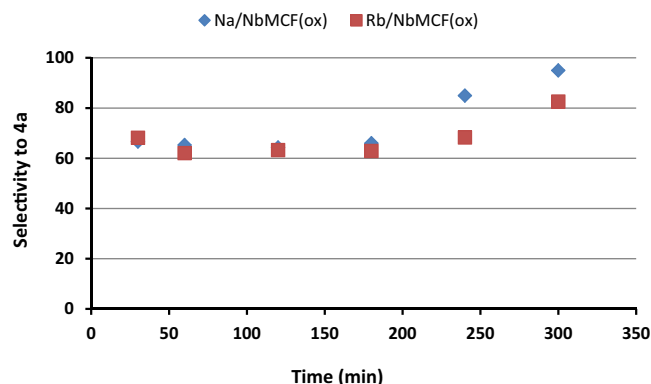


Fig. 7. Variation of selectivity to 4a vs time for the reaction between 2-hydroxybenzaldehyde (2a) and ethyl cyanoacetate (3), at room temperature, under solvent-free conditions, catalyzed by Me/NbMCF(ox) materials (where Me is Na or Rb).

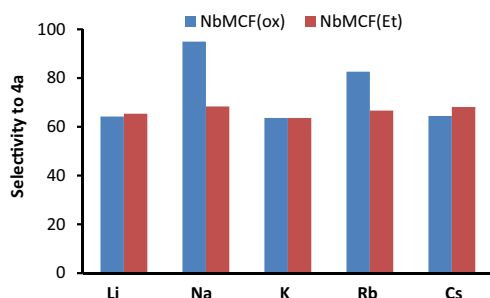


Fig. 6. Selectivity to chromene 4a, for the reaction between 2-hydroxybenzaldehyde (2a) and ethyl cyanoacetate (3), at room temperature, under solvent-free conditions, catalyzed by Me/NbMCF materials, after 300 min of reaction time.

Me/NbMCF. Therefore, Nb in the Me/NbMCF should be probably involved in the reaction favoring the process.

In general, chromenes 4a and 5a were obtained in approximately 2:1 ratio, the regioselectivity remaining constant along the reaction course. However, selectivity to compound 4a, the most stable diastereomer, was notably increased when using Na and Rb/NbMCF(ox), 95 and 88, respectively (Fig. 6). Firstly, it could be due to the confinement effects derived from the smallest pore volume of these materials, 1.3 and 1.2 cm³/g, respectively. In Fig. 7 it is shown the variation of selectivity to chromene 4a when using Na and Rb/NbMCF(ox) catalysts. As can be observed, the selectivity remains constant at the shortest reaction times as expected. However, an increase of the selectivity to 4a is produced at the highest reaction times. These results indicate that in the presence of these catalysts, another competitive reaction, consisting of the epimerization reaction of the isomer 5a into 4a, is probably produced.

We also performed the reaction in the presence of small amount (25 mg) of the best catalytic material, Na/NbMCF(ox), yielding a mixture of chromenes 4a and 5a with lower conversion (66% after

Table 3

Synthesis of chromenes 4 and 5 from differently substituted 2-hydroxybenzaldehydes (2) and ethyl cyanoacetate (3) catalyzed by Na/NbMCF.

R	Time (min)	Yield (%) ^a	Selectivity to 4
H	240	93 (72)	65
MeO	300	87 (44)	64
Br	300	72 (41)	71
NO ₂	240	95 (19)	75
Cl	60	82	70

^a Conversion values in parenthesis after 60 min of reaction time.

5 h of reaction time) and also decreasing the stereoselectivity to compound 4a.

The scope of the methodology was investigated by starting from differently 5-substituted-2-hydroxybenzaldehydes (2) in the presence of one of the most active catalyst, Na/MCF(ox) (Table 3). In this sense, chromenes 4 and 5 were efficiently synthesized with good to excellent yields. The reactivity order of 5-substituted-2-hydroxybenzaldehydes 2 was Cl > H > MeO, Br > NO₂. Taken into account the experimental results, it can be concluded that the substitution at position 5– has a negative effect on the yield values obtained after 60 min of reaction times. However, the presence of the Cl atom at position 5– produces a notable increasing of conversion values to products 4 and 5. In general, the presence of electro-withdrawing substituents at position 5– induces a slightly increasing of the selectivity to the major isomer 4 due probably to confinement effects.

Finally, the Table 4 summarizes the experimental conditions and results as comparison of the performance of the catalyst Na/NbMCF with respect to the previous literature. We report herein a new methodology for the synthesis of chromenes which uses the lowest catalyst amount, in absence of any solvent, operating at room temperature, during relatively short reaction times affording mixtures of chromenes 4 and 5 with good to excellent yields.

Table 4
Heterogeneous catalysts involved in the synthesis of chromenes **4** and **5**.

Catalyst	HB/ECA	Catalyst amount (g)	Solvent	T (°C)	Time (h)	Yield (%)	.
Amberlyst-21	Substituted 2-hydroxybenzaldehydes 5/10	2	EtOH	r.t.	2–5	68–94	[18]
	2-hydroxybenzaldehyde 5/10	2	EtOH	r.t.	4	85	[18]
SnMgAl-1	Substituted 2-hydroxybenzaldehydes 1/2	0.05	–	40 °C	1–24	83–94	[19]
	2-Hydroxybenzaldehyde 1/2	0.05	–	40 °C	18 (1)	98 (94)	[19]
MgAl	Substituted 2-hydroxybenzaldehydes 1/2	0.05	–	40 °C	20–24	83–98	[19]
	2-Hydroxybenzaldehyde 1/2	0.05	–	40 °C	24	88	[19]
Molecular sieve 3A	Substituted 2-hydroxybenzaldehydes 10/22	3	EtOH	r.t.	14	46–86	[20]
Molecular sieve 4A	5-Bromo-2-hydroxybenzaldehyde 10/22	3	EtOH	r.t.	14	56	[20]
Molecular sieve 5A		3	EtOH	r.t.	14	50	[20]
Al ₂ O ₃		3	EtOH	r.t.	14	63	[20]
Na/NbMCF	Substituted 2-hydroxybenzaldehydes 2/4	0.05	–	r.t.	1–4	72–95	This work
	2-Hydroxybenzaldehyde 2/4	0.05	–	r.t.	1	70	This work

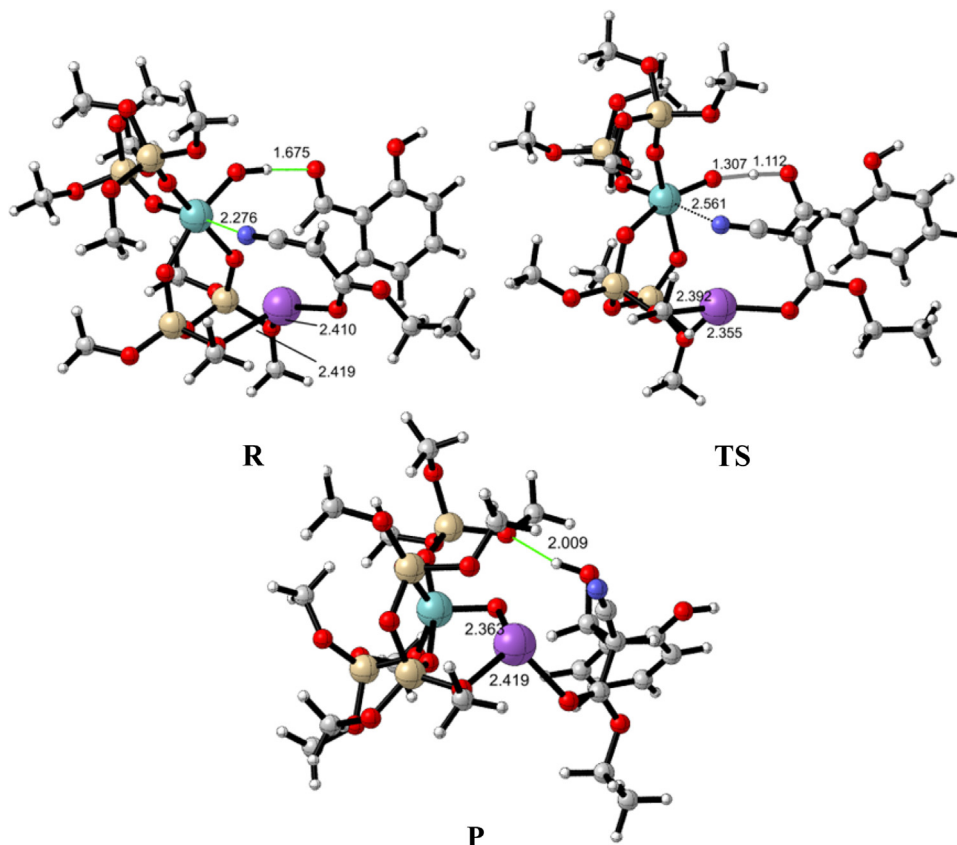


Fig. 8. Optimized structures for the aldolization step catalyzed by Na/NbMCF.

HB/ECA: 2-hydroxybenzaldehydes (mmol)/ethyl cyanoacetate (mmol).

3.5. Computational study

Initially, we considered the model A in our calculations (Chart 1). Thus, it could be envisaged that the alkaline center could activate the ethyl cyanoacetate **3** to form the C–C bond with salicylaldehyde **2a**. However, the postulated reaction mode did not lead to a productive reaction, in part due to the lack of a proper stabilization of the negative charge developed in the aldolic intermediate.

On other hand, if we assume the model B, we can propose that the basicity of the alkaline oxide is strong enough to easily activate the ethyl cyanoacetate **3**, by abstraction of the methylenic proton, to form the reactive enolate. Under these conditions, the hydroxylic moiety of the catalyst can act as a Brønsted acid site, thus stabilizing the forming aldol transition structure. In addition, the Nb center

could promote the approaching of the reactants by interaction with the cyanoacetate.

Our calculations reveal that the activation of the ethyl cyanoacetate **3** by the alkaline oxide is a highly exothermic step and proceeds without activation barrier, as expected from such strong bases. The computed free energies of this activation are –39.5, –82.5 and –94.3 kcal/mol for Li, Na and Cs, respectively.

Once the nucleophile has been activated, the interaction with the Nb supported structure leads to the reactant complex **R** (Fig. 8), where the hydroxylic substituent forms a strong hydrogen-bond with the aldehyde carbonyl (1.661, 1.675 and 1.723 Å, for Li, Na and Cs). Moreover, the alkaline center interacts with two methoxy moieties of the silica support, and the Nb interacts with the cyano group (2.275, 2.276 and 2.286 Å, for Li, Na and Cs). These interactions promote the reactants approaching to generate the aldol intermediate. It should be noted that this reactant complex, **R**, is more stable than the isolated reactants for the reaction involving Li

and Na (–16.9 and –7.8 kcal/mol, respectively) while the presence of Cs leads to a less stable complex (5.2 kcal/mol above the isolated reactants), likely due to its bulkiness.

The formation of the C–C bond in the transition state, **TS**, is more advanced in the presence of Cs, as suggest the forming C–C (Li: 2.172, Na: 2.179, Cs: 2.138 Å) whereas the O–H bond distance follows the opposite trend (Li: 1.085, Na: 1.112, Cs: 1.171 Å) which indicates a more asynchronous structure for the smaller alkaline metals. The activation barrier to reach the transition structure follows the order Cs (10.5) < Na (12.2) < Li (15.6 kcal/mol).

TS leads to the aldol intermediate, **I**, displaying the full formation of the C–C and O–H bonds. This structure shows notable differences depending of the alkaline center. Thus, the interaction between the Li and the methoxy moieties, on one hand, and the aldolic hydroxyl with the new sp² oxygen of the support, on the other hand, drives to a less stable complex than the reactant species **R** (by 3.4 kcal/mol). Conversely, for the aldolization involving Na and Cs centers, the aldolic hydroxyl moiety is displaced by the alkaline which thus interacts with the support deprotonated oxygen. In these cases, the reaction step is exothermic, being **I** more stable than the reactant complex **R** (–5.4 and –11.3 kcal/mol, for Na and Cs, respectively).

In summary, the strong basicity of the alkaline oxides activates the formation of the nucleophile. These results agree with the experimental observations since they revealed that the reaction is probably promoted by Brønsted basic sites and the reactivity is increased in the presence of the alkaline oxides. However, the bulkiness of the alkaline center has a deep impact on the formation and stability of the reactant complex, which is obstructed in the presence of the bulkier centers thus restricting the effective aldolization, in agreement with the reactivity found in the presence of the most basic materials.

4. Conclusions

We report herein an efficient and eco-friendly methodology for the synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes from 2-hydroxybenzaldehyde **2** and ethyl cyanoacetate **3**, catalyzed by Me/NbMCF. The reaction takes place under solvent-free conditions, at room temperature, leading to mixtures of the corresponding chromenes **4** and **5**, in a 2:1 ratio, with good to excellent yields, in all the cases the *erythro* isomer being the major compound.

The different Nb sources for the preparation of the investigated catalysts and the subsequent modification with the corresponding alkaline metals acetates provide them different textural and acid-base characteristics. Considering that, the reaction is probably promoted by Brønsted basic sites over the catalyst, Na or K/NbMCF being the most efficient materials, although the activation by the Lewis basic centers cannot be neglected.

Our experimental observations suggest that the alkaline metals and Nb are involved in the reaction. Although NbMCF supports were not active for the synthesis of chromenes, it seems that Nb and alkaline metals could act in cooperation favoring the process. The metal loading on the catalysts under study but also the acid-base character and probably the texture properties are the key parameters controlling the reaction and diastereoselectivity. When the reaction is catalyzed by the most efficient catalyst (Na/NbMCF(ox)) or the most basic one (Rb/NbMCF(ox)), the selectivity of the reaction is altered probably by producing a competitive epimerization reaction of chromene **5a** to **4a**.

The computational study suggests that the strong basicity of alkaline oxides initiates the reaction by activation of the reactants. However, the formation of the reactant complex and effective reaction requires a compromise between this basicity and the alkaline center size.

Acknowledgements

This work has been supported in part by MICINN (projects and CTQ2011-27935 and CTM2014-56668-R) and National Science Centre in Poland (Project No. 2014/15/B/ST5/00167). We are grateful to the Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) for generous allocation of computing resources.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2016.02.042>.

References

- [1] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, S.B. McCullen, J.B. Higgins, J.L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834–110834.
- [2] C. Martínez, A. Corma, *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 1558–1580.
- [3] L.T. Burness, *Mesoporous materials: properties*, in: Preparation and Applications, Nova Science Publishers, New York, 2007.
- [4] T. Yokoia, Y. Kubotab, T. Tatsumia, *Appl. Catal. A: Gen.* 421–422 (2012) 14–37.
- [5] S. Loganathan, M. Tikmani, A.K. Ghoshal, *Langmuir* 29 (2013) 3491–3499.
- [6] (a) A. Olea, E.S. Sanz-Pérez, A. Arencibia, R. Sanz, G. Calleja, *Adsorption* 19 (2013) 589–600; (b) N. Hiyoshi, K. Yogo, T. Yashima, *Microporous Mesoporous Mater.* 84 (2005) 357–365; (c) N. Hiyoshi, K. Yogo, T. Yashima, *Chem. Lett.* 33 (2004) 510–511.
- [7] X. Feng, G. Hu, X. Hu, G. Xie, Y. Xie, J. Lu, M. Luo, *Ind. Eng. Chem. Res.* 52 (2013) 4221–4228.
- [8] B. Dragoi, E. Dumitriu, C. Guimon, A. Auroux, *Micropor. Mesopor. Mater.* 121 (2009) 7–17.
- [9] J. Zhu, T. Wang, X. Xu, P. Xiao, J. Li, *Appl. Catal. B: Env.* 130–131 (2013) 197–217.
- [10] (a) E. Pérez-Mayoral, V. Calvino-Casilda, M. Godino, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Porous catalytic systems in the synthesis of bioactive heterocycles and related compounds*, in: G. Brahmachari (Ed.), *Biologically Relevant Heterocycles*, Elsevier, 2015, pp. 378–403; (b) E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, R.M. Martín-Aranda, F.J. Maldonado-Hódar, In: *Mesoporous Catalytic Materials and Fine Chemistry*, in: M. Aliofkhaeze (Ed.), *Comprehensive Guide for Mesoporous Materials*. Volume 1: Synthesis and Characterization, Nova Science Publishers, Inc., 2015, Series: Materials Science and Technologies.
- [11] (a) A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolk, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Catal. Today* 218–219 (2013) 70–75; (b) 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.* 378 (2013) 38–46.
- [12] P. Schmidt-Winkel, W.W. Lukens Jr., Peidong Yang, D.I. Margolese, J.S. Lettow, J.Y. Ying, G.D. Stucky, *Chem. Mater.* 12 (2000) 686–696.
- [13] K. Stawicka, M. Trejda, M. Ziolk, *Appl. Catal. A: Gen.* 467 (2013) 325–334.
- [14] (a) K. Stawicka, M. Trejda, M. Ziolk, *Microporous Mesoporous Mater.* 181 (2013) 88–98; (b) M. Trejda, K. Stawicka, M. Ziolk, *Catal. Today* 192 (2012) 130–135.
- [15] I. Sobczak, M. Kozłowska, M. Ziolk, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 390 (2014) 114–124.
- [16] C. Bingi, N.R. Emmadi, M. Chennapuram, Y. Poornachandra, C. Ganesh Kumar, J. Babu Nanubolu, K. Atmakur, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 1915–1919.
- [17] H.G. Kathrotiya, M.P. Patel, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 3406–3416.
- [18] J.S. Yadav, B.V. Subba Reddy, M.K. Gupta, I. Prathap, S.K. Pandey, *Catal. Commun.* 8 (2007) 2208–2211.
- [19] U. Costantino, M. Curini, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Microporous Mesoporous Mater.* 107 (2008) 16–22.
- [20] N. Yu, J.M. Aramini, M.W. Germann, Z. Huang *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 6993–6996.
- [21] (a) D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G.H. Fredrickson, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Science* 279 (1998) 548–552; (b) J.S. Lettow, Y.J. Han, P. Schmidt-Winkel, P. Yang, D. Zhao, G.D. Stucky, J.Y. Ying, *Langmuir* 16 (2000) 8291–8295; (c) K. Stawicka, I. Sobczak, M. Trejda, B. Sulikowski, M. Ziolk, *Microporous Mesoporous Mater.* 155 (2012) 143–152.
- [22] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, J.E. Peralta Jr., F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09 Revision B.01*, Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2010.
- [23] W.R. Wadt, P.J. Hay, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 284–298.
- [24] C. González, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523–5527.
- [25] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 157–167.
- [26] B. Kilos, A. Tuel, M. Ziolk, J.-C. Volta, *Catal. Today* 118 (2006) 416–424.
- [27] M. Nashimura, K. Asakura, Y. Iwasawa, *J. Chem. J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 15 (1986) 1660–1661.
- [28] D.C. Tranca, A. Wojtaszek-Gurdak, M. Ziolk, F. Tielens, *PCCP* 17 (2015) 22402–22411.
- [29] A. Gervasisni, J. Fenyvesi, A. Auroux, *Catal. Lett.* 43 (1997) 219–228.
- [30] R.M. Dessau, *Zeolites* 10 (1990) 205–206.
- [31] J.J. Alcaraz, B.J. Arena, R.D. Gillespie, J.S. Holmgren, *Catal. Today* 43 (1998) 89–99.

En este artículo se presentan los estudios realizados sobre la preparación y caracterización de dos grupos de materiales NbMCF modificados con metales alcalinos y su aplicación en la síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos (4-5).

En primer lugar se sintetizaron los soportes basados en la estructura de NbMCF, según el procedimiento descrito por *Stawicka et al.* [24, 35, 39], empleando dos fuentes de Nb – etóxido de Nb (V) ($\text{Nb}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_{10}$) y oxalato de Nb (V) ($\text{C}_4\text{H}_4\text{NNbO}_9$) –. A continuación, las matrices silíceas se impregnaron con diferentes acetatos de metales alcalinos, CH_3COOMe (donde Me es Li, Na, K, Rb o Cs).

La modificación de los soportes de sílice con metales alcalinos provoca un cambio drástico en sus parámetros texturales, observándose una disminución considerable tanto en su S_{BET} , D_p y V_p en comparación con las matrices. Las isothermas de adsorción/desorción confirmaron el carácter mesoporoso de las muestras, presentando ligeras deformaciones en Me/NbMCF(Et).

La coordinación del Nb presente en las muestras se determinó mediante la espectroscopia UV-Vis. Se identificaron dos bandas a 223 y 256 nm para Me/NbMCF(ox) y a 227 y 268 nm para Me/NbMCF(Et), confirmando la presencia de Nb tetra- y penta-coordinado, respectivamente.

