



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



**FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA
COLEGIO DE INGENIERÍA AMBIENTAL**

**“Determinación de la estabilidad del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador en la
síntesis de *(R)*-4-feniloxazolidin-2-ona quiral a partir de *(R)*-2-amino-2-
feniletanol”**

TESIS

**Para obtener el título de:
Ingeniero Ambiental**

Presenta:

LIZBETH CANO DÍAZ

ASESORES DE TESIS

DRA. LYDIA MARÍA PÉREZ DÍAZ

DR. MANUEL SÁNCHEZ CANTÚ

PUEBLA, PUE.

ABRIL 2015



BUAP

Oficio No. FIQ/AC/952/2014
Asunto: Registro de Tema de Tesis

C. LIZBETH CANO DÍAZ
PASANTE
LICENCIATURA EN INGENIERÍA AMBIENTAL
PRESENTE:

Por medio del presente me permito informarle, de la aprobación del Registro de Tema de Tesis de la Licenciatura en Ingeniería Ambiental cuyo título es el siguiente:

“DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL $\text{Ca}(\text{OH})_2$ COMO CATALIZADOR EN LA SÍNTESIS DE (R)-4-FENILOXAZOLIDIN-2-ONA QUIRAL A PARTIR DE (R)-2-AMINO-2-FENILETANOL.”

Con el siguiente contenido:

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	ANTECEDENTES
CAPÍTULO 2	METODOLOGÍA
CAPÍTULO 3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA

Directora de Tesis: Dra. Lydia Ma. Pérez Díaz
Co- Director de Tesis: Dr. Manuel Sánchez Cantú

Lo cual me permito comunicarle para su conocimiento y fines consiguientes aclarando que la vigencia de este tema será **ÚNICAMENTE POR UN AÑO.**

Atentamente
“Pensar Bien, Para Vivir Mejor”
H. Puebla de Z., 26 de septiembre del 2014

M.I.C. MA. GPE. TITA VÁZQUEZ E. DE LOS MONTES
SECRETARIA ACADÉMICA



C.c.p. Directora de Tesis: Dra. Lydia Ma. Pérez Díaz
Co- Director de Tesis: Dr. Manuel Sánchez Cantú

Facultad
de Ingeniería
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San
Manuel, Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C.P. 72570
01 (222) 229 55 00
Ext. 7250 y 7251



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA

LIC. Ma. Cristina Laura Gómez Aguirre.
Directora de la Administración Escolar
De la BUAP.
Presente

ASUNTO:
AUTORIZACIÓN
IMPRESIÓN DE TESIS

Por este conducto me permito presentar a Ud. al C. pasante de la carrera de Ingeniería Ambiental

Lizbeth Cano Díaz

Quién presenta como tema de tesis:

Determinación de la estabilidad de la estabilidad del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador en la síntesis de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral a partir de (*R*)-2-amino-2-feniletanol

La cual ha sido debidamente revisada y se autoriza para su impresión correspondiente.

Sin otro particular y para los fines que se estimen conducentes reitero mi distinción.

ATENTAMENTE

“Pensar Bien, para Vivir Mejor”

H. Puebla de Z., a 7 de abril de 2015

Director de Tesis
Dra. Lydia María Pérez Díaz

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
1.1 Oxazolidinonas	16
1.2 Síntesis Asimétrica	17
1.2.1 Reacciones Aldólicas asimétricas	18
1.2.2 Reacciones de alquilación	19
1.2.3 Reacciones Diels-Alder	20
1.3 Métodos de obtención de Oxazolidinonas	21
1.3.1 Obtención a partir de carbonatos cíclicos.....	21
1.3.2 Obtención a partir de isocianatos y oxiranos.....	21
1.3.3 Obtención a partir de α -aminoácidos	22
1.3.4 Síntesis a partir aziridinas, aminas propargílicas y aminoalcoholes con CO ₂	23
1.3.5 Carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada con Pd (paladio)	23
1.3.6 Preparación de oxazolidinonas a partir de aminoalcoholes y complejos de carbeno quelados	24
1.4 Catálisis homogénea	24
1.4.1 Catalizadores homogéneos empleados en la síntesis de oxazolidinonas.....	25
1.5 Catálisis heterogénea	26
1.5.1 Propiedades y características de los catalizadores heterogéneos.....	27
1.5.2 Propiedades Catalíticas	27
1.5.2.1 Selectividad	27
1.5.2.2 Actividad.....	27
1.5.2.3 Conversión.....	28
1.5.2.4 Rendimiento.....	28
1.5.2.5 Estabilidad	28
1.5.3 Propiedades Físicas	29

1.5.3.1 Morfología.....	29
1.5.3.2 Resistencia Mecánica	29
1.5.3.3 Porosidad	29
1.5.3.4 Regenerabilidad	30
1.5.4 Costo	30
1.6 Catalizadores heterogéneos empleados en la síntesis de oxazolidinonas.....	30
1.6.1 Catalizadores heterogéneos empleados en reacciones con aminoalcoholes para la obtención de oxazolidinonas	31
1.6.1.1 Hidróxido de calcio “Ca(OH) ₂ ” como catalizador heterogéneo.....	34
1.7 Bibliografía.....	35
2.1 Reactivos y materiales.....	41
2.2 Preparación del catalizador Ca(OH) ₂	41
2.2.1 Precipitación de Ca(NO ₃) ₂ y KOH.....	41
2.2.2 Hidratación controlada de CaO.....	42
2.3 Purificación del disolvente THF	43
2.4 Síntesis de (<i>R</i>)-2-fenil, <i>N</i> -(carbometoxi)-2-amino-1-etanol quiral CARB.....	44
2.5 Síntesis de (<i>R</i>)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral OXD.	45
2.6 Monitoreo de las reacciones orgánicas.....	46
2.6.1 Cromatografía en capa fina	46
2.7 Purificación de los productos de reacción	46
2.7.1 Cromatografía en columna.....	46
2.7.2 Cromatografía en capa fina	47
2.7.3 Cristalización	48
2.8 Técnicas de caracterización.....	49
2.8.1 Difracción de rayos X (DRX).....	49
2.8.2 Resonancia magnética nuclear ¹ H y ¹³ C.....	50
2.8.3 Punto de fusión	50
2.8.4 Polarimetría (Rotación óptica)	50
2.9 Reúso del catalizador	50
2.10 Bibliografía	51
3. Resultados y Discusión	53
3.1 Difracción de Rayos X.....	53

3.1.1	Análisis de la cal hidratada como material precursor para la obtención del Ca(OH)_2	53
3.1.2	Síntesis del Ca(OH)_2 por los métodos de coprecipitación e hidratación controlada de CaO ...	55
3.1.2.1	Caracterización del Ca(OH)_2 obtenido por precipitación de nitrato de calcio e hidróxido de potasio.....	55
3.1.2.2	Caracterización del Ca(OH)_2 obtenido por hidratación controlada de CaO	56
3.2	Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)	60
3.3	Análisis BET.....	60
3.4	Caracterización de la materia prima	61
3.4.1	Caracterización de (R)-2-amino-2-feniletanol AA	61
3.4.1.1	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de (R)-2-amino-2-feniletanol AA.....	61
3.4.1.2	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (R)-2-amino-2-feniletanol AA.....	63
3.4.1.3	Punto de fusión y rotación óptica de (R)-2-amino-2-feniletanol AA.....	65
3.5	Caracterización de los productos de reacción	65
3.5.1	Caracterización del intermediario de reacción: (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.	65
3.5.1.1	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.	65
3.5.1.2	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.	67
3.5.1.3	Punto de fusión del (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.....	69
3.5.1.4	Polarimetría del (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.	69
3.5.1.5	Cromatografía en capa fina (CCF) de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.70	
3.6	Reacción de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol (CARB)	71
3.6.1	Mecanismo de reacción	71
3.6.2	Determinación de parámetros óptimos de obtención del carbamato	72
3.6.2.1	Efecto de la cantidad de catalizador % wt	72
3.6.2.2	Efecto de la temperatura de reacción.....	74
3.6.2.3	Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo (equivalentes)	76
3.6.3	Reúso del catalizador en la reacción de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol (Carbamato)	78
3.6.4	Pruebas de estabilidad del Ca(OH)_2 en medios líquidos	81
3.6.4.1	Prueba de lixiviación con THF	82
3.6.4.2	Prueba de lixiviación con Cloruro de metileno	83

3.6.4.3 Prueba de lixiviación con Cloroformiato de metilo.....	84
3.7 Reacción de (<i>R</i>)-4-fenil-oxazolidin-2-ona OXD.....	85
3.7.1 Mecanismo de reacción	85
3.7.2 Determinación de parámetros óptimos de síntesis de la oxazolidinona	86
3.7.2.1 Efecto de la cantidad de catalizador % wt	86
3.7.2.2 Efecto de la variación de la temperatura y tiempo.....	89
3.8 Bibliografía	90
Anexo A. Técnicas de análisis	95

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPITULO I. ANTECEDENTES

Figura 1.1 Oxazolidinonas con actividad biológica

Figura 1.2 Oxazolidinona de Evans

Figura 1.3 Síntesis Asimétrica Aldólica

Figura 1.4 Preparación de enolatos Z-metálicos a partir de (R)-(-)-4sustituida-3-propionil-2-oxazolidinonas

Figura 1.5 Síntesis Asimétrica de Diels-Alder

Figura 1.6 Reacción con N-fenil-carbamatos sustituidos

Figura 1.7 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-onas mediante la cicloadición de oxiranos con isocianatos.

Figura 1.8 Camino general para la síntesis de oxazolidinonas fluoradas como auxiliares quirales a partir de α -aminoácidos.

Figura 1.9 Aziridina, propargilamina y aminoalcohol

Figura 1.10 Ciclocarbonilación de β -aminoalcoholes catalizada por Pd

Figura 1.11 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU)

Figura 1.12 Reacción entre carbonatos cíclicos y β -aminoalcoholes en presencia de MgO

CAPITULO II. METODOLOGÍA

Figura 2.1 Metodología de trabajo

Figura 2.2 Método de precipitación

Figura 2.3 Añejamiento del $\text{Ca}(\text{OH})_2$

Figura 2.4 Hidratación controlada de CaO

Figura 2.5 Sistema de purificación del THF

Figura 2.6 (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**

Figura 2.7 Síntesis (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**

Figura 2.8 (R)- 4-fenil-oxazolidin-2-ona **OXD**.

Figura 2.9 Síntesis de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral **OXD**

Figura 2.10 Cromatografía en capa fina

Figura 2.11 Columna cromatográfica

Figura 2.12 Cámara cromatográfica.

Figura 2.13 Revelado de placa cromatográfica.

Figura 2.14 (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** cristalizado.

Figura 2.15 Equipo de difracción de rayos X.

Figura 2.16 Esquema de reuso del catalizador.

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Figura 3.1 Patrón de DRX de la cal hidratada

Figura 3.2 Ficha PDF 87-0673 del Ca(OH)₂

Figura 3.3 Ficha PDF 88-180 del CaCO₃

Figura 3.4 Patrón del Ca(OH)₂ preparado por coprecipitación

Figura 3.5 Análisis termogravimétrico de la cal hidratada

Figura 3.6 Espectro de Difracción de rayos X del Ca(OH)₂ a temperatura ambiente

Figura 3.7 Espectro de Difracción de rayos X del Ca(OH)₂ a 60°C

Figura 3.8 Microscopía del Ca(OH)₂ a 5000 ampliificaciones.

Figura 3.9 *Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H de (R)-2-amino-2-feniletanol AA*

Figura 3.10 *Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H de (R)-2-amino-2-feniletanol AA reportado en bibliografía.*

Figura 3.11 *Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C de (R)-2-amino-2-feniletanol AA*

Figura 3.12 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Figura 3.13 Espectro de RMN ¹³C del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Figura 3.14 Simulación del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** en el programa ChemBioDraw-Ultra.

Figura 3.15 CCF de **CARB**.

Figura 3.16 Mecanismo de obtención de (*R*)-2-fenil,*N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol.

Figura 3.17 Parámetros de evaluación de la reacción de carbamato.

Figura 3.18 Efecto de la cantidad de catalizador.

Figura 3.19 Efecto de la temperatura.

Figura 3.20 Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo.

Figura 3.21 Ciclo de reúso del catalizador.

Figura 3.22 Patrones de difracción de rayos X de las muestras obtenidas a partir de los reusos del catalizador.

Figura 3.23 Ficha JCPDS #09-0563 del Ciclobarbital.

Figura 3.24 Efecto del reúso del Ca(OH)_2 (1. Primer uso, 2. Primer reúso, 3. Segundo reúso, 4. Tercer reúso).

Figura 3.25 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en THF.

Figura 3.26 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en cloruro de metileno.

Figura 3.27 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en cloroformiato de metilo.

Figura 3.28 Mecanismo de reacción para la obtención de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona **OXD**.

Figura 3.29 Estudio de parámetros óptimos de síntesis de oxazolidinona.

Figura 3.30 CCF de la reacción de la oxazolidinona.

Figura 3.31 Espectro de RMN ^1H de oxazolidinona no obtenida.

Figura 3.32 Espectro de RMN ^{13}C de oxazolidinona no obtenida.

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES

Tabla 1.1 Comparación entre catalizadores homogéneos y heterogéneos.

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 3.1 Área BET del Ca(OH)_2 .

Tabla 3.2 Valores de punto de fusión y polarimetría reportados en bibliografía.

Tabla 3.3 Equivalencia en gramos de los porcentajes de catalizador evaluados.

Tabla 3.4 mL de cloroformiato de metilo empleados.

Tabla 3.5 Rendimientos de oxazolidinona obtenidos de la variación de cantidad de catalizador.

Tabla 3.6 Rendimientos de oxazolidinona obtenidos de la variación de temperatura y tiempo.

RESUMEN

En este trabajo se preparó el hidróxido de calcio por los métodos de precipitación e hidratación controlada de óxido de calcio a temperatura ambiente y a 60°C, siendo el último el que mejores resultados arrojó. La temperatura ideal de calcinación de la cal hidratada para la obtención de CaO se determinó mediante un análisis termogravimétrico. La pureza del catalizador se determinó por Difracción de Rayos X (DRX). Con la técnica de Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) se identificó la morfología típica correspondiente a placas. Finalmente, un análisis BET (adsorción de nitrógeno) proporcionó el dato de área específica del material.

A continuación, se evaluó la actividad catalítica del Ca(OH)_2 en la síntesis de (*R*)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol (Carbamato, intermediario de reacción) y (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral (oxazolidinona, producto final), determinando las condiciones óptimas de reacción (temperatura, tiempo, cantidad de catalizador y de materia prima) en relación a los mejores rendimientos. Las reacciones se monitorearon por Cromatografía de Capa Fina (CCF) con revelado bajo luz UV. Los productos de reacción se purificaron mediante cromatografía en columna, cromatografía de capa fina y cristalización y se identificaron por Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ^1H) y carbono (RMN ^{13}C), respectivamente. El catalizador promovió la obtención del carbamato en altos porcentajes de rendimiento, mientras que en el caso de la oxazolidinona no se vislumbraron resultados positivos.

Posteriormente, se analizó la capacidad de reuso del catalizador en la síntesis de carbamato bajo las mejores condiciones de reacción. Se determinó la estabilidad del Ca(OH)_2 en cada reuso por DRX, mientras que la caracterización del producto orgánico se realizó por RMN ^1H y RMN ^{13}C y los porcentajes de rendimiento por gravimetría. Se apreció el constante aumento de los porcentajes de rendimiento en cada ciclo de reuso siendo el óptimo el primer reuso, lo que se atribuye a la lixiviación del material

transformándose en un compuesto con mayor actividad catalítica, el cual fue identificado como “ciclobarbital” por DRX.

Finalmente, se evaluó la estabilidad del Ca(OH)_2 en: THF, cloruro de metileno y cloroformiato de metilo en las condiciones de reacción usuales. Se determinó que el catalizador es estable en THF, cloruro de metileno y cloroformiato de metilo lo que sugiere la lixiviación del mismo podría deberse a los subproductos olefínicos de la reacción promoviendo la formación de la nueva fase con mayor actividad catalítica.

El Ca(OH)_2 de calcio es una base de Brønsted que se ha empleado como catalizador en la producción de biodiesel y otros compuestos. Sin embargo, la fuerza de sus sitios activos no es la suficiente para la obtención de la oxazolidinona pero sí lo son para la producción de carbamato. Así mismo, este trabajo señala la posibilidad de reúso y recuperación del catalizador para la síntesis de este último, a reserva de que la mayor actividad catalítica y el incremento de los porcentajes de rendimiento se adjudican a la lixiviación del catalizador y la presencia de una nueva fase activa.

INTRODUCCIÓN

Las oxazolidinonas (OXD's), han atraído el interés de distintos campos de investigación; uno de los más importantes se relaciona con el desarrollo de agentes antibióticos como posible tratamiento para diferentes procesos infecciosos. Incluso, recientemente han sido aprobados como fármacos antibacteriales por la Agencia de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA).

Así mismo, otra de sus aplicaciones se encuentra en el campo de la síntesis asimétrica, para la obtención de compuestos enantioméricamente puros a partir de sustancias aquirales por mediación de auxiliares quirales. En este sentido, las OXD's han mostrado ser eficientes auxiliares quirales en reacciones de alquilación, condensaciones aldólicas, adiciones 1,4 y Diels-Alder. Estas favorecen una quiralidad específica, promoviendo la obtención de un enantiómero concreto con actividad biológica. La eficacia de su actividad ha sido probada en la síntesis estereoselectiva de gran variedad de cadenas carbón-carbón y carbón-heteroátomo, en la preparación de productos naturales, antibióticos, antibacteriales y antimicobacteriales.

La producción de estos compuestos se realiza con ayuda de catalizadores, generalmente en fase homogénea, que están en disolución con los reactivos o en la misma fase que estos. Lamentablemente, su uso tiene diversos problemas ambientales y económicos entre los que se encuentran su costoso y difícil manejo, elección limitada de disolvente, uso intensivo de energía, contaminación derivada de etapas de purificación de productos, lavados con grandes volúmenes de agua, difícil separación del medio de reacción mediante métodos complejos (destilación, procesos de intercambio iónico y extracción con disolventes). Con lo anterior, queda evidenciado que este tipo de catalizadores no son sustentables ni amigables con el medio ambiente y representan pérdidas económicas.

Una de las alternativas para evitar los problemas que presenta el uso de estos compuestos, es el empleo de catalizadores en fase heterogénea, que ofrecen ventajas económicas y medioambientales, como: alta estabilidad térmica, que permite aumentar el intervalo de temperatura de trabajo, amplia selección de disolvente, facilidad de separación de los productos de reacción, eliminación de etapas de purificación y capacidad de reuso en ciclos posteriores. Dicho lo anterior, resalta la viabilidad del uso de catalizadores heterogéneos en la síntesis de oxazolidinonas.

Por tal motivo, este trabajo se enfocó a la evaluación de la estabilidad del Ca(OH)_2 como catalizador heterogéneo en la síntesis de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral a partir de (*R*)-2-amino-2-feniletanol, así como su reuso y la optimización de los parámetros de reacción.

Capítulo I

Antecedentes



1.1 Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas (OXD's) son compuestos orgánicos heterocíclicos que contienen nitrógeno y oxígeno en un anillo de 5 miembros. Son conocidas por su variedad de aplicaciones entre las que destacan la síntesis polimérica para la producción de pinturas, barnices, espumas, revestimientos, polímeros, etc. [1]. En la mayoría de los casos, el heterociclo está enlazado a la cadena polimérica a través del átomo de nitrógeno, la introducción del anillo oxazolidínico le confiere buenas propiedades físico-mecánicas y alta estabilidad térmica. Estos polímeros presentan múltiples aplicaciones como agentes adsorbentes de metales pesados, transportadores de biocidas y enlazantes de ligandos en catalizadores metálicos [2]. Por otro lado, debido a sus propiedades biológicamente activas (Figura 1.1) [3], otra de sus aplicaciones está en la industria farmacéutica [4] en el desarrollo de agentes antibióticos como tratamiento de procesos infecciosos [5]. Linezolid, fue el primer antibiótico comercializado de la familia de las oxazolidinonas [6]. Es eficaz para el tratamiento de bacterias Gram-positivas y se incluyó en la primera línea de fármacos contra infecciones en humanos [7]. A este descubrimiento le prosiguieron otros como la Metaxolona (relajante muscular), Furaltadona (antibacteriano contra *Staphylococcus*) y furazolidona (antiinfeccioso) [2]. Recientemente, se desarrollaron nuevas oxazolidinonas (diarilpirrol oxazolidinonas) con actividad anti-tubercular y resistentes a cepas como la *M. tuberculosis* y *M. tuberculosis XDR* [7].

