

TESIS DOCTORALES

INCORPORACIÓN DE ALUMINIO Y NIOBIO EN MATERIALES MCM-41 Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE QUÍMICA FINA

La Química Verde está encaminada hacia la síntesis sustancias químicas de forma amigable con el medioambiente y la salud mediante el diseño de procesos y productos que minimicen el empleo y generación de sustancias peligrosas. Este avance se consigue mediante el rediseño de los procesos químicos enfocándose en la eficiencia energética, el empleo de materiales reutilizables, la reducción de materiales y el diseño de procesos seguros. No es la solución a todos los problemas medioambientales pero proporciona mejoras en ese sentido a todos los niveles del ciclo de vida del producto/proceso químico. Tras el comienzo de la toma de conciencia de los problemas medioambientales por parte de la Industria Química en los 80 y la búsqueda por un lado de alternativas a las ofrecidas por la química tradicional y por otro de soluciones a los problemas causados, Anastas y Warner acuñaron en 1991 el concepto de Química verde o sostenible [1] y la fundamentaron en 12 principios:

1. **PREVENCIÓN DE LOS RESIDUOS:** Prevenir la formación de residuos desde el principio es mejor que tratarlos o eliminarlos a posteriori.
2. **ECONOMÍA ATÓMICA:** Diseño de métodos sintéticos que maximicen la incorporación de todos los átomos de los materiales de partida en el producto final, minimizando la formación de subproductos.
3. **SÍNTESIS MÁS SEGURAS:** Diseño de métodos sintéticos que minimicen el uso y generación de sustancias tóxicas.
4. **PRODUCTOS MENOS TÓXICOS:** Minimización tanto en el uso de reactivos químicos tóxicos como en la generación de productos de elevada toxicidad.
5. **EVITAR EL USO DE SUSTANCIAS AUXILIARES:** Minimizar el uso de disolventes y otras sustancias auxiliares, y que sean lo más inocuas posible.

6. **EFICIENCIA ENERGÉTICA:** Minimizar la energía utilizada en procesos químicos, y si es posible, realizarlos a temperatura ambiente y presión atmosférica.
7. **MATERIAS PRIMAS RENOVABLES:** Uso de biomasa y otras materias primas renovables siempre que sea posible.
8. **REDUCCIÓN DE LAS ETAPAS DE DERIVACIÓN:** Minimizar el uso de grupos protectores y otras modificaciones temporales de intermedios.
9. **CATÁLISIS:** Preferentemente la utilización de sistemas catalíticos, tan selectivos como sea posible, frente a catalizadores en cantidades estequiométricas.
10. **DEGRADABILIDAD:** Diseño de productos químicos para su disponibilidad eventual, de modo que puedan ser destruidos posteriormente en compuestos no nocivos, que no persistan en el medio ambiente.
11. **PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN:** Desarrollo de métodos de monitorización y control de procesos químicos que permitan evaluar en tiempo real la formación de sustancias peligrosas.
12. **PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES:** Elección de procesos y prácticas que minimicen la posibilidad de accidentes químicos, incluyendo derrames, explosiones y fuegos.

De todos ellos, en nuestro trabajo se han potenciado principalmente la reducción del uso de disolventes, la eficiencia energética mediante condiciones suaves de reacción, el fomento del uso de catalizadores y el empleo de nuevas metodologías de reacción.

Tal y como refleja el noveno principio, la Química Verde considera que el desarrollo de procesos químicos sostenibles se logra gracias a la catálisis. Además, los catalizadores deben ser muy selectivos y favorecer la ruta sintética de menor impacto ambiental.

El profesor Sheldon [2] afirma que deben desarrollarse procesos catalíticos inteligentes como alternativas para minimizar el número de pasos contaminantes en la Industria Química. Frente a la catálisis homogénea, la catálisis heterogénea y la biocatálisis nos ofrecen mejores rendimientos y selectividad operando bajo condicio-

nes de reacción más suaves y con un menor número de pasos, además de reducir los vertidos y permitir recuperar los catalizadores fácilmente.