Las propiedades ácido-base de los sólidos estudiados se determinaron mediante dos reacciones test: i) descomposición de 2-propanol, para la determinación de los centros ácidos y básicos de Lewis o Brönsted y ii) ciclación de 2,5-hexanodiona, para la basicidad o acidez de Brönsted. La deshidratación 2-propanol a propeno transcurre en los centros ácidos (Lewis o Brönsted), mientras que la reacción deshidrogenación para la formación de acetona tiene lugar en los centros básicos de Lewis. En el caso de la ciclación de 2,5-hexanodiona se obtiene 2,5-dimetilfurano (DMF) en presencia de centros ácidos de Brönsted y 3-metil-2-ciclopentenona (MCP) en los centros básicos. Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de los soportes NbMCF(ox) y NbMCF(Et) se obtuvo la formación preferente de propeno, lo que indica la presencia de los centros ácidos en ambos tipos de soportes. Sin embargo, en el caso de NbMCF(ox) se observó también la formación de acetona, por lo que no se puede excluir la presencia de los centros básicos de Lewis en este sólido. Los Me/NbMCF no

mostraron ninguna actividad catalítica en esta reacción, debido al bloqueo de los sitios ácidos por los metales alcalinos. En la reacción de ciclación de 2,5-hexanodiona todos los catalizadores alcalinos condujeron a una mayor selectividad hacia MCP, lo que demuestra su carácter básico, tal y como era de esperar. Me/NbMCF(ox) mostraron mayor actividad catalítica que los Me/NbMCF(Et). En el grupo Me/NbMCF(ox), Rb/NbMCF y Li/NbMCF mostraron mayor y menor selectividad hacia MCP, respectivamente, mientras que en los sólidos Me/NbMCF(Et) la basicidad aumenta desde Li a Cs.

Los materiales NbMCF alcalinos se ensayaron en la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (**2a**) y CAE (**3**), a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente. Las matrices NbMCF no mostraron actividad catalítica alguna en esta reacción, como era de esperar. Sin embargo, la introducción de los metales alcalinos aumentó la reactividad considerablemente conduciendo a una mezcla diastereomérica de 2-amino-4*H*-cromenos (**4** y **5**) obteniéndose las mayores conversiones en el caso de los catalizadores Me/NbMCF(ox). En presencia de los catalizadores Me/NbMCF(Et) se observó una disminución de la conversión hacia **4a** y **5a** a medida que aumenta el tamaño de catión. Una tendencia similar se observó para las muestras Me/NbMCF(ox) a excepción de Li/NbMCF, Na y K/NbMCF conduciendo a las mejores conversiones después de 1h de tiempo de reacción. Transcurridas 5 h de reacción, en presencia de K y Na NbMCF(ox), se obtuvieron los cromenos **4a** y **5a** como una muestra pura de ambos isómeros en una proporción 2:1; en este caso es importante mencionar que la selectividad permanece constante a tiempos de reacción cortos. Sin embargo, a medida que avanza la reacción se observó un cambio drástico de la selectividad hacia la formación de **4a**, el diaesteroisómero más estable – Na/NbMCF(ox) (95%) y Rb/NbMCF(ox) (88%). Estos resultados sugieren que en presencia de estos catalizadores tiene lugar una reacción competitiva que consiste en la epimerización de **5a** en **4a**.

Finalmente, la metodología desarrollada se generalizó a otros 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos en la posición 5 del anillo aromático, usando el catalizador más eficiente, Na/NbMCF(ox), conduciendo a los correspondientes

cromenos con altas conversiones. La influencia de los sustituyentes en la reactividad siguió el orden $\text{Cl} > \text{H} > \text{MeO}$, $\text{Br} > \text{NO}_2$.

Con el fin de racionalizar el comportamiento de los nanocatalizadores estudiados se llevó a cabo un estudio teórico, mediante cálculos computacionales, sobre la primera etapa de reacción en la síntesis de cromenos **4** y **5**, que consiste en la condensación aldólica inicial entre reactivos. Los cálculos computacionales indicaron que la basicidad de los óxidos alcalinos en el modelo propuesto es suficientemente fuerte para activar CAE **3**, por abstracción del proton ácido, para formar el correspondiente enolato. Se ha observado, además, que el grupo hidróxilo en los catalizadores estudiados, Nb-OH, podría actuar como un ácido de Brønsted, estabilizando la TS. La activación de **3** por el correspondiente óxido alcalino transcurre sin barrera de energía en una etapa muy exotérmica, con unos valores de energía libre de -39,5, -82,5 y -94,3 kcal/mol para Li, Na y Cs, respectivamente.

Una vez producida la activación del nucleófilo se forma el complejo reactivo **R**, en el que el grupo -OH, unido directamente a Nb, forma un enlace de hidrógeno fuerte con el grupo aldehído, -CHO. Además, los centros alcalinos interaccionan con dos de los grupos -OMe mientras que el Nb lo hace con el grupo -CN. Todas estas interacciones promueven la aproximación de los reactivos para que se produzca la reacción de aldólica. Es importante mencionar que el **R** es más estable que los reactivos aislados, en el caso de Me/NbMCF donde Me es Li y Na (Li: -16,9; Na: -7,8 kcal/mol). Sin embargo, en presencia de Cs/NbMCF, en el que el catión tiene un tamaño mayor, existen diferencias significativas en cuanto a la estabilidad de **R** (5,2 kcal/mol menos estable que los reactivos aislados), lo que podría justificar la baja actividad catalítica, observada para este sólido.

Las barreras de activación calculadas para la formación del enlace C-C, a través de **TS**, siguen el orden $\text{Cs} (10,5) < \text{Na} (12,2) < \text{Li} (15,6 \text{ kcal/mol})$.

En resumen, la gran basicidad de los óxidos alcalinos es la responsable de la activación del nucleófilo en forma de enolato de CAE. Los resultados obtenidos, teóricos y experimentales, ponen de manifiesto que la reacción es promovida por los centros básicos de Brønsted. El tipo de metal alcalino tiene un profundo impacto en la formación y estabilidad de complejo reactivo; en presencia de centros básicos

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

voluminosos, Cs, **R** es menos estable por lo que la reacción de aldolización es menos efectiva.

4. DISCUSIÓN INTEGRADORA

4. DISCUSIÓN INTEGRADORA

El trabajo realizado en esta Tesis Doctoral se centra en la síntesis y caracterización de dos tipos de sílices mesoporosos, MCF y SBA-15, que incluyen o no átomos metálicos en su estructura, modificadas con distintos grupos funcionales, y la evaluación de su actividad catalítica en la síntesis de distintos sistemas heterocíclicos de interés – quinolinas, mediante la condensación de Friedländer, o diferentes tipos de cromenos –.

Tal y como se describe en los apartados siguientes, los sólidos investigados presentan diferente composición química, parámetros texturales y propiedades ácido-base, que influyen en la diferente actividad catalítica de los mismos.

4.1 Síntesis de los catalizadores

Las sílices mesoporosas objeto de estudio se sintetizaron a partir de la matriz correspondiente, MCF o SBA-15 previamente preparadas, mediante la modificación de su superficie con distintos grupos funcionales. Entre los materiales investigados destacan un grupo de sílices mesoporosas que incorporan átomos metálicos en la red silíceas – Nb o Al –. A este respecto muy recientemente el grupo de la Prof. Maria Ziolek ha publicado un artículo de revisión en el que se pone de manifiesto el papel de especies de Nb en catálisis heterogénea ^[135]. El artículo discute cómo la incorporación de Nb en distintos materiales afecta tanto a sus propiedades superficiales como a su actividad catalítica.

En este contexto, se prepararon materiales de tipo MCF que incorporan o no metales en su estructura, Al o Nb, funcionalizados también con diferentes grupos aminopropilo o con metales alcalinos. Los soportes SBA-15 se modificaron con grupos aminopropilo de distinta naturaleza – grupos amino secundario y amino terciarios –.

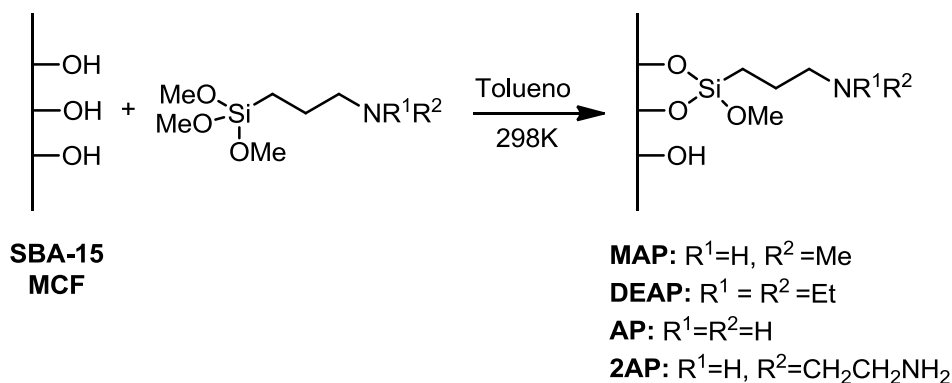
Los procedimientos experimentales para la preparación de las sílices son similares; tanto en la preparación de SBA-15 como de MCF se emplea Pluronic P123, surfactante, que actúa como plantilla directora de la estructura, y TEOS como precursor de sílice, en medio ácido. Sin embargo, en la preparación de MCF se añade además fluoruro de amonio, NH_4F , para regular el tamaño de poros y TMB, responsable de la formación de la estructura esponjosa.

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

La funcionalización de los materiales se llevó a cabo mediante el método de síntesis directa (*one-pot synthesis*) o mediante el método post-sintético (*grafting*), para la introducción de diferentes grupos aminopropilo y por el método de *impregnación húmeda incipiente* en el caso de la modificación de los soportes MCF con metales alinos.

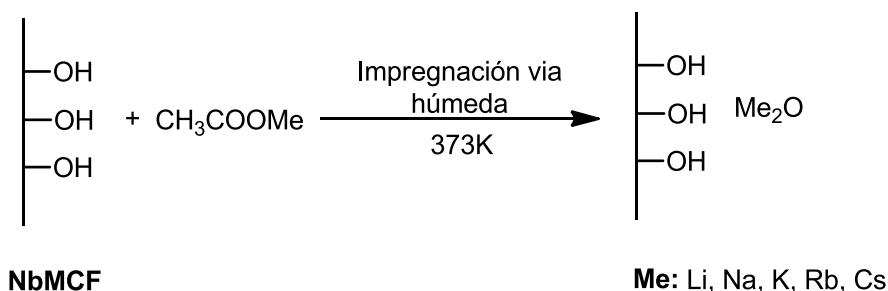
Así se prepararon cuatro series de sílices mesoporosas:

- i) MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15, y
- ii) AP/MCF, 2AP/MCF, AP/NbMCF, 2AP/NbMCF, ambos tipos de materiales utilizando el método post-síntesis, por reacción entre el soporte silíceo y el silano comercial correspondiente, en tolueno como disolvente (Esquema 20).



Esquema 20. Funcionalización por grafting de las sílices basadas en las estructuras de SBA-15 y MCF.

- iii) AP-MCF, AP-AMCF y AP-NbMCF mediante síntesis directa.
- iv) Me/NbMCF (donde Me es Li, Na, K, Rb o Cs) por impregnación de los soportes NbMCF con disoluciones de acetatos de metales alcalinos (Esquema 21).



Esquema 21. Modificación de los soportes NbMCF con acetatos de metales alcalinos.

4.2 Caracterización de los catalizadores

Las isothermas de adsorción/desorción de N₂ de todos los sólidos objeto de estudio son de tipo IV, con el bucle de histéresis a los altos valores de p/p_0 , típicas de

los materiales mesoporosos [14, 15]. En la figura 19 se presentan las isothermas de los sólidos SBA-15, AP/NbMCF, Na/NbMCF(ox) y Na/NbMCF(Et). En este tipo de isothermas aparece un bucle de histéresis a los altos valores de p/p_0 , debido al fenómeno de condensación y evaporación capilar que ocurre en los mesoporos. La isoterma de SBA-15 presenta una histéresis de tipo H1, característica de los poros bien definidos y uniformes. Sin embargo, las isothermas de las sílices MCF muestran bucles de histéresis de tipo H2a, lo que demuestra la presencia de poros de forma *alargada* y *cuello de botella*, y mayor distribución del tamaño de poro [14].

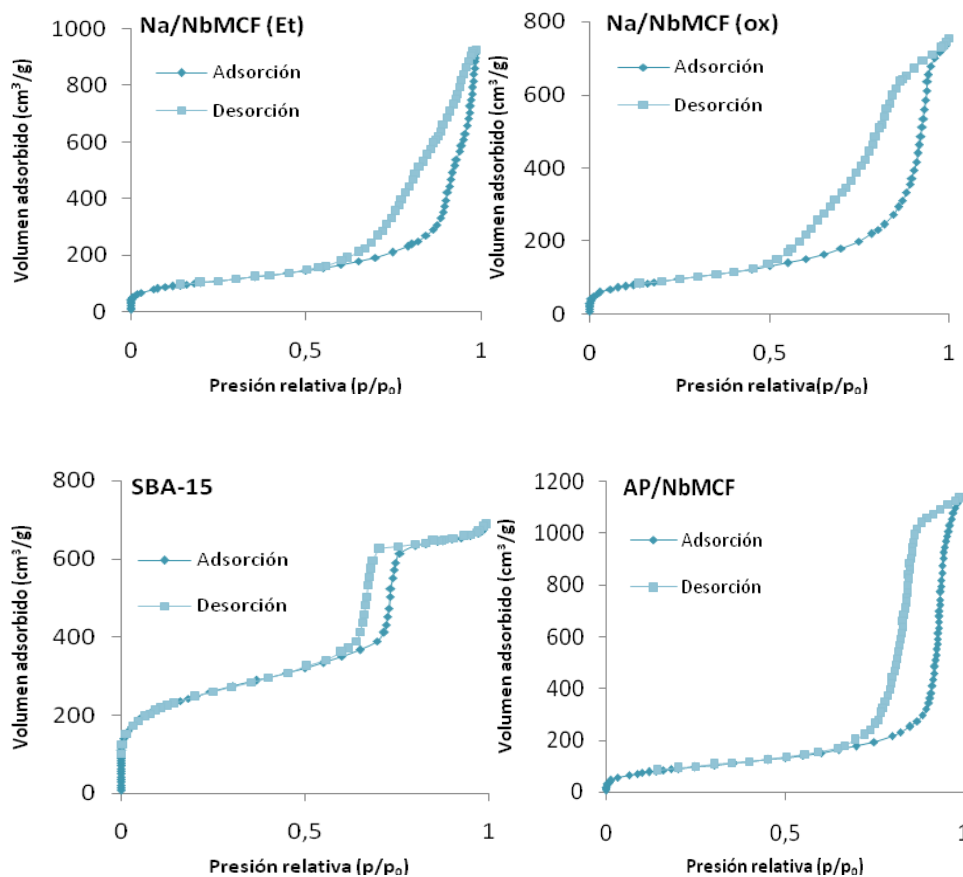


Figura 19. Isothermas de adsorción/desorción de N₂ de los sólidos Na/NbMCF(Et), Na/NbMCF(ox) y AP/NbMCF.

En las tablas 2 y 3 se recogen los parámetros texturales de todos los sólidos sintetizados. La introducción de los grupos funcionales aminopropilo y metales alcalinos produjo una disminución tanto en el S_{BET} como en D y V_p en comparación con ambos soportes MCF y SBA-15, tal y como era de esperar.

Las sílices con estructura de MCF presentaron unos valores de S_{BET} comprendidos entre 626 y 717 m^2/g (Tabla 2). La incorporación de Nb a la estructura silíceo dio lugar a un ligero aumento de S_{BET} y D_p . V_p de MCF y NbMCF son parecidos por lo que no dependen de la composición química de los materiales. Los MCF modificados con aminas, por el método de *síntesis directa*, presentan los valores de S_{BET} mayores que los materiales modificados a través de *grafting*, comprendidos entre 479 y 531 m^2/g , muy probablemente debido a la mayor incorporación de grupos funcionales cuando la funcionalización del soporte se lleva a cabo por el método de post-síntesis. En los materiales Me/NbMCF el área superficial S_{BET} depende del contenido de metal y disminuye considerablemente a medida que aumenta el tamaño del catión alcalino; V sigue una tendencia similar (Tabla 2b).

En las Tablas 2 y 4 se muestran las características texturales del soporte silíceo, SBA-15, y de los sólidos MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15 y su composición química, respectivamente. Tal y como se puede observar en la Tabla 2, la incorporación de grupos amino al soporte SBA-15 produjo una disminución de S_{BET} ; así pues, los sólidos MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15 poseen valores de S_{BET} considerablemente menores que SBA-15. Las pequeñas diferencias observadas en los valores de D y V para MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15 se podrían atribuir a un mayor volumen de los centros activos en la muestra de DEAP/SBA-15. Además, las ligeras desviaciones observadas en S_{BET} para MAP/SBA-15 podrían deberse a la interacción entre los grupos $-\text{NHMe}$ más próximos, mediante enlace de hidrógeno, o incluso entre los grupos $-\text{NHMe}$ y los grupos silanoles de la sílice, Si-OH , con propiedades ligeramente ácidas; este tipo de interacciones no serían posibles en DEAP/SBA-15 debido a la ausencia de grupos $-\text{NH}$.

Tabla 2. Parámetros texturales de las sílices funcionalizadas con grupos aminopropilo.

Catalizador	S_{BET} [m ² /g]	V_p^* [cm ³ /g]		D_p^* [nm]	
		Desorción	Adsorción	Desorción	Adsorción
MCF ^a	626	2,9	2,7	12,7	35,7
AP-MCF ^{sd}	527	1,6	1,3	5,1	18,7
AP-NbMCF ^{sd}	531	1,7	1,5	5,8	18,4
AP-AlMCF ^{sd}	479	1,6	1,7	6,1	22,5
NbMCF ^a	682	2,8	2,7	14,3	37,2
AP/MCF ^g	338	2,3	2,1	11,7	34,1
2AP/MCF ^g	309	2,1	1,9	11,6	33,5
AP/NbMCF ^g	339	2	1,9	12,7	36,3
2AP/NbMCF ^g	328	1,8	1,7	11,9	32
SBA-15	834	-	0,97	-	6,3
MAP/SBA-15 ^g	370	-	0,68	-	5,6
DEAP/SBA-15 ^g	388	-	0,6	-	5,8

a- Soportes preparados para su posterior modificación con grupos amino, g- Materiales modificados por el método de *grafting*, sd- Materiales modificados por el método de síntesis directa

* V_p = volumen de poro y D = diámetro de poro determinados mediante el método BJH. V y D en los materiales MCF se determinaron mediante el método BdB FHH.

Tabla 3. Parámetros texturales de las sílices impregnadas con sales de metales alcalinos.

Catalizador	S _{BET} [m ₂ /g]	V* [cm ³ /g]
		Adsorción
NbMCF (ox) ^b	672	2,7
Li/NbMCF (ox) ^g	361	1,6
Na/NbMCF (ox) ^g	296	1,3
K/NbMCF (ox) ^g	248	1,2
Rb/NbMCF (ox) ^g	226	1,2
Cs/NbMCF (ox) ^g	231	1,1
NbMCF (Et) ^b	717	2,8
Li/NbMCF (Et) ^g	331	1,6
Na/NbMCF (Et) ^g	341	1,5
K/NbMCF (Et) ^g	303	1,7
Rb/NbMCF (Et) ^g	250	1,3
Cs/NbMCF (Et) ^g	234	1,4

b- Soportes sintetizados para su posterior modificación con metales alcalinos, g- Materiales modificados por el método de *grafting*

*V y D en los materiales MCF determinados mediante el método BdB FHH.

Tabla 4. Composición química de las sílices mesoporosas SBA-15.

Catalizador	Contenido de C [mmol/g]	Contenido de N [mmol/g]
SBA-15	-	-
MAP/SBA-15	6,64	1,53
DEAP/SBA-15	9,63	1,31

En la tabla 5 se presentan los valores del contenido de Nb o Al, determinados por XRF, y de N, determinado por el análisis elemental, en los sólidos MCF funcionalizados con grupos amino. Los resultados muestran que los sólidos modificados por *grafting* poseen un mayor contenido de nitrógeno que los sólidos modificados por síntesis directa. Conviene mencionar que la cantidad de N en los

materiales modificados por *grafting* depende de la composición química del soporte y sigue el orden 2AP/NbMCF > 2AP/MCF > AP/NbMCF > AP/MCF.

Los valores de las proporciones Si/Nb y Si/Al en todas las muestras analizadas son inferiores que los valores calculados. Además, la introducción de Nb fue más eficaz que de Al, probablemente debido a que el medio ácido no favorece la introducción de Al en el esqueleto de un tamiz molecular.

Tabla 5. Composición química de los materiales MCF.

Catalizador	Si/Nb*	Si/Al*	Si/Nb**	Si/Al**	Contenido de N [mmol/g]
NbMCF ^b	64	-	167	-	-
AP/NbMCF ^g	64	-	167	-	1,75
2AP/NbMCF ^g	64	-	167	-	2,72
AP/MCF ^g	-	-	-	-	1,31
2AP/MCF ^g	-	-	-	-	2,34
AP-MCF ^{sd}	-	-	-	-	0,87
AP-AlMCF ^{sd}	-	10	-	320	0,84
AP-NbMCF ^{sd}	64	-	91	-	0,93
NbMCF(ox) ^a	64	-	260	-	-
NbMCF(Et) ^a	64	-	169	-	-

*Proporción Si/Nb(Al) calculada.

**Proporción Si/Nb(Al) real.

a- Soporte preparado para su posterior modificación con grupos amino, b- soportes sintetizados para su posterior modificación con metales alcalinos, g- Materiales modificados por el método de *grafting*, sd- Materiales modificados por el método de síntesis directa.