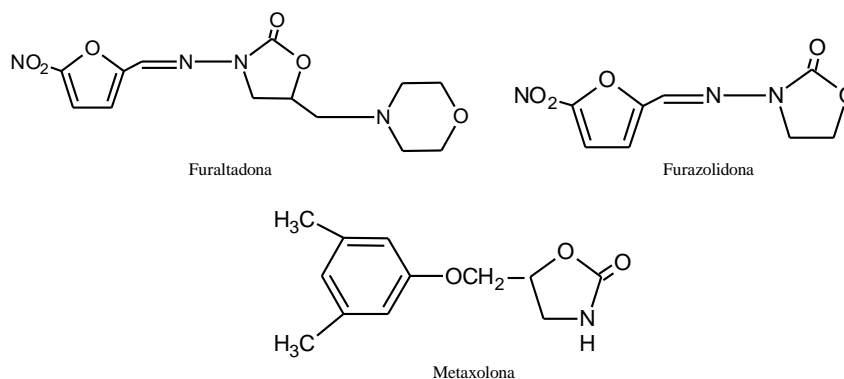


Figura 1.1 Oxazolidinonas con actividad biológica

En química, las OXD's son efectivos intermediarios y auxiliares quirales en síntesis asimétricas [8] ya que favorecen la obtención de moléculas biológicamente activas, eliminando compuestos innecesarios y reduciendo los costos de producción.

Los auxiliares quirales son compuestos orgánicos ópticamente activos [9], promueven una quiralidad específica evitando la formación de mezclas racémicas. Se incorporan temporalmente a una reacción orgánica, para que esta se lleve a cabo asimétricamente y forme selectivamente uno de dos enantiómeros. Origina un estereocentro temporal que fuerza la formación asimétrica de un segundo estereocentro utilizando impedimento estérico o un grupo director para determinar la quiralidad. Posterior a la creación del segundo estereocentro, el auxiliar original puede ser recuperado en una tercera etapa y reciclado.

1.2 Síntesis Asimétrica

Las oxazolidinonas de Evans, han probado ser altamente selectivas y eficientes como auxiliares quirales. Se componen por un anillo de 5 miembros con un centro esterogénico en la cuarta posición (Figura 1.2). Las OXD's sustituidas en las posiciones 4 y 5 mediante impedimento estérico promueven que sus sustituyentes dirijan la estereoquímica de varios grupos [10]. El principal objetivo de su uso es facilitar la inducción asimétrica a través de un enolato. Posteriormente, el auxiliar es removido lo que permite su recuperación y reciclado para la formación de nuevas cadenas [11]. Esta clase de oxazolidinonas se han aplicado a muchas transformaciones estereoselectivas como reacciones aldólicas, cicloadiciones, alquilaciones, adiciones de Michael, aminaciones, azidaciones, bromaciones, hidroxilaciones, adiciones conjugadas y de Diels-Alder; logrando sintetizar una gran variedad de moléculas con actividad biológica, antibióticos [12], antibacteriales [13] y antimicobacteriales [14].

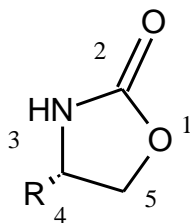


Figura 1.2 Oxazolidinona de Evans

1.2.1 Reacciones Aldólicas asimétricas

La reacción aldólica asimétrica en presencia de auxiliares quirales, es uno de los métodos más usados, donde una cadena C-C y dos centros estereogénicos pueden ser formados en un paso. Las condiciones adecuadas de reacción y el uso de auxiliares quirales favorecen la obtención de todos los diastereómeros posibles. Después de la reacción estereoespecífica, el auxiliar quiral es separado del producto y reciclado. Las OXD's como intermediarios quirales han sido usadas en la síntesis de distintos compuestos como: serricornin [(4*S*, 6*S*, 7*S*) -7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanon] [15], D-(+)-eritro-1,3-dihidroxi-2-amino-4-trans-octadecano, carboxaldehído tiofeno [16], dolastatina [17], (+) – tautomicina [18], ceto-aldehidos [19]; además de la creación de la cadena lateral C1 del ácido zaragóxico [20] y del anillo A de la (+) - 1 α -25-dihidroxitamina D3 (+) – calcitrol [21], por mencionar algunos. La utilidad de las OXD's se ha demostrado en una gran cantidad de aplicaciones sintéticas, especialmente los enolatos de dibutil boro de las *N*-acil oxazolidinonas sintetizadas por primera vez por Evans (figura 1.3), estos enolatos con alta efectividad son los más usados para la preparación de productos Syn de Evans en adiciones asimétricas aldólicas [22].

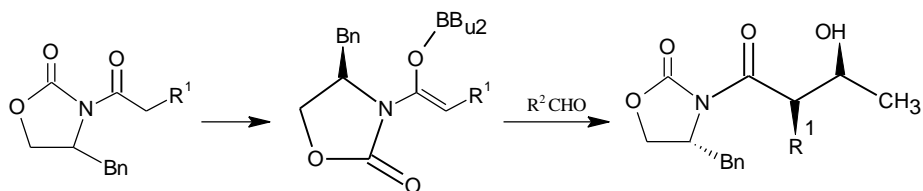


Figura 1.3 Síntesis Asimétrica Aldólica.

1.2.2 Reacciones de alquilación

Por otro lado, la alquilación asimétrica también ha empleado OXD's como auxiliares quirales en reacciones diastereoselectivas; como la síntesis de biciclooctano, diterpenoide vinigrol [23], PPAR α [24], α -metilfenil ácido metanóico, bencilo 3-bromometil benzoato y enolatos Z-metálicos (figura 1.4) [25], exhibiendo altos niveles de estereoselectividad.

Estas transformaciones estereoselectivas consisten en tres pasos: primero el auxiliar está acoplado covalentemente al sustrato, enseguida el compuesto resultante se somete a una o más transformaciones diastereoselectivas y, finalmente el auxiliar se retira en condiciones que no causen racemización de los productos.

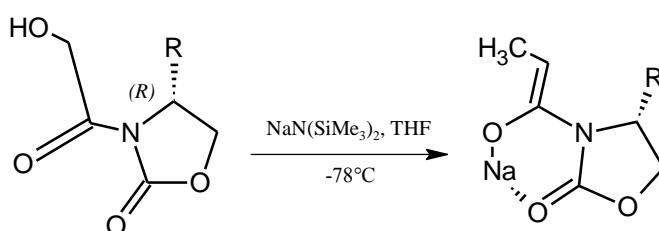


Figura 1.4 Preparación de enolatos Z-metálicos a partir de (R)-(-)-4sustituida-3-propionil-2-oxazolidinonas.

1.2.3 Reacciones Diels-Alder

Las reacciones Diels-Alder pueden ser consideradas como una de las transformaciones más importantes en la química orgánica sintética. La creación estereoespecífica de hasta cuatro centros estereogénicos en un solo paso hace que ésta cicloadición sea adecuada para la preparación de moléculas complejas [26]. La investigación de sus parámetros de reacción ha focalizado su interés en el uso de auxiliares quirales, principalmente oxazolidinonas. Estas han sido utilizadas como dienófilos en reacciones de cicloadición de Diels-Alder con ciclopentadienos (figura 1.5) [27], aldehídos, hexanal, benzaldehído, piperonal, difenilfosfina), isopreno, etc. [28], logrando altos porcentajes de rendimiento y estereoselectividad, posicionándose como los auxiliares mayormente empleados en este tipo de reacciones.

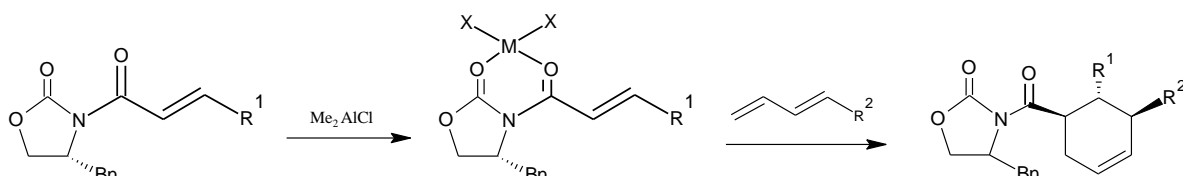


Figura 1.5 Síntesis Asimétrica de Diels-Alder.

Lo anterior presentado, confirma la extensa aplicación de las oxazolidinonas en la síntesis de una gran variedad de compuestos, por ello se han realizado múltiples investigaciones en el desarrollo de metodologías eficientes para su obtención. A continuación se describen algunas de ellas.

1.3 Métodos de obtención de Oxazolidinonas

Existe una gran variedad de metodologías para la obtención de oxazolidinonas cuyas diferencias radican en la modificación de los parámetros de reacción como temperatura, tiempo, presión, catalizador y materia prima; siendo estos dos últimos los que más posibilidades ofrecen para la apertura de nuevas rutas sintéticas que favorezcan la obtención de los productos deseados.

1.3.1 Obtención a partir de carbonatos cíclicos

Con el propósito de sintetizar fenil-oxazolidinonas sin el uso de fenil-isocianatos y epóxidos, Jegham *et al.* diseñaron un método que involucra dioxolano-2-onas como intermediarios clave y *N*-fenil-carbamatos sustituidos. La apertura regioespecífica de carbamatos seguida de una ciclación en presencia de una base (K_2CO_3) (figura 1.6), permitió la obtención una gran cantidad de oxazolidinonas con buenos rendimientos químicos y ópticos partiendo del uso de distintos carbamatos y heterociclos. Lamentablemente, la mayor desventaja es el uso de altas temperaturas para completar la reacción [29].

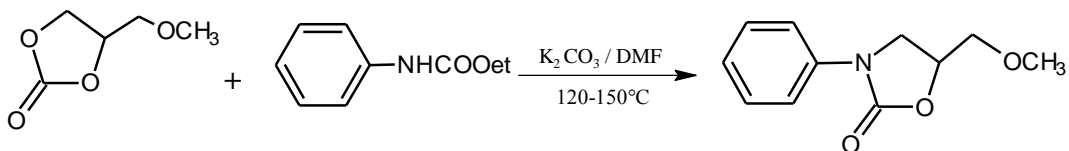


Figura 1.6 Reacción con *N*-fenil-carbamatos sustituidos.

1.3.2 Obtención a partir de isocianatos y oxiranos

El método más común para la preparación de oxazolidinonas en condiciones neutras es la cicloadición térmica o catalítica entre oxiranos e isocianatos a $150^\circ C$ en la cual se producen dos regioisómeros según sea la apertura del anillo del epóxido (figura 1.7) [2]. Así se pueden obtener 1,3-oxazolidin-2-onas, 3,4 disustituidas y 1,3-oxazolidin-2-onas 3,5 disustituidas [2].

Los disolventes investigados en esta reacción han sido dimetilformamida, n-metil-2-pirrolidona, trietil fosfato, tetrametileno sulfolano [30], acetonitrilo y dioxano, incluso la reacción se ha realizado en ausencia de éstos. En el caso de los catalizadores se han empleado LiCl, AlCl₃, anión carboxilato, aminas primarias o secundarias, haluro de amonio cuaternario [31], ZnCl₂, FeCl₃ [32], ZnBr₂ [33], n-butóxido de Litio [34], LiBr, óxido de tributil fosfina [35] y sal de fosfonio [36], para mejorar el rendimiento y regioselectividad. Desafortunadamente, en la mayoría de los casos se requiere una temperatura de reacción elevada para iniciar la reacción (temperaturas de 150° o más). Además, los efectos estéricos, conjugativos y polares de los grupos sustituyentes en el epóxido deben tomarse en cuenta durante la reacción para obtener los mejores resultados [37].

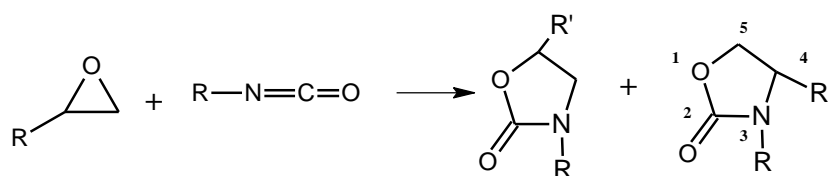


Figura 1.7 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-onas mediante la cicloadición de oxiranos con isocianatos.

1.3.3 Obtención a partir de α -aminoácidos

Se han preparado oxazolidinonas fluoradas quirales, partiendo de α -aminoácidos y usando un método de cinco pasos (figura 1.8), que consiste en la N-protección y la activación del carbonil de un α -aminoácido, seguido de una perfluoroalquilación, una reducción diastereoselectiva y, finalmente una ciclación. La metodología incorpora la extracción en base sólida fluorada y la purificación del crudo de reacción. Los auxiliares quirales se obtuvieron con alta pureza enantiomérica y con buenos rendimientos (superiores al 55%). Hein y colaboradores, adicionalmente demostraron la aplicabilidad de estas oxazolidinonas comoauxiliares quirales en reacciones aldólicas, adiciones radicales conjugadas y 1,3 dipolar cicloadiciones [38].

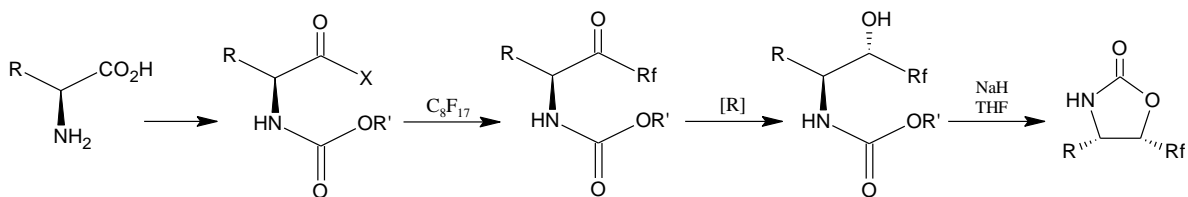


Figura 1.8 Camino general para la síntesis de oxazolidinonas fluoradas como auxiliares quirales a partir de α -aminoácidos.

1.3.4 Síntesis a partir aziridinas, aminas propargílicas y aminoalcoholes con CO_2

La síntesis de OXD's en presencia de CO_2 parte del uso de distintas materias primas, basado en esto, se categorizan tres tipos de metodologías diferentes: (i) introducción de CO_2 a una molécula de aziridina, (ii) reacción de propargilaminas con CO_2 y (iii) reacción de CO_2 con aminoalcoholes (figura 1.9) [39]). La eficiencia de la reacción depende de las variables (tiempo, temperatura, presión y catalizador), la modificación de estos factores reportan altos porcentajes de conversión, regioselectividad y regioespecificidad, según el caso.

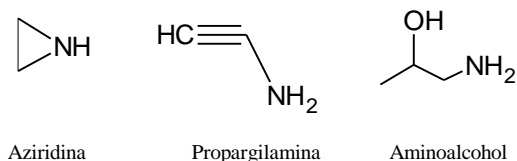


Figura 1.9 Aziridina, propargilamina y aminoalcohol.

1.3.5 Carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada con Pd (paladio)

La ciclocarbonilación oxidativa intramolecular de β -aminoalcoholes catalizada por un metal de transición (figura 1.10) es una efectiva manera de producir OXD's. Así lo reportan Li *et al.* quienes sintetizaron estos compuestos heterocíclicos a partir de diversos β -aminoalcoholes alifáticos y 2-aminofenoles con una alta frecuencia de retorno de moles de oxazolidinonas por moles de catalizador por hora (TOF). El catalizador pudo ser recuperado y reusado por cinco veces sin pérdida de actividad catalítica y selectividad.

El mayor inconveniente está asociado con el potencial peligroso de operación del CO/O₂ a altas temperaturas y presiones [40].

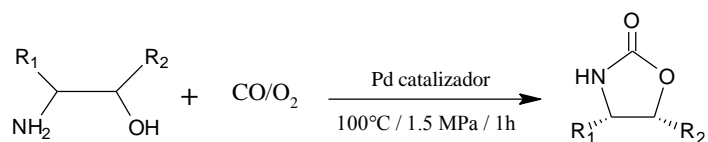


Figura 1.10 Ciclocarbonilación de β-aminoalcoholes catalizada por Pd.

1.3.6 Preparación de oxazolidinonas a partir de aminoalcoholes y complejos de carbeno quelados

Las oxazolidinonas también son preparadas por la adición de un β-aminoalcohol a un complejo metoxi o acetoxi seguido del cierre de un amino de carbeno con fosgeno. Power y colaboradores sintetizaron distintos complejos de oxazolidinonas por 4 diferentes procedimientos. Las rutas 1 y 2 involucran la introducción de una imidazolidinona u oxazolidinona. La tercera comprende dos pasos, la aminólisis del complejo metoxil o acetoxil con un β-amino etanol para la formación de la urea cíclica o el carbamato cíclico y la pérdida de un ligando de monóxido de carbono para dárselo a la imidazolidinona u oxazolidinona. El cuarto método incluye la interconversión de los complejos quelados por alquilación, adiciones aldólicas y reacciones de eliminación [41].

Como se ejemplificó, los métodos de preparación de OXD's son muy diversos. Gran parte de estos utilizan aminoalcoholes como sustrato principal por los altos porcentajes de rendimiento y selectividad de los productos obtenidos. Así mismo, queda evidenciado que el tipo de catalizador es un factor clave que afecta directamente las reacciones y de este depende el éxito de estas. Los métodos presentados utilizan distintos catalizadores, generalmente homogéneos o heterogéneos, originando dos tipos de síntesis: la catálisis homogénea y heterogénea.

1.4 Catálisis homogénea

La catálisis homogénea se distingue por comprender el catalizador y los reactivos en la misma fase formando una mezcla homogénea con estos. Generalmente ofrece propiedades funcionales superiores a las de su análogo, debido a que el catalizador actúa

en forma de moléculas individuales que se distribuyen uniformemente por el sistema reaccionante, en consecuencia sus centros activos presentan una gran movilidad permitiendo una mayor interacción con los reactivos desde cualquier dirección presentando una mayor actividad por masa de fase activa. En este caso, no influyen la de estructura del catalizador ni los fenómenos de superficie, está definido totalmente, en términos de su constitución química y su concentración en el sistema [42].

Desde el punto de vista práctico, la catálisis homogénea es atractiva porque suele ser muy selectiva en la formación del producto deseado. Sin embargo, más allá de ésta ventaja se vislumbran problemas medioambientales y económicos como complicado y costoso manejo, difícil separación del medio de reacción promoviendo la producción de residuos, integración de etapas de purificación para la recuperación del producto final y no pueden ser reutilizados en ciclos sucesivos presentando pérdidas económicas.

1.4.1 Catalizadores homogéneos empleados en la síntesis de oxazolidinonas.

Las oxazolidinonas han sido ampliamente sintetizadas bajo la actividad de catalizadores homogéneos, entre los más notables se citan los siguientes. Perrault *et al.* emplearon diisopropiletilamina (DIEA) como base para producir oxazolidinonas a partir de aril carbamatos y *terc*-butóxido de potasio, en un sistema de metanol: THF a 21°C durante 21 horas de reacción. Reportan el 87% conversión y 72.1% rendimiento [43]. El Cloruro de Tionilo (SOCl_2) en combinación con 10% de hidróxido de potasio (KOH) y enfriado a 0°, logra la transformación a oxazolidinonas en un 68% rendimiento a las 3 horas de reacción [44]. El fosgeno (COCl_2), compuesto gaseoso muy tóxico y peligroso en un sistema con 15% de tolueno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) provee rendimientos del 68% [45]. 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene usualmente conocido como DBU (Figura 1.11), logra sintetizar los compuestos de interés hasta en un 96% de rendimiento, debido a su fuerte poder básico y alta solubilidad en distintos disolventes es muy usada en reacciones orgánicas. En cambio el carbonato de Potasio (K_2CO_3) a pesar de ser una base débil, a temperatura ambiente y disuelto en metanol ha registrado rendimientos que oscilan entre el 45%-94%, según varíen los parámetros de reacción [46].

