

## TESIS DOCTORALES

SISTEMAS CATALÍTICOS POROSOS  
BASADOS EN MATERIALES DE CARBÓN  
EFICIENTES EN LA SÍNTESIS DE  
HETEROCICLOS BIOACTIVOS

Desde principios de los años 80, en el contexto de un desarrollo equilibrado y sostenible, las industrias químicas de todo el mundo llevan a cabo la síntesis de productos de Química Fina y sus intermedios. A menudo, la catálisis está implicada en el desarrollo de Productos con Alto Valor Añadido, ya que permite mejorar los procesos de producción y minimizar todos aquellos productos no deseados por su toxicidad y su grado de contaminación.

En este contexto, la catálisis juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente. El uso de catalizadores, en particular catalizadores heterogéneos, 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.

Por otro lado, los materiales de carbón pueden ser muy diversos debido a la gran variedad de materias primas y a los métodos de síntesis disponibles (Figura 1). Son materiales que vienen demostrando una gran aplicabilidad en procesos de adsorción y catálisis ya que sus propiedades texturales, porosidad y química superficial se pueden optimizar para adecuarlas a un uso específico. No obstante, estos materiales no se han usado nunca en el desarrollo de catalizadores heterogéneos para la síntesis de quinolinas.

Las quinolinas y compuestos relacionados son aza-heterociclos de gran interés para la industria farmacéutica. Se sabe que pequeñas modificaciones en el esqueleto provocan variaciones en su actividad biológica, lo que se traduce en un gran abanico de aplicaciones dentro de esta industria. Existen varios métodos de síntesis para estos heterociclos bioactivos, sin embargo, uno de

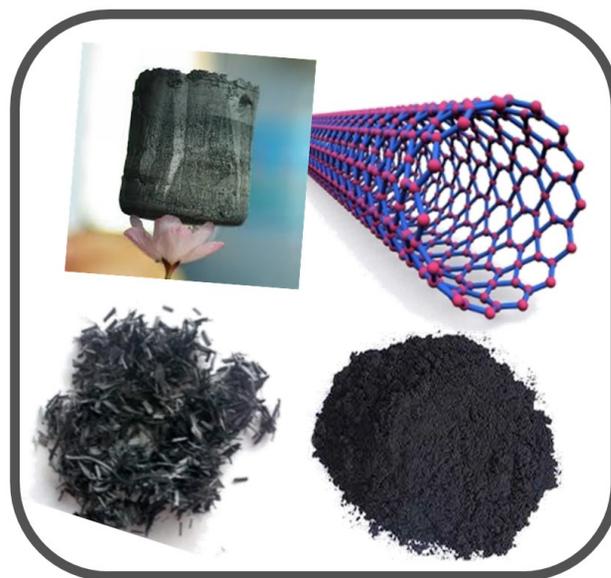
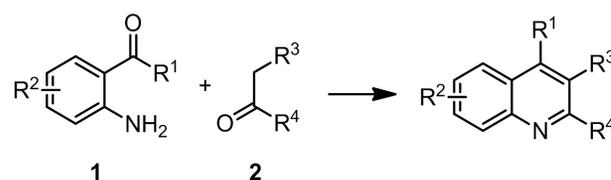


Figura 1. Diferentes materiales carbonosos con aplicación en la industria química.

los más sencillo y efectivo es la condensación Friedländer. De forma general, la reacción de Friedländer consiste en la condensación entre compuestos 2-aminoarilcarbonílicos (1) y otros compuestos carbonílicos con grupos  $\alpha$ -metileno con hidrógenos enolizables 2; la condensación se produce tanto en medio ácido como básico seguida de ciclodeshidratación (Esquema 1).