La necesidad de procesos más eficientes justifica la investigación en el desarrollo de sólidos con actividad catalítica y selectividad cada vez más optimizada. Entre ellos, los catalizadores básicos ocupan un lugar importante en la Química Fina, habiendo sido muy estudiadas las zeolitas, las sepiolitas, las resinas aniónicas, las hidrotalcitas o los carbones activados.

Los materiales mesoporosos presentan propiedades muy adecuadas para ser usados como catalizadores en reacciones de Química Fina siendo posible preparar sólidos con la estructura y composición deseada según el tipo de proceso o producto. Estos materiales mesoporosos presentan, según la IUPAC, un diámetro de poro entre 20 y 500 Å. En 1992 la compañía Mobil Oil sintetizó una nueva familia de materiales con una distribución ordenada de poros, incluyendo materiales hexagonales (MCM-41), cúbicos (MCM-48) y laminares (MCM-50). En esta investigación se han sintetizado sólidos MCM-41 organomodificados estudiándose su comportamiento como catalizadores de dos reacciones de síntesis de interés farmacéutico y cosmético.

Además dichas reacciones se han llevado a cabo tanto en reactores tipo Batch (activación térmica tradicional) como bajo ultrasonidos (sonoquímica) para estudiar la posibilidad de trabajar bajo condiciones de temperatura más suaves.

La sonoquímica es un fenómeno originado por la interacción entre un campo de ondas acústicas adecuado y un sistema químico potencialmente reactivo. La interacción tiene lugar a través del efecto conocido como cavitación. El empleo de ultrasonidos en los procesos químicos tiene una serie de ventajas como son la aceleración de la reacción, la reducción del periodo de inducción, la mejora de la eficacia del catalizador, su baja toxicidad y la reducción de residuos entre otras. Esto último viene reforzado por la catálisis heterogénea, en la que se emplean catalizadores sólidos y además se procura no usar disolventes. Las ondas de ultrasonidos tienen importantes aplicaciones en los sistemas catalíticos; los más dramáticos ocurren en sistemas sólido-líquido en los que se produce una limpieza de la superficie catalítica de la suciedad ocluida en los poros, potenciándose así la actividad del catalizador y aumentando la conversión de la reacción. La tecnología ultrasónica es limpia, económica, eficiente, rápida y selectiva por lo que cumple

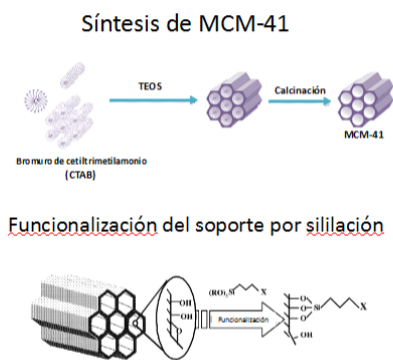
todos los requisitos de la intensificación de los procesos químicos.

En este contexto de desarrollo de metodologías más benignas con el medio ambiente se ha fomentado la búsqueda de sólidos básicos como catalizadores en procesos químicos industriales, siendo los objetivos del presente trabajo 4, principalmente:

- La síntesis de materiales mesoporosos basados en sílices con heteroátomos (aluminio y niobio). Para ello, se prepararon 2 series de catalizadores: Al-MCM-41 y NbMCM-41, para ser posteriormente funcionalizadas con grupos amino mediante el grafting o anclaje de APMS (3-aminopropil-trimetoxisilano), 2APMS ([3-(2-aminoetilamino)propil]trimetoxisilano) y 3APMS (3-[2-(2-aminoetilamino)etilamino]propil-trimetoxisilano), de forma que se aumenta la basicidad de los sólidos de partida.
- La completa caracterización de los sólidos sintetizados, atendiendo, tanto a su textura como a su estructura.
- La evaluación de su actividad catalítica en la condensación de Knoevenagel, la adición de Michael y la isomerización de Safrol.
- La síntesis de: heterociclos con actividad biológica antimicrobiana (N-Alquilimidazoles) y de compuestos orgánicos para fragancias (Isosafrol), haciendo un estudio comparativo entre la activación térmica convencional y la activación ultrasónica.