La coordinación del Nb presente en la estructura de todos los sólidos NbMCF se determinó mediante espectroscopia UV-Vis. En la Figura 20 se muestran los espectros UV-Vis de los materiales Me/NbMCF. Los espectros UV-vis de las sílices Me/NbMCF(ox) muestran dos bandas, a aproximadamente 220 y 250 nm, al igual que en el caso de las sílices AP/NbMCF y 2AP/NbMCF, que indican la presencia de Nb tetra-coordinado. En el caso de las sílices Me/NbMCF(Et) las bandas aparecen ligeramente desplazadas, a 227 y 268 nm, lo que indica la presencia de Nb penta-coordinado.

Además, en el grupo (Et) se observa un desplazamiento de las bandas, en el caso de las muestras alcalinas, mayor que en los materiales (ox).

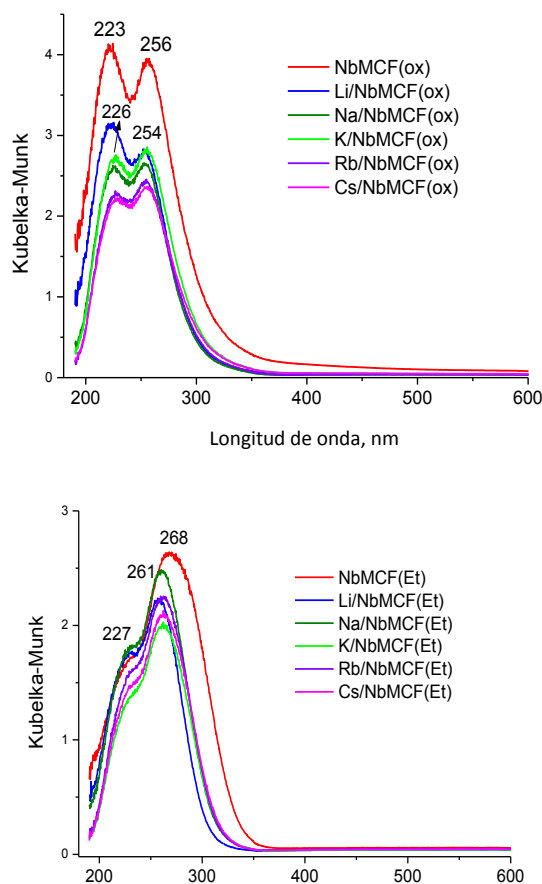


Figura 20. Espectros UV-Vis de Me/NbMCF(ox) y Me/NbMCF(Et).

En general, el anclaje de los grupos aminopropilo en la superficie de la sílice tiene lugar por reacción entre los grupos silanoles del soporte, Si-OH, y los grupos -OCH₃ de APMS. La presencia de ambos tipos de grupos, -NH₂ y -OCH₃, en los sólidos funcionalizados con grupos amino se investigó mediante espectroscopia FTIR. El espectro de la figura 21 muestra una banda a 1597 cm⁻¹, que corresponde a la vibración N-H de los grupos -NH₂, y una banda a 1450 cm⁻¹, de baja intensidad, asignada a δ (CH₃) de los grupos -OCH₃. En los espectros de las muestras modificadas con grupos 2AP se observó también una banda a 1660 cm⁻¹, correspondiente a las vibraciones N-H, y otra a 1455 cm⁻¹, procedente de los grupos -OCH₃. Los resultados obtenidos demuestran entonces que no todos los grupos -OCH₃ están implicados en la

formación de enlaces para la funcionalización del soporte. Sin embargo, el espectro FTIR de la muestra AP/NbMCF puso de manifiesto que la mayoría de los grupos $-OCH_3$ forman los enlaces químicos con la superficie silíceo. En ambos casos se observó una disminución de la intensidad de la banda 3743 cm^{-1} (grupos Si-OH) después de la modificación del soporte con AP y 2AP.

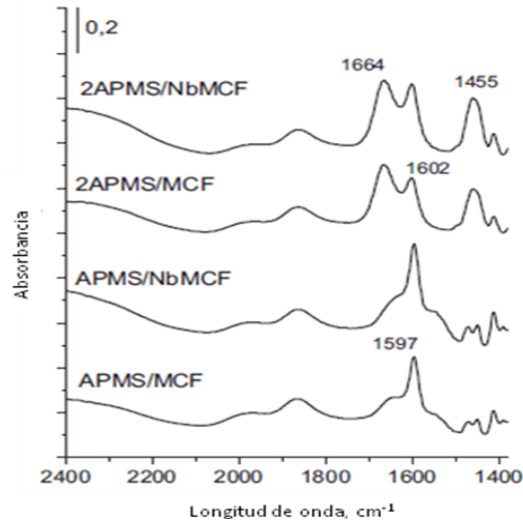


Figura 21. Espectros FTIR de las sílices mesoporosas MCF.

La morfología de los materiales MCF se investigó por SEM, imágenes que se muestran en la figura 22. Todos los MCF modificados tanto con grupos aminopropilo como con metales alcalinos presentan morfología coralina, típica de este tipo de sílices mesoporosas [17].

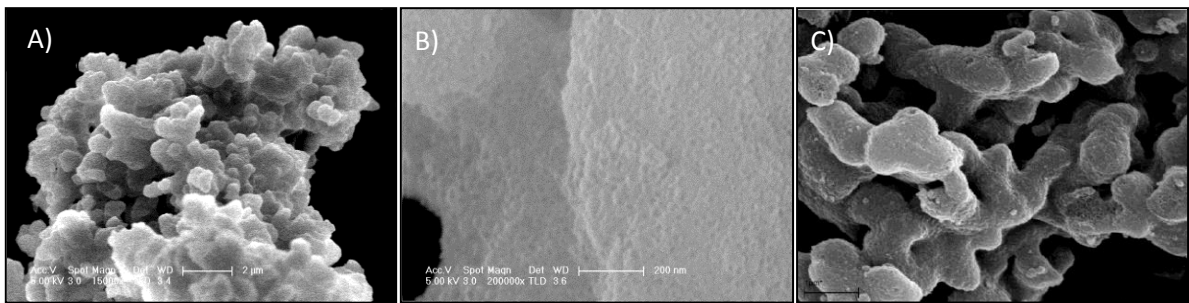


Figura 22. Imágenes SEM de A) MCF, B) NbMCF (ox) y C) 2AP/NbMCF.

La estructura de las sílices mesoporosas objeto de estudio se analizó por difracción de rayos X (DRX). En la figura 23 se presentan los difractogramas de los soportes SBA-15, MCF, NbMCF(ox) y NbMCF(Et). Todos ellos pusieron de manifiesto la presencia de líneas de difracción bien resueltas a ángulos bajos, confirmando la estructura hexagonal ordenada típica de este tipo de sílices mesoporosas.

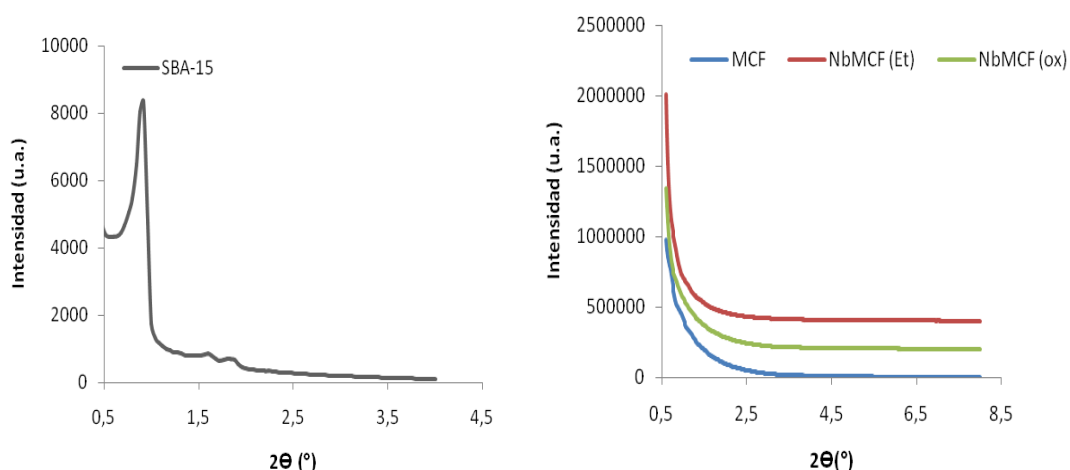


Figura 23. Difractogramas DRX de SBA-15, MCF, NbMCF(Et) y NbMCF(ox).

Todas las sílices estudiadas resultaron ser estables desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 473 K, como lo demuestra el estudio termogravimétrico. Las sílices de estructura MCF presentaron gran cantidad de agua, tanto los soportes como las muestras modificadas con grupos amino (Tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje de agua en las sílices MCF y NbMCF.

Catalizador	Contenido de agua wt [%]
MCF	3,57
AP/MCF	2,45
2AP/MCF	2,25
NbMCF	7
AP/NbMCF	2,80
2AP/NbMCF	2,41

Para estudiar las propiedades ácido-base superficiales de Me/NbMCF se llevaron a cabo dos tipos de reacciones: i) descomposición de 2-propanol, para la determinación de centros ácidos y básicos de Lewis o Brönsted, en la que la deshidratación del alcohol a propeno transcurre en los centros ácidos (Lewis o Brönsted), mientras que la reacción de deshidrogenación que conduce a acetona tiene

lugar en los centros básicos de Lewis ^[73] y ii) ciclación de 2,5-hexanodiona, para determinar la basicidad o acidez de Brønsted ^[136].

A modo de ejemplo en la tabla 7 se muestran los resultados de la descomposición de 2-propanol catalizada por los soportes NbMCF y MCF, a la temperatura de 523 y 573 K. Así, en presencia de MCF y NbMCF(Et) la reacción condujo solamente a propeno, mientras que la reacción catalizada por NbMCF(ox) dio lugar a ambos productos de reacción, propeno y acetona, con mayor selectividad hacia la formación de propeno. Entonces la reactividad de los tres soportes depende de su composición y del método de preparación empleado. Tanto NbMCF(ox) como su análogo NbMCF(Et) presentaron mayor actividad catalítica que MCF, conduciendo a unas conversiones de 2-propanol de 7% y 59%, respectivamente, vs 1% obtenido para el soporte MCF.

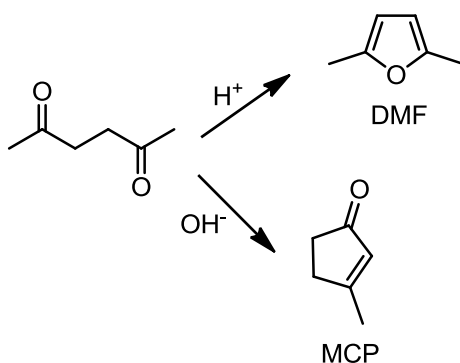
Tabla 7. Descomposición de 2-propanol en presencia de sílices con estructura MCF.

Catalizador	Temperatura [K]	Conversión de 2-PrOH [%]	Selectividad a propeno [%]	Selectividad a acetona[%]
MCF	523	<1	100	-
	573	<1	100	-
NbMCF(ox)	523	1	85	15
	573	7	97	3
NbMCF(Et)	523	18	100	-
	573	59	100	-

En general los resultados obtenidos demuestran el carácter ácido de las matrices síliceas. La mayor reactividad de NbMCF(Et) frente al NbMCF(ox) se atribuye, por tanto, a su mayor carácter ácido. Por otro lado, los grupos hidróxilos presentes en el Nb penta-coordinado de NbMCF(Et) influyen también en su reactividad. Además, NbMCF(ox) presenta selectividad no solo hacia propeno, sino también hacia la formación de acetona, lo que indica que esta sílice contiene además sitios básicos de Lewis. Me/NbMCF no mostraron actividad catalítica alguna en esta reacción debido a que los sitios ácidos del soporte se encuentran bloqueados por los metales alcalinos.

Por otro lado, 2,5-hexanodiona se transforma en DMF en presencia de ácidos de Brönsted y en MCP cuando la reacción se lleva a cabo en medio básico (Esquema 22). La secuencia de la basicidad de los materiales investigados se evaluó en función de la proporción MCP/DMF. Según los datos de la literatura un catalizador es básico si $\text{MCP/DMF} \gg 1$ y ácido cuando $\text{MCP/DMF} \ll 1$ ^[136]. En este sentido, los soportes NbMCF(Et) y NbMCF(ox) mostraron una mayor selectividad hacia DMF lo que confirma su carácter ácido, NbMCF(ox) mostrando una mayor actividad catalítica que NbMCF(Et). Las muestras impregnadas con metales alcalinos presentaron menor actividad catalítica que las matrices, confirmándose así que la impregnación con metales alcalinos bloquea la mayoría de los centros ácidos de Brönsted, presentes en las superficies de NbMCF(ox) y NbMCF(Et), a la vez que genera centros básicos.

Me/NbMCF(ox) mostraron mayor actividad catalítica que los Me/NbMCF(Et). En la serie (ox) la mayor proporción MCP/DMF se obtuvo en presencia de Rb/NbMCF y la menor para Li/NbMCF, mientras que en la serie (Et) la proporción MCP/DMF aumentó con el carácter básico de los metales. No obstante, en ambas series de catalizadores la muestra K/NbMCF fue la que dio lugar a la mayor conversión de 2,5-hexanodiona.



Esquema 22. Transformación de 2,5-hexanodiona en el medio ácido y básico.

4.3 Actividad catalítica

La actividad catalítica de los sólidos objeto de estudio se investigó en la reacción de Friedländer, entre 2-aminoaril aldehídos **21** y AAE **18**, en la síntesis de cumarinas a partir de 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos **40** y AAE **18**, y en la síntesis de cromenos a partir de 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos **40** y CAE **31**.

ambos tipos de grupos, amino y centros metálicos, como agentes activantes de los reactivos favoreciendo así el proceso, tal y como se comentará más adelante.

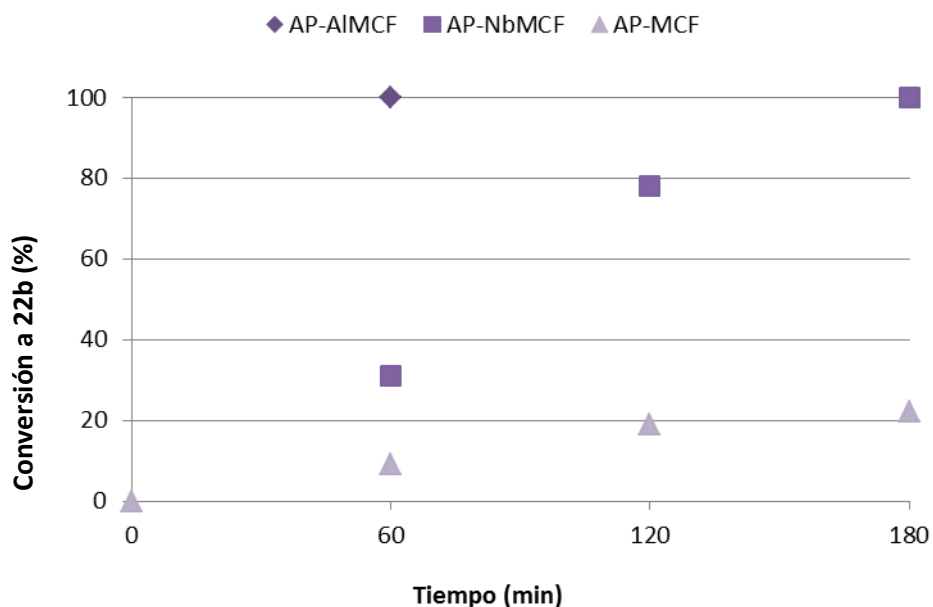


Figura 24. Condensación entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y AAE (**18**) catalizada por AP-MCF y AP-TMCF (T=Nb o Al).

Por otra parte, es importante mencionar que AP-AlMCF, el catalizador más eficiente de entre los estudiados, posee el mayor contenido de N y la menor concentración de centros metálicos, lo que sugiere que los sitios ácidos de Brønsted en AP-AlMCF favorecen la activación de los reactivos. Además, el análisis de los crudos de reacción por ^1H RMN puso de manifiesto la formación de una mezcla compleja de compuestos intermedios, a tiempos de reacción cortos, que evolucionan hacia la formación de **22b** como una muestra pura. La presencia de señales solapadas en la región de los protones aromáticos, junto con la ausencia de la señal correspondiente a $-\text{CHO}$ y de protones alifáticos a excepción de los grupos $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $\text{CH}_3\text{CO}-$, sugiere que la reacción debería comenzar con la condensación de Knoevenagel entre los reactivos de partida.

Además, se intentó generalizar la reacción empleando 2-aminonicotinaldehído (**21d**), para la preparación de la correspondiente 1,8-naftiridina (**22e**), en presencia de los catalizadores más activos, AP-TMCF (esquema 23).

Tabla 8. Reacción de Fridländer catalizada por las sílices AP-TMCF.

Catalizador	R ¹	X	Quinolina	Tiempo (min)	Conversión (%)
AP-MCF	Cl	CH	22b	180	22
AP-NbMCF	Cl	CH	22b	180	98
AP-AlMCF	Cl	CH	22b	60	100
AP-NbMCF	H	N	22e	300	77
AP-AlMCF	H	N	22e	300	70

Como se presenta en la figura 25, la actividad catalítica de ambas sílices es similar conduciendo a la naftiridina **22e** con 47% y 41% de rendimiento, después de 3 horas de tiempo de reacción, en presencia de AP-NbMCF y AP-AlMCF, respectivamente. Estos resultados podrían justificarse por i) la menor reactividad del compuesto **21d**, debido a la presencia del N piridínico o ii) una posible interacción entre los átomos de nitrógeno en los reactivos o productos y los centros ácidos del catalizador (Si-OH-Al en AP-AlMCF y Nb en AP-NbMCF). Con el fin de comprobar esta hipótesis se llevó a cabo la reacción entre mezclas equimoleculares de ambos aldehídos, 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y 2-aminonicotinaldehído (**21d**), en las mismas condiciones de reacción, para su posterior comparación, en presencia de AP/Al-MCF; en este caso se obtuvo una conversión total a los correspondientes aza-heterociclos similar (42%, 3h) a la obtenida en presencia de **21d** exclusivamente. Sin embargo, la quinolina **22e** se obtuvo con mayor rendimiento (28%) que la quinolina **22b** (14%), lo que podría indicar que la adsorción de **22e** probablemente a través del N piridínico estaría favorecida impidiendo así la formación de la quinolina **22b**.

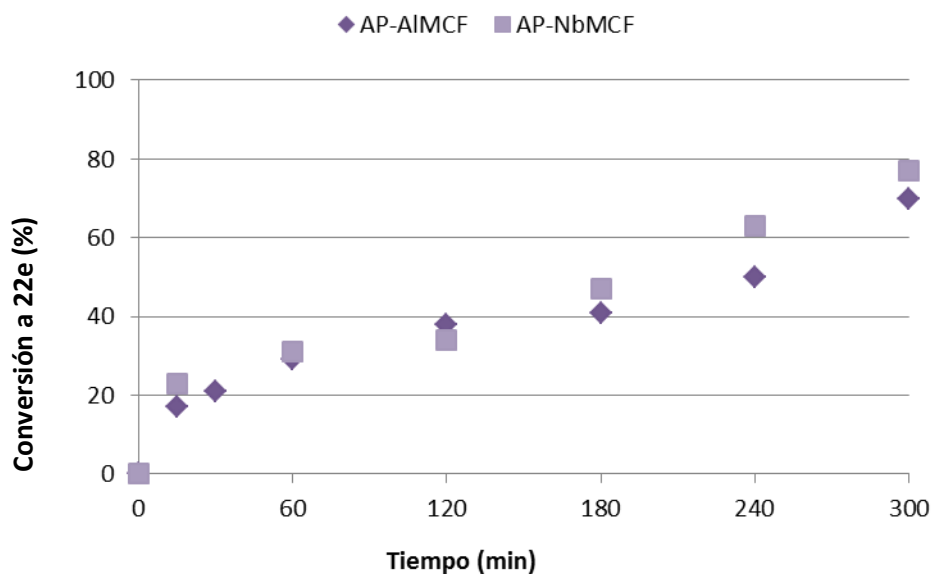


Figura 25. Condensación entre 2-aminonicotinaldehído (**21d**) y AAE (**18**) catalizada por AP-NbMCF y AP-AIMCF.

Además, se llevó a cabo un estudio sobre la influencia de la cantidad de catalizador, AP-AIMCF, en la reacción. Se observó, que rendimiento hacia la quinolina **22e** aumentó significativamente a tiempos cortos de la reacción, tal y como se presenta en la figura 26, obteniéndose con un rendimiento del 71% transcurridas 5 h de tiempo de reacción. Por tanto, la cantidad de catalizador no tiene influencia en la conversión final obtenida, probablemente debido a la inactivación de los sitios catalíticos activos por interacción con los grupos básicos tanto en reactivo **21d** como en el producto **22e**, tal y como ya se ha comentado.