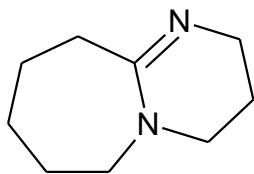


Figura 1.11 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU).

Los catalizadores citados previamente, presentan las desventajas propias de su uso en fase homogénea, aunado a las procedentes de sus características individuales, ya que muchos de ellos son tóxicos, corrosivos, costosos y de manejo complicado y peligroso. En suma, no son sustentables ni amigables con el medio ambiente y representan pérdidas económicas. Ante esta situación, se ha buscado diseñar procesos que eliminen el uso de sustancias peligrosas, eviten la generación de residuos y minimicen los gastos de operación.

1.5 Catálisis heterogénea

La catálisis heterogénea es un sistema en el cual el catalizador y los reactivos existen en diferentes estados físicos, generalmente el catalizador es sólido y los reactivos son líquidos o gaseosos. En este tipo de catálisis la superficie del catalizador es la que ejerce la función catalítica, aquí se llevan a cabo las reacciones químicas entre las especies líquidas y/o gaseosas, lo que hace que la interfase sólido/fluido tenga una gran importancia [42].

Estos catalizadores son atractivos por su alta estabilidad térmica que permite aumentar el intervalo de temperatura de trabajo, amplia selección de disolvente, facilidad de separación de los productos de reacción por centrifugación o filtración y, en consecuencia, la eliminación de etapas de purificación. Finalmente, uno de los aspectos más relevantes en cuestiones ambientales y económicas es su reutilización [47].

1.5.1 Propiedades y características de los catalizadores heterogéneos

Adicionalmente a las propiedades fundamentales que definen la funcionalidad de un catalizador como la actividad, selectividad y estabilidad, se requieren otras características que definirán su aplicabilidad y eficiencia. El catalizador debe ser regenerable, reproducible, ser química y térmicamente estable, económico y poseer características morfológicas adecuadas.

1.5.2 Propiedades Catalíticas

1.5.2.1 Selectividad

El simple aumento de la velocidad no es la propiedad fundamental del catalizador. Para fines prácticos es muy importante dirigir el proceso en una determinada dirección. Es decir, escoger solo un camino termodinámicamente posible, esta propiedad se llama selectividad. Este efecto de selectividad es de gran importancia, especialmente en la catálisis de sustancias orgánicas, las cuales en ausencia del catalizador y en las mismas condiciones reaccionan en distintas direcciones, formándose una gran serie de productos [48].

El grado de selectividad del catalizador para un producto dado A (para una dirección determinada) se puede encontrar por la relación:

$$\text{Selectividad} = \frac{\text{Rendimiento del producto deseado}}{\text{Rendimiento de todos los productos posibles}}$$

1.5.2.2 Actividad

La actividad catalítica se refiere a la "velocidad" con la cual se induce a la reacción a seguir hacia el equilibrio químico. Puede definirse como la propiedad de aumentar la velocidad de la reacción permitida por la termodinámica con respecto a la manifestada sin catalizador, en las mismas condiciones de operación (temperatura, presión, concentración, etc.). Generalmente los catalizadores no mantienen su actividad catalítica constantemente durante periodos indefinidos, por el contrario, su actividad catalítica disminuye con el tiempo, fenómeno denominado como *desactivación* [49].

1.5.2.3 Conversión

La conversión es el porcentaje de reactante que se transforma a productos, considerando la cantidad total de productos.

$$\text{Conversión} = \frac{g \text{ de reactantes}}{g \text{ productos obtenidos}} \cdot 100$$

1.5.2.4 Rendimiento

El rendimiento químico corresponde a la relación entre la cantidad real de producto obtenido en la reacción y la cantidad teórica determinada estequiométricamente. El rendimiento real de una reacción siempre será igual o menor que el rendimiento teórico, debido a la reacción incompleta de los reactantes o la formación de subproductos.

$$\text{Rendimiento} = \frac{g \text{ de producto real}}{g \text{ de productos teóricos}} * 100$$

1.5.2.5 Estabilidad

Un catalizador con buena estabilidad cambiará lentamente en el transcurso de su uso y reúso a ciertas condiciones de operación. En realidad, esto solo sucede en la teoría en donde el catalizador permanece inalterable durante la reacción, concepto totalmente alejado de la práctica real, donde existe pérdida de actividad catalítica debido a la disminución del número de sitios activos disponibles. Algunas de las razones reportadas para algunas reacciones químicas que conducen una pérdida progresiva de actividad, selectividad o resistencia mecánica son las siguientes [50]:

- a) Formación de coque sobre la superficie del catalizador por la aparición de reacciones indeseadas como hidrogenólisis, polimerización, ciclación y transferencia de hidrógenos.
- b) Agentes volátiles, como el cloro, se pueden durante las reacciones.
- c) Los cristales de un metal depositado podrían expandir o contraer la red. Un cambio en la estructura cristalina podría causar pérdida de resistencia mecánica.

- d) La adsorción progresiva de elementos traza en la materia prima, podrían disminuir la actividad del catalizador al interactuar con este.

1.5.3 Propiedades Físicas

1.5.3.1 Morfología

Las características externas morfológicas de un catalizador como la forma y el tamaño de partícula, deben ser adecuadas para el buen rendimiento de la reacción. Por ejemplo, para una buena movilidad y minimización de atrición y abrasión, las partículas en forma de esfera son las recomendadas. La densidad de la partícula y especialmente la del sólido son muy importantes y depende de la morfología y del volumen de poro [50].

1.5.3.2 Resistencia Mecánica

La resistencia mecánica, es la fuerza necesaria para romper una partícula en la dirección axial o radial. En un catalizador es demostrada por su resistencia al chocar contra otras partículas o el recipiente de reacción lo que permite permanecer sin daños durante las tensiones. La resistencia mecánica también es demostrada por la resistencia al desgaste por frotamiento, abrasión y erosión por los fluidos principalmente [50].

1.5.3.3 Porosidad

Como la reacción catalítica ocurre en la interface entre el fluido y el sólido es importante tener una alta área superficial que está dada por la estructura interna porosa del material. La cual puede variar en diámetros de poro inferiores a 20 Å (microporoso), superiores a 500 Å (macroporoso), o diámetros intermedios (mesoporoso); inclusive presentar diferentes tamaños de poro como los mencionados [51].

1.5.3.4 Regenerabilidad

Como se señaló en relación a la estabilidad, es solo una teoría que el catalizador se mantenga completamente intacto al término de la reacción. La edad del catalizador o cuando su actividad o selectividad se han convertido en insuficientes, estos podrían ser regenerados a través de un tratamiento que restaurará la mayoría de sus propiedades catalíticas. Los métodos más comunes son tratamientos térmicos, depuración con gases inertes para la desorción de ciertos compuestos venenosos, hidrogenólisis de compuestos hidrocarbonados o inyección de compuestos químicos. Cuando los tratamientos son exitosos se dice que el catalizador se ha rejuvenecido [50].

1.5.4 Costo

Incluso cuando un catalizador posea todas las características enumeradas, solo queda un último requerimiento: resistir la comparación con los catalizadores ya empleados desde el punto de vista económico durante su producción, o al menos su aplicación en el proceso operativo no debería ser tan costosa [50].

1.6 Catalizadores heterogéneos empleados en la síntesis de oxazolidinonas

Diversos autores reportan la obtención de los productos de interés mediante el empleo de catalizadores heterogéneos. Tu *et al.* obtuvieron oxazolidinonas a través de la cicloadición de CO₂ a époxis (óxido de etileno, epoxibutano y epoxypropilbenceno) en presencia de catalizadores básicos (MgO, zeolitas y alúminas dopadas con cesio). Los autores concluyeron que los catalizadores empleados son efectivos en este tipo de síntesis [52]. En este mismo contexto, Kathalikkattil *et al.* también sintetizaron OXD's a partir de la cicloadición con CO₂, a diferencia de que es aplicada a aziridinas. Evaluaron el uso de haluro de piridino quitosano-alquilo como catalizador, el cual fue empleado por cinco veces con pérdidas del 2-6% de conversión y del 1-3% de selectividad por ciclo [53].

Li *et al.* reportaron que es posible la obtención de oxazolidinonas a partir de la ciclocarbonilación de β -aminoalcoholes y 2-aminofenol, catalizada por Pd/Cl₂, y demuestran la viabilidad de reúso del catalizador en 5 ciclos consecutivos, sin pérdida de actividad catalítica, selectividad y rendimiento [40].

Jagtap *et al.* obtuvieron 2-oxazolidinonas, mediante la transesterificación de diferentes β -aminoalcoholes en presencia de catalizadores de óxidos de metal con propiedades básicas como: el CeO_2 , La_2O_3 , ZrO_2 , MgO , CaO , ZnO ; siendo los tres últimos los que mejores rendimientos mostraron en un intervalo de 60-83% [54].

La hidrotalcita (HT) Mg-Al (3:1), según Cwik, ha mostrado gran potencial como catalizador básico en la síntesis de oxazolidinonas a partir de carbamatos, obteniendo una gran variedad de oxazolidin-2-onas con un rendimiento de hasta 89% y atribuyendo la actividad catalítica del catalizador a la presencia de grupos OH en el mismo, que generan sitios básicos de Brønsted [55].

1.6.1 Catalizadores heterogéneos empleados en reacciones con aminoalcoholes para la obtención de oxazolidinonas

Existen reportes acerca de la síntesis de oxazolidinonas con aminoalcoholes en presencia de catalizadores heterogéneos. Generalmente se tratan de reacciones de adición nucleofílica favorecidas por la acción de catalizadores con sitios activos básicos [56]. Para este particular, los investigadores han empleado catalizadores básicos de óxidos metálicos, tal es el caso de Sachin *et al.* quienes obtuvieron 2-oxazolidinonas a partir de la reacción entre carbonatos cíclicos y β -aminoalcoholes en presencia de óxido de magnesio (MgO) y etanol como solvente (Figura 1.12), durante 6 horas a 80°C con rendimiento del 84%. De igual forma el CaO , CeO_2 y La_2O_3 mostraron buenos resultados siendo 68, 72 y 60 los porcentajes obtenidos, respectivamente. El ZrO_2 que tiene cualidades básicas y ácidas a la vez, reportó únicamente el 32% de rendimiento. Además, se probó la capacidad de reuso del MgO , al término de la reacción el catalizador fue separado del medio de reacción por filtración, lavado con etanol, secado bajo vacío y finalmente reusado. El catalizador fue activo en 4 ciclos consecutivos sin presentar pérdida significativa de actividad catalítica [57].

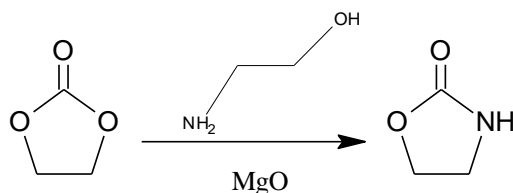


Figura 1.12 Reacción entre carbonatos cíclicos y β-aminoalcoholes en presencia de MgO.

Li *et al.* reportan que a través de ciclocarbonilación oxidativa de β-aminoalcoholes y 2-aminofenol catalizada por Pd/Cl₂, es posible la obtención de oxazolidinonas. Su estudio asegura que con el sistema catalítico heterogéneo empleado, se obtuvo excelente selectividad (99%) colocando al producto obtenido en un campo comercialmente disponible. Así mismo, exponen la facilidad de separación del catalizador de los reactantes y la viabilidad de reúso del mismo en 5 ciclos consecutivos sin tratamiento alguno de reactivación y sin pérdida de actividad catalítica y selectividad. Desafortunadamente, la metodología presenta inconvenientes asociados con el uso de CO₂/O₂ como reactivo, relacionado al peligro potencial de su uso a alta temperatura y presión, y al elevado precio de adquisición del Pd [40].

En otra investigación Cwik *et al.* reportan el uso de una hidrotalcita (HT) modificada con la siguiente proporción Mg : Al (3:1) acreedora de características básicas, con la cual sintetizaron una amplia variedad de oxazolidinonas bajo condiciones suaves de reacción, obteniendo hasta 88% de rendimiento. Otro aspecto destacable es la evaluación del reúso del catalizador, el cual fue recuperado de la mezcla de reacción por filtración y reutilizado sin pérdida significativa de actividad, después de haber sido lavado con tolueno y secado durante una hora a 120°C. A pesar de tan excelentes resultados, surge un importante problema relacionado con la activación de la HT que consiste en dos pasos: el primero radica en un tratamiento térmico a 450-500°C, de esta forma se obtiene una especie altamente activa que exhibe fuerte basicidad de Lewis; como segunda fase se rehidrata el catalizador calcinado y expone un efecto memoria que resulta en la restauración de la estructura de la HT original con sus correspondientes grupos ⁻OH, de tal forma se obtiene un catalizador de Brönsted, cuya naturaleza y fuerza de sus sitios básicos es lo que le concede su gran aplicabilidad [55]. Se aprecia que el gran gasto de energía y

los volúmenes de agua empleados para este particular son una notable desventaja ambiental y económica.

Otra propuesta, es la que plantea Jagtap *et al.*, quienes emplearon catalizadores de óxidos metálicos con propiedades básicas para la síntesis de 2-oxazolidinonas mediante la transesterificación de carbonato de etileno con diferentes β -aminoalcoholes. Los catalizadores empleados fueron CeO_2 , La_2O_3 , ZrO_2 , MgO , CaO , ZnO , siendo los tres últimos los que mejores rendimientos obtuvieron en un intervalo de 60-83%. La relación entre el desempeño de cada catalizador y sus propiedades básicas fue discutida, resultando el MgO como mejor catalizador y con posibilidades de reuso al no mostrar pérdida significativa de actividad. Concluyen que los óxidos básicos metálicos exponen alta actividad catalítica para la síntesis de 2-oxazolidinonas [54].

Tabla 1.1 Comparación entre catalizadores homogéneos y heterogéneos.

Catalizador Homogéneo	Reacción	Condiciones	% Rendimiento	Catalizador Heterogéneo	Reacción	Condiciones	% Rendimiento
DIEA	Aril-carbamatos	THF 21°C 21 h	72	MgO	Carbonatos cíclicos con β -aminoalcoholes	80°C, 6h	84
SOCl_2	Anilinas	0°C 3 h	68	CaO	Carbonatos cíclicos con β -aminoalcoholes	70°C, 6h	68
COCl_2	Complejos de carbeno	15% tolueno	68	CeO_2	Carbonatos cíclicos con β -aminoalcoholes	80°C, 6h	72
DBU	Aminas primarias con halometiloxiranos	Reflujo 5 h	96	La_2O_3	Carbonatos cíclicos con β -aminoalcoholes	80°C, 6h	60
K_2CO_3	Aminas primarias con halometiloxiranos	Reflujo 12h	45-94	ZrO_2	Carbonatos cíclicos con β -aminoalcoholes	70°C, 6h	32

En la tabla 1.1 se compara la actividad de algunos catalizadores homogéneos y heterogéneos empleados para la obtención de oxazolidinonas. Se advierte que los catalizadores heterogéneos básicos muestran buenos porcentajes de rendimiento en relación a sus análogos, demostrando que son alternativas para la sustitución de estos. He aquí la importancia de proponer un catalizador heterogéneo que exhiba características similares a los empleados en casos de éxito.

1.6.1.1 Hidróxido de calcio “Ca(OH)₂” como catalizador heterogéneo

El hidróxido de calcio o cal hidratada, es un hidróxido cáustico que puede obtenerse a partir de la hidratación controlada del CaO o por precipitación de la reacción entre KOH y Ca(NO₃)₂. Es un excelente catalizador heterogéneo que ha sido probado en diversas reacciones, por ejemplo, la gasificación del coque de petróleo, en la cual la reactividad original del coque es muy baja y la presencia de Ca(OH)₂ la incrementa drásticamente de un 20% sin el uso de compuestos catalíticos hasta un 65% después del uso del hidróxido de calcio, realizando una completa gasificación a 900°C en 25 minutos. Una de las grandes ventajas es la fácil introducción del catalizador al proceso por medio de una simple amasadura con otros reactantes sin tratamientos previos de activación. Por otra parte, las mejores tasas de gasificación sin catalizadores generalmente son obtenidas a 1000°C. En este contexto, el Ca(OH)₂ presentó excelentes resultados a 800°C, disminuyendo la cantidad de energía aplicada al proceso. Un análisis de desorción a temperatura programada de CO₂ (TPD-CO₂) mostró que hay fuertes interacciones entre el calcio y el CO₂ por la presencia de sitios reactivos en la superficie del Ca(OH)₂ [58].

Otra reacción en la que muestra su alta actividad catalítica es la de transesterificación para la obtención de biodiesel [59], como lo reportan Sánchez Cantú y colaboradores, quienes evaluaron el Ca(OH)₂ como catalizador en la reacción de transesterificación del aceite de soya con metanol en un intervalo de temperatura de 200°C-500°C, obteniendo exitosamente el producto de interés. El catalizador fue reutilizado tres ocasiones sin presentar desactivación; en el segundo ciclo de reuso se obtuvo 100% de conversión sin ningún procedimiento especial de activación. Los análisis de difracción de rayos X (DRX) advierten que la fase activa es la del hidróxido de calcio lo que establece que los sitios básicos superficiales de Brønsted son altamente activos para la obtención de biodiesel [60]. Los autores citaron a este compuesto catalítico como una alternativa viable dentro de la catálisis heterogénea, por su bajo costo, su amigabilidad con el medio ambiente, su fácil acceso y su atractivo reciclaje para su posterior reuso.

Las investigaciones sobre las ventajas que otorga el Ca(OH)₂ como material catalítico heterogéneo en distintas reacciones y su semejanza con los catalizadores de carácter básico empleados por diversos autores para la síntesis efectiva de oxazolidinonas, lo

posicionan como apropiado para la síntesis de estos compuestos, en primera instancia por su carácter básico por poseer sitios básicos de Brønsted que promueven la conversión de β -aminoalcoholes a productos oxazolidínicos; en segundo plano por los beneficios que ofrece como sólido heterogéneo, ya que puede ser fácilmente separado de los productos, promoviendo que estos no contengan restos del catalizador, reduciendo la necesidad del uso de ácidos o tratamientos con agua para la separación de fases y de esta manera los costos de separación final son reducidos. Además, su precio es bajo, tiene largos tiempos de vida, requiere condiciones de reacción suave, es menos tóxico, exhibe baja solubilidad en disolventes orgánicos, puede ser regenerado y reusado sin ningún tratamiento de activación lo que se materializa en beneficios ambientales y económicos.