Los sólidos fueron preparados mediante síntesis hidrotérmica (Figura 1) obteniendo tres series de sílices con estructura de MCM-41: MCM-41, AlMCM-41 y NbMCM-41. Las formas amónicas (NH₄MCM-41, NH₄AlMCM-41 y NH₄NbMCM-41) se obtuvieron vía intercambio catiónico de NH₄⁺ a partir de una disolución de NH₄Cl, y se transformaron por calcinación en sus formas protonadas. A partir de ellas se prepararon materiales mesoporosos MCM-41 funcionalizados con grupos amino mediante el anclaje o "grafting" de: 3-aminopropil-trimetoxisilano (APMS), [3-(2-aminoetilamino)propil]trimetoxisilano (2APMS) y 3-[2-(2-aminoetilamino)etilamino]propil-trimetoxisilano (3APMS). Los catalizadores así obtenidos se etiquetaron siguiendo la nomenclatura: APMS/TMCM-41, 2APMS/TMCM-41 y 3APMS/TMCM-41, siendo T: Si, Al, Nb.

Las propiedades texturales de los materiales sintetizados se determinaron a partir de las isotermas de adsorción de nitrógeno y por análisis químico. Así fue posible



APMS/TMCM-41, 2APMS/TMCM-41 y 3APMS/TMCM-41, siendo T: Si, Al, Nb

Figura 1. Esquema de la síntesis, modificación y funcionalización de los sólidos.

determinar que la cantidad de nitrógeno en los materiales funcionalizados difiere según la composición química del soporte siguiendo el siguiente orden: APMS/MCM-41 > AMPS/NbMCM-41 > AMPS/AlMCM-41.

Los materiales 2APMS y 3APMS sobre aluminio y niobiosilicatos tienen mayor contenido en nitrógeno tal y como era de esperar. Las medidas de adsorción/desorción de nitrógeno indican una disminución del área con respecto del soporte aproximadamente del 30% en AMPS/AlMCM-41 y del 33% en AMPS/NbMCM-41. El volumen de mesoporos también disminuye en los materiales con grupos amino inmovilizados, lo que sugiere un colapso o bloqueo de los mismos. Sin embargo, mediante difracción de rayos X se comprueba que la presencia de grupos amino no cambia de forma significativa la estructura ordenada del material. En el caso del niobiosilicato la pérdida de intensidad del pico a

$2\theta=3-5^\circ$ tras la introducción de APMS y 2APMS sugiere que el anclaje sí supone un desordenamiento de la estructura hexagonal de los mesoporos. Este desorden es menos pronunciado en AlMCM-41, que mantiene su estructura mesoporosa ordenada tras la inmovilización del grupo APMS (Figura 2).

Se ha estudiado la estabilidad térmica de todas las muestras mediante medidas de FTIR y termogravimetría. Se realizaron medidas de FTIR tras la evacuación de los materiales a distintas temperaturas estudiándose el valor a partir del cual cae la intensidad de la banda a 1596 cm^{-1} correspondiente a la vibración N-H en el grupo NH_2 (Figura 3). Se observa que independientemente de la naturaleza del soporte, la primera caída en la intensidad de la banda NH_2 tiene lugar a la misma temperatura. Además las aminas 2APMS y 3APMS descomponen a temperaturas más elevadas que APMS ya que la temperatura de la primera disminución de intensidad de la banda NH_2 se observa a 573K en vez de a 473K. La evacuación a 673K provoca la práctica desaparición de la banda NH_2 . Sin embargo, esto no significa que la amina evolucione hasta descomposición total tras el calentamiento, ya que los análisis químicos indican la presencia de un 20% del contenido de nitrógeno inicial. Las medidas termogravimétricas confirman los resultados de FTIR.

En las curvas de análisis térmico de los materiales en los que se ha introducido APMS se observan dos pérdidas de peso bien diferenciadas; una a 373K y la otra a 673K que termina a unos 900K. La primera de ellas se