Finalmente, se llevó a cabo la reutilización de los catalizadores más eficientes. AP-NbMCF y AP-AIMCF se reutilizaron en la reacción entre los 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y AAE (**18**) y en la condensación entre **21d** y **18**, respectivamente. En ambos casos se observó una disminución de la actividad catalítica a partir del segundo ciclo, probablemente debido a la interacción de los productos y/o reactivos con los sitios activos del catalizador.

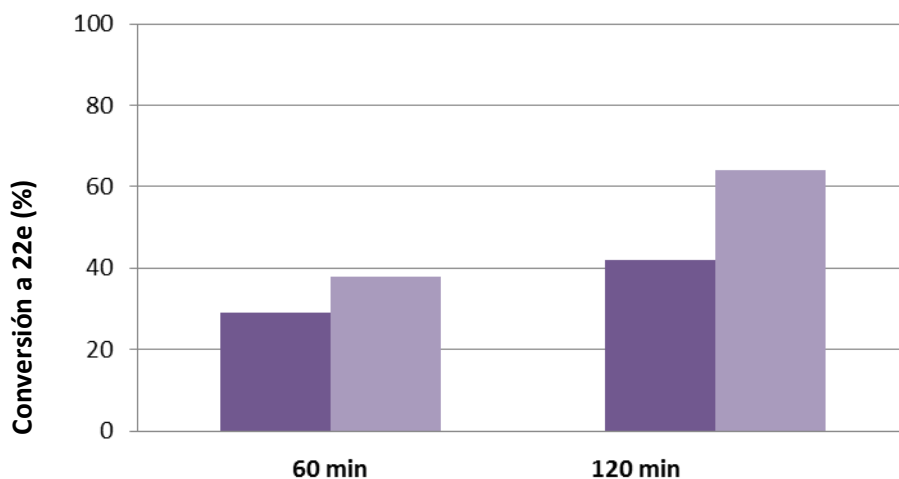


Figura 26. Condensación entre 2-aminonicotinaldeído (**21d**) y AAE (**18**) catalizada por AP-ALMCF (25 mg, azul) y 50 mg, gris).

4.3.1.1 Estudio computacional

Basándonos en nuestros resultados experimentales que sugieren que la reacción comienza con la condensación de Knoevenagel entre reactivos, y con el fin de explicar la reactividad observada se llevó a cabo un estudio computacional sobre la influencia de los grupos amino y los centros metálicos en la primera etapa de la reacción que consistiría en la condensación aldólica inicial entre reactivos. Para llevar a cabo el estudio se diseñaron dos modelos reducidos que podrían simular los centros activos en los catalizadores AP-TMCF (T = Nb o Al) (Figura 27).

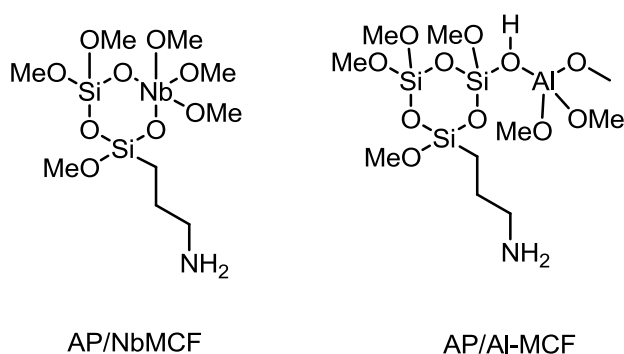


Figura 27. Estructuras seleccionadas como modelos teóricos reducidos simulando cada catalizador.

Se analizaron diferentes rutas posibles en las que el metal podría activar tanto el benzaldehído **21** como el AAE **18**, así como la influencia del grupo amino en la estabilidad de la TS. El estudio computacional indica que, en primer lugar, AAE en su forma enólica es capaz de donar fácilmente el proton al grupo amino con una baja

barrera energética (8,4 kcal/mol). A continuación, el enolato podría coordinarse al centro metálico, mientras que el aceptor **21a** se estabiliza por enlaces de hidrógeno con el grupo -NH_3^+ . Este RC evolucionaría, a través de TS, al intermedio aldólico INT, en el que el enlace C-C está completamente formado y el aldehído transformado en el alcohol correspondiente (Figura 28).

Se han observado dos diferencias en el comportamiento de metales: i) la TS está más avanzada en el modelo de Al que en el modelo de Nb, tal y como indican las distancias C-C calculadas (1,66 y 2,27 Å, respectivamente), ii) en el intermedio INT, el alcohol formado permanece coordinado con el átomo de Nb a través del grupo carboxilo, sin embargo en el modelo de Al no se observa esta interacción.

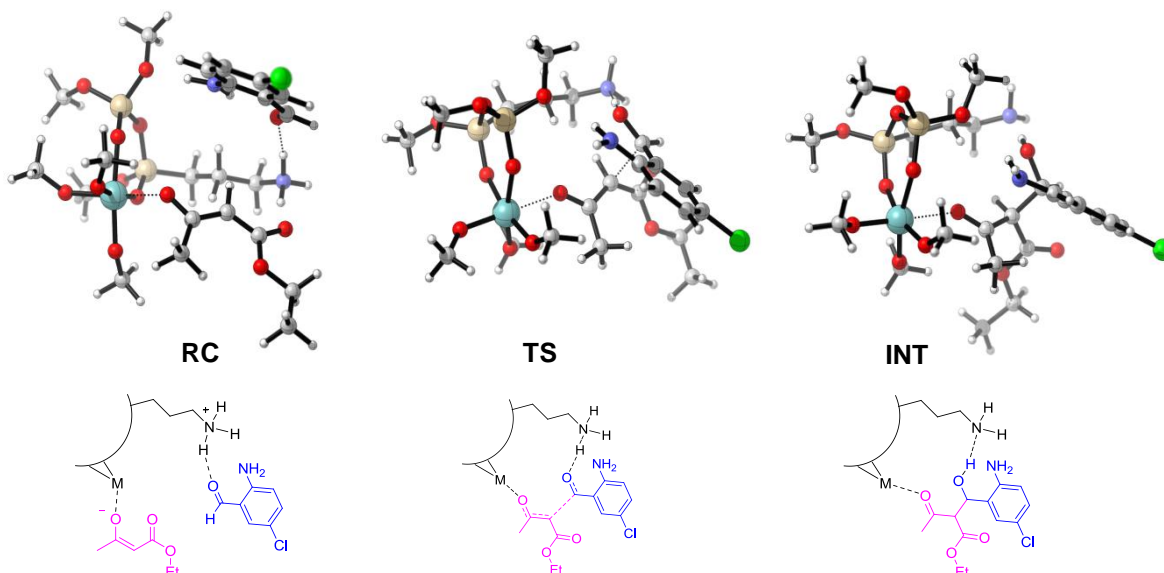


Figura 28. Geometrías optimizadas para el complejo reactivo (RC), estructura de transición (TS) e intermedio (INT) en la etapa de formación del enlace C-C entre el **21a** y **18** catalizada por un modelo reducido que simula al catalizador AP-NbMCF (Código de colores: rojo =O, azul = N, gris = C, blanco = H, verde = Cl, oro = Si, azul verdoso = Nb). Las estructuras esquemáticas en cada caso se representan para una mayor claridad.

Los estudios realizados sugieren algunas diferencias mecanísticas dependiendo de la muestra utilizada: i) la transición es más avanzada en el caso del modelo que simula los centros activos en AP-AlMCF que para AP-NbMCF, tal y como lo demuestran las distancias C-C en la TS correspondiente (1.66 vs. 2.27 Å), y ii) el alcohol formado en el intermedio correspondiente permanece coordinado al átomo de Nb, hecho que no se observa en AP-AlMCF (Tabla 9). Tal y como indican los resultados experimentales, la reacción está cinéticamente más favorecida en presencia de AP-AlMCF.

Tabla 9. Barreras energéticas y energías de reacción (kcal/mol) durante la formación del enlace C-C en la condensación aldólica inicial.

Catalizador	Benzaldehído	Distancia C-C en TS (Å)	ΔE^\ddagger (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
AP-NbMCF	21a	2,27	17,0	5,7
AP-NbMCF	21d	2,32	19,3	7,9
AP-AlMCF	21a	1,66	15,3	22,6
AP-AlMCF	21d	1,86	20,6	24,3

4.3.2 Sílices mesoporosas MCF modificadas con grupos amino (grafting)

A continuación, se llevó a cabo la comparación entre la reactividad de las sílices AP/MCF, 2AP/MCF, AP/NbMCF y 2AP/NbMCF en la condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y AAE (**18**), en ausencia de disolvente, a 323 K (Esquema 23). La diferencia fundamental de los catalizadores que aquí se presentan con los comentados anteriormente reside exclusivamente en el método de preparación; mientras que los catalizadores del *apartado* 4.3.1 se prepararon por síntesis directa, las muestras que ahora se describen se sintetizaron por el método post-síntesis o grafting.

De acuerdo con los estudios presentados anteriormente (*apartado* 4.3.1.) es razonable pensar que la sílice AP/NbMCF debería ser el catalizador más eficiente. En la Figura 29 se muestran los resultados de tres experimentos usando las mismas condiciones de reacción empleando: i) AP/NbMCF activado, ii) AP/NbMCF no activado como catalizadores y iii) en ausencia de catalizador. Tal y como se puede observar la reacción en presencia de AP/NbMCF no activado, y por lo tanto conteniendo trazas de agua en sus canales (Tabla 5), condujo a la quinolina **22b** como una muestra pura en tan solo 30 min de tiempo de reacción, rendimiento considerablemente más alto al obtenido en presencia de AP/NbMCF activado o en la reacción no catalizada. Estos resultados indican que la presencia de las moléculas de agua en los poros del AP/NbMCF aceleran la reacción, probablemente estabilizando las TS o intermediarios de reacción, tal y como se comentará más adelante (*apartado* 4.3.2.1.).

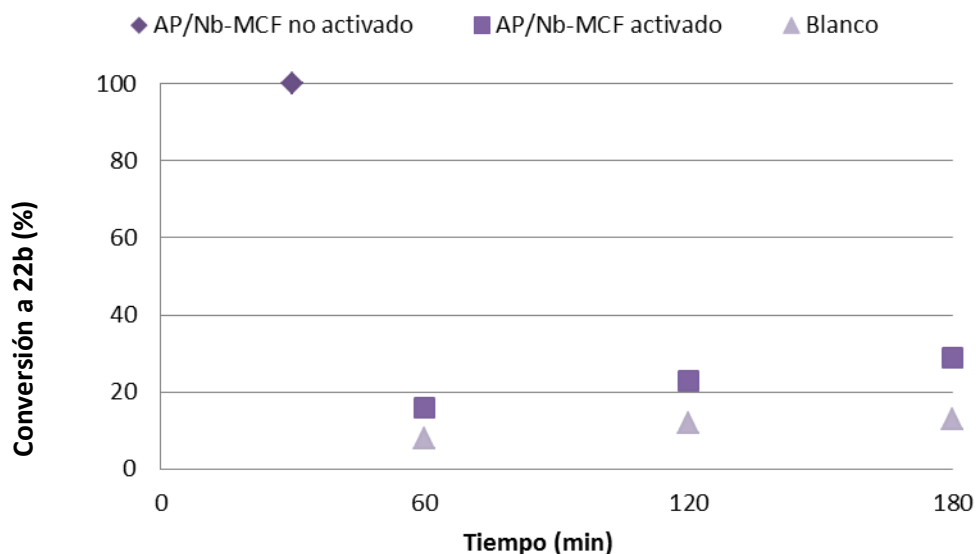


Figura 29. Condensación entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**21a**) y AAE (**18**) catalizada por AP/NbMCF.

Teniendo en cuenta estos resultados, los experimentos restantes se llevaron a cabo usando los catalizadores sin activar. En la tabla 9 se muestran algunos de los resultados obtenidos de la condensación de Friedländer catalizada por materiales MCF.

Tabla 9. Condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído **21a** y AAE **18** catalizada por las sílices MCF no activadas.

Catalizador	Tiempo (min)	Conversión a 22b (%)
MCF	180	40
AP/MCF	300	100
2AP/MCF	15	99
NbMCF	180	86
AP/NbMCF	30	98
2AP/NbMCF	120	87

Tal y como indican los datos experimentales de la tabla 9, la reacción tiene lugar tanto en presencia de MCF como de NbMCF, conduciendo a la quinolina **22b** con un 86% de rendimiento y total selectividad, en presencia de NbMCF después de 3 h de tiempo de reacción, frente a 40% cuando se utilizó MCF como catalizador, probablemente debido a una menor acidez de este soporte en comparación con NbMCF. La velocidad de reacción aumentó considerablemente en presencia de las sílices con carácter básico, especialmente en el caso de 2AP/MCF; el alto contenido en

N en esta muestra es probablemente la clave de la gran actividad observada dando lugar a la quinolina **22b** con rendimiento cuantitativo en tan solo 15 min (Figura 30).

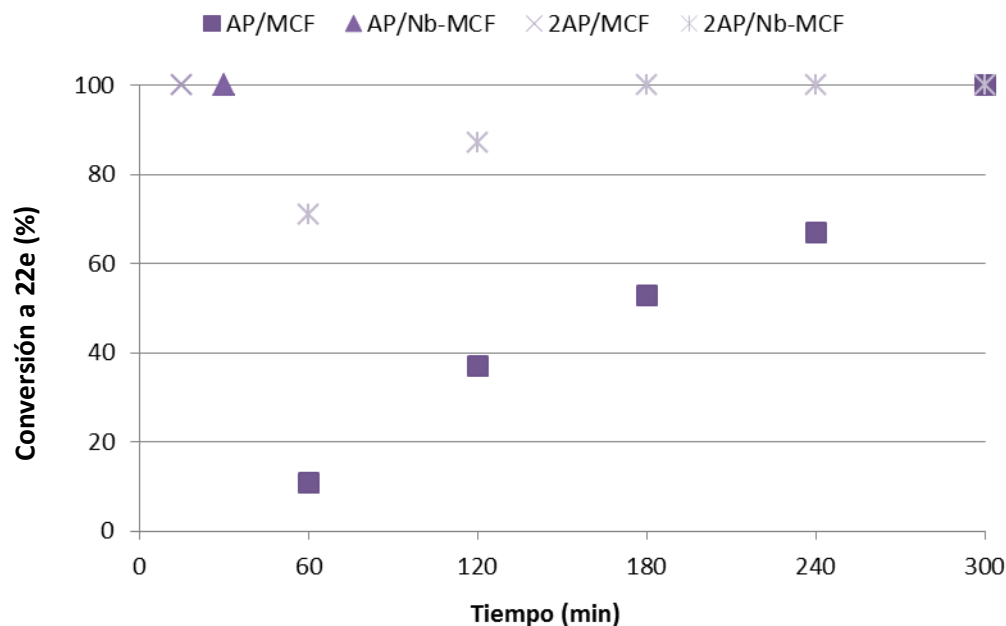


Figura 30. Condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído **21a** y AAE **18**, catalizada por sílices mesoporosas MCF funcionalizadas con grupos amino.

El orden de la reactividad de los materiales estudiados es diferente para los dos tipos de soportes utilizados. En el caso de las sílices MCF, 2AP/MCF es más reactiva que AP/MCF, probablemente debido al mayor contenido de N. Sin embargo, en las NbMCF la reactividad de los catalizadores sigue el orden inverso. Ello podría deberse a interacciones entre las especies de Nb y los grupos amino tal y como lo demuestran los estudios de UV-Vis (*apartado 4.2*); dichas interacciones producen la disminución de la basicidad de los grupos amino. Así, mientras que la reacción catalizada por AP/NbMCF condujo a la quinolina **22b** en forma de una muestra totalmente pura, en tan solo 30 min de tiempo de reacción, 2AP/NbMCF dio lugar a **22b** con rendimientos considerablemente más bajos a tiempos de reacción prolongados.

En resumen, la reactividad observada de los sólidos investigados sigue el orden: 2AP/MCF > AP/NbMCF > 2AP/NbMCF > AP/MCF.

Finalmente, se llevaron a cabo experimentos de reutilización del catalizador más activo AP/NbMCF, observándose la disminución de su actividad a partir del segundo ciclo (56%; 30 min), muy probablemente debido a interacciones N-Nb entre el producto y el catalizador.

Es importante mencionar que cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de AP/NbMCF se observó la total desaparición de los productos de partida, en tan solo 5 min de tiempo de reacción, conduciendo a una mezcla compleja de productos, entre los que se encontraba la quinolina **22b**; la mezcla de reacción evolucionó hacia la formación de la correspondiente quinolina a los 30 min de tiempo de reacción. En la Teniendo en cuenta los resultados experimentales, en la figura 31 se muestran las estructuras de los posibles intermedios de reacción que se podrían formar durante el proceso. El análisis del espectro ^1H RMN de la mezcla (5 min), puso de manifiesto, por una parte, la presencia de señales solapadas en la región de los protones aromáticos y, por otra, ausencia de grupos $-\text{CH}$. Sin embargo, la presencia de tres singletes a δ 2.85, 2.67 y 2.21 sugiere, que además de la formación de la quinolina **22b**, dichas señales se podrían asignar a los intermedios **I** y **II**. El intermedio **III** fue inmediatamente descartado por la ausencia de señales correspondientes a $-\text{CHO}$ en el espectro de ^1H RMN.

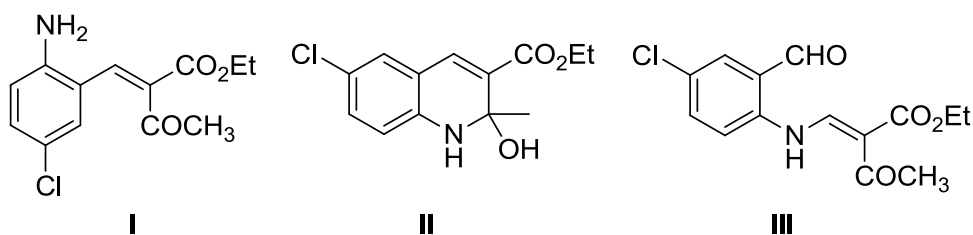


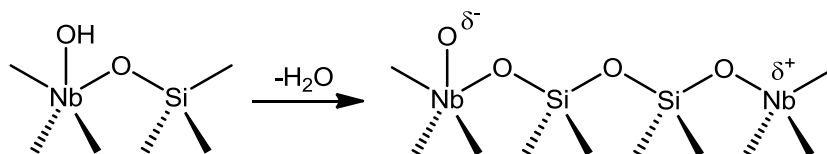
Figura 31. Estructuras de los intermedios de reacción posibles en la síntesis de la quinolina **22b**.

Como ya se ha mencionado en el *apartado* 4.3.1 para explicar la reactividad observada se propone un mecanismo de catálisis cooperativa, en el que tanto grupo amino como centros metálicos en la estructura del catalizador podrían actuar como agentes activantes de los reactivos de partida favoreciendo el proceso (*apartado* 4.3.2.1.)

4.3.2.1 Estudio computacional

Con el fin de racionalizar los resultados experimentales, y considerando nuestros estudios previos sobre el tema, se realizaron cálculos computacionales de la primera etapa, la reacción aldólica entre reactivos, en la reacción de Friedländer.

Es bien conocido que la incorporación de Nb (V) en la estructura de la sílice genera un exceso de carga positiva compensada con grupos $-OH$, que por deshidroxilación origina la formación de especies activas (Esquema 24) [137, 138].



Esquema 24. Modelo reducido del soporte Nb-MCF.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, y teniendo en cuenta el efecto de Nb en la reactividad observada, concretamente en el catalizador AP/NbMCF, se propone un mecanismo de catálisis cooperativa que implica tanto a los grupos $-NH_2$ básicos como especies de Nb ácidas en la activación eficiente de los reactivos de partida a las síntesis de quinolinas. El modelo seleccionado, en este caso, supone que la cooperación entre ambos sitios activos no solo tiene lugar entre las especies próximamente enlazadas, sino también entre aquellos sitios catalíticos activos que pueden interactuar a través del espacio.

Con el fin de determinar el papel que juega el Nb se estudio la reacción de aldolización en presencia de i) ambos sitios activos (Modelo A) y exclusivamente los sitios básicos constituidos por grupos $-NH_2$ (Modelo B) (Figura 32).