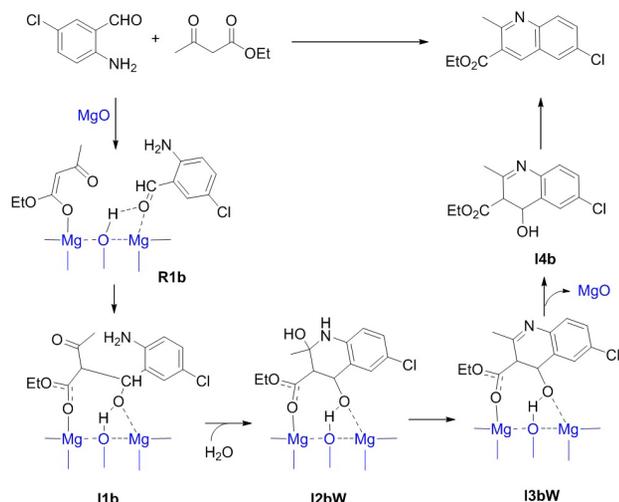
Esquema 1. Condensación de Friedländer entre 2-aminoarilaldehídos/cetonas (1) y compuestos carbonílicos con grupos metilenos activos (2).

Por lo tanto, se pudo fijar que el objetivo general de esta Tesis Doctoral es el diseño y síntesis de nuevos sistemas catalíticos porosos basados en materiales de carbón, y su utilización en la síntesis de heterociclos nitrogenados mediante la condensación de Friedländer.

Los resultados obtenidos se dividieron en cuatro capítulos que se resumen a continuación:

1. Descripción de una familia de carbones activados básicos preparados por pirólisis de mezclas de tereftalato de polietileno y magnesita natural, como pre-

cursores de carbón y MgO, respectivamente, y su utilización como nanocatalizadores ecoeficientes en la síntesis de heterociclos nitrogenados. Además, se describe, por primera vez, el estudio del mecanismo de la reacción (Esquema 2) catalizada por clústers de MgO, la especie catalítica predominante.



Esquema 2. Mecanismo de reacción propuesto para la condensación entre 2-amino-5-clorobenzaldehído y acetilacetato de etilo catalizada por un clúster de MgO.

2. Estudio de la influencia de la química superficial de distintos materiales de carbón, aerogeles de carbón, en la condensación de Friedländer para la síntesis de quinolinas. Aunque el soporte carbonoso está implicado en la reacción, activando probablemente los reactivos mediante interacciones de  $\pi,\pi$ -stacking (Figura 2), la combinación de los resultados experimentales y teóricos obtenidos demuestra que los sitios catalíticos activos podrían estar constituidos por grupos  $-\text{CO}_2\text{H}$  que actúan de forma individual.

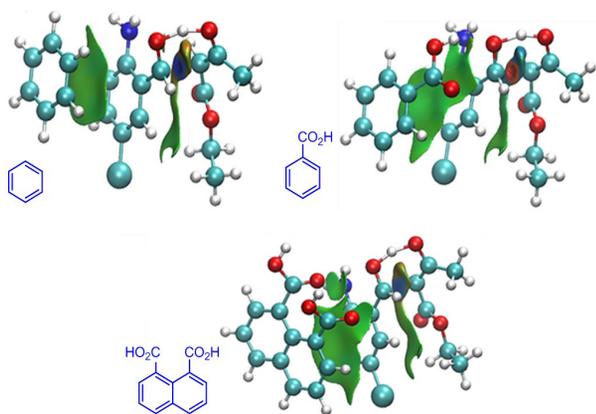


Figura 2. Representación de las interacciones  $\pi,\pi$ -stacking mediante el gráfico NCI en la etapa de formación del enlace C-C para cada uno de los modelos catalíticos estudiados.