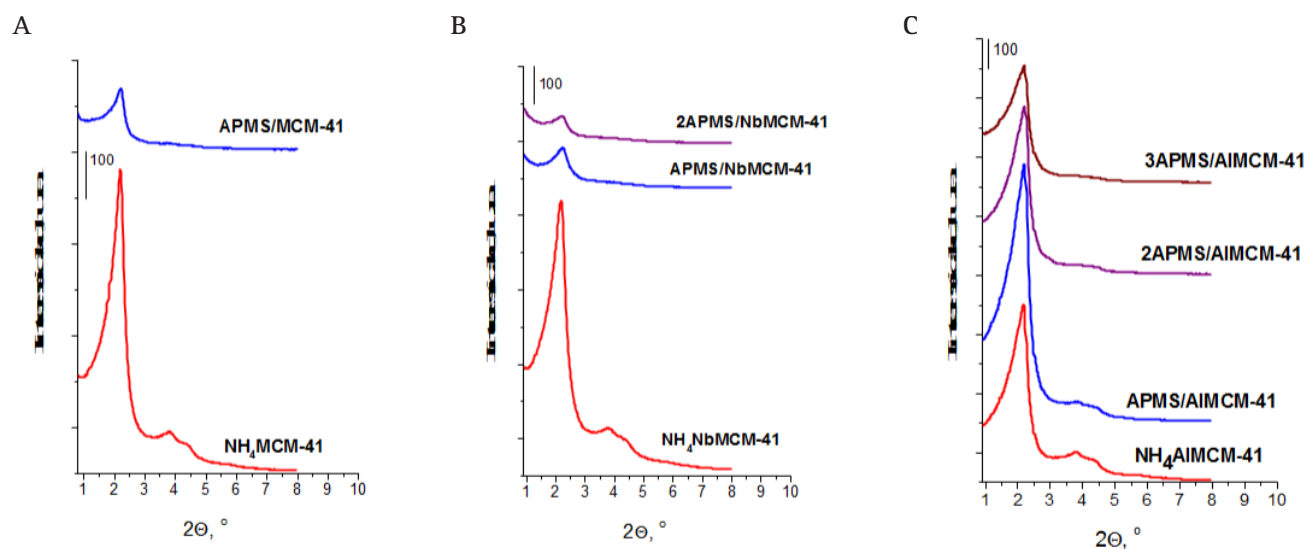


Figura 2. Difracción de rayos X de ángulo bajo de los catalizadores: (A) y (C) Difracción original. (B) Tras la normalización del pico (100) a la misma intensidad.

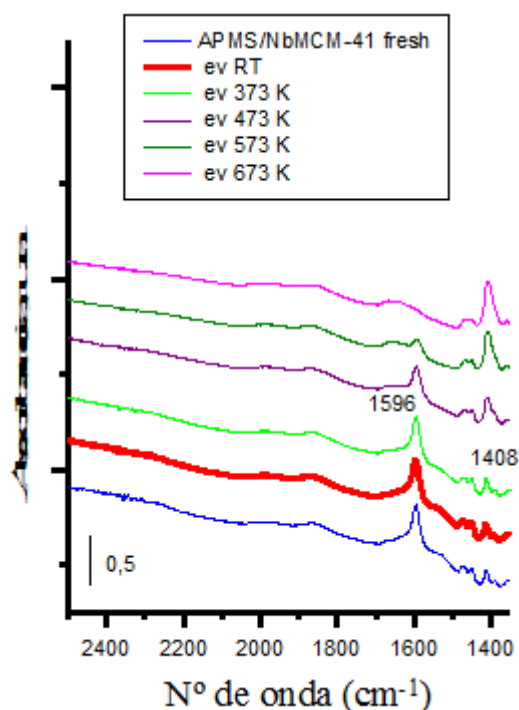


Figura 3. Espectros FTIR de los catalizadores a distintas temperaturas de evacuación.

debe a la desorción de agua, mientras que la segunda se asigna a la pérdida de los grupos amino (APMS). Los soportes originales sólo presentan la pérdida de peso debida a la desorción de agua. Las curvas de análisis térmico de 2 y 3APMS/AlMCM-41 tienen una forma similar a las obtenidas para los materiales APMS, pero presentando una temperatura de descomposición total superior.