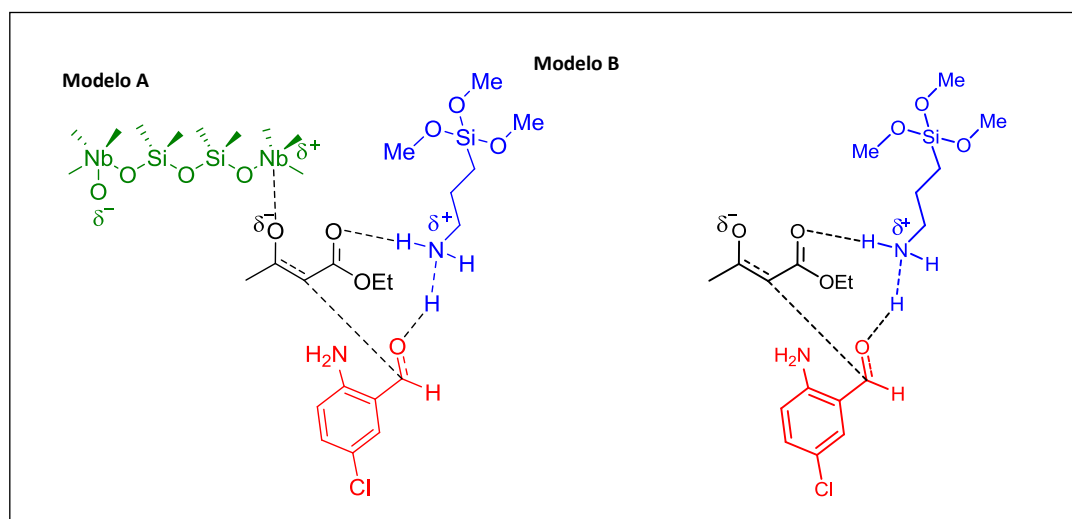


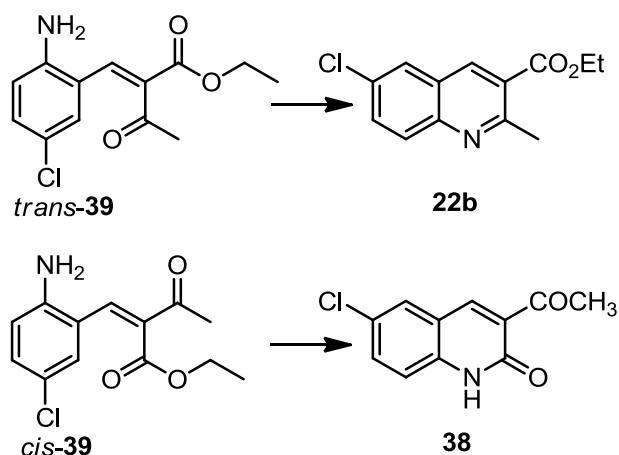
Figura 32. Representación esquemática de las estructuras para los diferentes modelos.

La TS obtenida en el caso del modelo A mostró la formación incipiente del enlace C-C (1,974 Å) entre el enolato y el grupo $-CHO$. En este caso se observó que el oxígeno carbonílico del enolato está enlazado al Nb (2,183 Å), mientras que la carga

negativa generada en el oxígeno carbonílico del benzaldehído se estabiliza mediante la formación de un enlace de hidrógeno (1,102 Å) con el group -NH_3^+ , resultante de la formación del enolato reactivo, que a su vez forma un enlace de hidrógeno con el oxígeno carboxílico del enolato (2,082 Å). Esta TS evolucionaría al aldol intermedio en el que el oxígeno está débilmente enlazado al Nb (2,298 Å) y el protón totalmente transferido al grupo -CHO del benzaldehído.

A partir del modelo B, TS muestra una formación temprana del enlace C-C (2,179 Å) mientras que la transferencia del protón es más avanzada (1,290 Å). En este caso, el oxígeno carboxílico del enolato forma un enlace de hidrógeno más fuerte (1,798 Å) con el group -NH_3^+ debido a la falta de estabilización adicional de la carga negativa (con Nb en el caso del modelo A). Los valores de energía libre calculada muestran una barrera 8,6 kcal/mol más baja para el modelo A con respecto al modelo B, muy probablemente debida al efecto de estabilización del enolato por parte de Nb en la reacción de aldolización.

Siguiendo con el estudio mecanístico, además, se compararon las estructuras y energías de los productos intermedios *cis*- y *trans*-**39**, formados en la condensación de Knoevenagel (Esquema 25). Se podría considerar que la estructura *cis*-**39** podría conducir a la quinolona **38**, mientras que la estructura *trans*-**39** daría lugar a quinolina **22b**. Ambos intermedios de reacción mostraron valores de energía similares siendo el isómero *trans*-**39** 0,6 Kcal/mol más estable que el correspondiente isómero *cis*. Sin embargo este estudio no explicaría la selectividad observada.



Esquema 25. Posibles productos intermedios en la síntesis de quinolina **22b** y quinolona **38**.

Por lo tanto, a continuación, se calcularon las barreras de energía de la reacción de heterociclación por ataque nucleófilo del grupo -NH_2 a -COCH_3 . Así, la energía libre de la estructura de transición **TS1** a partir de *trans*-**39** es de 34,1 kcal/mol, 7,1 kcal/mol más baja que la energía de la estructura **TS2** a partir del correspondiente isómero *cis*-**39** (Figura 33).

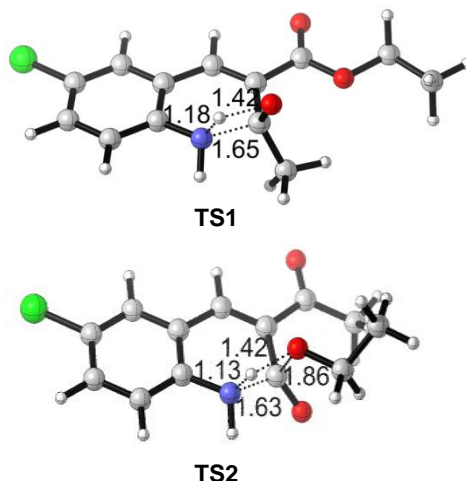


Figura 33. Estructuras de transición optimizadas para la reacción de heterociclización, incluyendo el grupo carbonilo (**TS1**) y el grupo carboxilo (**TS2**).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con las muestras no activadas, se estudió el efecto catalítico del agua en la reacción; es bien conocido que la molécula de agua es un catalizador bifuncional ácido-base. Los datos en la Tabla 10 indican que la presencia de una molécula de agua reduce la barrera de formación del *trans*-(**TS1**_{1w}) 13,4 kcal/mol y solamente 1,6 kcal/mol en el caso de la heterociclación a través de *cis*-(**TS2**_{1w}) (Figura 34 y 35).

Tabla 10. Valores de entalpía de activación ΔH^\ddagger y de energía libre de Gibbs ΔG^\ddagger de las estructuras de transición calculadas.

Moléculas de agua	Aceptor	Estructura de transición	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
0	C carbonilo	TS1	31,0	34,1
1		TS1 _{1w}	6,2	20,7
2		TS1 _{2w}	-8,1	16,8
0	C carboxílico	TS2	38,9	41,2
1		TS2 _{1w}	21,4	39,6
2		TS2 _{2w}	15,9	38,8

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

La participación de dos moléculas de agua en *trans*-(**TS1_{2w}**) también disminuye la barrera energética, aunque en una menor extensión; 3,9 kcal/mol en *trans*-(**TS1_{2w}**) en comparación con el efecto que produce una molécula (**TS1_{1w}**). Sin embargo, a penas se observó este efecto en el caso de la heterociclación a través del isómero *cis*- (**TS2_{2w}**), 0,8 kcal/mol. En términos de entalpía, la reacción de heterociclación transcurre sin barreras energéticas (**TS1_{2w}**), aunque la entropía es desfavorable, debido al aumento del número de moléculas que proporciona una barrera de energía libre moderada.

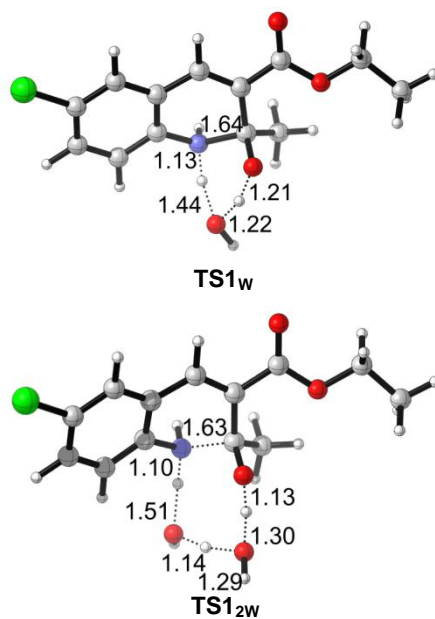


Figura 34. Estructuras de transición optimizadas en la etapa de heterociclización catalizada por agua: TS1_w implica la participación de una molécula del agua y TS1_{2w} de dos moléculas.

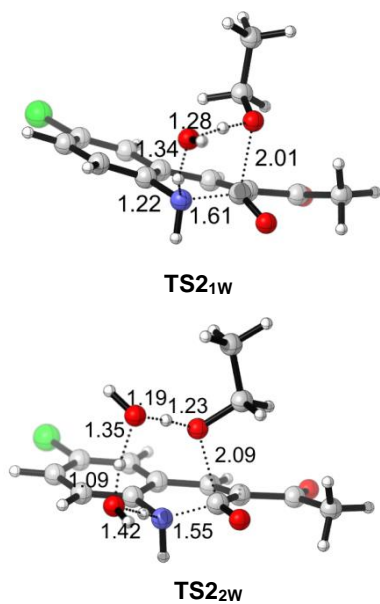
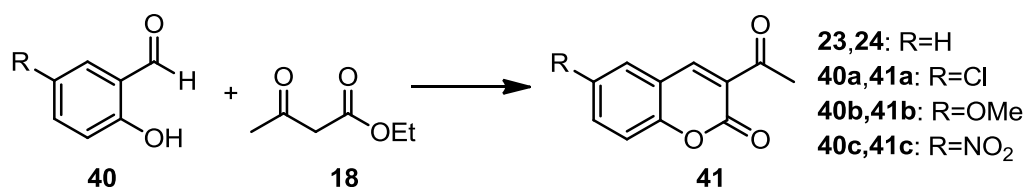


Figura 35. Estructuras de transición optimizadas en la etapa de heterociclización catalizada por agua: TS2_{1w} implica la participación de una molécula del agua y TS2_{2w} de dos moléculas.

A continuación se realizó un estudio comparativo sobre la reactividad de dos sílices SBA-15 con distintas propiedades ácido-base, funcionalizadas con grupos amino de distinta naturaleza, MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15.

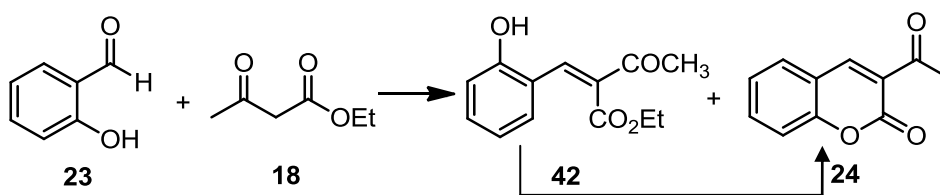
Los catalizadores investigados se ensayaron en la reacción de síntesis de cumarinas (**24** y **41**) a partir de diferentes 2-hidroxibenzaldehídos (**23** y **40**) y AAE (**18**), a temperatura de 323 K, en ausencia de disolvente (Esquema 26).

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de 2-hidroxibenzaldehído (**23**) y AAE (**18**), utilizando 50 mg de MAP/SBA-15 como catalizador (Esquema 28).



Esquema 26. Síntesis de cumarinas a partir de 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos (**40**) y AAE (**18**).

El seguimiento de la reacción se llevó a cabo, en primer lugar, por cromatografía de gases (GC); así, los cromatogramas obtenidos pusieron de manifiesto la conversión total a cumarina **24**, en 90 min de tiempo de reacción. Sin embargo, el análisis de esta muestra por ¹H NMR demostró la presencia de una mezcla de dos productos de reacción entre los que se encontraba la cumarina **24** y otro nuevo producto, en una proporción 3:2, que se identificó como el compuesto **42** (Esquema 27). Además, se observó la transformación lenta del intermedio **42** en la cumarina **24**, en presencia del catalizador (Figura 36 B). Es importante mencionar que la mezcla de los dos productos se transformó totalmente en la cumarina **24** obtenida en forma de una muestra pura, después de 24 h, a temperatura ambiente. Estos resultados demuestran que la reacción entre **23** y **18** tiene lugar mediante la condensación de Knoevenagel, conduciendo al compuesto **42**, como el producto intermedio y su posterior lactonización a la cumarina **24**. La primera etapa de esta reacción es un proceso catalítico, mientras que la esterificación intramolecular transcurre en ausencia de catalizador e incluso temperatura ambiente. En contraste, la sílice que incorpora grupos amino terciarios, DEAP/SBA-15, sorprendentemente condujo exclusivamente a la cumarina **24** con un rendimiento considerablemente inferior con respecto a MAP/SBA-15, 7%, después de 2 h.



Esquema 27. Síntesis de cumarina **24**.

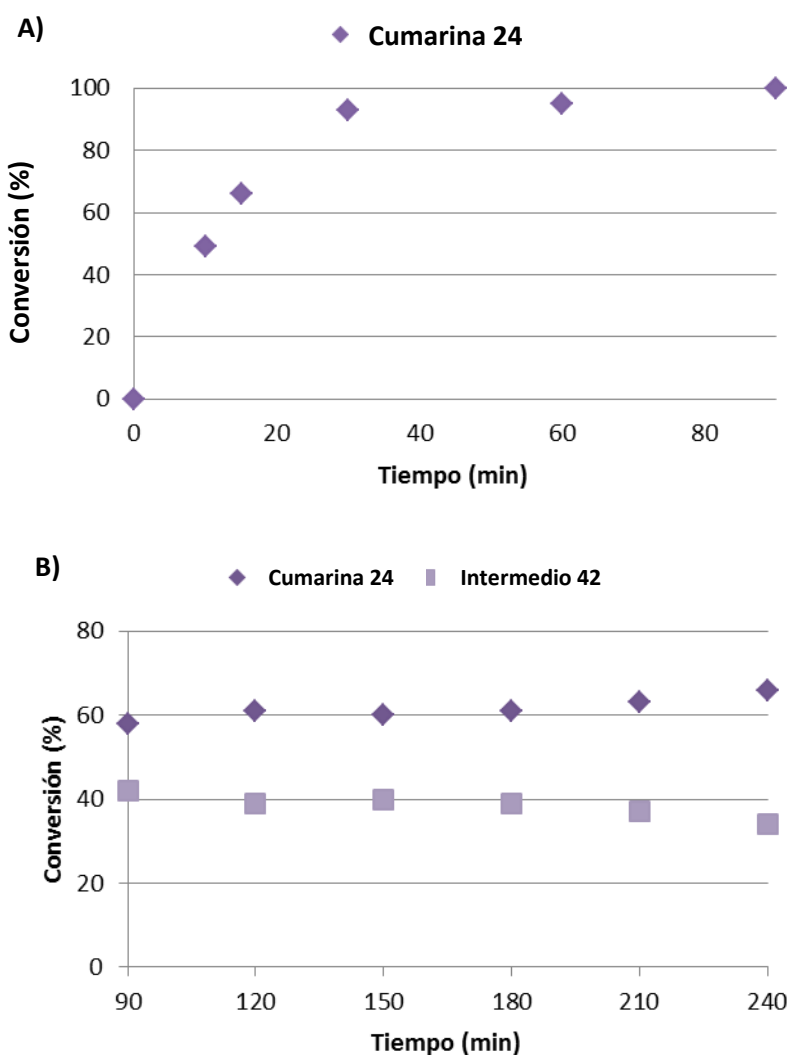


Figura 36. Síntesis de **24** a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**23**) y AAE (**18**). (A) Conversión a **24** determinada por GC utilizando mesiltileno como patrón interno. (B) Conversión a **24** y **42** determinada por ^1H RMN.

A continuación, se realizó el estudio de la influencia de la cantidad de catalizador empleando el catalizador más eficaz, MAP/SBA-15, en el rendimiento de la reacción. En este caso se pudo comprobar que la reacción tuvo lugar en la misma extensión en presencia de una cantidad de catalizador considerablemente inferior (25

mg). Además, se llevaron a cabo experimentos de reutilización del catalizador que demuestran que MAP/SBA-15 es un catalizador totalmente reutilizable durante al menos tres ciclos consecutivos sin observar pérdida alguna en su actividad.

La metodología desarrollada se generalizó empleando diferentes 2-hidroxibenzaldehídos (**40**); así se llevó a cabo un estudio de la reacción entre 2-hidroxibenzaldehídos (**40**), sustituidos en la posición -5, y AAE (**18**) con el fin de estudiar la influencia de los sustituyentes del anillo aromático en la síntesis de cumarinas (**41**). En este sentido, en primer lugar, se llevó a cabo la comparación de los resultados en presencia de MAP/SBA-15, en las mismas condiciones antes mencionadas, a partir de 2-hidroxibenzaldehído **40a** (R=Cl) y **40b** (R=OMe), sustituyentes que presentan diferentes propiedades electrónicas. Los resultados obtenidos (Figura 37) ponen de manifiesto que en ambos casos se obtuvo 100% de la conversión, a los 30 min de tiempo de reacción, siendo la selectividad hacia la cumarina **41b** (R=OMe, 56%) mayor que en el caso de la cumarina **41a** (R=Cl, 48%). Esta diferencia se acentúa aun más a tiempos prolongados (selectividad **41b** = 79% vs **41a** = 67%; 4 h). Los resultados obtenidos indican que la presencia de los sustituyentes con diferentes propiedades electrónicas tiene efecto no solamente en el carácter aceptor del grupo -CHO sino también en la acidez o carácter nucleofilo del grupo -OH en los benzaldehídos **40a** y **40b**.

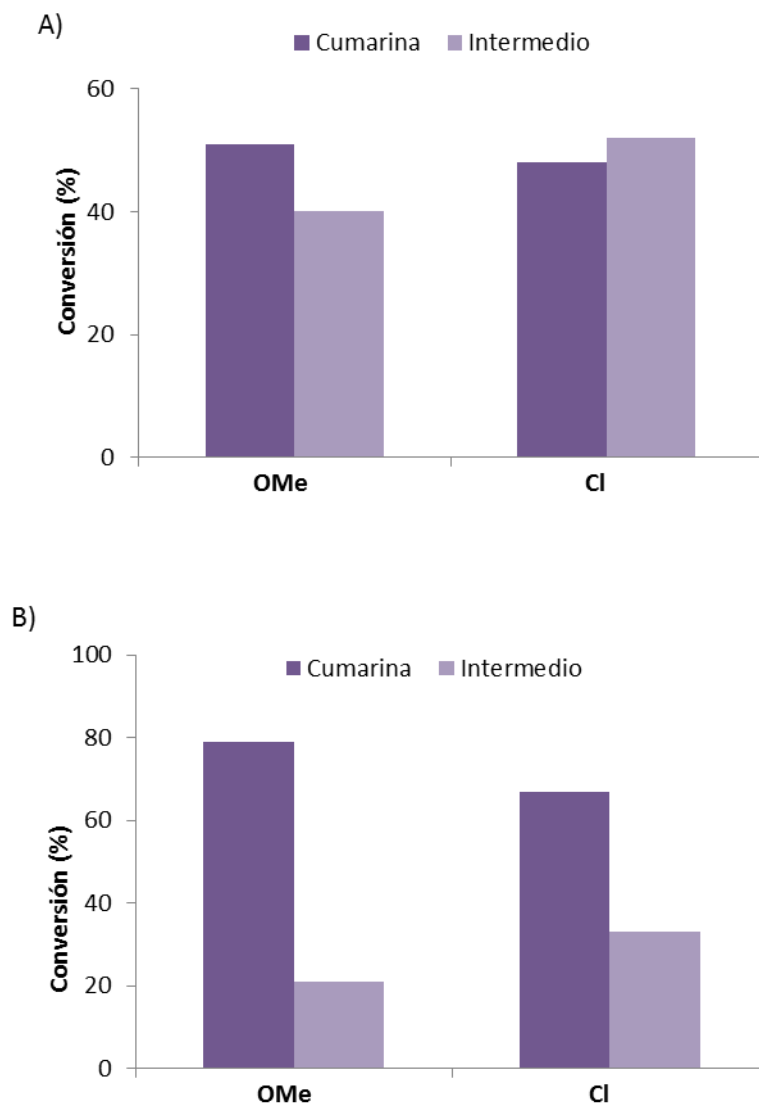


Figura 37. Síntesis de cumarinas **41a** y **41b** a partir de 2-hidroxibenzaldehídos **40a** y **40b** y AAE (**18**) después de A) 30 min y B) 240 min.

Finalmente se llevó a cabo la reacción entre el benzaldehído **40c**, que presenta un grupo $-\text{NO}_2$, considerado aceptor fuerte de electrones y AAE (**18**). Debido a la baja reactividad de la reacción se llevó a cabo a temperatura superior, 353 K. En la Figura 33 se observa que, a los 15 min de tiempo de reacción, el benzaldehído **40c** se había transformado completamente en la cumarina **41c** y **42c**, con unos rendimientos del 40% y 60%, respectivamente; es importante mencionar que, en este caso, se obtuvo la cumarina **41c** como una muestra totalmente pura después de 4 h de tiempo de reacción.

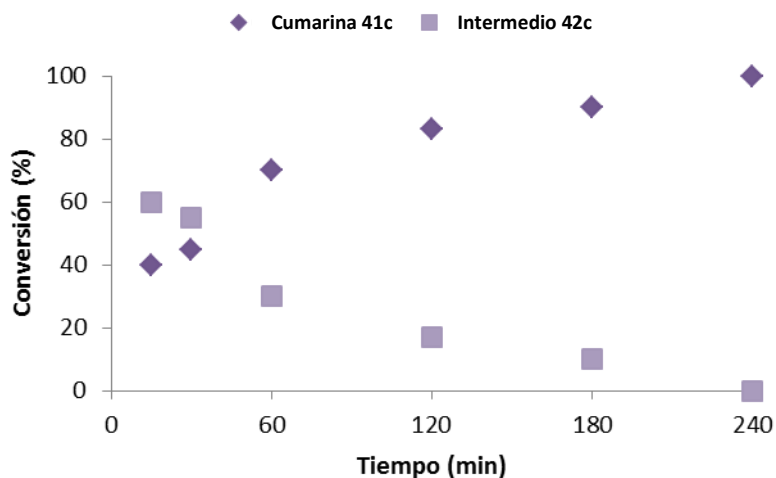


Figura 38. Síntesis de la cumarina **41c** a partir de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**40c**) y AAE (**18**) a 353 K.