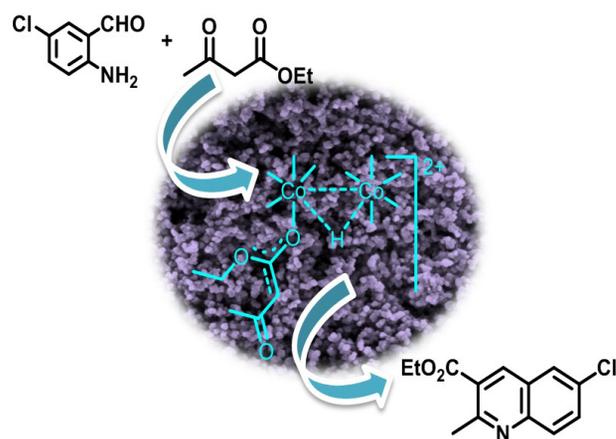


Figura 3. Esquema gráfico de la reacción Friedländer catalizada por nanopartículas de  $\text{Co}^0$  soportadas en aerogeles de carbón.

3. Descripción de diferentes aerogeles de carbón dopados con metales de transición -Co, Ni y Cu- activos en la condensación de Friedländer para la síntesis de quinolinas (Figura 3). El interés de este estudio reside en la descripción de una nueva fase activa para reacciones en cascada, condensación aldólica-heterociclación-deshidratación, no descrita hasta el momento y constituida por nanopartículas de  $\text{Co}^0$  o  $\text{Cu}^0$ .
4. Estudio comparativo de diferentes aerogeles de carbón dopados con  $\text{Co}^0$  o con nanopartículas de  $\text{Co}^0$  soportadas con aquellos sometidos, además, a tratamiento oxidante con peróxido de hidrógeno, activos en la condensación de Friedländer. El estudio realizado demuestra que no existe sinergismo alguno entre las distintas fases activas que podrían actuar en cooperación,  $\text{Co}^0$  y grupos  $-\text{CO}_2\text{H}$ , observándose una disminución de la actividad de los catalizadores. Es más, todos los factores que afectan a la dispersión de la fase activa en las muestras y a la accesibilidad de los reactivos a los centros catalíticos activos influyen en la actividad de los nanocatalizadores.

En la Figura 4 se muestra un resumen gráfico de los cuatro capítulos que componen este trabajo de investigación. En cada uno de estos capítulos se logró sintetizar una serie de catalizadores con diferentes características texturales y químicas, siendo todos ellos eficientes en la síntesis de heterociclos nitrogenados con actividad biológica.

Esta Tesis Doctoral ha dado lugar a cuatro publicaciones en revistas internacionales especializadas de alto