Las medidas de FTIR permitieron identificar los grupos funcionales de los materiales aminados (Figura 4). Se observan 3 bandas importantes: una a 1596 cm^{-1} , asignada a la vibración NH_2 , otra a 1455 cm^{-1} a los grupos metoxi y otra a 1660 cm^{-1} a la vibración N-H. En el espectro de materiales APMS, predomina la banda a 1596 cm^{-1} lo que indica que las especies metoxi están involucradas en su inmovilización en la superficie de los soportes. En las muestras 2APMS y 3APMS de AlMCM-41, el aumento de la intensidad de la banda a 1455 cm^{-1} sugiere que no todas las especies metoxi están involucradas en la interacción química con los grupos OH de la superficie. En las muestras 2APMS/AlMCM-41 y 3APMS/AlMCM-41 además, se observan enlaces de hidrógeno en la región de los hidroxilos del espectro de IR.

Se analizaron las propiedades básicas de los sólidos sintetizados mediante la reacciones tests de la condensación de Knoevenagel demostrándose que la introduc-

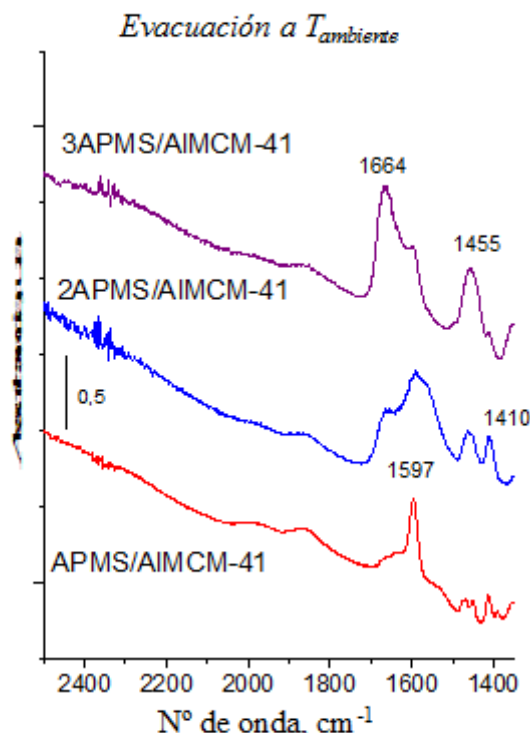


Figura 4. FTIR de los catalizadores una vez evacuados a temperatura ambiente.

ción de las aminas en la estructura de las sílices mesoporosas aumenta el carácter básico de los sólidos.

La condensación de Knoevenagel es una reacción catalizada por sólidos básicos o bifuncionales ácido-base en la que un compuesto carbonílico se condensa con un compuesto con grupos metilénicos que son activados por uno o dos sustituyentes electrófilos, conduciendo a la formación de olefinas y agua (Figura 5). Esta reacción se puede utilizar como reacción modelo para estudiar la fuerza básica de Lewis de los catalizadores, permitiendo establecer una correlación de basicidades entre diversas series de catalizadores, incluso en condiciones suaves de reacción.

En este trabajo se ha estudiado el efecto tanto de la composición del soporte como del tipo de amina incorporada. Además, ha sido posible proponer un modelo de funcionalización y anclaje de las aminas a la matriz catalítica.

En cuanto al efecto del soporte, mediante el empleo de esta reacción se ha podido deducir que el orden de

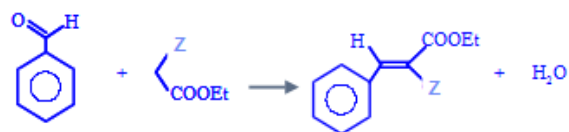


Figura 5. Condensación de Knoevenagel.

basicidad es: APMS/AlMCM-41 > APMS/NbMCM-41 >> APMS/MCM-41

Cuando se estudió el efecto de la funcionalización con aminas, se observó que el orden de basicidad es: APMS/AlMCM-41 > 2APMS/AlMCM-41 > 3APMS/AlMCM-41