1.7 Bibliografía

- [1] a) L. Aurelio, R. Brownlee, A. Hugus, *Chem. Rev.* **104**, 5823-5846 (2004) b) S. Pulla, C.M. Felton, P. Ramidi, Y. Gartia, N. Ali, U.B. Nasini, A. Ghosh, *Journal of CO₂utilization*. **2**, 49-57 (2013).
- [2] S. Villarroya, (2002), *Oxazolidinonas, paladio, cadenas perfluoradas y nanopartículas :un ejercicio de catalisis*, Tesis de posgrado no publicada. Escuela de Doctorado de la Universidad Autonoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España.
- [3] M. Barbachyn, C. Ford, *Chem. Int. Ed.* **42**, 2010-2023 (2003).
- [4] a) Y. Kim, S. Lee, H. Cha, N. Pae, S. Cho, H. Chang, Y. Koh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2227 (2003) b) A. Sutcliffe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 4169 (2003).
- [5] B. López, L. Ruiz, C. Gallemi, A. Garcia, A. Serrat, C. Arnal, I. Bono, C. Roca, N. Mesa, *Isoxazoles sustituidos y su utilizacion como antibióticos*, WO2003008395 A1, CN1556797A, 30 Ene 2003, PCT/ES2002/000358, 17 Jul 2002.
- [6] S.J. Brickner, M. R. Barbachyn, D.K. Hutchinson, P.R. Manninen, *Journal of Medicinal Chemistry* **51**, 1981-1990 (2008).
- [7] A. Kamal, P. Swapna , R.V.C.R.N.C. Shetti , A. B. Shaik, M.P. Narasimha Rao, F. Sultana, I. Ali Khan , S. Sharma, N.P. Kalia , S. Kumar, B. Chandrakant, *European Journal of Medicinal Chemistry* **64**, 239-251 (2013).
- [8] D.A. Evans, J.T. Shaw, *l'actualité chimique*, 35-38 (2003).
- [9] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis*, 1899 (2006).
- [10] D. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Aldrichimica Acta* **30**, 3 (1997).
- [11] A. Cruz, I. A. Rivero *J. Mex. Chem. Soc.* **53**, 120-125 (2009).
- [12] T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **105**, 529-542 (2005).

- [13] A. R. Renslo, P. Jaishankar, R. Venkatachalam, C. Hackbarth, S. Lopez, D. V. Patel, M. F. Gordeev, *J. Med. Chem.* **48**, 5009-5024 (2005).
- [14] M. R. Barbachyn, D. K. Hutchinson, S. J. Brickner, G. E. J. Zurenko, *Med. Chem.* **39**, 680-685 (1996).
- [15] C.-M. Ph. Chan, J. Michael Chong, K. Kousha, *Tetrahedron* **50**, 2703–2714 (1994).
- [16] S. C. Bailey, M. Ortega-Nanos, P. A. Przekop, L. Hellyer, *Biol. Med. Chem.* **5**, 2483–2488 (1995).
- [17] T. Mutou, T. Kondo, T. Shibata, M. Ojika, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **37**, 7299–7302 (1996).
- [18] S. Shimizu, S. i. Nakamura, M. Nakada, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **52**, 13363–13408 (1996).
- [19] J. Berger, A. I. Rachlin, W. E. Scott, L. H. Sternbach, M. W. J. Goldberg, *Chem. Soc.* **73**, 5295–5298 (1951).
- [20] D J. B. Gibbs, D. L. Pompliano, S. D. Mosser, E. Rands, R. B. Lingham, S.B. Singh, E. M. Scolnick, N. E. Kohl, A. J. Oliff, *Biol. Chem.* **268**, 7617–7620 (1993).
- [21] D. M. Piatak, J. Wicha, *Chem. Rev.* **78**, 199–241 (1978).
- [22] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. J. Shih, *Am. Chem. Soc.* **103**, 2127-2129 (1981).
- [23] H.L Mendoza, (2009). Síntesis y estudios de inducción asimétrica de α -cetoacetales macrocíclicos derivados del (1R)-(-)mirtenal. Tesis de maestría no publicada. Instituto Politécnico Nacional, México, DF.
- [24] M. Nomura, T. Tanase, H. Miyachi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2101 (2002).
- [25] N. Fresno, R. Perez-Fernandez, P. Goya, M.L. Jimeno, I. Alkorta, J. Elguero, L. Menéndez-Taboada, S. García-Granda, *Tetrahedron.* **67**, 9104-9111 (2011).
- [26] W. Carruthers, *Tetrahedron Organic Chemistry Series.* **8**, (1990).
- [27] M. C. Bernabeu, R. Chinchilla, L. R. Falvellob, C. Na'jeraa, *Tetrahedron: Asymmetry.* **12** 1811–1815 (2001).
- [28] P. S. Mukund, K. D. Prasad, J. Ji, *Tetrahedron Letters.* **36**, 8965-8968 (1995).
- [29] S. Jegham, A. Nedelec, P. Burnier, Y. Guminski, F. Puech, J.J. Koenig, P. George, *Tetrahedron Letters* **39**, 4453—4454 (1998).
- [30] S. Sandler, *J. Polym. Sci.* **5**, 1481 (1967).
- [31] Ashida, U.S. Pat. No. 4, 066,628.
- [32] K. Gulbins, K. Hamann, *Angew. Chem.* **70**, 705 (1958).
- [33] S.R. Sandler, *J. Polymer Science, Part A-1*, **5**, 1481 (1967), LiCl K. Gulbins, *Chem. Ber.*, **93**, 1875, (1960).
- [34] R.R. Deleone, *J. Polymer Science, Part A-1*, **8**, 609, (1970).
- [35] J. E. Herweh, W. J. Kauffman, *Tetrahedron Letters* **12** 809, (1971).
- [36] Glasgow, U.S. Pat. No. 3,702,839 (Nov. 14, 1972).

- [37] J. Herweh, T.A. Foglia, D. Swern, *The Journal of Organic Chemistry* **33**, 4019-4033 (1968).
- [38] J.E. Hein, L.M. Geary, A.A. Jaworski, P.G. Hultin, *J. Org. Chem.* **70**, 9940-9946 (2005).
- [39] S. Pulla, C.M. Felton, P. Ramidi, Y. Gartia, N. Ali, U.B. Nasini, A. Ghosh, *Journal of CO2 Utilization.* **2**, 49–57 (2013).
- [40] F. Li, C. Xia, *Journal of Catalysis* **227**, 542–546 (2004).
- [41] T.S. Powers, W.D. Wulff, J. Quinn, Y. Shi, W. Jiang, R. Hsung, M. Parisi, A. Rahm, X. W. Jiang, P.A. Yap, A.L. Rheingold, *Journal of Organometallic Chemistry* 617–618 , 182–208 (2001).
- [42] A.Bailey, (1984). *Industrial oil and fat products, second edition*. New York: Interscience Publishers.
- [43] W.R. Perrault, B.A. Pearlman, D.B. Godrej, A. Jeganathan, K. Yamagata, J.J. Chen, C.V. Lu, P.M. Herrinton, R.C. Gadwood, L. Chan, M.A. Lyster, M.T. Maloney, J.A. Moeslein, M.L. Greene, M.R. Barbachyn, *Organic Process Research & Development*, **7**, 533–546 (2003).
- [44] G.M. Miyake, D.A. DiRocco, Q. Liu, K.M. Oberg, E. Bayram, R.G. Finke, T. Rovis, E. Y. Chen, *Macromolecules*, **43**, 7504–7514 (2010).
- [45] D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Chemical Reviews* **96**, 835-875 (1996). D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Chemical Reviews* **96**, 835-875 (1996), W.D. Wulff, *Organometallics* **17**, 3116-3134 (1998).
- [46] Y. Osa, Y. Hikima, Y. Sato, K. Takino, Y. Ida, S. Hirono, H. Nagase, *J. Org. Chem.* **70**, 5737-5740 (2005).
- [47] Shriver, D. Atkins, P.W. Langford, C.H. (1998). *Inorganic Chemistry*. Oxford: Oxford University Press.
- [48] Aguilar, G. (2005). Adsorción y catálisis. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [49] S.S.E.H. Elnashaie and S.S. Elshishini. *Modelling, simulation and optimization of industrial fixed bed catalytic reactors*. Topics in chemical engineering Volume 7. Gordon and Breach Science Publishers S.A. (1993). Pags 398-400.
- [50] Ertl, G. Knözinger, H. Weitkamp J. (1999). Preparation of Solid Catalysts. Alemania: WILEY-VCH.
- [51] H. Scott Fogler. *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas*. 4ta Ed. Pearson (2008). Págs 646-650.
- [52] M.Tu, R. Davis, *Journal of Catalysis* **199**, 85–91 (2001).
- [53] A. Kathalikkattil, J. Tharun, R. Roshan, H. Soek, D. Park, *Applied Catalysis A: General* **447– 448**, 107– 114 (2012).
- [54] S. Jagtap, Y. Patil, S.Fujita, M. Arai, B. Bhanage, *Applied Catalysis A: General* **341**, 133–138 (2008).

- [55] A. Cwik, A. Fuchs, Z. Hell, I. Böjtös, D. Halmai, P. Bombicz, *Org. Biomol. Chem* **3**, 967-969 (2005).
- [56] D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *ChemicalReviews* **96**, 835-875 (1996).
- [57] R. Sachin, P. Yogesh, (2008). Heterogeneous base catalyzed synthesis of 2-oxazolidinones/2-imidiazolidinones via transesterification of ethylene carbonate. *Applied Catalysis*, 133–138.
- [58] Y. Ohtsuka, A. Yamauchi, Q. Zhuang, Research Center for Carbonaceous Resources. Institute for Chemical Reaction Science, Tohoku University Sendai 980-77, Japan.
- [59] M. Chen, J. Wang, K. Chen, B. Wen, C. Chena, *J. Chin. Chem. Soc.* **58**, (2011).
- [60] M. Sánchez, L.M. Pérez, A. Apreza, E. Dávila, I. Becerril, R. Rosales, *Superficies y vacío* **23**, 98-103 (2010).

Capítulo II

Metodología



En este capítulo se describen los pasos experimentales llevados a cabo en la realización del presente trabajo.

En la Figura 2.1 se presenta el diagrama de la metodología para la obtención de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona quiral a partir de (*R*)-2-amino-2-fenil-etanol en fase heterogénea utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador y la evaluación de su reutilización. La primera fase consiste en la obtención del catalizador y la purificación del disolvente empleado, en seguida se sintetiza el intermediario de reacción y posteriormente la oxazolidinona, paralelamente los compuestos orgánicos son caracterizados. Finalmente se evalúa la capacidad de reúso del catalizador.

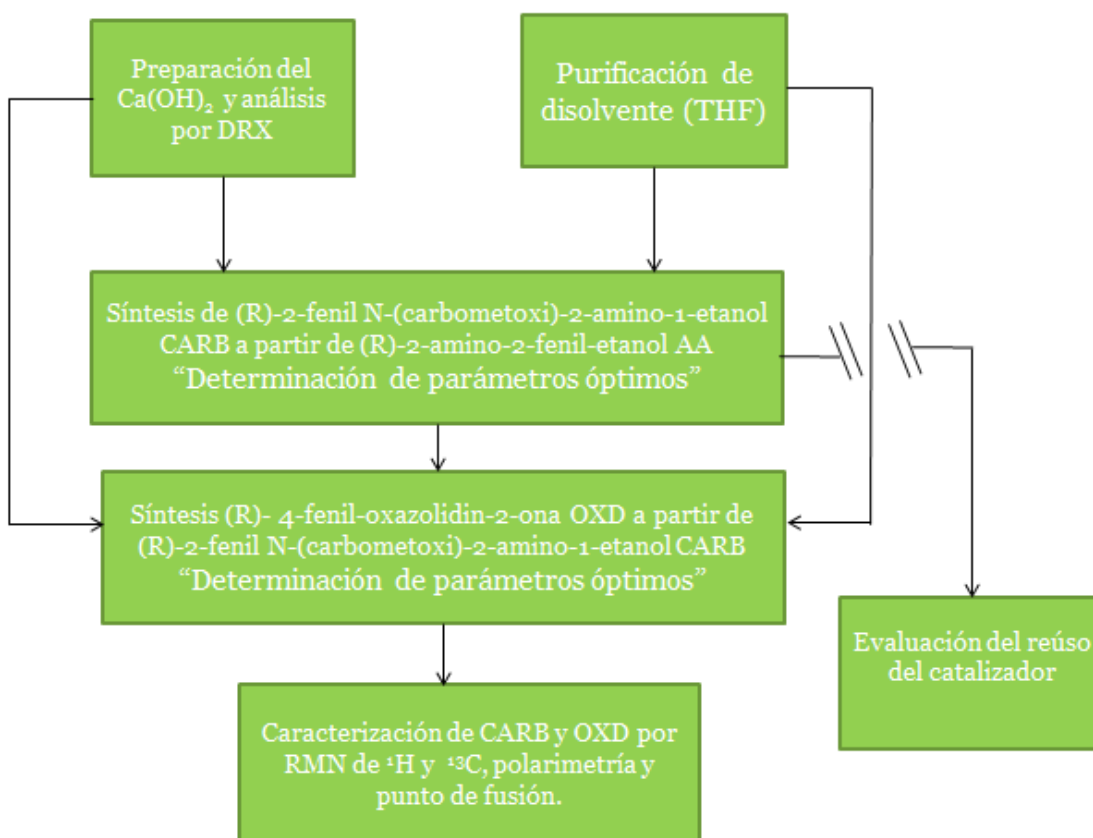


Figura 2.1 Metodología de trabajo

2.1 Reactivos y materiales

El catalizador utilizado para la síntesis de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona fue el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y se preparó por el método de coprecipitación [1] utilizando KOH y $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ de la marca Golden Bell con una pureza del 85-99% respectivamente y por hidratación controlada de CaO.

La materia prima para la síntesis de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona fue el (*R*)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol obtenido a partir de (*R*)-2-amino-2-feniletanol y Cloroformiato de metilo de la marca Sigma Aldrich.

El disolvente empleado en la síntesis fue Tetrahidrofurano (THF) de la marca MEYER con un 99% de pureza, el cual fue purificado durante dos horas por calentamiento a reflujo con sodio metálico y Benzofenona de la marca Aldrich como indicador y bajo una atmósfera de nitrógeno.

2.2 Preparación del catalizador $\text{Ca}(\text{OH})_2$

La primera etapa del trabajo consistió en obtener y analizar el catalizador. En primer lugar se preparó por el método de precipitación de nitrato de calcio [$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$] e hidróxido de calcio (KOH) [2]. Como segundo método se eligió la hidratación controlada de CaO.

2.2.1 Precipitación de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ y KOH

Se prepararon dos soluciones, una de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0.5M) y otra de KOH (1M) (Figura. 2.2) las cuales se agregaron por goteo en un matraz de tres bocas con agua destilada, manteniendo un pH entre 11.5 y 12.5, el sistema se mantuvo con agitación constante y la solución resultante con el material precipitado se añejó durante 12 horas a una temperatura de 60°C, agitación constante y reflujo (Figura 2.3). Al finalizar el periodo de añejamiento la solución se filtró con bomba de vacío, se secó a 150°C durante 24 horas y se caracterizó por difracción de rayos X.



Figura 2.2 Método de precipitación.

2.2.2 Hidratación controlada de CaO

Se calcinaron 3 g de cal a 775°C durante dos horas. Posteriormente, se procedió con la hidratación del CaO a 60°C en un matraz de bola con agua descarbonatada, flujo de nitrógeno y agitación constante durante una hora (Figura 2.4). En seguida se filtró, se secó a 150°C por una hora y se caracterizó por difracción de rayos X.

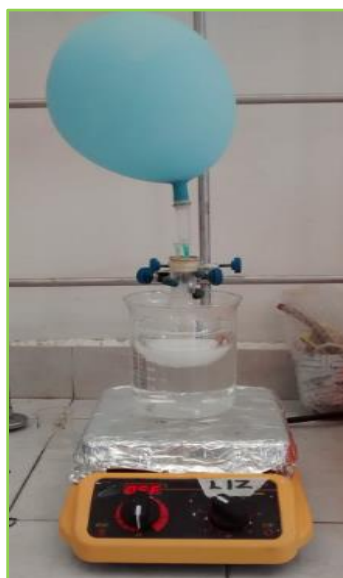


Figura 2.4 Hidratación controlada de CaO.

2.3 Purificación del disolvente THF

El solvente (THF) se secó de acuerdo a bibliografía [3]. Se adicionaron 150 mL de THF en un matraz de bola con sodio metálico y el indicador benzofenona. El matraz se conectó a un sistema de destilación compuesto por un refrigerante y una cabeza de destilación. El sistema se mantuvo en calentamiento a la temperatura de reflujo del solvente (60°C), agitación constante y con flujo de nitrógeno para garantizar un ambiente inerte por 90 minutos (Figura 2.5). La etapa de purificación finalizó cuando el indicador viró de transparente a color morado-azul, en este momento se recuperó el disolvente en otro matraz con flujo de nitrógeno.

El sistema de purificación se muestra en la figura 2.5, está conformado por una manta de calentamiento de la marca SEV modelo MCA 302-4, un matraz de bola de 250 mL entrada 24/40, un agitador magnético, una cabeza de destilación entrada 24/40, un refrigerante entrada 24/40 y un recirculador de la marca SEV modelo FC-10 de 1270 W de potencia.



Figura 2.5 Sistema de purificación del THF.

2.4 Síntesis de (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

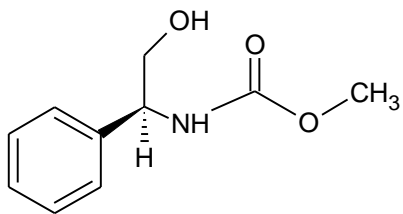


Figura 2.6 (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Para la síntesis del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** (Figura 2.6) se disolvió 0.1 g de (*R*)-2-amino-2-feniletanol en un matraz de dos bocas de entrada 14/23 con 5 mL de THF purificado y la cantidad de catalizador y cloroformiato de metilo correspondiente a la prueba. El sistema se mantuvo a la temperatura de evaluación (20°C-66°C), agitación constante y flujo de nitrógeno (Figura 2.7). La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) para determinar cualitativamente la conversión de materia prima a producto. Al término de la reacción el catalizador se separó por filtración y se lavó con cloruro de metileno para recuperar la mayor cantidad de éste. Para la recuperación del carbamato se evaporaron los solventes, en un rotavapor de la marca BUCHI modelo R-3 (Figura) y se purificó el crudo de reacción. Finalmente, el producto se caracterizó por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , punto de fusión y polarimetría.



Figura 2.7 Síntesis (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

2.5 Síntesis de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral OXD.

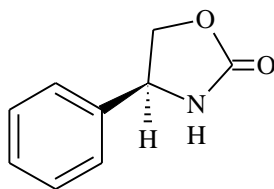


Figura 2.8 (*R*)- 4-fenil-oxazolidin-2-ona **OXD**.

Para la síntesis de la (*R*)- 4-fenil-oxazolidin-2-ona se disolvió 0.1 g de (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** en un matraz de dos bocas entrada 14/23 con 5 mL de THF purificado y la cantidad de catalizador correspondiente a la prueba. La reacción se llevó a cabo a la temperatura de evaluación (20°C- 66°C), agitación constante y con una atmósfera de nitrógeno (Figura 2.9). La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina cada 15 minutos. Finalizada la reacción el catalizador se separó mediante filtración y lavado con cloruro de metileno. Para la recuperación de la oxazolidinona, se evaporaron los disolventes y se purificó el crudo de reacción.



Figura 2.9 Síntesis de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral **OXD**.

2.6 Monitoreo de las reacciones orgánicas

2.6.1 Cromatografía en capa fina

Para determinar cualitativamente la conversión de la materia prima a productos de reacción, se empleó cromatografía en capa fina. La evaluación se hizo con placas cromatográficas silica gel 60 de la marca MERCK con factor UV 254 y con mezcla hexano-acetato 2:1 como eluyente, en una cámara cerrada. Se procedió a la aplicación de tres puntos en la parte inferior de la placa, correspondientes a la materia prima, patrón carbamato y oxazolidinona, y crudo de reacción. En seguida se colocó la placa en la cámara cerrada con el eluyente y comenzó el ascenso de este (Figura 2.10), al término del ascenso se reveló en una cámara con luz ultravioleta.

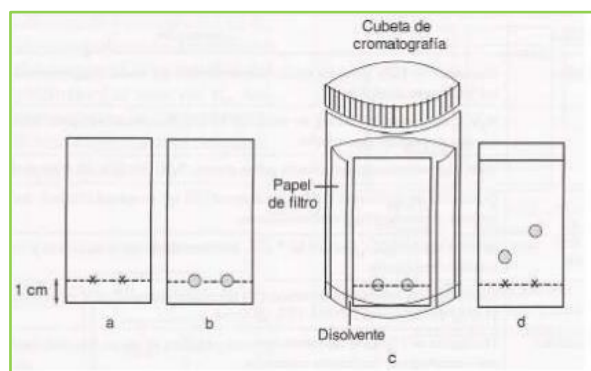


Figura 2.10 Cromatografía en capa fina.