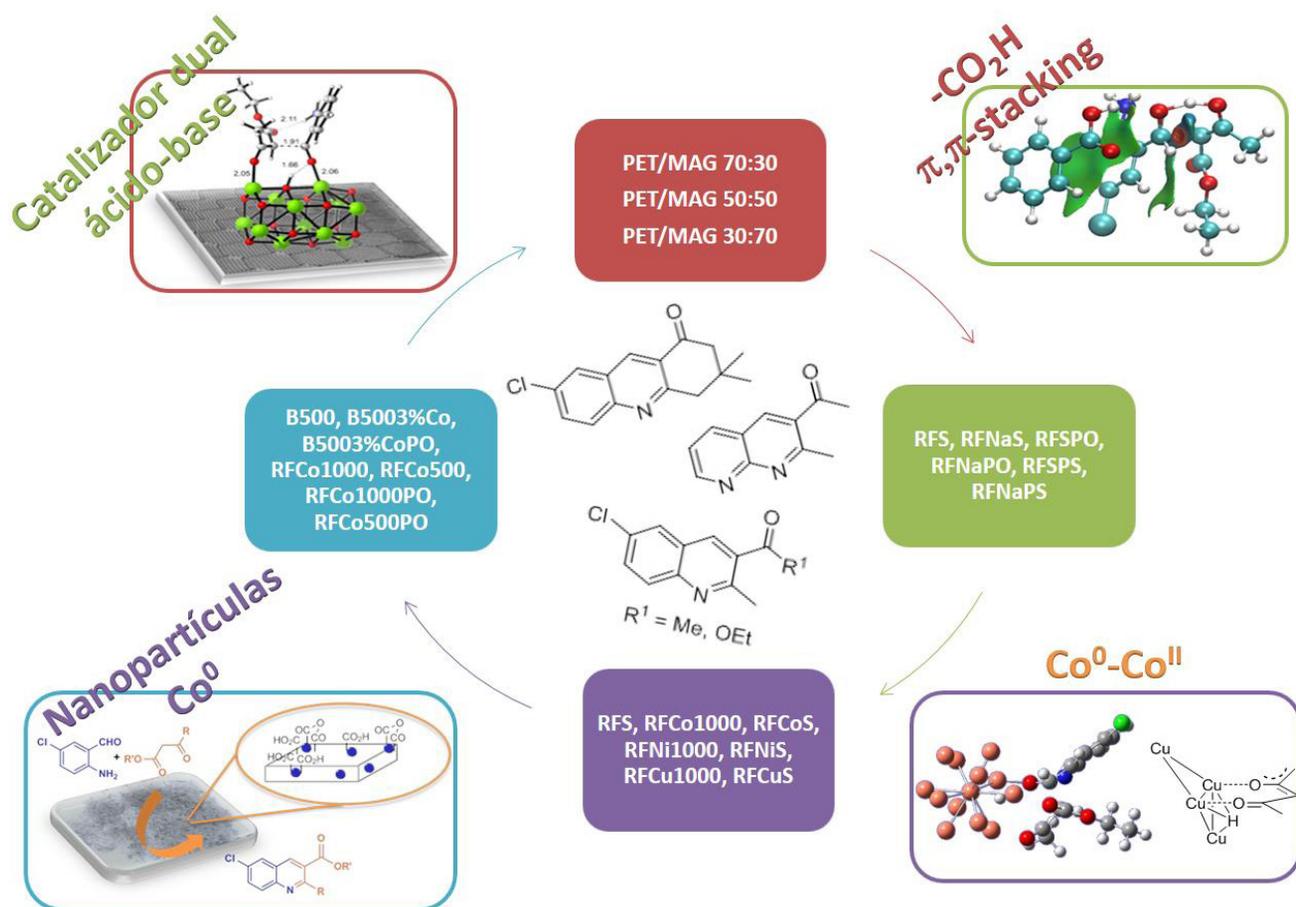


Figura 4. Resumen gráfico de los cuatro capítulos de esta Tesis Doctoral.

índice de impacto en su categoría y una patente nacional:

1. Godino-Ojer M, López-Peinado AJ, Martín Aranda RM, Przepiorski J, Pérez-Mayoral E, Soriano E (2014). Eco-Friendly Catalytic Systems Based on Carbon-Supported Magnesium Oxide Materials for the Friedlander Condensation. *ChemCatChem* 6, 3440–3447.
2. Godino-Ojer M, López-Peinado AJ, Maldonado-Hodar FJ, Pérez-Mayoral E (2017). Highly Efficient and Selective Catalytic Synthesis of Quinolines Involving Transition-Metal-Doped Carbon Aerogels, *ChemCatChem* 9, 1422–1428.
3. Pérez Mayoral E, Martín Aranda RM, López Peinado AJ, Godino Ojer M, Maldonado Hódar FJ, Pérez Cadenas AF, Carrasco Marín F. Síntesis de quinolinas usando catalizadores basados en aerogeles de car-

bón, ES2606724A1, (fecha de publicación: 27/03/2017).

4. Godino-Ojer M, Soriano E, Calvino-Casilda V, Maldonado-Hodar FJ, Pérez-Mayoral E (2017). Metal-free synthesis of quinolines catalyzed by carbon aerogels: Influence of the porous texture and surface chemistry. *Chemical Engineering Journal* 314, 488–497.
5. Godino-Ojer M, Martín-Aranda RM, Maldonado-Hódar FJ, Pérez-Cadenas AF, Pérez-Mayoral E (2018). Developing Strategies for the Preparation of Co-carbon Catalysts Involved in the free solvent Selective Synthesis of Aza-heterocycles. *Molecular Catalysis* 445, 223–231.

Marina Godino Ojer

Dpto. de Química Inorgánica y Química Técnica