Todos estos resultados han permitido proponer, por primera vez en la literatura, un modelo de funcionalización de sílices mesoporosas con aminoalcoxisilanos. La Figura 6 representa el modelo de anclaje propuesto para los diferentes aminoalcoxisilanos estudiados (APMS, 2APMS, y 3APMS). Las tres aminas se diferencian en el número de átomos de nitrógeno que contienen, y en la longitud de la cadena alquímica. Como se ha comentado anteriormente, los resultados obtenidos mediante FTIR y análisis térmico, indican que la estabilidad de las aminas no depende de la naturaleza del soporte. De ello se deduce que el tipo de enlace entre las aminas y todos los soportes es similar. La técnica de FTIR indica que en el caso de APMS el anclaje tiene lugar entre los grupos OH de los silanoles de cada soporte con los grupos alcoxi de la amina. En cambio, en las aminas 2APMS y 3APMS, sólo uno de los grupos alcoxi está implicado en la interacción química. Además se observan bandas asignadas a puentes de hidrógeno lo que explica la mayor estabilidad térmica de las muestras 2APMS y 3APMS. Por otra parte, el enlace de hidrógeno entre los grupos silanoles superficiales y el grupo NH₂, disminuye la fuerza básica de los grupos amino. En concordancia con este hecho, la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo, que requiere mayor fuerza básica (pKa=13.3), es menor en el caso de la 3APMS y 2APMS que cuando se emplea APMS. Y más aún, la estabilización de las aminas, que propone el modelo, impide o

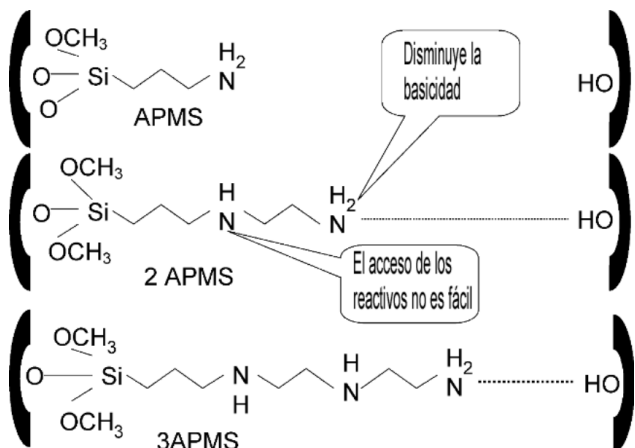


Figura 6. Modelo de funcionalización y anclaje de aminoalcoxisilanos en metalosilicatos.

dificulta el acceso de moléculas voluminosas como son los reactivos utilizados en esta reacción, a los grupos =NH.

Una vez caracterizados los materiales se investigó la actividad catalítica de los sólidos en reacciones de adición de Michael para la síntesis de N-alquil imidazoles y de isomerización de safrol.

Los compuestos heterocíclicos son de gran interés industrial ya que son fundamentales para los seres vivos pues son a menudo biológicamente activos. Los derivados de anillos imidazólicos N-sustituídos son de gran importancia farmacéutica gracias a sus *propiedades antivirales, fungicidas y bactericidas*.

Por ejemplo, los N-alquilimidazoles son la base estructural de muchos fármacos antivirales como la molécula de Aciclovir (Zovirax), ampliamente utilizada en el tratamiento del virus Herpes Zoster. Una parte importante de este trabajo de Tesis Doctoral se ha centrado en el desarrollo de nuevos catalizadores y nuevos métodos de síntesis de esta molécula.

Se llevó a cabo la reacción de adición de Michael entre imidazol y acrilato de etilo en condiciones suaves de reacción, a 333K y en ausencia de disolvente (Figura 7) empleándose como catalizadores el silicato MCM-41 y el niobiosilicato Nb-MCM-41, funcionalizados con 3-aminopropil-trimetoxisilano (APMS).

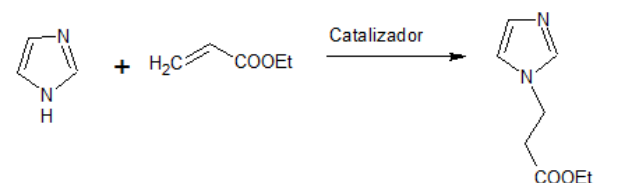


Figura 7. Adición de Michael entre imidazol y acrilato de etilo.

El catalizador más activo es el que contiene niobio funcionalizado con APMS. También se estudió la reacción bajo activación por ultrasonidos, para disponer de un estudio comparado entre la activación térmica convencional y la activación ultrasónica. A 180 minutos de reacción, y 333K, el catalizador más activo es el que contiene niobio, con el que se obtiene un 99% de conversión a los 180 minutos bajo activación ultrasónica y un 94% bajo activación térmica convencional frente al 80% y 92% respectivamente que se obtienen cuando se emplea el silicato APMS/MCM-41, bajo activación térmica convencional y ultrasónica, respectivamente.