4.3.3.1 Estudio computacional

Con el fin de justificar los resultados obtenidos se realizó un estudio computacional de la primera etapa de la reacción, la única etapa catalizada por MAP/SBA-15, que consiste en la reacción aldólica inicial, para la formación de un enlace C-C, en la condensación de Knoevenagel.

El modelo elegido, que representa los centros activos en el catalizador, para llevar a cabo el estudio teórico es el modelo más reducido; un cluster pequeño de sílice que contiene exclusivamente los centros activos básicos – grupos -NHMe y -NEt_2 – (Figura 39).

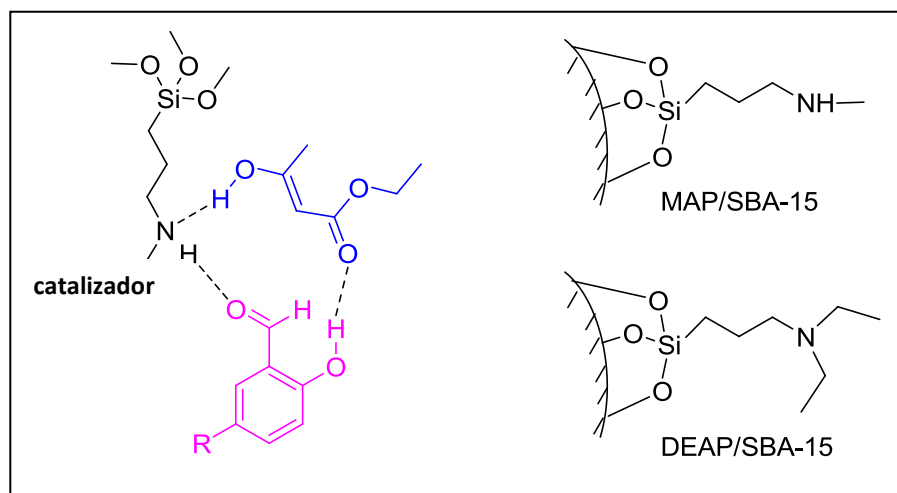


Figura 39. (A) Complejo reactivo (RC) formado por los correspondientes 2-hidroxibenzaldehídos (**40**), AAE (**18**) y MAP/SBA-15. Representación esquemática de (B) MAP/SBA-15 y (C) DEAP/SBA-15.

Las estructuras optimizadas en esta primera etapa sugieren la formación de un compuesto por el catalizador, el benzaldehído **40** y AAE (**18**), en el que las moléculas interaccionan mediante enlaces de hidrógeno. En la etapa catalizada por MAP/SBA-15, la TS indica que el enlace C-C se forma (2,07 Å), mientras que el protón del grupo amino es transferido al aldehído con la formación incipiente del alcohol (1,34 Å) (Figura 40). Además, el protón de enol es totalmente transferido al catalizador (1,98 Å). La TS conduce a la formación del compuesto intermedio (**Int**) en el que el enlace C-C está completamente formado y el aldol está unido al grupo amino mediante dos enlaces de hidrógeno, actuando como aceptor y donador de H. Por otra parte, los enlaces de hidrógeno entre los grupos –OH y carboxílico en el aldol intermedio (**Int**) podrían ser responsables de la formación exclusiva del compuesto **42** por posterior deshidratación.

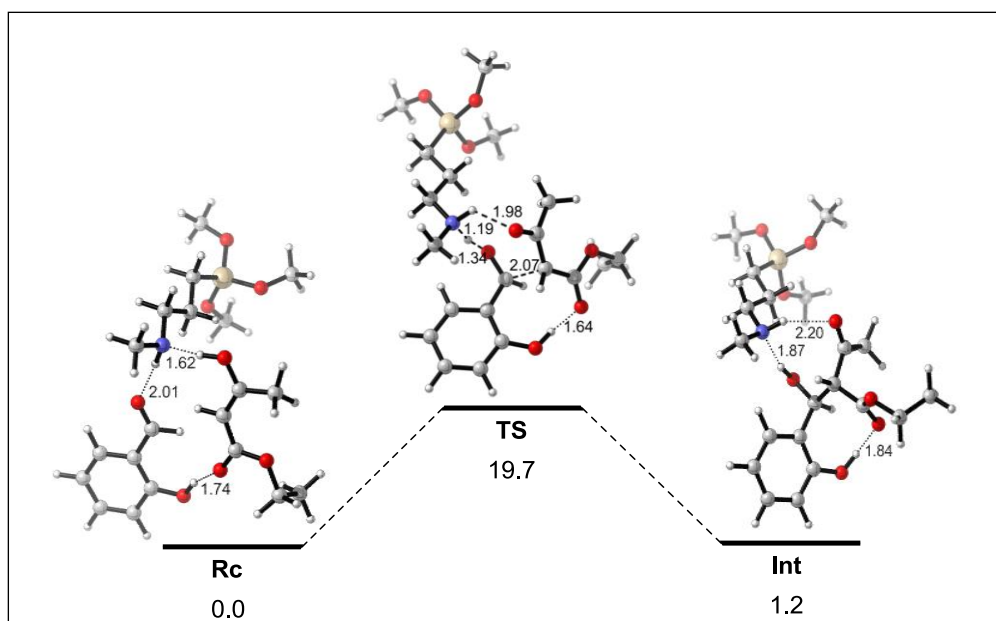


Figura 40. Estructuras organizadas que participan en la reacción de formación de enlace C-C catalizada por MAP/SBA-15.

obtenidos para la reacción de formación del aldol (**Int**) catalizada por MAP/SBA-15 y DEAP/SBA-15. La TS (Figura 41A) calculada para el proceso catalizado por MAP/SBA-15 indica que el enlace C-C se forma mientras el protón del grupo -NH_3^+ es transferido al aldehído (1,34 Å) promoviendo, así, la formación de alcohol. Por otro lado, el protón enólico es transferido a la amina, regenerando así el catalizador. Sin embargo, en el caso de DEAP/SBA-15 (Figura 41B) la amina terciaria no puede actuar como un catalizador ácido-base bifuncional; el protón procedente de enol es parcialmente transferido a la amina y después al alcohol incipiente. Es importante mencionar que la diferencia en los valores de energía de activación calculados es de 11,9 kcal/mol; estos resultados están de acuerdo con reactividad y actividad catalítica diferentes observadas para estos dos materiales mesoporosos.

En resumen, los resultados obtenidos hasta el momento demuestran que la amina secundaria en MAP/SBA-15 actúa como un catalizador ácido-base dual, facilitando el acercamiento entre los reactivos y estabilizando la TS.

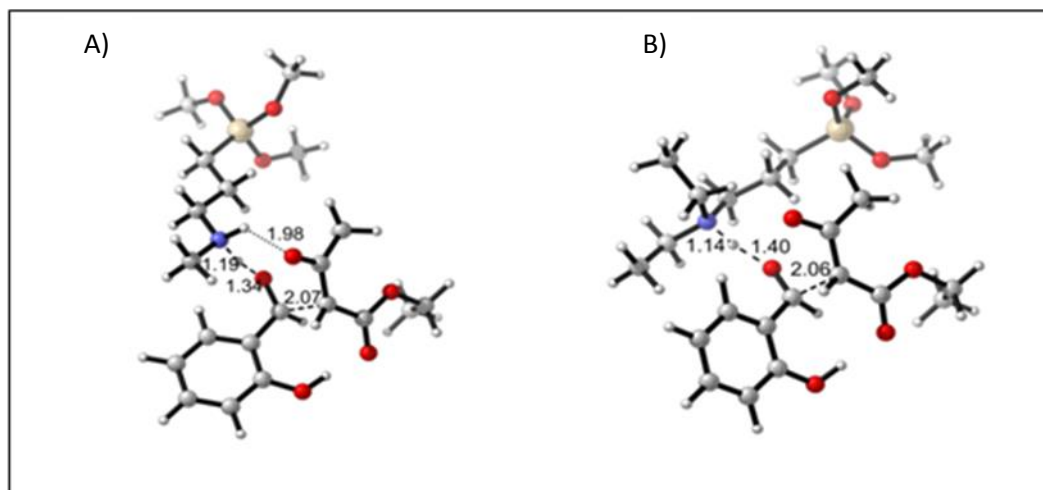


Figura 41. TS en la formación del enlace C-C catalizada por (A) MAP/SBA-15 (A) y (B) DEAP/SBA-15.

Además, se llevó a cabo el estudio computacional de la influencia de la sustitución en la posición 5 del anillo aromático, en los 2-hidroxibenzaldehidos **40**, en la síntesis de las cumarinas **41** catalizada por MAP/SBA-15. En la Figura 42 se muestran las TS optimizadas y en la siguiente tabla se recogen las barreras de energía calculadas (Tabla 11). Tal y como se muestra en la figura 42, se puede afirmar que los sustituyentes en el anillo aromático de **40** no presentan interacción alguna con el catalizador, MAP/SBA-15, por lo que la reactividad de los compuestos **40** está controlada fundamentalmente por efectos electrónicos.

Los resultados demuestran que la formación del enlace C-C, cuando R = OMe, tiene lugar con la barrera energética menor, mientras que esta etapa de la reacción está más desfavorecida cinéticamente cuando los compuestos **40** están sustituidos con grupos electroattractores, R = Cl o NO₂ siendo la barrera energética, en ambos casos, considerablemente mayor.

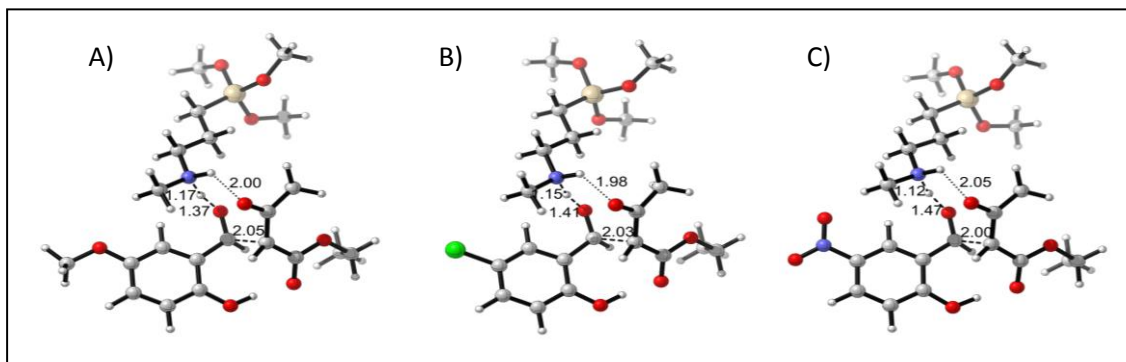


Figura 42. TS para A) 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (**40b**), B) 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (**40a**) y C) 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**40c**).

Tabla 11. Valores de la energía libre (kcal/mol), cargas NPA del carbono carbonílico de 6 en el complejo reactivo Rc y distancias en las TS (Å).

Catalizador	R	ΔG (kcal/mol)	Carga NPA en C-acceptor de Rc	Distancia H...O entre 40 y 18 en TS	Distancia C-C en TS (Å)
MAP/SBA-15	H	19,7	0,4601	1,639	2,069
	OMe	17,0	0,4677	1,661	2,051
	Cl	20,6	0,4614	1,635	2,029
	NO ₂	24,1	0,4594	1,592	2,004

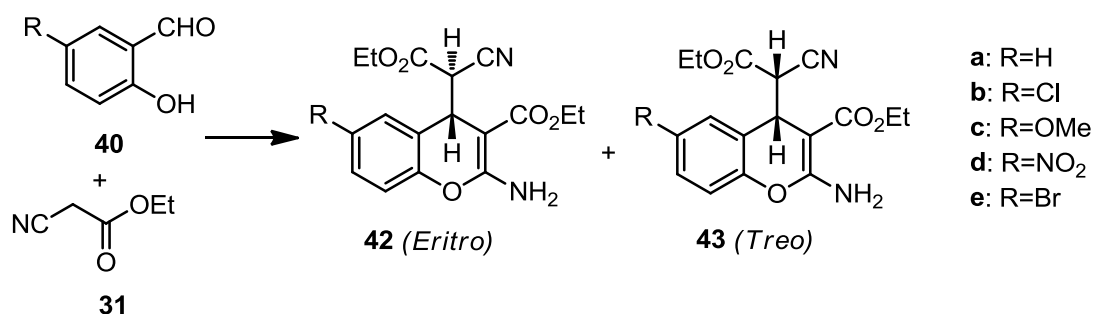
Las cargas NPA (Natural Population Analysis) en el C-acceptor en cada RC se recogen en la Tabla 11. De los resultados obtenidos se deduce, sorprendentemente, que el grupo –OMe, donador de electrones, aumenta la electrofilia del aldehído, mientras que los grupos aceptores de electrones como –NO₂ la reducen. Este efecto inesperado podría deberse a un efecto más acusado de los sustituyentes en la posición 5 sobre el grupo –OH en posición *para*; el grupo –NO₂ aumenta la acidez del grupo –OH como lo demuestra la distancia más corta entre el aldehído **40c** y el grupo carbonilo de **18** en la TS (Tabla 11). Por el contrario, el grupo –OMe reduce la acidez del grupo –OH por lo que la distancia entre **40** y **18** es más larga.

En general, los resultados sugieren que los sustituyentes en la posición 5 tienen dos tipos de efectos: i) sobre la acidez del grupo *para*-OH y sobre ii) la electrofilia del grupo carbonilo. Para los grupos aceptores de electrones el primer efecto estabilizaría el RC, mientras que el segundo desfavorece el acoplamiento de los

reactivos, por lo que la combinación de ambos efectos incrementan considerablemente los valores de barrera de energía.

4.3.4 Materiales NbMCF modificados con metales alcalinos

Las sílices NbMCF modificadas con diferentes metales alcalinos se ensayaron en la síntesis de cromenos (**42** y **43**) entre 2-hidroxibenzaldehídos (**40**) y CAE (**31**), a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de 2-amino-4H-cromenos (**42** y **43**) a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**40**) y CAE (**31**).

En primer lugar, se llevaron a cabo las reacciones en presencia de los soportes síliceos, MCF y NbMCF(ox y Et); únicamente, en presencia de NbMCF(ox), se aisló una mezcla de cromenos **42** y **43** con 5% de rendimiento, transcurridas 4 h de tiempo de reacción. Estos resultados sugieren que los grupos hidroxilo y el centro metálico de los soportes investigados, obviamente mostrando diferentes propiedades ácido-base, o no están implicados en la reacción o apenas son capaces de activar la primera etapa de la reacción que consiste en la reacción aldólica entre reactivos. Es importante recordar que la reacción en ausencia de catalizador alguno no condujo a los correspondientes productos de reacción recuperándose los reactivos de partida inalterados.

La modificación de los materiales NbMCF con metales alcalinos aumentó considerablemente su actividad catalítica. La figura 43 muestra los rendimientos de la reacción catalizada por Me/NbMCF después de 60 (A) y 120 min (B) de tiempo de reacción. En todos los casos estudiados se obtuvieron mezclas diastereoméricas de cromenos **42a** y **43a** (isómeros *Eritro* y *Treo*); en los casos estudiados la actividad catalítica de Me/NbMCF depende tanto del tipo del soporte como del metal. En este sentido, en la serie de catalizadores NbMCF(Et) el rendimiento de los cromenos **42a** y

43a disminuye a medida que aumenta el tamaño del catión alcalino. Esta tendencia se observa también en la serie NbMCF(ox), a excepción de Li/NbMCF. Es importante mencionar que los rendimientos más altos se obtuvieron en presencia de los catalizadores Na y K/NbMCF(ox) después de 60 min de tiempo de reacción (Figura 43 A). En la serie (Et) los correspondientes cromenos se obtuvieron con un rendimiento similar en presencia de Li/NbMCF (120 min).

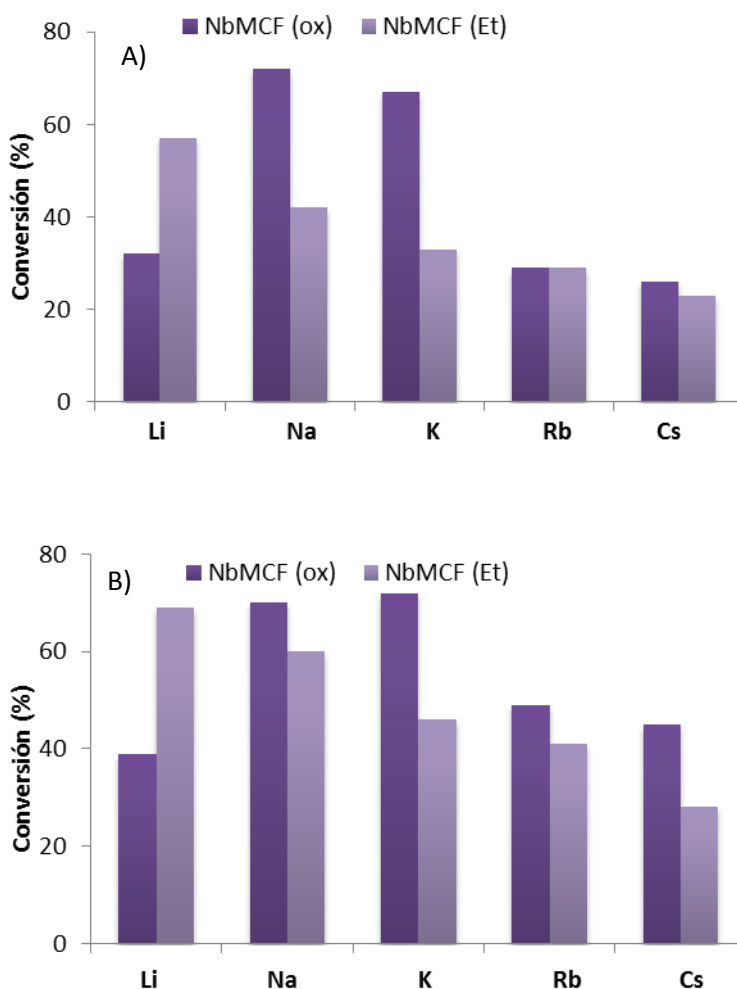


Figura 43. Conversiones a cromenos **42a** y **43a** a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**40**) y CAE (**31**), a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente, después de A) 60 min y B) 120 min de tiempo de reacción.

Otros factores que influyen en la reactividad de los catalizadores investigados son el contenido de metal y sus propiedades ácido-base. En este sentido, los catalizadores más activos – Na/NbMCF(ox), K/NbMCF(ox) y Li/NbMCF(Et) – poseen un mayor contenido de metal que sus análogos en cada serie. Por otro lado, el carácter

alcalino también influye la reactividad, ya que otros catalizadores con un mayor contenido de metal condujeron a los compuestos **42a** y **43a** con rendimientos inferiores.

Los resultados obtenidos parecen indicar que los centros básicos de Brönsted, formados por impregnación de NbMCF(ox) con metales alcalinos son responsables de la actividad catalítica de los catalizadores Me/NbMCF(ox). Obviamente la reacción también tiene lugar en presencia de centros básicos de Lewis aunque en una menor extensión, tal y como lo demuestran los resultados obtenidos cuando se llevó a cabo la reacción en presencia del soporte NbMCF(ox) y Me/NbMCF(Et), la serie Et caracterizada por una más baja basicidad de Brönsted.

En la figura 44 se presentan las conversiones totales de los cromenos (**42a** y **43a**), en forma de mezcla diastereomérica, de la reacción catalizada por Me/NbMCF(ox) durante 5 h de tiempo de reacción. Así, se puede observar que los rendimientos más altos se obtuvieron empleando Na/NbMCF como K/NbMCF como catalizadores, conduciendo a las mezclas de los compuestos **42a** y **43a** con rendimiento casi cuantitativo. La diferencia de reactividad entre catalizadores se observó a tiempos cortos de reacción. El Rb/NbMCF(ox), a pesar de ser el catalizador más básico, según los estudios realizados anteriormente, no es tan reactivo como los catalizadores Na y K/NbMCF(ox). Por lo tanto, los resultados sugieren que la reacción se produce eficientemente en presencia de catalizadores que poseen un valor de basicidad de Brönsted óptimo – Na/NbMCF(ox) y K/NbMCF(ox) –.

Teniendo en cuenta estos resultados se llevó a cabo la comparación de la actividad catalítica de Na y K/NbMCF(ox) con sus análogos MCF. En las mismas condiciones de reacción, tanto Na/MCF y K/MCF condujeron a mezclas de los productos **42a** y **43a** con rendimientos de 58 y 47%, respectivamente, después de 1 h de tiempo de reacción; estos valores son significativamente inferiores a los obtenidos para Me/NbMCF, por lo tanto, se puede deducir que la presencia del Nb aumenta la actividad catalítica de los Me/NbMCF.