2.7 Purificación de los productos de reacción

Para la purificación de los productos de reacción se emplearon tres métodos: cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cristalización, que se describen a continuación.

2.7.1 Cromatografía en columna

Se utilizó una columna de vidrio vertical con un soporte sólido adsorbente (Silica gel 60 para cromatografía en columna marca MERCK) para la separación del compuesto orgánico de interés de los subproductos de reacción (Figura 2.11).

Se adicionó 10 g de silica gel en 20 mL de hexano, esta mezcla se adicionó a una columna de vidrio, evitando fracturas y espacios vacíos (empacar columna). Posteriormente se agregó el crudo de reacción (producto esperado más subproductos) y se eluyó con una fase móvil hexano-acetato 2:1. El análisis de cada elución se realizó recolectando secuencialmente fracciones de 10 mL de elución en tubos rotulados y determinando la composición de cada una por cromatografía en capa fina con una fase móvil hexano-acetato 2:1.



Figura 2.11 Columna cromatográfica.

2.7.2 Cromatografía en capa fina

Para este método, se utilizaron placas cromatográficas silica gel 60 de la marca MERCK con Factor de revelado UV 254, mezcla hexano - acetato 2:1 como eluyente, y cámara cromatográfica (Figura 2.12). Se procedió a colocar en la parte inferior de la placa una franja gruesa del total del crudo de reacción con un capilar. Inmediatamente se procedió con el ascenso de la fase móvil por la placa dentro de la cámara. Al término del ascenso se reveló la placa con una cámara de luz ultravioleta y se delimitaron las áreas de separación del producto y subproductos de reacción (Figura 2.13). El área correspondiente al producto de interés fue raspada para obtener la silica con el producto adsorbido, y en seguida fue lavada y filtrada con cloruro de metileno. El carbamato u oxazolidinona se recuperó al evaporar el solvente con un rotavapor.



Figura 2.12 Cámara cromatográfica.



Figura 2.13 Revelado de placa cromatográfica.

2.7.3 Cristalización

El crudo de reacción se disolvió con 5 mL de cloruro de metileno y posteriormente se agregó hexano en exceso para favorecer la cristalización (Figura 2.14) y se separó el solvente por decantación evitando el arrastre de cristales.



Figura 2.14 (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** cristalizado.

Los rendimientos químicos de los productos de reacción fueron calculados matemáticamente a partir del a partir del peso molecular de la materia prima agregada y del producto final mediante las siguientes formulas [4].

$$g \text{ teóricos del producto} = \frac{\text{peso molecular del producto} * g \text{ de materia prima}}{\text{peso molecular materia prima}}$$

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{g \text{ reales de producto}}{g \text{ teóricos de producto}} \cdot 100$$

2.8 Técnicas de caracterización

2.8.1 Difracción de rayos X (DRX)

El análisis por difracción de rayos X del catalizador se efectuó en un difractómetro de rayos X marca Bruker D8 DISCOVERY (Figura 2.15) con un haz de filamento de cobre con una longitud de onda de 1.54086 Å. Las muestras se analizaron en un intervalo de 5-70° de 2-theta, tamaño de paso de 0-0.5 y un tiempo de paso de 0.6 segundos. Para la construcción de las gráficas se empleó el programa Origin.



Figura 2.15 Equipo de difracción de rayos X.

2.8.2 Resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C

Para este análisis se usaron los espectrómetros Varian VX 400 (400 MHz) y Varian VX 300 (300 MHz), respectivamente. Como solvente se empleó cloroformo deuterado (CDCl_3) y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm. Las abreviaturas que indican la multiplicidad de las señales de ^1H RMN son: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple y (m) múltiple.

2.8.3 Punto de fusión

El equipo Electrothermal Mel-Temp 3.0 fue empleado para la determinación de los productos de reacción. Los datos obtenidos se reportan en grados centígrados.

2.8.4 Polarimetría (Rotación óptica)

Para el análisis polarimétrico se utilizó un polarímetro marca ATAGO modelo POLAX-2L. Como solvente se empleó cloroformo y la concentración de las muestras analizadas fue de 0.02g/mL, las cuales fueron depositadas en celdas de 1dm de longitud para el efecto del análisis.

2.9 Reúso del catalizador

Se repitió la obtención del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol y de la (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona reutilizando el mismo catalizador en cada ocasión. Al término de la reacción, se centrifugó el crudo de reacción, se decantó el producto y se lavó el catalizador con cloruro de metileno. Después de cada ciclo de reúso, el catalizador se caracterizó por difracción de rayos X. La Figura 2.16 esquematiza el proceso de reutilización del catalizador.

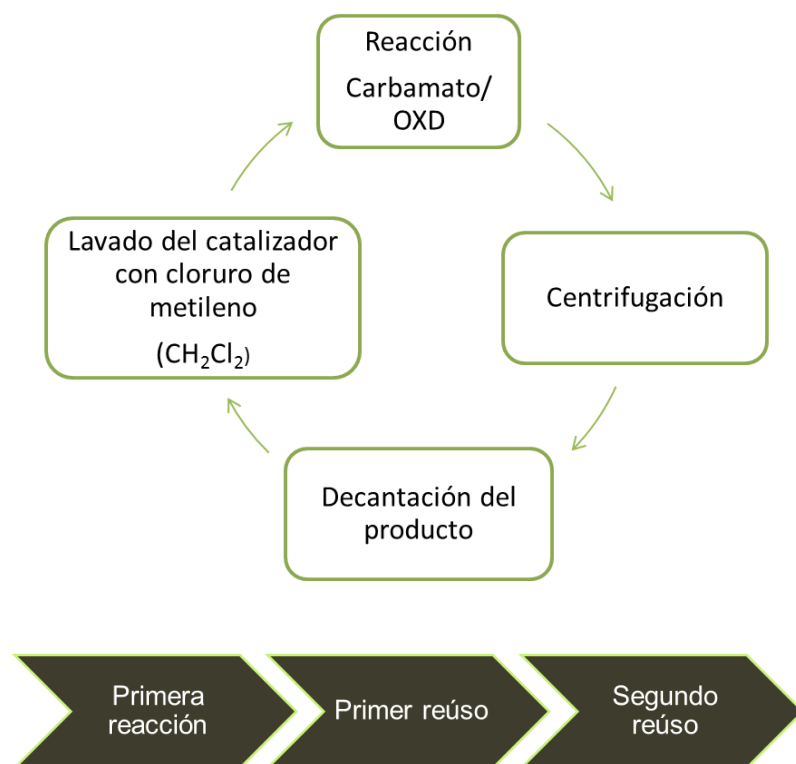


Figura 2.16 Esquema de reuso del catalizador.

2.10 Bibliografía

- [1] a) M. Sánchez, L.M. Pérez, A. Apreza, E. Dávila, I. Becerril, R. Rosales, *Superficies y vacío* **23**, 98-103 (2010). b) S. Gaikwad, S. Dhage, H. Potdar, V. Samuel, V. Ravi, *J. Elec.* **14**, 83 (2005).
- [2] a) S. Aikwad, S. Dhage, H. Potdar, V. Samuel, V. Ravi, *J. Elec.*, **14**, 83 (2005). b) C. Fernández, E. Rivera, J. Rodríguez, *DYNA* **156**, 223 (2008).
- [3] D. Perrin, W. Amarengo, 1996, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, 4.
- [4] A. Vogel, B. Tatchell, A. Furnis, Hannaford, P. Smith, 1996, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition*, Prentice Hall.

Capítulo III

Resultados y Discusión



3. Resultados y Discusión

En este capítulo se presentan los resultados que se obtuvieron en este trabajo. En primer lugar se muestran los resultados de la caracterización por Difracción de Rayos X (DRX) del hidróxido de calcio $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ sintetizado por diferentes métodos. Enseguida la caracterización de los productos orgánicos por Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono, punto de fusión y polarimetría. Posteriormente, se presenta la determinación de las condiciones de síntesis óptimas de la reacción orgánica: cantidad de catalizador, temperatura y equivalentes de cloroformiato de metilo. Finalmente, la evaluación del reúso del catalizador y su estabilidad.

3.1 Difracción de Rayos X

3.1.1 Análisis de la cal hidratada como material precursor para la obtención del $\text{Ca}(\text{OH})_2$

Inicialmente se consideró usar la cal hidratada almacenada en el laboratorio, la cual fue adquirida en Cales de Santa Emilia S.A. de C.V., ubicada en Perote, Veracruz, México; la cual se vende en bultos de papel de 25 kg. En la figura 3.1 se muestra el patrón de difracción de la cal hidratada donde se realizó la identificación de las fases cristalinas presentes. La identificación se realizó empleando las fichas cristalográficas de JCPDS (Joint Committee of Powder Diffraction Standards). El espectro muestra que la cal se compone de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y CaCO_3 (en su fase calcita) como fase principal y secundaria, respectivamente. De acuerdo a la comparación con las fichas PDF 87-0673 y PDF 88-1807 presentadas en las figuras 3.2 y 3.3. Así mismo, se aprecia la existencia de otras señales de menor tamaño que no fueron identificadas y que se presume pueden ser $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$, MgO , Fe_2O_3 y Al_2O_3 debido a su origen a partir de la calcinación incompleta de piedras calizas compuestas principalmente de CaCO_3 , magnesita MgCO_3 y trazas de otros minerales. La presencia del carbonato de calcio se atribuye al proceso de obtención del hidróxido de calcio: la calcinación de la piedra caliza para la obtención de cal viva (CaO) y su apagado (hidratación), generalmente realizado en condiciones no controladas; que en conjunto con su almacenamiento y transporte carente de cuidados especializados (sacos de papel),

permiten la reacción parcial de la cal y el CO₂ atmosférico promoviendo la formación de calcita, como se ejemplifica a continuación:

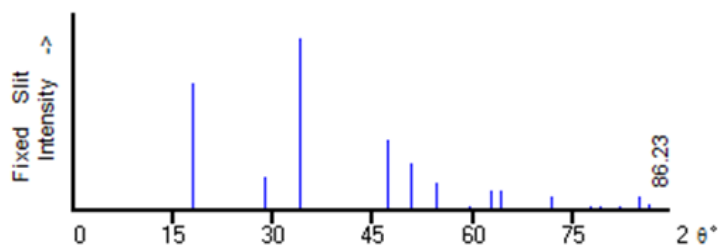
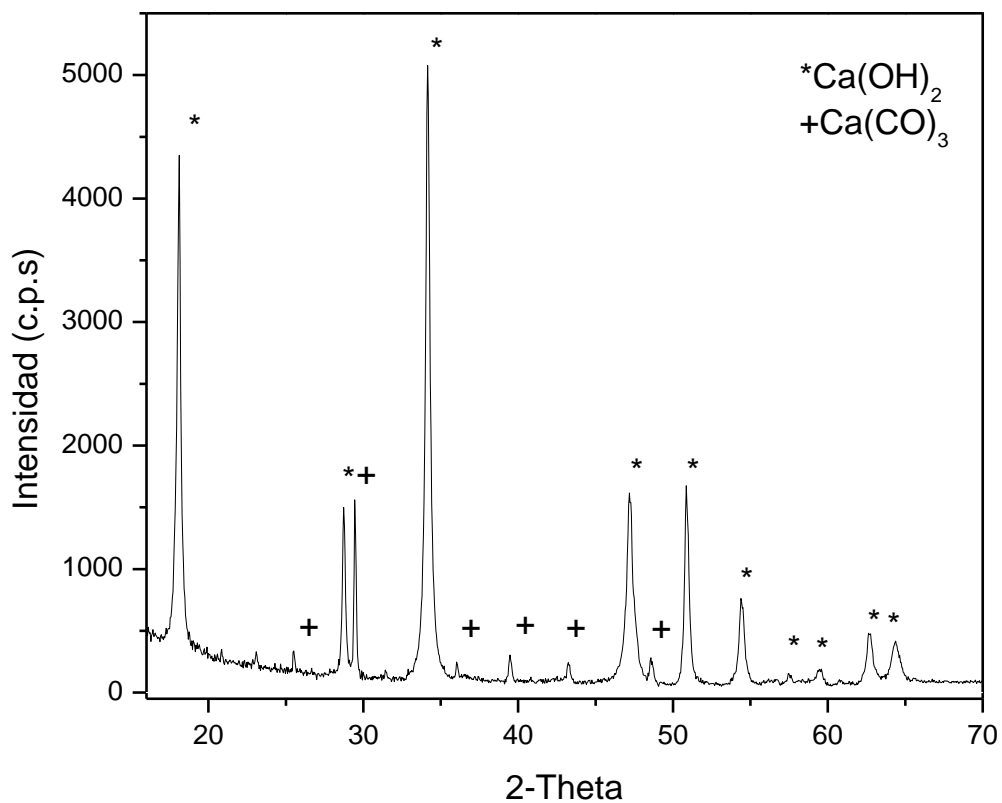


Figura 3.2 Ficha PDF 87-0673 del Ca(OH)₂.

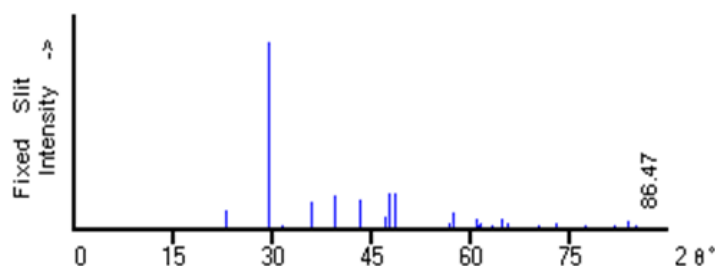


Figura 3.3 Ficha PDF 88-180 del CaCO_3 .

Puesto que en una reacción catalítica se evalúa la actividad catalítica de un compuesto, es imperativo obtener el material con el mayor grado de pureza, para asignar totalmente la funcionalidad a la fase estudiada y no a las secundarias que puedan estar presentes. Es por ello que se evaluaron otros métodos para la obtención de Ca(OH)_2 más puro.

3.1.2 Síntesis del Ca(OH)_2 por los métodos de coprecipitación e hidratación controlada de CaO

3.1.2.1 Caracterización del Ca(OH)_2 obtenido por precipitación de nitrato de calcio e hidróxido de potasio

En la figura 3.4 se presenta el patrón de difracción de rayos X del catalizador obtenido de la precipitación de nitrato de calcio e hidróxido de potasio. La comparación del espectro obtenido se realizó con la ficha PDF 841263 (Figura 3.2) para el Ca(OH)_2 , con la cual se confirmó la presencia del compuesto de interés; sin embargo, se apreció la existencia de otras señales que no corresponden a la fase esperada. La búsqueda en la librería de materiales corrobora mediante el cotejo entre la ficha PDF 881807 y el espectro analizado la existencia de otra fase perteneciente a CaCO_3 . La presencia de esta fase indica que el compuesto no es puro y su formación se atribuye a la reacción entre el $\text{Ca(NO}_3)_2$ y el CO_2 del ambiente durante la síntesis o con iones carbonato disueltos en el agua de filtración.

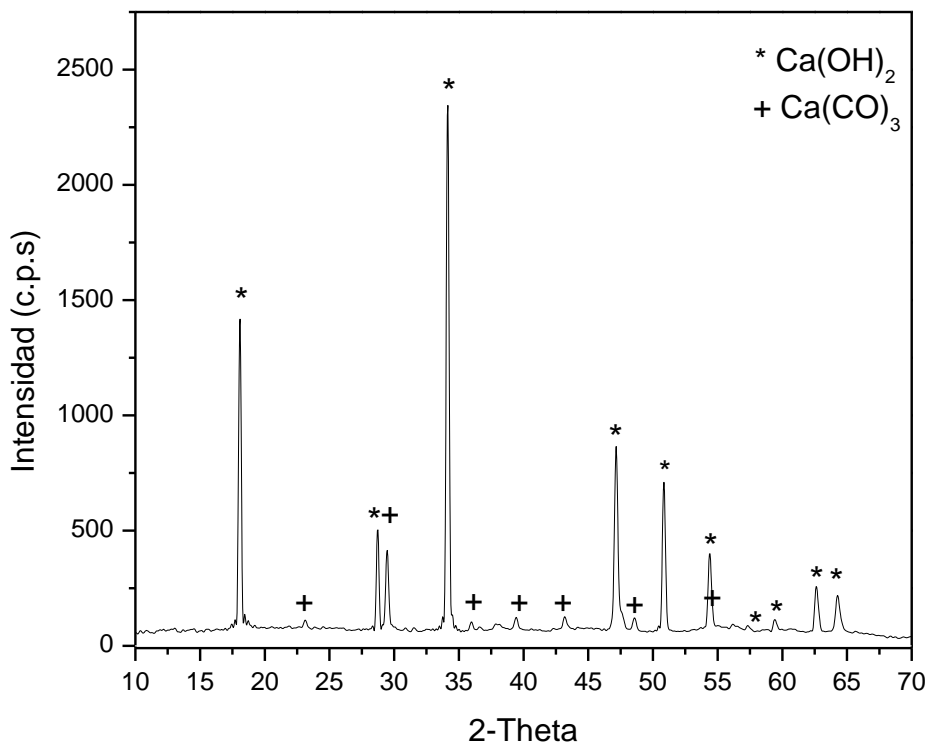


Figura 3.4 Patrón del Ca(OH)_2 preparado por coprecipitación

Debido a los resultados obtenidos por el método de coprecipitación, se decidió implementar otra metodología para la síntesis del catalizador, para obtener únicamente el Ca(OH)_2 .

3.1.2.2 Caracterización del Ca(OH)_2 obtenido por hidratación controlada de CaO

La obtención de CaO (óxido de calcio) a partir de la calcinación de cal hidratada ha sido reportada por diversos investigadores debido al alto grado de pureza con el que este puede ser obtenido [1]. De acuerdo al trabajo de Sánchez-Cantú y colaboradores [2] sobre el efecto del tratamiento térmico de la cal hidratada, se elucidó el rango de temperatura de obtención del CaO . Mediante análisis de difracción de rayos X se identificaron y cuantificaron las fases cristalinas en un intervalo de temperatura de 100-800°C, reportando que de 100-300°C la muestra se compone de Ca(OH)_2 y CaCO_3 , posteriormente, a 400°C corroboran la coexistencia de Ca(OH)_2 , CaCO_3 y CaO , a 500°C observaron la descomposición del Ca(OH)_2 con la única presencia de CaCO_3 y CaO , y finalmente en el intervalo de 600°C-800°C se detectó únicamente al CaO .

Para corroborar la temperatura de obtención del CaO se realizó un análisis termogravimétrico de la cal hidratada adquirida en Cales de Santa Emilia en un TGA i 1000, bajo flujo de nitrógeno, rampa de calentamiento de 10°C/ minuto, en un intervalo de temperatura de 25-1000°C durante 4 horas. En el termograma obtenido (figura 3.5) se observan tres transiciones térmicas, la primera aproximadamente a los 50°C, la segunda de 380-480°C y la tercera de 500-700°C. La primera transición pertenece a la pérdida de agua fisisorbida al material a los 50°C; posteriormente hasta los 300°C no hay cambios aparentes en las fases del hidróxido y calcita. La segunda y tercera pérdida en peso (400 y 500°C respectivamente) corresponden a la descomposición del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y CaCO_3 . El intervalo de 380-480°C (segunda pérdida) se atribuye a la deshidroxilación (pérdida de grupos OH's) de la estructura desapareciendo la fase del hidróxido. De 500-700°C (tercera pérdida) se presume la descomposición del CaCO_3 a CaO.