En todos los casos, la activación mediante ultrasonidos aporta mejores conversiones que el calentamiento

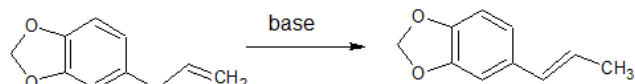


Figura 8. Isomerización de safrol a isosafrol mediante catálisis básica.

convencional, manteniendo constante una selectividad del 100%.

Por otro lado, la investigación del uso de catalizadores mesoporosos nos ha permitido estudiar la síntesis de isosafrol, un compuesto importante en la preparación de fragancias que presenta un aroma análogo al anís o al regaliz, y es precursor del piperonal que es una importante fragancia (Figura 8).

Se llevó a cabo la reacción de isomerización de safrol estudiando el efecto de diferentes factores sobre la conversión y selectividad de la reacción: el soporte, la amina, el disolvente y la temperatura.

Todos los catalizadores funcionalizados con grupos amino presentaron buenas propiedades catalíticas, siendo el más básico el catalizador APMS/AlMCM-41, con el que se obtiene un 85% de conversión en 10 horas de reacción, seguido del APMS/NbMCM-41, que dio una conversión del 60% en el mismo tiempo. Con la muestra APMS/MCM-41, la actividad fue la menor de las obtenidas, observándose tan solo un 40% de conversión a las 10 horas.

Cuando se analizaron las mezclas de reacción, se observó una distribución de isosafrol (cis/trans) en la que siempre el isómero trans era el mayoritario. De entre todos los catalizadores investigados, la muestra APMS/AlMCM-41 resultó ser la que más conversión mostró, con un 85% y una relación cis/trans de 10:90, como cabía esperar, dada la mayor estabilidad térmica del isómero trans.

Una vez confirmado que el catalizador APMS/AlMCM-41 se mostró como el más activo en la obtención de isosafrol, se vio conveniente realizar un estudio sobre la influencia de la polaridad del disolvente en el transcurso de la reacción. Para ello, se seleccionaron tres disolventes con distintas polaridades; DMF, acetonitrilo y

THF. Las conversiones fueron mayores cuando se empleó DMF y acetonitrilo, obteniéndose una conversión del 85% y una relación de producto cis/trans de 10:90. Con estos resultados, se deduce que la conversión aumenta a medida que aumenta la polaridad del disolvente.

Se estudió el efecto de la temperatura llevando a cabo la reacción a tres temperaturas diferentes; 413, 433 y 453K. Se observó la mayor actividad a 453K, obteniendo un valor de conversión de safrol del 95 %.

También se estudió la influencia del tipo de amina anclada a la matriz mesoporosa a 433K empleando como disolvente DMF. Se obtuvieron valores de conversión entre 69-95%, estableciéndose el siguiente orden de actividad: APMS/AlMCM-41 > 2APMS/NbMCM-41 > 3APMS/MCM-41.

Este orden de actividad observado está en concordancia con la basicidad estimada en la reacción test de basicidad de Knoevenagel. A la vista de los resultados, a medida que aumenta la longitud de la cadena del grupo amino, y aumenta el número de grupos amino, disminuye la actividad de los materiales, ya que se bloquea la accesibilidad del safrol a los centros activos.

Para completar el estudio se realizaron experimentos de reutilización del catalizador de la muestra APMS/AlMCM-41, en la reacción de isomerización de safrol a 453K, y usando como disolvente DMF. A la vista de los resultados el catalizador se puede reutilizar durante tres ciclos consecutivos manteniendo su total actividad. Durante el cuarto ciclo se produjo una pequeña disminución en el rendimiento de la reacción, que se estima en un 6%.

REFERENCIAS

- [1] Anastas PT, Warner JC, in *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford university press (2000).
- [2] Sheldon RA, Dakka J (1994). *Catalysis Today*, 19(2), 215.

Davinia Blasco Jiménez

Dpto. de Química Inorgánica y Química Técnica