En general, los cromenos **42a** y **43a** se obtuvieron en una proporción de 2:1 manteniéndose la regioselectividad a lo largo de la reacción. No obstante, la selectividad hacia **42a**, el diastereoisómero más estable, es mayor en presencia de Na y

Sílices mesoporosas como nanocatalizadores activos en la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas

Rb/NbMCF (ox) – 95 y 88%, respectivamente – (Figura 45). Este hecho podría deberse al efecto del confinamiento en los canales de estos catalizadores que presentan los V_p más pequeños, 1,3 y 1,2 cm^3/g , respectivamente.

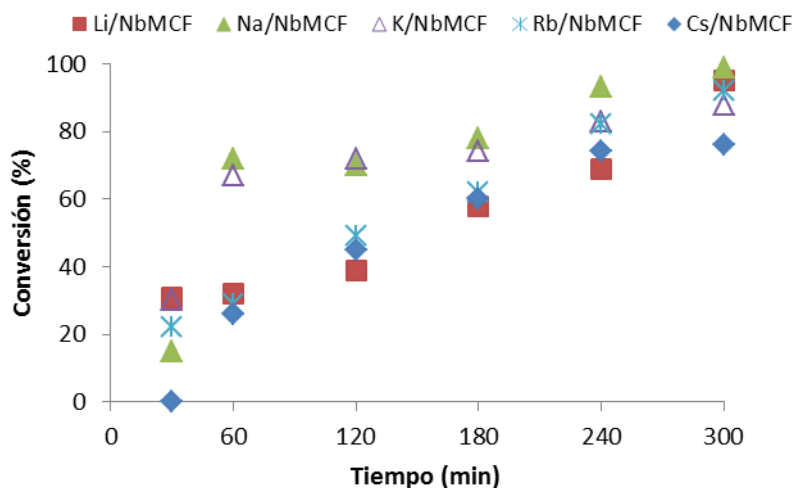


Figura 44. Síntesis de cromenos **42a** y **43a** a partir de 2-hidroxibenzaldehído (**40**) y CAE (**31**) catalizada por Me/NbMCF(ox).

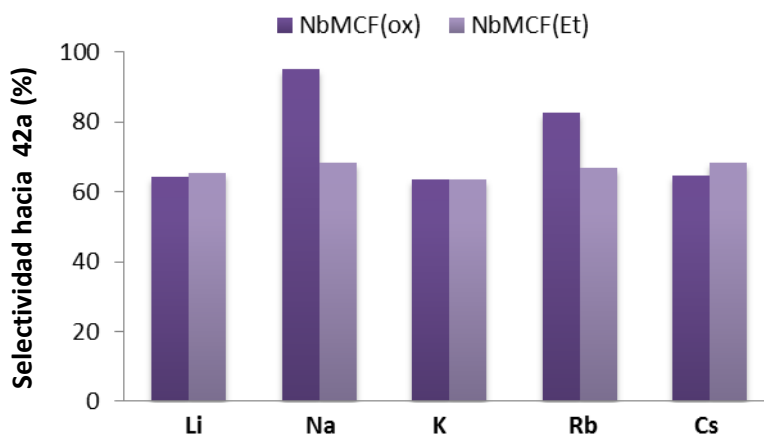


Figura 45. Selectividad de **42a** en la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (**40**) y CAE (**31**), a temperatura ambiente, catalizada por Me/NbMCF, después de 5 h de reacción.

En la Figura 46 se muestran las selectividades hacia el cromeno **42a** en la reacción catalizada por Na y Rb/NbMCF(ox). Se puede observar claramente que la selectividad se mantiene constante a tiempos cortos de reacción, tal y como era de esperar, y aumenta a medida que transcurre la reacción. Estos resultados indican que

en presencia de estos catalizadores, probablemente, se produce otra reacción competitiva que consiste en la reacción de epimerización del isómero **43a** conduciendo a **42a**.

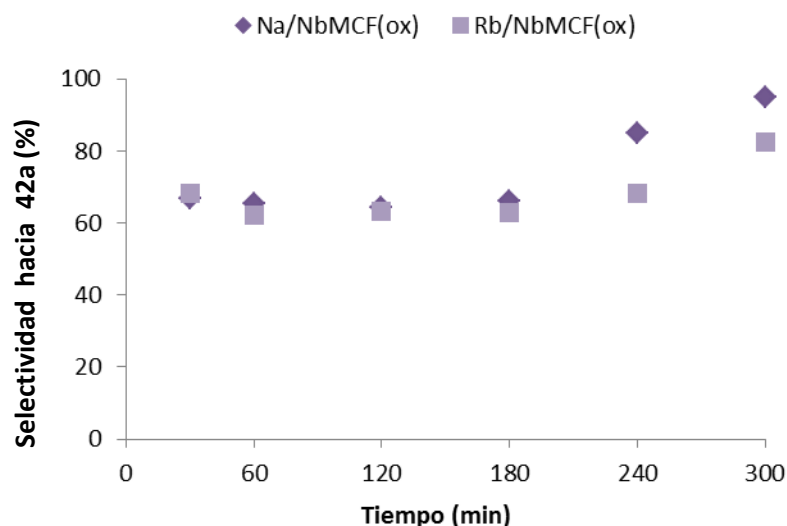


Figura 46. Evolución de la selectividad de **42a** por reacción entre 2-hidroxibenzaldehído (**40**) y CAE (**31**), catalizada por Na/NbMCF(ox) y Rb/NbMCF(ox).

Es importante mencionar que la reacción tiene lugar también en presencia de una cantidad inferior de catalizador, Na/NbMCF(ox) (25 mg), dando lugar a la mezcla de cromenos **42a** y **43a** con menor rendimiento (66% después de 5 h de tiempo de reacción) y selectividad.

Finalmente, se llevó a cabo un estudio de la reacción empleando 2-hidroxibenzaldehídos (**40**), diferentemente sustituidos en la posición 5, y CAE (**31**) en presencia del catalizador más reactivo Na/NbMCF(ox) (Tabla 12). En este sentido, en todos los casos investigados se obtuvo una mezcla de los correspondientes cromenos **42** y **43** con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes; la reactividad de los 2-hidroxibenzaldehídos (**40**) sigue el orden: Cl > H > MeO, Br > NO₂.

Teniendo en cuenta los resultados experimentales, parece razonable pensar que la sustitución en la posición 5-, tiene un efecto negativo en los valores de las conversiones obtenidos después de 1 h de tiempo de reacción. Sin embargo, la presencia de Cl en la posición 5 del anillo produce un aumento en las conversiones a productos **42** y **43**. Por lo general, la presencia de sustituyentes electro-atradores

provoca un ligero aumento de la selectividad hacia el compuesto mayoritario **42**, muy probablemente debido al efecto de confinamiento.

Tabla 12. Síntesis de cromenos **42** y **43** a partir de diferentes 2-hidroxibenzaldehídos (**40**) y CAE (**31**) catalizada por Na/NbMCF(ox).

R	Tiempo (min)	Conversión (%)	Selectividad hacia 42
H	240	93	65
	60	72	
MeO	300	87	64
	60	44	
Br	300	72	71
	60	41	
NO₂	240	95	75
	60	19	
Cl	60	82	70

4.3.4.1 Estudio computacional

Con el fin de racionalizar el mecanismo de la reacción en presencia de los catalizadores se realizó el estudio computacional sobre la primera etapa de la síntesis de los cromenos **42** y **43**. En la figura 47 se muestran los modelos reducidos que podrían simular los sitios activos en los catalizadores Me/NbMCF.

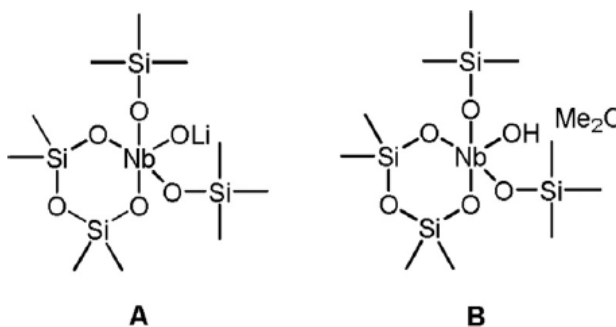


Figura 47. Estructuras seleccionadas como modelos que representan los sitios activos en los catalizadores Me/NbMCF.

Después de varios intentos considerando el modelo A, fue imposible obtener resultados concluyentes debido a la no estabilización de la carga negativa creada en el intermedio resultante de la condensación aldólica.

Asumiendo entonces que el modelo reactivo es el modelo B, se propone que la basicidad del correspondiente óxido alcalino es suficiente como para activar fácilmente a CAE **31**, por abstracción del protón metilénico, conduciendo al enolato

reactivo. Además, el grupo Nb-OH puede actuar como centro ácido de Brønsted estabilizando la TS de formación del aldol. En este mismo contexto, la presencia de Nb podría promover la aproximación entre reactivos por interacción con el grupo -CN en CAE **31**. Los resultados obtenidos demuestran que la activación de CAE **9** correspondiente por el óxido alcalino es un proceso altamente exotérmico que transcurre sin barreras de activación, tal y como era de esperar. Los valores de las energías libres de esta etapa son de -39,5, -82,5 y -94,3 kcal/mol para Li, Na y Cs, respectivamente.

Después de la activación del compuesto **31**, se forma el complejo reactivo (R) (Figura 48), estabilizado por interacción con Nb, en el que el grupo Nb-OH forma un enlace de hidrógeno fuerte con el grupo -CHO (1,661, 1,675 y 1,723 Å para Li, Na y Cs, respectivamente). Además, el centro alcalino interactúa con dos grupos -OMe del soporte silíceo y el Nb con el grupo -CN (2,275, 2,276 y 2,286 Å, para Li, Na y Cs, respectivamente). Estas interacciones favorecen la aproximación de los reactivos entre sí, formando el intermedio aldólico I. Es importante mencionar, que en las reacciones catalizadas por Li y Na, el R es más estable que los reactivos aislados, (-16,9 kcal/mol y -7,8 kcal/mol, respectivamente), al contrario que Cs, donde el complejo R es menos estable, debido al mayor tamaño del catión de Cs.

Por otro lado, la formación del enlace C-C en la TS, está más avanzada en presencia de Cs, tal y como sugieren los valores de las distancias C-C (Li: 2,172, Na: 2,179, Cs: 2,138 Å), mientras la distancia O-H sigue el orden inverso (Li: 1,085, Na: 1,112, Cs: 1,171 Å), lo que indica una estructura más asincrónica para los cationes alcalinos más pequeños. Las barreras de activación para formar la TS siguen el orden Cs (10,5)<Na (12,2)<Li (15,6 kcal/mol).

TS da lugar al I mostrando enlaces C-C y O-H completamente formados. La TS correspondiente muestra diferencias considerables dependiendo del centro alcalino. Así, la interacción entre Li con los grupos -OMe, por un lado, y la interacción entre el -OH aldólico y el oxígeno sp² del soporte, por otro, da lugar a un complejo menos estable que R (3,4 kcal/mol). Sin embargo en la aldolización en la que están implicados Na y Cs, -OH aldólico está desplazado por los centros alcalinos, que interacciona con

el oxígeno deprotonado del soporte. En este caso es una etapa exotérmica, en la que I es más estable que R (-5,4 y -11,3 kcal/mol, para Na y Cs, respectivamente).

En resumen, el fuerte carácter básico de los óxidos alcalinos activa la formación del nucleófilo. Estos resultados están de acuerdo con los resultados experimentales, que demuestran que la reacción es promovida por los sitios básicos de Brönsted y su reactividad aumenta en presencia de los óxidos alcalinos. Sin embargo, la formación y la estabilidad de R está considerablemente influenciada por el tamaño de los centros alcalinos, estando desfavorecidas en presencia de los centros más voluminosos.

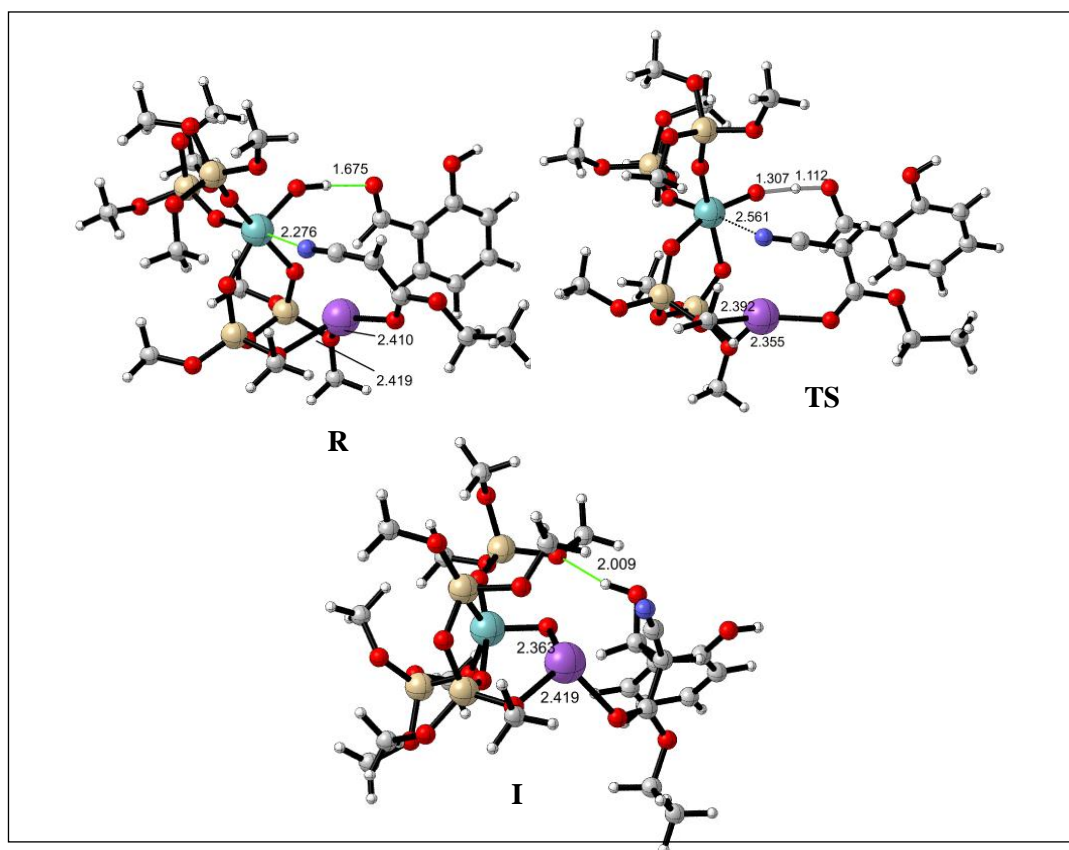


Figura 48. Estructuras optimizadas del R, TS e I, en la etapa de aldolización, catalizada por Na/NbMCF.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONS

The aim of the investigation in this thesis has been focused on the synthesis, design and characterization of three types of mesoporous silicas, based on MCF and SBA-15 structure; bifunctional MCF modified with metals, Al or Nb and with amine moieties, SBA-15 functionalized with amine groups and NbMCF modified with alkaline metals. These materials have been tested as nanocatalysts in the synthesis of quinolines *via* Friedländer condensation, cumarines by Knoevenagel condensation and chromenes by MCR.

5.1 Bifunctional mesoporous MCF materials as catalysts in the Friedländer condensation

- ✓ All bifunctional MCF reported herein catalyze efficiently the Friedländer condensation between 2-aminoaryl aldehydes and ethyl acetoacetate, under solvent-free and mild conditions.
- ✓ The presence of the metal centers, Al or Nb, in the MCF structure accelerates the reaction, affording the quinoline with increased yield and total selectivity. The yield to **22b** depends on the type of the support; AP-NbMCF and AP-ALMCF are more active than AP-MCF.
- ✓ AP-ALMCF with slightly higher N loading than AP-NbMCF, but significantly higher Si/T ratio (T=Nb or Al) is the most efficient catalyst. This result suggests that Brönsted acid sites in AP-ALMCF are involved in the electrophilic activation of the carbonyl groups in the reagents.
- ✓ In the reaction between 2-amino-nicotinaldehyde and ethyl acetoacetate, both catalysts, AP-NbMCF and AP-ALMCF showed similar catalytic activity, yielding the quinoline **22e** in 47% and 41% in 3 hours. This observation might be due to the interactions between a reagent or product and acid sites of the support, hindering the activation of the carbonyl groups in the reagents.
- ✓ The use of doubled amount of the catalyst AP-ALMCF did not produce higher final conversions, as a result of the interactions between the acid sites of the catalyst and basic sites of **21d** and **22e**.

- ✓ Computational calculations confirm a cooperative effect between the amine groups, which form an active enolate form and stabilize benzaldehyde during the aldolization process, and the metal centers, which stabilize the enolate. This interaction decreases the energy barriers in the C-C bond formation step.

5.2 Amino-grafted mesoporous materials based on MCF structure involved in the quinoline synthesis. Mechanistic insights

- ✓ Amino-grafted MCF materials are efficient catalysts in the Friedländer condensation between 2-amino-5-chlorobenzaldehyde and ethyl acetoacetate, under solvent-free and mild conditions.
- ✓ Non-activated catalysts result to be more efficient than the activated ones, suggesting that traces of water accelerate the reaction by the stabilization of the intermediate species.
- ✓ The reaction takes place in the presence of MCF and NbMCF, however higher yields to quinoline **22b** are obtained in the presence of basic samples modified with amino groups.
- ✓ The reactivity of the catalysts depends on the type of support. In the MCF series, 2APMS/MCF shows higher catalytic activity than APMS/MCF, however in the NbMCF this reactivity order is inverted, being APMS/NbMCF more active than 2APMS/NbMCF. This observation is probably the effect of the interactions between Nb species and APMS and 2APMS groups, proved previously by Uv-Vis spectroscopy, which decrease their basic character.
- ✓ The reactivity of the studied catalysts follows the order: 2APMS/MCF > APMS/NbMCF > 2APMS/NbMCF > APMS/MCF.
- ✓ Theoretical calculations suggest the formation of the quinoline **22b** is kinetically favoured over the quinolone **38**. Strong kinetic effects and the presence of traces of water enhance the regioselectivity to the quinoline, as the experimental results suggest.

5.3 Amino-grafted SBA-15 materials as dual acid-base catalysts for the synthesis of coumarin derivatives

- ✓ Amino-grafted SBA-15, MAP/SBA-15, containing secondary amine groups efficiently catalyzes the synthesis of coumarin derivatives from ethyl acetoacetate and 2-hydroxybenzaldehyde.
- ✓ The experimental results suggest that the reaction takes place by Knoevenagel condensation and by subsequent non-catalyzed cyclization of the corresponding intermediate compound.
- ✓ A huge difference in the catalytic activity between MAP/SBA-15 and DEAP/SBA-15 is due to the different nature of the amine moieties. DEAP/SBA-15, possessing a tertiary amine group, catalyzes the synthesis to coumarin **24** with very little efficiency, mainly due to unfavorable steric effects, produced by ethyl groups of DEAP amine. On the other hand, high catalytic activity of MAP/SBA-15 is caused by the presence of –NH proton from the secondary amine group MAP, which strongly stabilizes the transition structure of MAP/SBA-15.
- ✓ The theoretical results suggest that the secondary amine group in MAP/SBA-15 acts as a dual acid-base catalyst, favoring the approaching of the reagents to each other and stabilizing the transition structure.
- ✓ The substituents at the -5 position in the aromatic ring of 2-hydroxybenzaldehydes have the effect on the electrophilic character of the -CHO group, as well as on the acidity of the -OH group.
- ✓ MAP-SBA-15 can be recycled in at least three cycles, without activity loss.

5.4 Mesoporous Niobosilicates NbMCF modified with alkali metals in the synthesis of chromene derivatives

- ✓ Me/NbMCF (where Me is an alkaline metal) catalyze efficiently the synthesis of chromene derivatives from 2-hydroxybenzaldehyde and ethyl cyanoacetate, under solvent-free conditions and at room temperature.