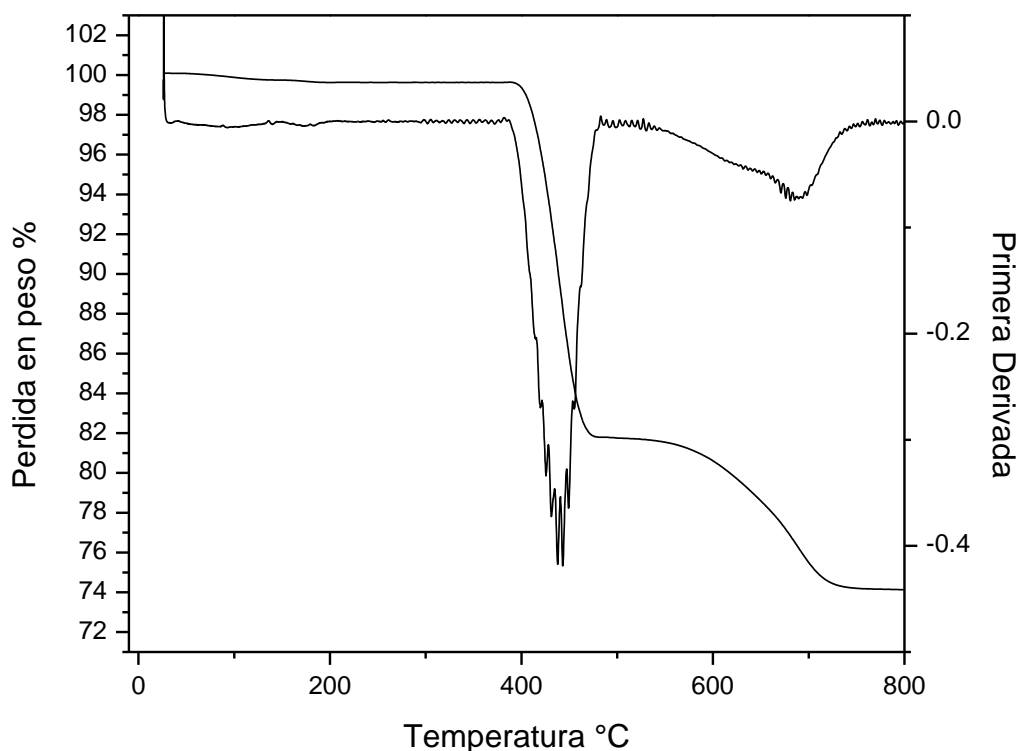


Figura 3.5 Análisis termogravimétrico de la cal hidratada.

Esto confirma que 775°C es la temperatura óptima para la calcinación de la cal hidratada para la obtención de la única fase de CaO, dato que apoya la conformación de la metodología de síntesis del Ca(OH)₂ por hidratación controlada de CaO.

Se probaron dos temperaturas para hidratación controlada: temperatura ambiente (22°C) y 60°C, cuyos espectros se muestran en la figura 3.6.

El patrón de difracción de rayos X que se muestra en la figura 3.6 corresponde al catalizador preparado por hidratación controlada de CaO a temperatura ambiente. Se aprecian reflexiones del Ca(OH)₂ y CaCO₃ de acuerdo a las fichas JCPDS presentadas anteriormente (figuras 3.2 y 3.3). La presencia de calcita se otorga a la reacción entre CaO y el CO₂ atmosférico disuelto en el agua. (Ecuación 1)

(1)

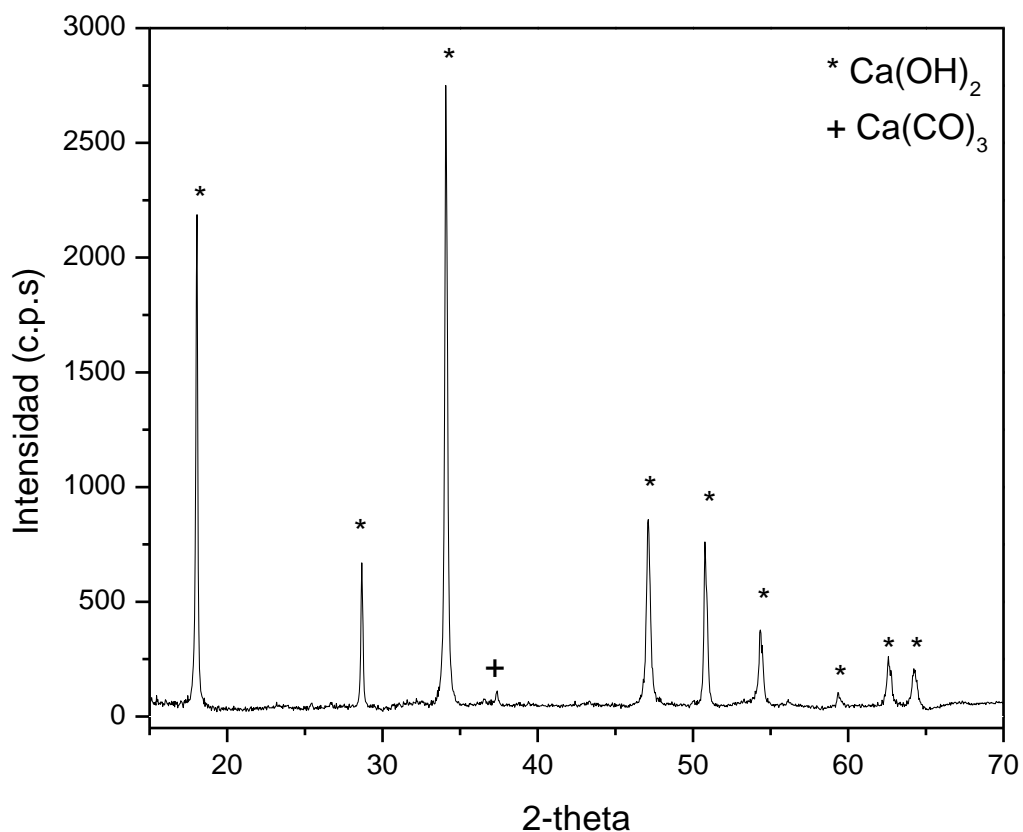


Figura 3.6 Espectro de Difracción de rayos X del Ca(OH)₂ a temperatura ambiente.

Debido a las impurezas presentes en el material, se determinó variar la temperatura de hidratación del CaO a 60°C. El resultado de la caracterización por difracción de rayos X se muestra en la figura 3.7; en esta se perciben únicamente las reflexiones correspondientes a la fase del Ca(OH)₂. Este método de síntesis fue exitoso debido a que la solubilidad del CO₂ en el agua disminuye con el aumento de temperatura.

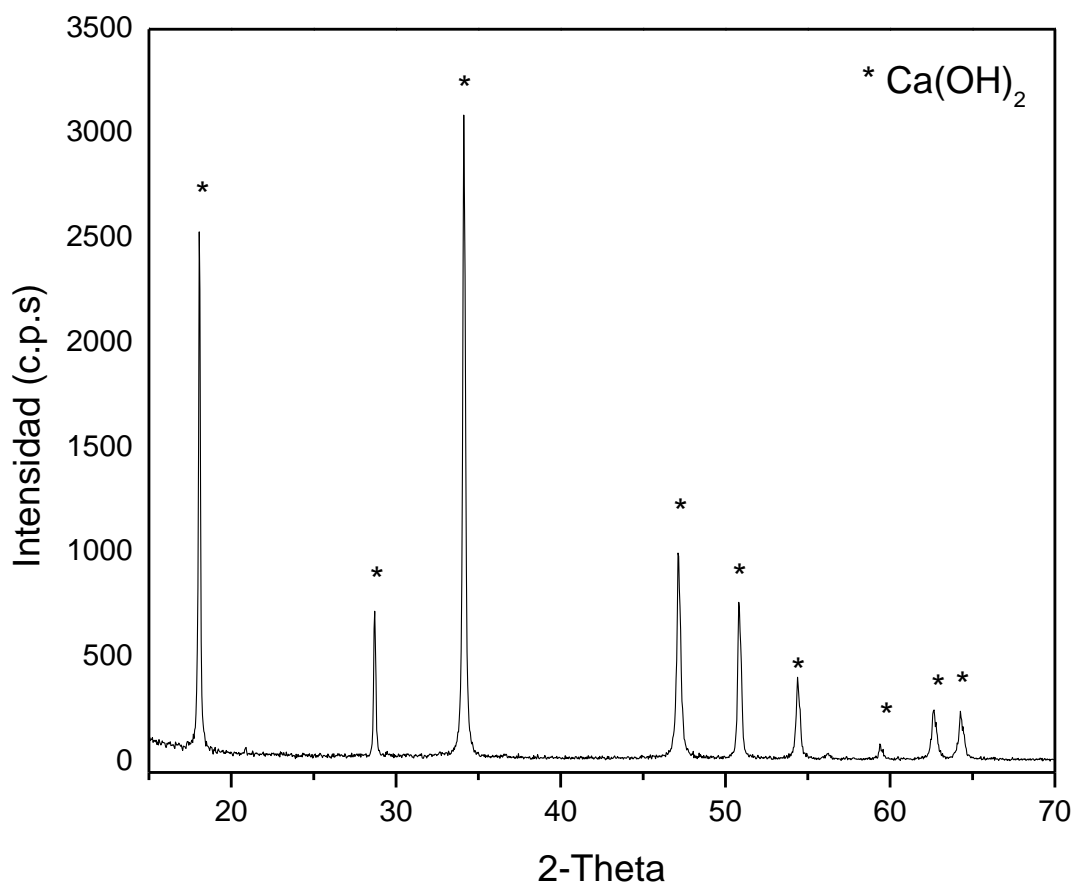


Figura 3.7 Espectro de Difracción de rayos X del Ca(OH)₂ a 60°C.

3.2 Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)

Esta técnica se empleó para determinar la morfología del catalizador. En la Figura 3.8 se muestran la micrografía del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ con factor de ampliación de 5000X, se aprecia la constitución del material por partículas agrupadas en formas de placas. Se ha reportado que este tipo de apilamientos y forma de partículas es generado por el método de obtención de hidratación controlada de CaO [3], donde las partículas individuales son formadas por partículas más pequeñas unidas entre sí y que superficialmente tienden a ser muy rugosas [4].

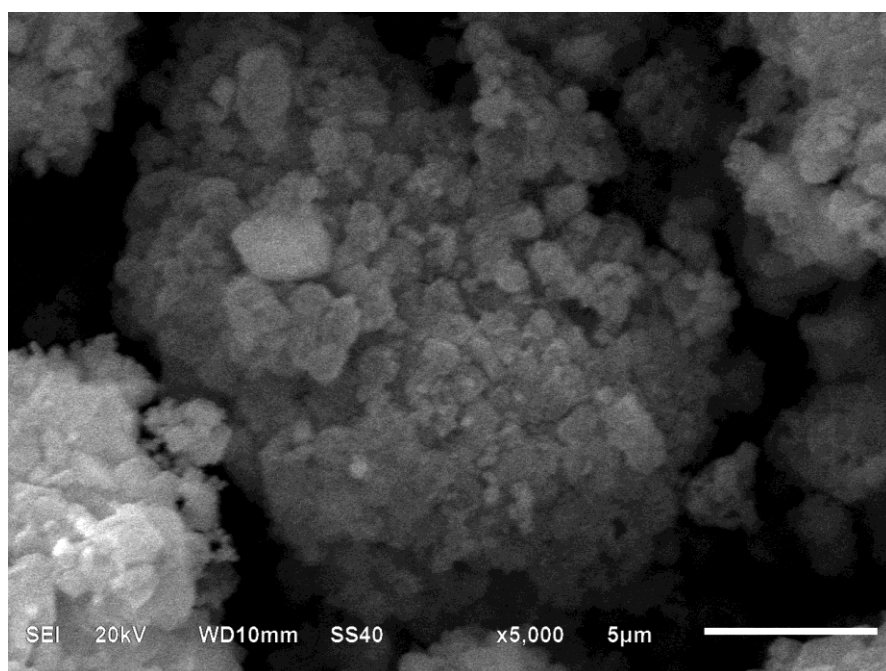


Figura 3.8 Microscopía del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a 5000 ampliaciones.

3.3 Análisis BET

El área específica de un material es una propiedad de fundamental importancia, ya que controla la interacción química entre sólidos y líquidos o gases. Por lo tanto, su medida es una de las más utilizadas para la caracterización de materiales. Es definida como el área intersticial de la superficie de los poros por unidad de masa y es uno de los principales parámetros para evaluar la capacidad adsorptiva de los sólidos. En catálisis este

valor es empleado para predecir la actividad de un catalizador, cuanto más grande sea esta, mayor cantidad de sitios se dispondrán para efectuar la reacción catalítica [5].

La evaluación de este parámetro se realizó en un equipo Chemisorb 2750, con flujo de nitrógeno como adsorbato. El pretratamiento de la muestra consistió en un secado a 100°C durante 12 horas y desgasificación a 100°C por una hora. Los datos obtenidos se presentan en la tabla 3.1. El área superficial de adsorción (7.07 m²/g) corresponde a un valor alto comparado a otros materiales preparados por el método de hidratación controlada, según lo reportado por Sabah *et al.* quienes evaluaron el área superficial de dos muestras de Ca(OH)₂ obteniendo datos de 0.54 y 2.56 m²/g [3].

Tabla 3.1 Área BET del Ca(OH)₂.

Área (m ² /g)
Adsorción
7.08

3.4 Caracterización de la materia prima

La caracterización de las materias primas es de suma importancia, ya que otorga la confiabilidad de asegurar que el compuesto empleado es el correcto y que su pureza es adecuada para el uso que se le confiere. Así mismo, permite la identificación de los productos otorgando una referencia, para la comparación entre estos y sus precursores.

Las técnicas de RMN de protón ¹H y carbono ¹³C, punto de fusión y polarimetría fueron empleadas para caracterizar la materia prima.

A continuación se muestran los resultados obtenidos.

3.4.1 Caracterización de (R)-2-amino-2-feniletanol AA

3.4.1.1 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H de (R)-2-amino-2-feniletanol AA

El (R)-2-amino-2-feniletanol **AA** de la compañía Sigma Aldrich, fue empleado como materia prima para la obtención del (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

En la Figura 3.9 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, sus señales características con sus respectivos desplazamientos químicos:

- **$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm):** 7.3-7.5 ppm (m, 5H, Ar.), 4.0-4.2 ppm (dd, 1Hc, CH), 3.6-3.7 ppm (dd, 1Ha, CH₂), 3.5-3.6 ppm (dd, 1Hb, CH₂) 2.6-2.7 ppm (s, 3H intercambio DO₂).

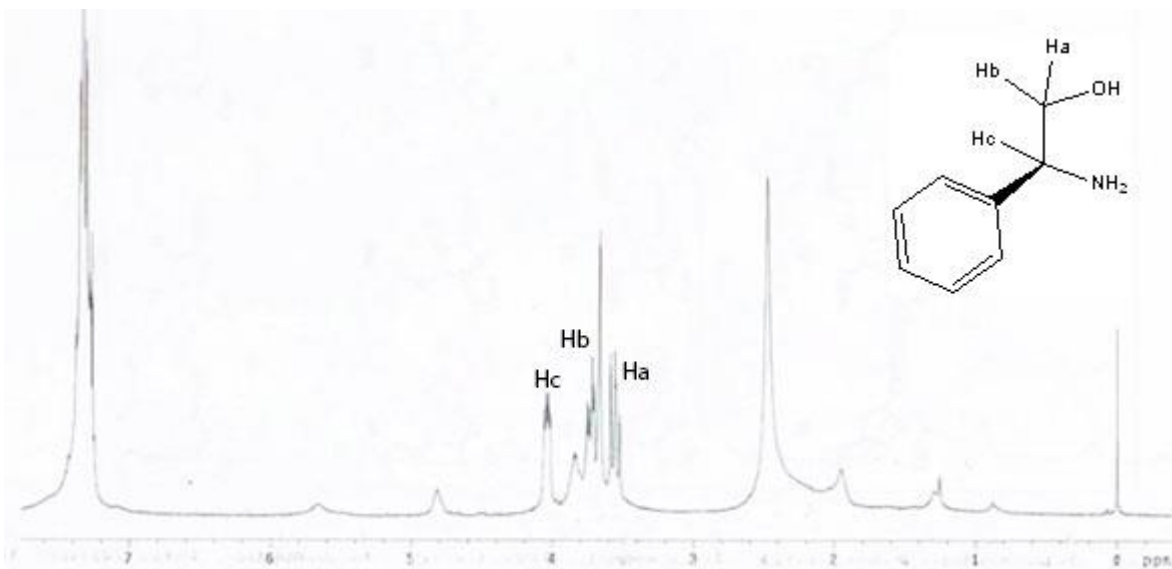


Figura 3.9 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de (R)-2-amino-2-feniletanol AA.

En la Figura 3.9 se observa una señal múltiple con un desplazamiento químico de 7.3-7.5 ppm, que corresponde a los hidrógenos del radical fenil de compuesto, integrando para 5 hidrógenos. En 4.2 ppm, se observa una señal doble de doble que pertenece al hidrógeno del carbono quiral asignado como Hc, integrando por lo tanto para un hidrógeno. La señal que aparece con un desplazamiento químico de 3.7 ppm como una señal múltiple corresponde a 1 hidrógeno diastereotópico asignado como Ha, por estar cerca de un carbono quiral y por lo tanto se le atribuyen a uno de los hidrógenos del del metileno CH₂, de igual manera la señal que aparece en 3.6 ppm corresponde al otro hidrógeno diastereotópico asignado como Hb como una señal doble de doble integrando

para un hidrógeno del correspondiente CH₂, finalmente en 2.6-2.7 ppm como una señal simple ancha corresponde al intercambio de D₂O.

Como podemos ver las señales y desplazamientos químicos característicos del **AA** corresponden a las reportadas en la bibliografía [FT NMR Aldrich Library][Pirkle *et al.* [7] confirmando la pureza de la materia prima, para ser utilizada en la obtención del (*R*)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**, ver figura 3.10.

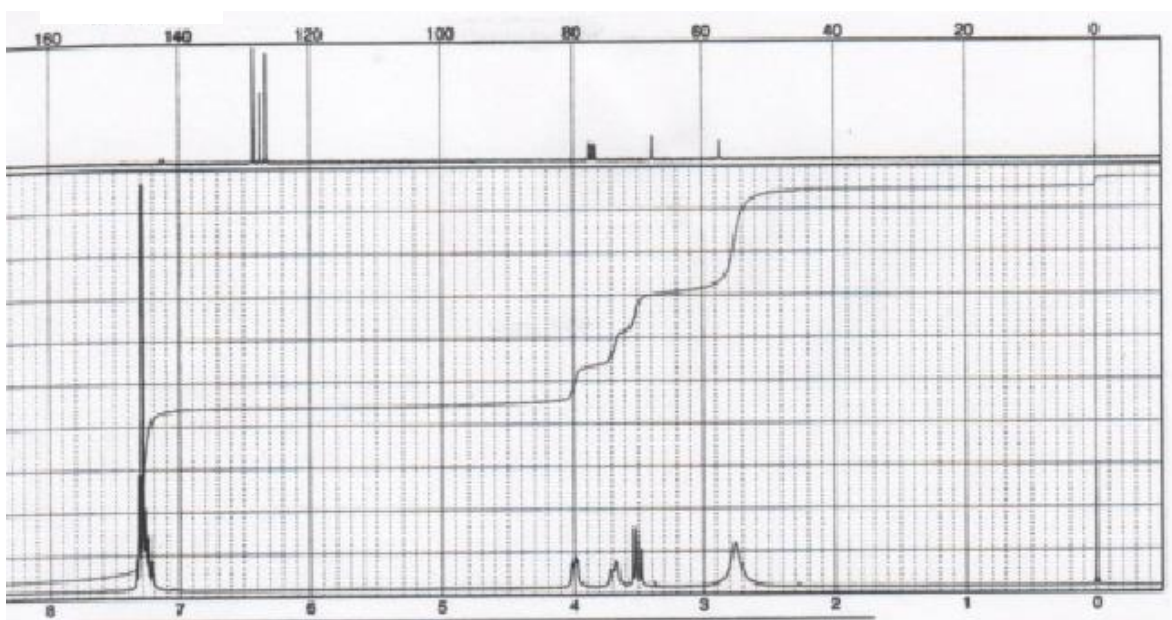


Figura 3.10 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C de (*R*)-2-amino-2-feniletanol **AA** reportado en bibliografía.