- ✓ The reaction leads to obtention of diastereometric mixtures of the corresponding chromenes **42** and **43**, in a 2:1 ratio. The selectivity to **42** is higher than to **43**, due to its higher stability.
- ✓ The catalytic function of the tested solids depends on the type of the support; in the NbMCF (Et) series the catalytic activity decreases with the increase of the metal cation. The same trend is observed in NbMCF (ox) series, excluding Li/NbMCF.
- ✓ The highest conversions to compounds **42** and **43** are obtained in the presence of Na and K/NbMCF (ox). However, the highest selectivity to compound **42** is achieved when the reaction is catalyzed by the most efficient catalyst Na/NbMCF (ox) or the most basic one Rb/NbMCF (ox). This effect is produced by the formation of an additional, competitive reaction of epimerization of the chromene **43** to **42**, at the same time as the synthesis to the mixture of **42** and **43** takes place.
- ✓ Taken into account the experimental results, it can be assumed that the substitution at the -5 position in the aromatic ring has a negative effect on the yield values, obtained after 60 min. However, in the case of -Cl, a significant increase in conversion values is observed. In general, the reactivity of 5-substituted-2-hydroxybenzaldehydes follows the order: Cl>H>MeO, Br>NO₂.
- ✓ The experimental results suggest that in order to achieve excellent yields and selectivity to chromenes **42** and **43** a set of key factors, such as optimal Brönsted basicity, texture properties, metal loading and the size of the metal center must be accomplished.
- ✓ The theoretical and experimental results prove that the reaction is promoted by Brönsted basic sites and the reactivity increases in the presence of alkaline oxides. The reaction begins with the activation of ethyl cyanoacetate, by abstracting a methylene proton by an alkaline oxide, followed by a formation of an aldol transition structure. At the same time, Nb center interacts with ethyl cyanoacetate, enabling the reagents to approach to each other. It is important to mention that the presence of bulkier alkaline centers limits the effective

aldolization, decreasing this way the formation and stability of the reactant complex.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Cybulski, J. A. Moulijn, M. M. Sharma, R. A. Sheldon, *Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering, Introduction*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2001, pp. 1-9.
- [2] R. A. Sheldon, H. van Bekkum, *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, in: R. A. Sheldon, H. van Bekkum (Eds.), *Introduction*, WILEY-VCH, Weinheim, 2001, pp.1-8.
- [3] J. B. Manley, P. T. Anastas, B. W. Cue Jr., *Journal of Cleaner Production* 16 (2008) 743-750.
- [4] P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson (Eds); *Green Chemical Synthesis and Processes*, ACS, Washington DC 2000.
- [5] E. Kang, *Tetrahedron* 66 (2010) 1029-1030.
- [6] R. Noyori, *Tetrahedron* 66 (2010) 1028-1028.
- [7] J. B. Manley, *Introduction: The Five Ws of Pharmaceutical Green Chemistry*, in: E. A. Peterson, J. B. Manley (Eds.), *Green Chemistry Strategies for Drug Discovery*, Royal Society of Chemistry, 2015, pp. 1-10.
- [8] J. Fortunak, *Future Medicinal Chemistry* 1 (2009) 571-575.
- [9] <http://www.piramal.com/pharmasolutions/wp-content/uploads/Applicability-of-Green-Chemistry-in-Pharmaceutical-Processes.pdf>.
- [10] W. Cabri, *Catalysis Today* 140 (2009) 2-10.
- [11] R. A. Sheldon, *Green Chemistry* 7 (2005) 267-278.
- [12] R. Mestres, *Educación Química* 24 (2013) 103-112.
- [13] K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chemistry* 10 (2008) 31-36.
- [14] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Oliver, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K. Sing, *Pure Applied Chemistry* 87 (2015) 1051-1069.
- [15] Z. Othman, *Materials* 5 (2012) 2874-2902.
- [16] H. Balcar, J. Cejka, *Coordination Chemistry Reviews* 257 (2013) 3107–3124.
- [17] M. Moritz, M. Gieszke-Moritz, *Materials Science and Engineering C* 49 (2015) 114-15.
- [18] Burness LT (Ed), *Mesoporous Materials: Properties, Preparation and Applications*, (2007), New York, Nova Science Publishers, Inc.
- [19] C. Jiménez-Sanchidrián, J. R. Ruiz, *Tetrahedron* 64 (2008) 2011-2026.
- [20] X. S. Zhao, G. Q. Lu, G. J. Millar, *Industrial and Engineering Chemistry Research* 35 (1996) 2075-2090.
- [21] B. Naik, N. N. Ghosh, *Recent Patents on Nanotechnology* 3 (2009) 213-224.
- [22] L. Zhuang, B. Ma, S. Chen, X. Hou, S. Chen, *Microporous and Mesoporous Materials* 213 (2015) 22-29.

- [23] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *Journal of the American Chemical Society* 114 (1992) 10834–10834.
- [24] D. Y. Zhao, J. L. Feng, Q. S. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* 279 (1998) 548-552.
- [25] Y. Khodakov, V. L. Zholobenko, R. Bechara, D. Durant, *Microporous and Mesoporous Materials*, 79 (2005) 29-39.
- [26] T. Linsen, K. Cassiers, P. Cool, E. F. Vansent, *Advances in Colloid and Interface Science* 103 (2003) 121-147.
- [27] A. S. Cattaneo, C. Ferrara, D. C. Villa, S. Angioni, C. Milanese, D. Capsoni, S. Grandi, P. Mustarelli, V. Allodi, G. Mariotto, S. Brutti, E. Quartarone, *Microporous and Mesoporous Materials* 219 (2016) 219-229.
- [28] B. Dragoi, E. Dumitriu, C. Guimon, A. Auroux, *Microporous and Mesoporous Materials* 121 (2009) 7–17.
- [29] F. Rehman, P. L. O. Volpe, C. Airoidi, *Journal of Environmental Management* 133 (2014) 135-143.
- [30] C. G. Sonwane, P. J. Ludovice, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 238 (2005) 135-137.
- [31] J. P. Thielemann, F. Girgsdies, R. Schlogl, Ch. Hess, *Beilstein Journal of Nanotechnology* 2 (2011) 110-118.
- [32] V. Zelenak, M. Badanicova, D. Halamova, J. Cejka, A. Zukal, N. Murafa, G. Goerigk, *Chemical Engineering Journal* 144 (208) 336-342.
- [33] R. Huirache-Acuña, R. Nava, C. L. Peza-Ledesma, J. Lara-Romero, G. Alonso-Núñez, B. Pawelec, E.M. Rivera-Muñoz, *Materials* 6 (2013) 4139-4167.
- [34] P. Schmidt-Winkel, W. Lukens, D. Zhao, P. Yang, B. Chmelka, G. Stucky, *Journal of the American Chemical Society* 121 (1999) 254-255.
- [35] J. S. Lettow, Y. J. Han, P. Schmidt-Winkel, P. Yang, D. Zhao, G. Stucky, J. Y. Ying, *Langmuir* 16 (2000) 8291-8295.
- [36] P. Schmidt-Winkel, W. Lukens, P. Yang, D. Margolese, J. Lettow, J. Ying, G. Stucky, *Chemistry of Materials* 12 (2000) 686-696.
- [37] M. Sridhar, G. Reddy, N. Hu, A. Motahari, D. Schaefer, S. Thiel, P. Smirniotis, *Microporous and Mesoporous Materials* 190 (2014) 215-226.
- [38] Z. Gao, W. Zhan, Y. Guo, Y. Wang, Y. Guo, G. Lu, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 105 (2014) 111-117.

- [39] K. Stawicka, I. Sobczak, M. Trejda, B. Sulikowski, M. Ziolk, *Microporous and Mesoporous Materials* 155 (2012) 143-152.
- [40] A. Stein, B. Melde, R. Schrodin, *Advanced Materials* 12 (2000) 1403-1419.
- [41] M. Gierada, I. Petit, J. Handzlik, F. Tielens, *The Journal of Physical Chemistry* 18 (2016) 32962-32972.
- [42] M. Trejda, K. Stawicka, M. Ziolk, *Catalysis Today* 192 (2012) 130-135.
- [43] M. G. Álvarez, R. J. Chimentao, D. Tichit, J. B. O. Santos, A. Dafinov, L. B. Modesto-López, J. Rosell-Llompart, E.J. Guell, F. Gispert-Guirado, J. Llorca, F. Medina, *Microporous and Mesoporous Materials* 219 (2016) 19-28.
- [44] T. B. Amor, I. dhaouadi, B. Lebeau, M. Tlili, M. B. Amor, *Desalination* 351 (2014) 82-82.
- [45] I. Sobczak, M. Ziolk, E. Pérez-Mayoral, D. Blasco-Jiménez, A. J. Jópez-Peinado, R. M. Martín-Aranda, *Catalysis Today* 179 (2012) 159-163.
- [46] V. Ayala, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 221 (2004) 201-208.
- [47] P. Kelut, K. Kulkarni, A.D. Kulkarni, *Chemical and Process Engineering Research* 18 (2014).
- [48] H. Yamada, D. S. Dao, F. A. Chowdhury, J. Fujiki, K. Goto, K. Yogo, *Energy Procedia* 63 (2014) 2346-2350.
- [49] T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, *Applied Catalysis A: General* 421-422 (2012) 14-37.
- [50] T. Watabe, Y. Nishizaka, S. Kazama, K. Yogo, *Energy Procedia* 37 (2014) 199-204.
- [51] R. Kishor, A. Kumar, *Chemical Engineering Journal* 262 (2015) 882-890.
- [52] M. Gil, Ó. de la Iglesia, R. Mallada, J. Santamaría, *Chemical Engineering Journal* 175 (2011) 291-297.
- [53] M. R. Mello, D. Phanon, G. Q. Silveira, P. L. Llewellyn, C. M. Ronconi, *Microporous and Mesoporous Materials* 143 (2011) 174-179.
- [54] B. Dou, Q. Hu, J. Li, S. Qiao, Z. Hao, *Journal of Hazardous Materials* 186 (2011) 1615-1624.
- [55] I. Ushiki, M. Ota, Y. Sato, H. Inomata, *Fluid Phase Equilibria* 403 (2015) 78-84.
- [56] M. Vallet-Regi, A. Rámila, R. P. del Real, J. Pérez-Pariente, *Chemistry of Materials* 13 (2001) 308-311.
- [57] M. Moritz, M. Laniecki, *Applied Surface Science* 258 (2012) 7523-7529.
- [58] E. I. Basaldella, M. S. Legnoverde, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 56 (2010) 191-196.
- [59] M. D. Popova, A. Szegedi, I. N. Kolev, J. Mihaly, B. S. Tzankov, G. Tz. Momekov, N. G. Lambov, K. P. Yoncheva, *International Journal of Pharmaceutics* 436 (2012) 778-785.
- [60] J. Lu, Z. Li, J. I. Zink, F. Tamanoi, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 8 (2012) 212-220.

- [61] Y. Yang, W. Song, A. Wang, P. Zhu, J. Fei, J. Li, *Physical Chemistry Physical Chemist*, 12 (2010) 4418-4422.
- [62] H. T. Chen, B. G. Trewyn, J. W. Wiench, M. Pruski, V. S. Y. Lin, *Topics in Catalysis* 53 (2010) 187–191.
- [63] Y. Huang, B. G. Trewyn, H. T. Chen, V. S. Y. Lin, *New Journal of Chemistry* 32 (2008) 1311–1313.
- [64] Y. Huang, S. Xu, V.S.Y. Lin, *Angewandte Chemie International Edition* 50 (2011) 661–664.
- [65] E. Pérez Mayoral, E. Soriano, V. Calvino-Casilda, M. L. Rojas-Cervantes, R. M. Martín-Aranda, *Catalysis Today* 285 (2017) 65–88.
- [66] Y. Sarrafi, E. Mehrasbi, A. Vahid, M. Tajbakhsh, *Chinese Journal of Catalysis* 33 (2012) 1486–1494.
- [67] Y. Sarrafi, F. Pazokie, S. N. Azizi, K. Alimohammadi, E. Mehrasbi, E. Chiani, *Current Chemistry Letters* 3 (2014) 97–102.
- [68] S. Rostamnia, E. Doustkhah, A. Nuri, *Journal of Fluorine Chemistry* 153 (2013) 1–6.
- [69] S. Rostamnia, A. Zabardasti, *Journal of Fluorine Chemistry* 144 (2012) 69–72.
- [70] S. Rostamnia, E. Doustkhah, *Tetrahedron Letters* 55 (2014) 2508–2512.
- [71] D. Blasco-Jiménez, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, M. Ziolek, I. Sobczak, *Catalysis Today* 142 (2009) 283 – 287.
- [72] I. Matos, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zukal, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Cejka, *Chemical Engineering Journal* 161 (2010) 377-383.
- [73] D. Blasco-Jiménez, I. Sobczak, M. Ziolek, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, *Catalysis Today* 152 (2010) 119–125.
- [74] J. Jankovic, L. Djekic, V. Dobricic, M. Primorac, *International Journal of Pharmaceutics* 497 (2016) 301-311.
- [75] G. M. Smith, B. Slocombe, K. H. Abbott, L. W. Mizen, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42 (1998) 813-817.
- [76] B. N. Estevinho, I. Carlan, A. Blaga, F. Rocha, *Powder Technology* 289 (2016) 71-78.
- [77] E. Meng-Lund, J. Jacobsen, L. Jin, C. Janfelt, R. Holm, A. Mullertz, J. A. Nicolazzo, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103 (2014) 1133-1141.
- [78] R. M. Claramunt Vallespí, M. de los Ángeles Farrán Morales, C. López García, M. Pérez Torralba, D. Santa María Gutiérrez, *Química Bioorgánica y Productos Naturales*, in: M- Pérez Torralba, *Metabolitos de origen biogénico mixto. Flavonoides*, UNED, 2013, pp. 302-305.
- [79] G. Brahmachari, *Green Synthetic approaches for biologically relevant heterocycles*, in: E. Pérez-Mayoral, V. Calvino-Casilda, M. Godino, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda,

Porous Catalytic Systems in the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Related Compounds, Elsevier 1st Ed., 2014, pp. 378-403.

[80] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry*, in: J. Álvarez-Builla, J. Barluenga (Eds.), *Heterocyclic Compounds: An Introduction*, Wiley-VCH, 2011, pp.1-8.

[81] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano, *Chemical Reviews* 109 (2009) 2652-2671.

[82] A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Najera, *Journal of Organic Chemistry* 79 (2013) 5349–5356.

[83] M. Kozurkova, S. Hamulakova, Z. Gazova, H. Paulikova, P. Kristian, *Pharmaceuticals* 4 (2011) 382-418.

[84] S. Vandekerckhove, M. D'hooghe, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23 (2015) 5098-5119.

[85] O. Afzal, S. Kumar, M. R. Haider, M. R. Ali, R. Kumar, M. Jaggi, S. Bawa, *European Journal of Medicinal Chemistry* 97 (2015) 871-910.

[86] J. S. da Costa, D. S. Pisoni, C. B. da Silva, C. L. Petzhold, D. Russowsky, M. A. Ceschi, *Journal of the Brazilian Chemical Society* 20 (2009) 1448-1454.

[87] K. Mogilaiah, K. Vidya, *Indian Journal of Chemistry* 46B (2007) 1721-1723.

[88] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Monatshefte fur Chemie* 137 (2006) 181-184.

[89] M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T. F. Rastegar, A. Ghaderi, *Journal of the Iranian Chemical Society* 5 (2008) 490-497.

[90] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R. A. Kumar, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 274 (2007) 148-152.

[91] M. Dabiri, S. C. Azimi, A. Bazgir, *Monatshefte fur Chemie* 138 (2007) 659-661.

[92] U. V. Desai, S. D. Mitragotri, T. S. Thopate, D. M. Pore, P. P. Wadgaonkar, *Arkivoc* XV (2006) 198-204.

[93] M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch.-B. Rao, Y. Venkateswarlu, *Journal of Molecular Catalysis: A* 266 (2007) 114-117.

[94] B. Das, M. Krishnaiah, K. Laxminarayana, D. Nandankumar, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 56 (2008) 1049-1051.

[95] A. A. Mohammadi, J. Azizian, A. Hadadzahmatkesh, M. R. Asghariganjeh, *Heterocycles* 75 (2008) 947-954.

[96] D. Garella, A. Barge, D. Upadhyaya, Z. Rodriguez, G. Palmisano, G. Cravotto, *Synthetic Communications* 40 (2010) 120-128.

[97] S. Chauhan, R. Chakravarti, S. M. J. Zaidi, S. S. Aldeyab, V. Basireddy, A. Vinu, *Synlett* 17 (2010) 2597 – 2600.

- [98] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri, *Catalysis Communications* 9 (2008) 13-16.
- [99] M. Jafarzadeh, E. Soleimani, P. Norouzi, R. Adnan, H. Sepahvand, *Journal of Fluorine Chemistry* 178 (2015) 219-224.
- [100] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Prochazkova, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Topics in Catalysis* 53 (2010) 1430-1437.
- [101] U. Díaz, D. Brunel, A. Corma, *Chemical Society Reviews* 42 (2013) 4083-4097.
- [102] N. A. Brunelli, K. Venkatasubbaiah, C. W. Jones, *Chemistry of Materials* 24 (2012) 2433–2442.
- [103] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Cejka, *ChemCatChem* 1 (2009) 241 – 243.
- [104] J. López-Sanz, E. Pérez Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, J. Cejka, *Catalysis Today* 187 (2012) 97-103.
- [105] E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, *ChemCatChem* 3 (2011) 157 –159.
- [106] E. Pérez-Mayoral, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Polozij, P. Nachtigall, J. Cejka, *Dalton Transactions* 41 (2012) 4036 –4044.
- [107] M. Polozij, E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, J. Hermann, P. Nachtigall, *Catalysis Today* 204 (2013) 101– 107.
- [108] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, D. Omenat-Morán, C. Durán, R. M. Martín-Aranda, I. Matos y I. Fonseca, *ChemCatChem* 5 (2013) 3736– 3742.
- [109] M. Godino-Ojer, E. Soriano, V. Calvino-Casilda, F. J. Maldonado-Hódar, E. Pérez-Mayoral, *Chemical Engineering Journal* 314 (2017) 488–497.
- [110] M. Godino Ojer, A. J. López-Peinado, R. M. Martín Aranda, J. Przepiórski, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, *ChemCatChem* 6 (2014) 3440-3447.
- [111] A. U. Rahman, A. B. Reitz, M. I. Choudhary (Ed), *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Bentham Sci. Publishers Ltd. 2008, Vol 4, pp 23.
- [112] K. M. Paramjeet, S. Dipak D. Arti, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 4 (2012) 822-850.
- [113] P. Sanjay, R. Das Asish, *Catalysis Science and Technology* 2 (2012) 1130–1135.
- [114] P. Verdía, F. Santamarta and E. Tojo, *Molecules* 16 (2011) 4379-4388.
- [115] P. D. Raytchev, L. Roussi, J.-P. Dutasta, A. Martinez, V. Dufaud, *Catalysis Communications* 28 (2012) 1–4.
- [116] M. M. Heravi, S. Sadjadi, H. A. Oskooie, R. H. Shoar, F. F. Bamoharram, *Catalysis Communications* 9 (2008) 470-474.
- [117] A. Ramani, B. M. Chanda, S. Velu, S. Sivasanker, *Green Chemistry* 1 (1999) 163-165.

- [118] D. Lanari, R. Ballini, A. Palmieri, F. Pizzo, L. Vaccaro, *European Journal of Organic Chemistry* (2011) 2874-2884.
- [119] I. Rodriguez, S. Iborra, F. Rey, A. Corma, *Applied Catalysis A: General* 194-195 (2000) 241-252.
- [120] I. Rodriguez, S. Iborra, A. Corma, F. Rey, J. L. Jorda, *Chemical Communications* 7 (1999) 593-594.
- [121] B. Wu, X. Gao, Z. Yan, W. Huang, Y. Zhou, *Tetrahedron Letters* 56 (2015) 4334-4338.
- [122] I. G. Sonsona, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Symmetry* 7 (2015) 1519-1535.
- [123] J. Zhu, H. Bienayme, Eds. *Multicomponent Reactions*; WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA: Weinheim, 2005.
- [124] M. Costa, F. Areias, L. Abrunhosa, A. Venancio, F. J. Proença, *Journal of Organic Chemistry* 73 (2008) 1954–1962.
- [125] G. Shanthi, P. T. Perumal, U. Rao, P. K. Sehgal, *Indian Journal of Chemistry* 48B (2009) 1319–1323.
- [126] A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, O. Khaledian, V. Khakyzadeh, M. Darestanifarahani, M. H. Beyzavi, H. G. Kruger, *Chemical Engineering Journal* 248 (2014) 122–127.
- [127] Y. Wang, Y. Wu, Y. Wang, L. Dai, *Chinese Journal of Chemistry* 30 (2012) 1709-1714.
- [128] B. C. Ranu, S. Banerjee, S. Roy, *Indian Journal of Chemistry B* 47 (2008) 1108–1112.
- [129] J. Velasco, E. Pérez-Mayoral, V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, M. A. Bañares, E. Soriano, *Journal of Physical Chemistry B* 119 (2015) 12042-12049.
- [130] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, M. K. Gupta, I. Prathap, S. K. Pandey, *Catalysis Communications* 8 (2007) 2208-2211.
- [131] U. Constantino, M. Curini, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Microporous Mesoporous Materials* 107 (2008) 16-22.
- [132] M. Mirza-Aghayan, S. Nazmdeh, R. Boukherroub, M. Rahimifard, A. A. Tarlani, M. Abolghasemi-Malakshah, *Synthetic Communications*, 43 (2013) 1499-1507.
- [133] J. Mondal, A. Modak, M. Nandi, H. Uyama, A. Bhaumik, *RSC Advances* 2 (2012) 11306-11317.
- [134] A. Zúkal, H. Siklova, J. Cejka, *Langmuir* 24 (2008) 9837-9842.
- [135] M. Ziolek, I. Sobczak, *Catalysis Today* 285 (2017) 211–225.
- [136] K. Stawicka, M. Trejda, M. Ziolek, *Microporous and Mesoporous Materials* 181 (2013) 88-98.
- [137] M. Ziolek, I. Sobczak, I. Nowak, P. Decyk, A. Lewandowska, J. Kujawa, *Microporous Mesoporous Materials* 195 (2000) 35–36.

[138] M. Ziolk, I. Sobczak, A. Lewandowska, I. Nowak, P. Decyk, M. Renn, B. Jankowska, *Catalysis Today* 70 (2001) 169.