3.4.1.2 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C de (*R*)-2-amino-2-feniletanol **AA**.

A continuación se presenta en la figura 3.11 el Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C de (*R*)-2-amino-2-feniletanol **AA**. Las señales obtenidas son las siguientes:

¹³C-RMN δ (ppm): 142.12-126.43 ppm (C-anillo aromático), 67.49 ppm (CH₂-OH) y 57.20 ppm (ϕ -CH-NH₂).

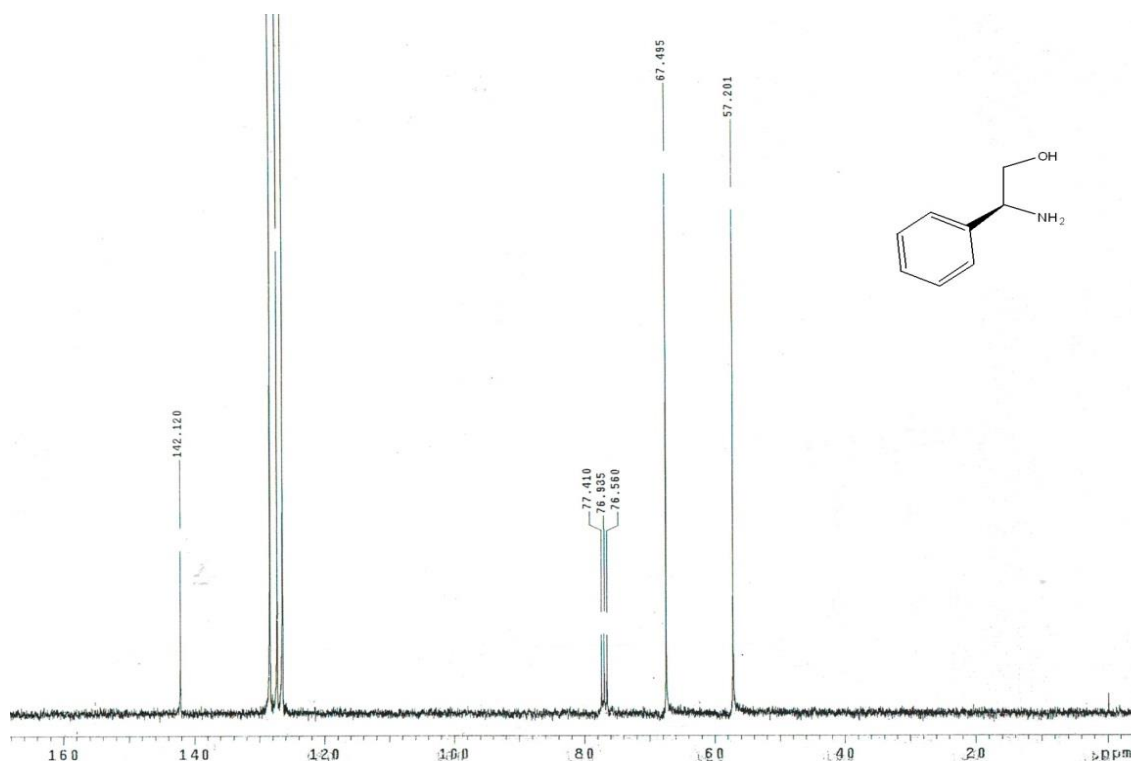


Figura 3.11 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (*R*)-2-amino-2-feniletanol **AA**.

El espectro de *Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (*R*)-2-amino-2-feniletanol **AA*** presenta las señales características del compuesto como se puede observar en 142.12-126.43 ppm corresponden a los enlaces carbono-carbono del anillo aromático, En 77.4-76.56 ppm se observan las señales del disolvente empleado (cloroformo deuterado CDCl_3). Así mismo con un desplazamiento químico en 67.49 ppm pertenece al carbono del grupo metileno enlazado al radical OH ($\text{CH}_2\text{-OH}$) y finalmente 57.20 ppm se observa una señal que obedece al grupo metino unido al NH_2 y al radical fenilo, es decir al carbono quiral ($\phi\text{-CH-NH}_2$). Con las señales y desplazamientos químicos que se observaron en el espectro de RMN de protón del **AA**, se pudieron comparar con los de la bibliografía, los cuales corresponden y verifican su pureza, como se puede apreciar en la figura 3.10.

Como podemos ver las señales y desplazamientos químicos característicos del **AA** corresponden a las reportadas en la bibliografía.

3.4.1.3 Punto de fusión y rotación óptica de (R)-2-amino-2-feniletanol AA.

El punto de fusión y rotación óptica se determinaron con el objetivo de identificar la pureza del compuesto empleado. Los valores obtenidos fueron de 77°C y -31.7 que concuerda con lo reportado en el *Manual de Productos Químicos Finos y Equipo de Laboratorio 2003-2004 de Sigma Aldrich* [6] (Tabla 3.2) lo que corrobora la identidad y pureza del compuesto.

Tabla 3.2 Valores de punto de fusión y polarimetría reportados en bibliografía.

Punto de Fusión	Polarimetría
75-77°	$[\alpha]_D^{24} = -31.7$ (c=0.76, 1N HCl)

3.5 Caracterización de los productos de reacción

Las técnicas de RMN de ^1H y ^{13}C , polarimetría, punto de fusión y cromatografía en capa fina fueron empleadas para caracterizar los productos orgánicos de reacción, a continuación se muestran los resultados obtenidos.

3.5.1 Caracterización del intermediario de reacción: (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.

El **CARB** es el intermediario de reacción para la síntesis de la **OXD**. Este compuesto fue obtenido a partir de la reacción entre aminoalcohol y cloroformiato de metilo. Su mecanismo de reacción se ejemplifica en la sección 3.6.1.

3.5.1.1 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.

El (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** fue obtenido a partir del (R)-2-amino-2-feniletanol **AA**. En la Figura 3.12 se muestra el espectro de resonancia magnética

nuclear de protón, sus señales características con sus respectivos desplazamientos químicos:

$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm): 7.2-7.6 ppm (m, 5H, Ar.), 5.51 ppm (s-a, 1H, OH), 4.82 ppm (m, 1H, CH₂-OH), 3.7 (m, 1H, CH), 3.6 ppm (s, 3H, -O-CH₃).

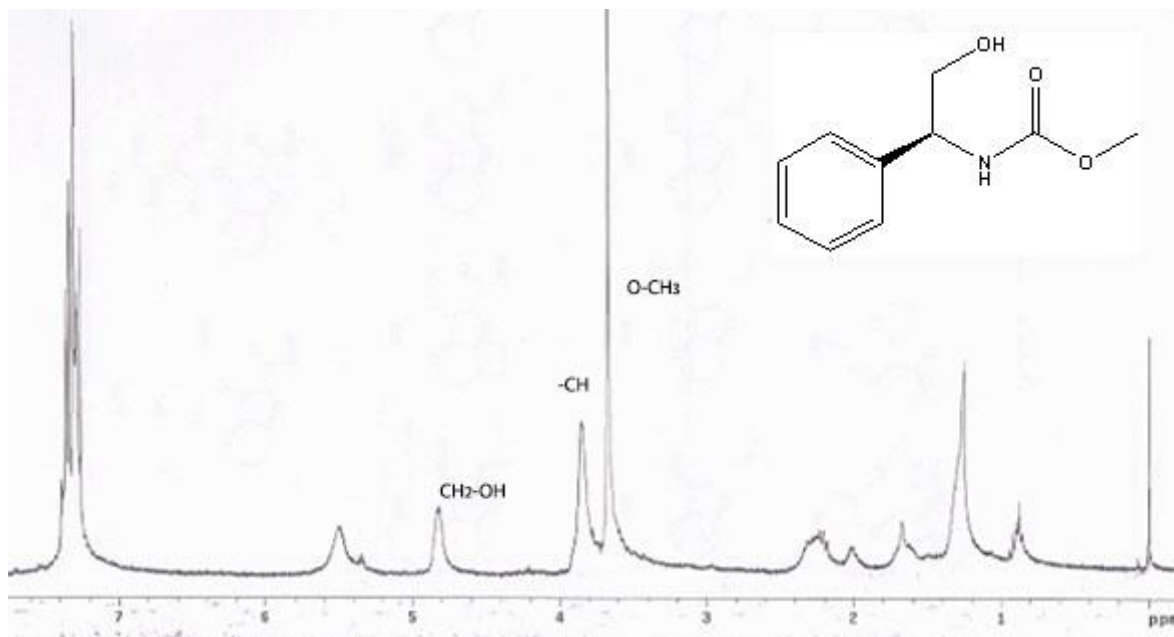


Figura 3.12 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H del (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H del (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**, muestra diferentes señales en diferentes desplazamientos químicos, los cuales se describen a continuación: en 7.2-7.6 ppm encontramos una señal múltiple que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático integrando para 5 hidrógenos. La señal que aparece como señal múltiple en 5.5 ppm integrando para 1 hidrógeno se adjudica al protón del grupo OH. La señal que aparece en 4.82 ppm como una señal múltiple colapsada es una señal doble que corresponde a los hidrógenos diastereotópicos del grupo metileno CH_2 , integrando para dos hidrógenos. La señal en 3.7 ppm corresponde al protón metino, es decir el hidrógeno unido al carbono quiral. Finalmente, la señal 3.6 ppm se atribuye al protón del carbono unido al oxígeno O-CH_3

que integra para tres hidrógenos. La caracterización de este compuesto se corroboró con lo reportado en la literatura [7].

3.5.1.2 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

A continuación se presenta en la figura 3.13 el Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**. Las señales obtenidas son las siguientes:

^{13}C -RMN δ (ppm): 157.10 ppm (C=O), 139.23-126.51 ppm (C-anillo aromático), 66.37 ppm ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 57.08 ppm ($\phi\text{-CH-NH}_2$), 52.34 ppm (O- CH_3)

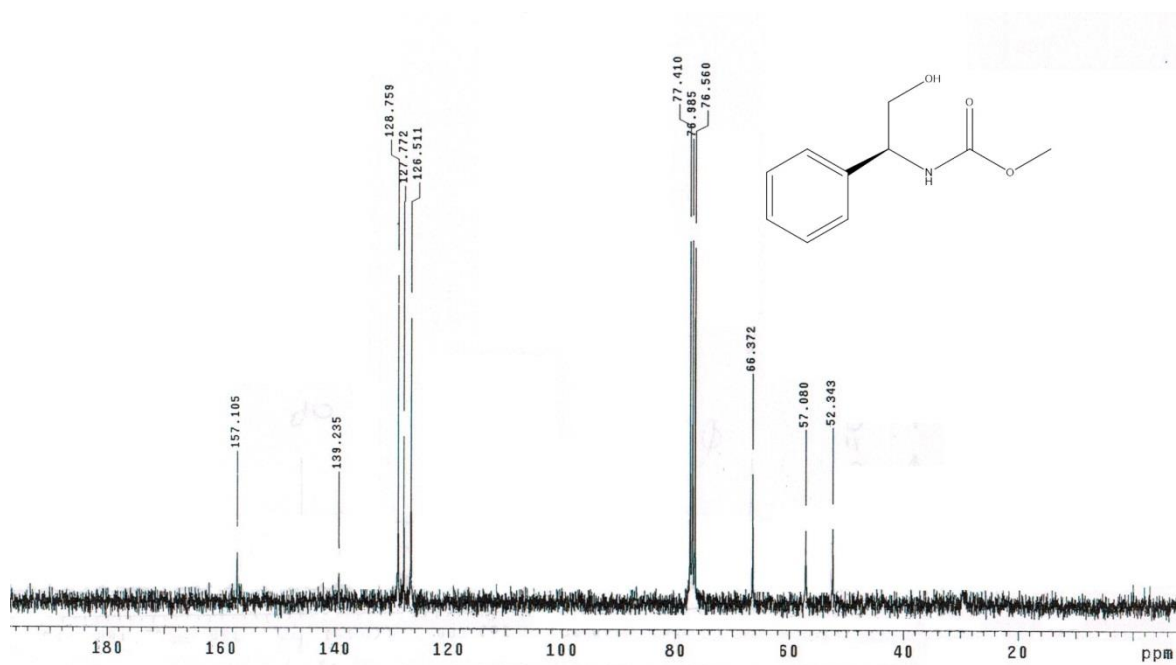
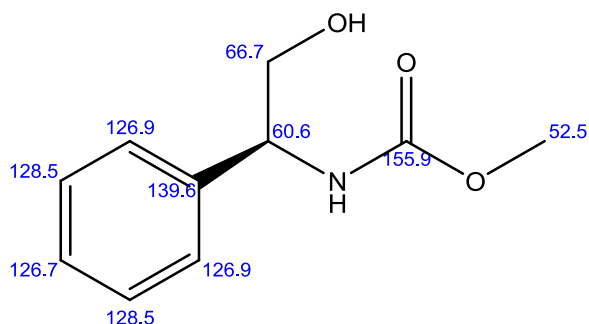


Figura 3.13 Espectro de RMN ^{13}C del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Como podemos observar en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear del producto (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** se espera observar la presencia de la señal característica para grupo carbonilo enlazado a elementos electronegativos como el nitrógeno y oxígeno. Esta señal aparece en 157.10 ppm, como se mencionó anteriormente

corresponde al C=O. En el intervalo de 139.23-126.51 ppm corresponde a los enlaces C-C de del anillo aromático. Así mismo la señal que aparece en 77.42 y 76.51 ppm se observan las señales características del disolvente empleado (cloroformo deuterado CDCl₃). La señal en 66.37 ppm pertenece al carbono del grupo metileno unido al radical OH (CH₂-OH), en 57.08 ppm se encuentra otra señal perteneciente al grupo metino, es decir al carbono quiral (ϕ -CH-NH₂), y finalmente una señal que también esperábamos observar es la que se encuentra en 52.34 ppm que es asignado al carbono del radical metilo enlazado a un oxígeno presente en el compuesto (O-CH₃). La señal del carbonilo así como la señal de los hidrógenos del grupo metilo nos indican la transformación del **AA** al **CARB**, ya que se puede apreciar que se llevó a cabo la reacción de adición nucleofílica al grupo carbonilo como se muestra en el mecanismo de reacción, ver figura 3.16. A pesar que no se tienen reportado el espectro de carbono 13 en bibliografía, se puede apreciar fácilmente la transformación de **AA** a **CARB**. Además de que en el espectro de protón también se aprecian diferencias significativas con las del **AA** y que son corroboradas en bibliografía.

Por otra parte se realizó la simulación del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C del **CARB** en el programa ChemBioDraw-Ultra y las señales que se observan concuerdan de manera significativa a lo obtenido experimentalmente. A continuación se presenta el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C del **CARB** simulado en el el programa ChemBioDraw-Ultra (Figura 3.14).



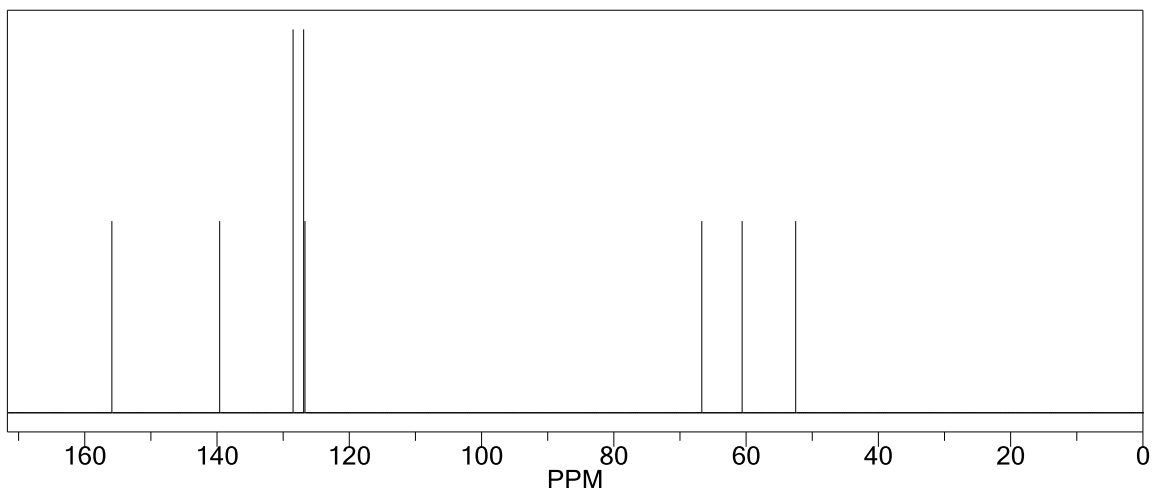


Figura 3.14 Simulación del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB** en el programa ChemBioDraw-Ultra.

3.5.1.3 Punto de fusión del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Se realizó la prueba para determinar el punto de fusión del **CARB**, el resultado obtenido fue de 94.5-95°C.

Pirkle *et al.* [7] reportan que el **CARB** se encuentra como un aceite transparente, sin embargo no mencionan en su metodología la purificación del compuesto.

Contrastando con lo anterior descrito, en este trabajo se realizó la purificación del **CARB** por cromatografía en capa fina, columna cromatográfica y cristalización.

3.5.1.4 Polarimetría del (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol **CARB**.

Se determinó la rotación óptica del **CARB** por medio de un polarímetro ATAGO modelo POLAX-2L. El valor obtenido experimentalmente fue de -51.4°.

A pesar de que no se encontró referencia bibliográfica comparativa, podemos observar que mantiene la misma configuración que tenía el **AA** según referencia bibliográfica mostrada en la tabla 3.2.

3.5.1.5 Cromatografía en capa fina (CCF) de (R)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol CARB.

Las reacciones de síntesis del **CARB** fueron monitoreadas con CCF para determinar cualitativamente la presencia del producto esperado al término de éstas.

En la figura 3.15 se observa el plaqueo de una de las reacciones en la cual se obtuvo el producto de interés. El plaqueo está constituido por tres puntos de aplicación en la parte inferior, de izquierda a derecha el primero corresponde a la materia prima (**AA**) que no presenta corrimiento permaneciendo en el punto de aplicación, posteriormente se localiza el **CARB** purificado (referencia) y **CARB** (crudo de reacción), cuyos desplazamientos son iguales lo que corrobora la obtención del producto esperado. Sin embargo, en el crudo de reacción se aprecia un segundo componente superior que corresponde a los subproductos de reacción (compuestos olefínicos) que son separados durante el proceso de purificación.

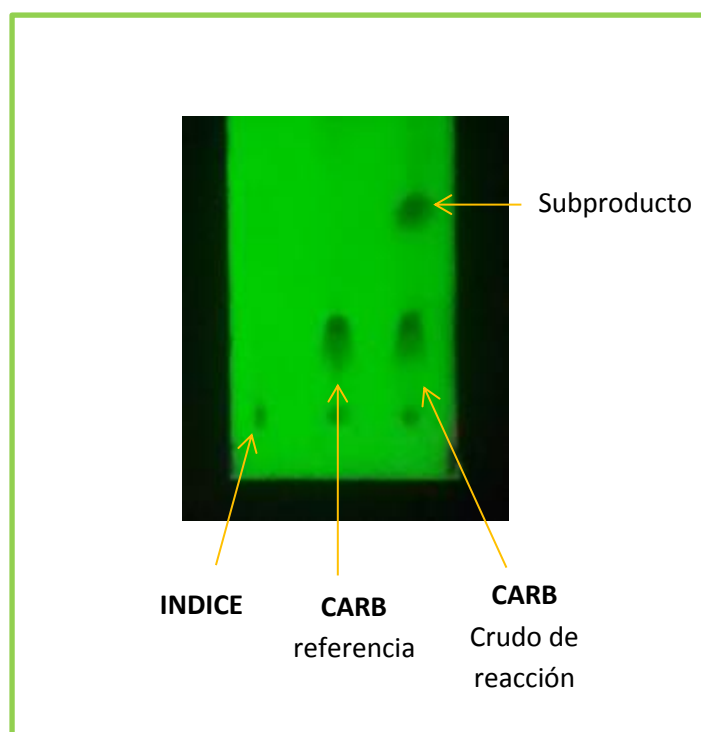


Figura 3.15 CCF de Carbamato.

3.6 Reacción de (*R*)-2-fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol (CARB)

3.6.1 Mecanismo de reacción

Inicialmente el aminoalcohol reacciona con el catalizador que actúa como una base Brönsted al donar su par de electrones y desprotonar la amina, posteriormente la amina actúa como base de Lewis al realizar un ataque nucleofílico al carbono del carbonilo del cloroformiato de metilo, polarizando las cargas hacia el oxígeno, así mismo el intermediario formado negativamente regresa la carga al carbono y sale el cloro como grupo saliente, formándose el producto esperado (Figura 3.16).

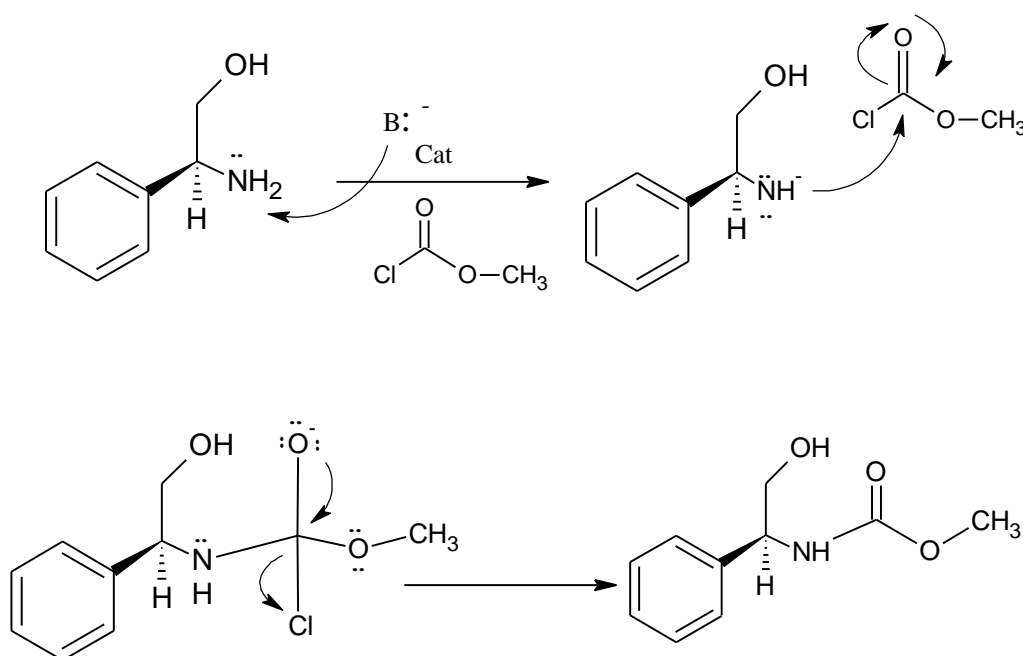
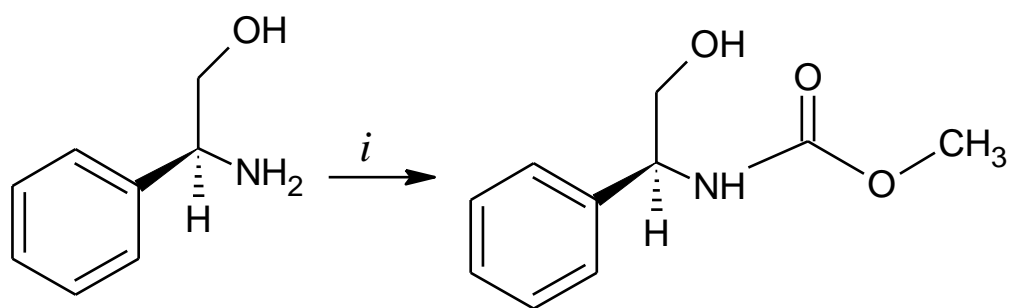


Figura 3.16 Mecanismo de obtención de (*R*)-2- fenil, *N*-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol
CARB.

3.6.2 Determinación de parámetros óptimos de obtención del carbamato

Se realizó el estudio de los parámetros de reacción óptimos para la obtención del carbamato (temperatura, cantidad de materia prima y catalizador) (Figura 3.17), utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador y THF como disolvente. Como punto de partida se tomaron las siguientes condiciones iniciales: 0.1 g de aminoalcohol, 0.56 ml de cloroformiato de metilo (10 equivalentes/exceso), 5 mL de THF, 66°C y 10 minutos. Cada parámetro, fue evaluado al menos en tres ocasiones para comprobar su reproducibilidad, así mismo los productos se purificaron por cromatografía en columna y capa fina, y cristalización, previamente descritos.



Condiciones *i*: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (5,7,10,12 %)
 ClCOOCH_3 (1,2,3,5,10 equivalentes)
Temperatura (20,40,50,66 $^\circ\text{C}$)
THF (5 mL)
(1-10 minutos)

Figura 3.17 Parámetros de evaluación de la reacción de carbamato

3.6.2.1 Efecto de la cantidad de catalizador % wt

Para el estudio de este parámetro de reacción se evaluaron los siguientes porcentajes de catalizador: 5, 7, 10, 12 % en peso en relación a la materia prima (0.1 g de aminoalcohol y 0.56 mL de cloroformiato de metilo). Los porcentajes de catalizador se calcularon con las fórmulas (1) y (2) En la tabla 3.3 se muestran las equivalencias en gramos correspondientes a los diferentes porcentajes de catalizador. Este parámetro se evaluó para determinar el porcentaje que reportará el mejor rendimiento.

$$\text{Factor porcentual} = \left[\frac{100\%}{\% \text{ Catalizador deseado}} \right] - 1 \quad (1)$$

$$g \text{ Catalizador} = \frac{g \text{ Materia Prima}}{\text{Factor de porcentaje}} \quad (2)$$

Tabla 3.3 Equivalencia en gramos de los porcentajes de catalizador evaluados.

% Catalizador	g Catalizador
5	0.0413
7	0.059
10	0.0872
12	0.107

De acuerdo a la gráfica (figura 3.18) se aprecia una tendencia de crecimiento, debido que al aumentar la cantidad de catalizador incrementa el número de sitios activos, ya que estos se cuantifican por cantidad unitaria de catalizador, logrando un mayor grado de conversión de materia prima a productos, favoreciendo la reacción. El mayor porcentaje de rendimiento (85%) se registra al 10% de catalizador, siendo este el parámetro óptimo de cantidad de catalizador (Figura 3.18).

La disminución del rendimiento al aumentar la cantidad de catalizador, se puede atribuir a los fenómenos de adsorción y desorción que se llevan a cabo simultáneamente durante la reacción. Se vislumbra que al 10% hay un equilibrio entre la cantidad de reactantes y centros activos del catalizador, al aumentar la cantidad de este último, el número de sitios no ocupados durante la reacción también lo hace, estos sitios restantes podrían estar interactuando con los productos de reacción, descomponiéndolos o formando otros compuestos diferentes a los esperados.

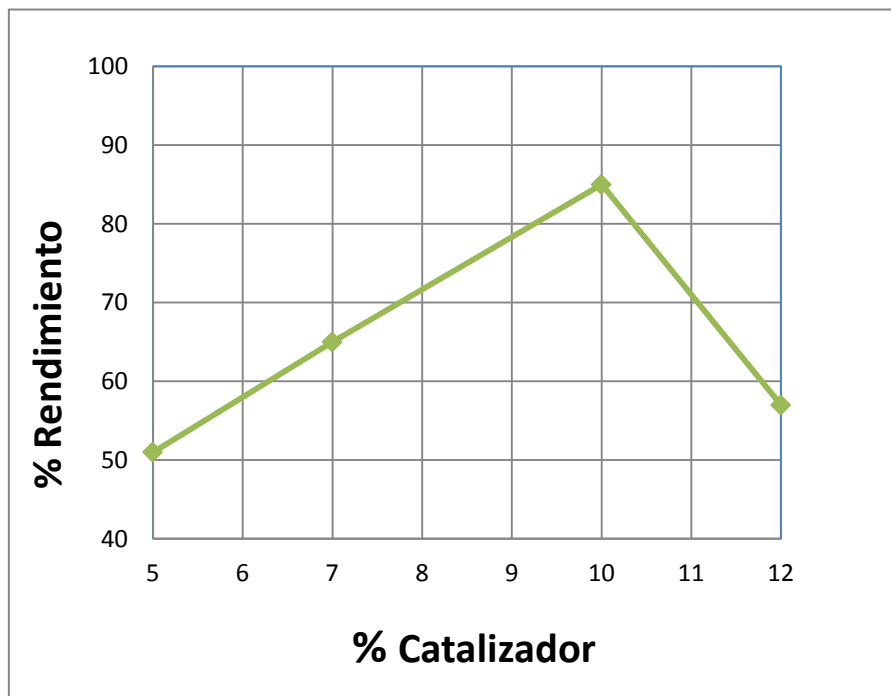


Figura 3.18 Efecto de la cantidad de catalizador.

3.6.2.2 Efecto de la temperatura de reacción

La temperatura de reacción se determinó empleando el mejor porcentaje de catalizador y las condiciones iniciales de reacción (0.1 g de aminoalcohol, 0.56 mL de cloroformiato de metilo (10 equivalentes), 5 mL de THF, 66°C y 10 minutos. El estudio inició a temperatura ambiente 20°C y aumento progresivamente hasta la temperatura de reflujo del disolvente (66°C), evaluando el porcentaje de rendimiento en cada ocasión. En la figura 3.19 se muestran los resultados obtenidos.

Se vislumbra que no hay una gran variación de rendimiento entre los diferentes valores de temperatura, lo que indica que el rendimiento de la reacción no se ve considerablemente afectado por este parámetro. Siendo viable la obtención de altos porcentajes a temperaturas bajas, incluso a temperatura ambiente lo que indica una alta velocidad de reacción.

Generalmente, al aumentar la temperatura se observa un aumento de la velocidad de la reacción. Este incremento se debe a que a altas temperaturas aumenta la proporción de moléculas con energía de activación suficiente (transferencia de energía térmica a

cinética) para reaccionar, es decir para romper o crear enlaces para la formación de productos. Como los choques entre partículas con gran contenido energético implican un reordenamiento atómico (estado de transición), es esencial la posición, para minimizar efectos estéricos que impidan la formación de determinados estados de transición o intermediarios de reacción, afectando la actividad catalítica y selectividad. La temperatura, está relacionado con la posibilidad de que las moléculas reaccionantes adquieran la orientación apropiada sobre la superficie del catalizador, para la reorganización del sistema a la configuración más probable y la aproximación al equilibrio, lo que en este caso se consigue en el intervalo de temperatura estudiado.

Por otro lado, en las reacciones catalíticas heterogéneas, pueden aumentar o disminuir el número de centros activos listos para reaccionar, debido a la absorción de energía por el aumento de temperatura del medio (activación de centros activos), provocando variaciones en la velocidad de reacción y el rendimiento (aumento). En cambio, en un medio en el cual la temperatura permanece constante el número de sitios activos no debería sufrir modificación y paralelamente el rendimiento tampoco [8].

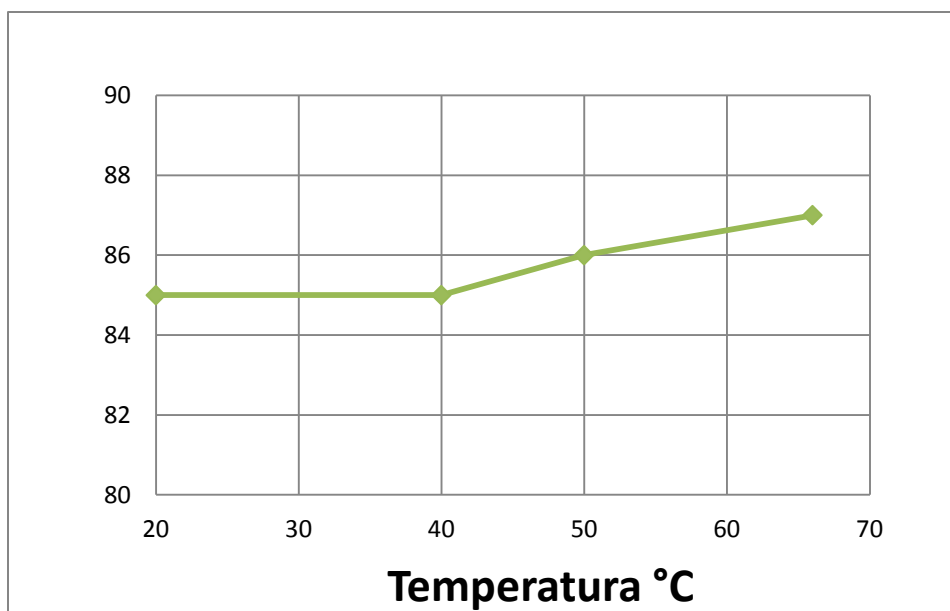


Figura 3.19 Efecto de la temperatura.

3.6.2.3 Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo (equivalentes)

Para el estudio de este parámetro inicialmente se tomó en cuenta la cantidad estequiométrica de cloroformiato de metilo (1 equivalente) necesaria para la reacción balanceada en relación a 0.1 g de aminoalcohol. Obtenido este dato, se extrapolo para obtener los demás requerimientos (2-5 equivalentes)(Tabla 3.4).

Tabla 3.4 mL de cloroformiato de metilo empleados.

Equivalentes	mL ClCOOCH ₃
1	0.056
2	0.11
3	0.17
5	0.28

Las pruebas se realizaron empleando el mejor porcentaje de catalizador (10%), temperatura (66°C) y las condiciones iniciales de reacción (0.1 g de aminoalcohol, 5 mL de THF y 10 minutos de reacción).

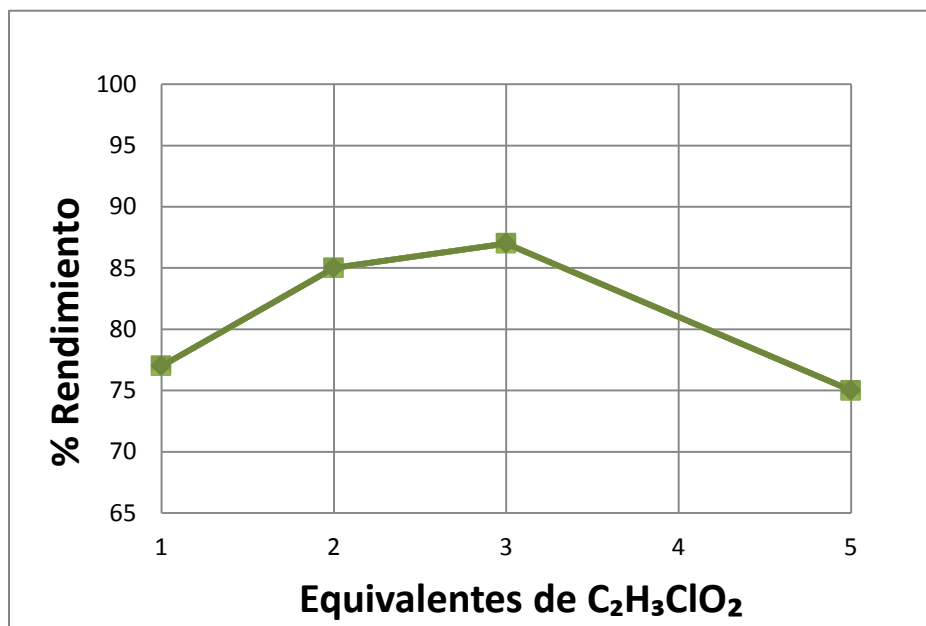


Figura 3.20 Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo.

Como en la figura 3.20 se aprecia que 0.17 mL es la cantidad óptima de cloroformiato de metilo obteniendo 87% de rendimiento de carbamato. Lo que indica que para alcanzar el equilibrio estequiométrico entre reactantes y productos son necesarios 3 equivalentes de reactivo limitante (cloroformiato de metilo) por mol de aminoalcohol. El rendimiento de la reacción aumenta al incrementar la concentración de reactantes, en función de la teoría de colisiones, entre más cantidad de reactivos estén presentes en el medio hay más frecuencia de colisiones, por lo tanto más colisiones efectivas y mayor cantidad de reactivos que se transforman en productos [8].

Así mismo, es importante mencionar el estado de equilibrio de la reacción. Las cantidades de sustancias que reaccionan juegan un papel muy importante. Una reacción, no necesariamente se lleva a cabo totalmente cuando una sustancia A desplaza a otra B, aun existiendo un exceso grande de B; sino que debe obtenerse un *equilibrio*, el cual es dependiente de las cantidades de sustancias involucradas. Sin embargo, en la catálisis heterogénea, la cantidad de reactante por sí misma no es totalmente importante, lo determinante es el reactante referido al volumen en el que se distribuye (centros activos), es decir el área de la superficie de contacto entre las fases. Para ello se debe considerar que las moléculas reactantes y de productos pueden ocupar diferentes números de sitios activos. Si los productos de reacción ocupan un mayor número de centros activos que las sustancias reaccionantes entonces la transformación química solo es posible cuando sobran lugares sobre la superficie y el rendimiento se ve minimizado. Ahora bien, si las sustancias reaccionantes ocupan un mayor número de centros activos el rendimiento incrementa.

3.6.3 Reúso del catalizador en la reacción de (*R*)-2-fenil, N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol (Carbamato)

Como se mencionó anteriormente una de las ventajas más importantes de los catalizadores heterogéneos es su fácil separación del medio de reacción y su reúso en ciclos posteriores sin etapas extras de activación o purificación del mismo. En relación a esto, este experimento se realizó con el objetivo de determinar la estabilidad del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en procesos de reúso en la obtención de carbamato. En la figura 3.21 Se muestra el diagrama del proceso de reúso del catalizador.

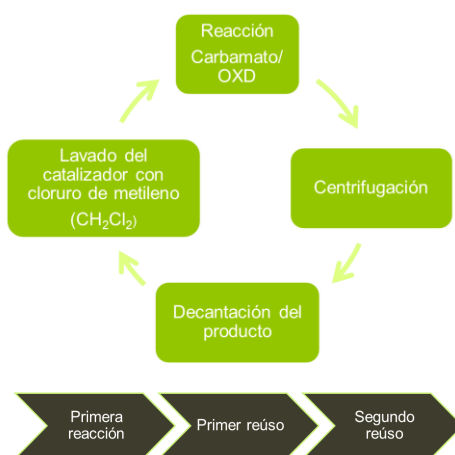


Figura 3.21 Ciclo de reúso del catalizador.

El estudio del reúso del catalizador se realizó manteniendo las mismas condiciones iniciales presentadas (10 minutos, 66°C, 12 % catalizador, 0.1 g de aminoalcohol, 0.56 mL de cloroformiato, 5 mL de THF, atmósfera de nitrógeno y agitación constante). Las pruebas se realizaron por triplicado para asegurar su reproducibilidad y comprobar la veracidad de los datos obtenidos.

El catalizador fue separado del medio de reacción en cada ocasión por centrifugación y filtración, y posteriormente evaluado adicionando nuevas cantidades de materia prima (THF, cloroformiato y aminoalcohol). Es importante señalar que no se realizaron métodos de reactivación al catalizador durante los reúsos. Paralelamente, se

enviaron muestras de catalizador correspondientes a cada ciclo de reúso a estudios de DRX, para observar los cambios en la estructura de este.

En la figura 3.22 se muestra el efecto que sufrió el catalizador después de cada reacción, es evidente que después del primer uso la fase cristalina del hidróxido de calcio ha disminuido apareciendo otras como el carbonato de calcio y el 5-(1-Ciclohexen-1-ilo) etil barbitúrico o ciclobarbital, identificados con las fichas JCPDS #881807 y #090563 (figura 3.23), respectivamente. En el primer y segundo reúso, la fase del hidróxido de calcio casi no logra apreciarse debido a que estas señales muestran una insignificante intensidad en comparación a las otras emergentes, especialmente a las correspondientes al ciclobarbital.

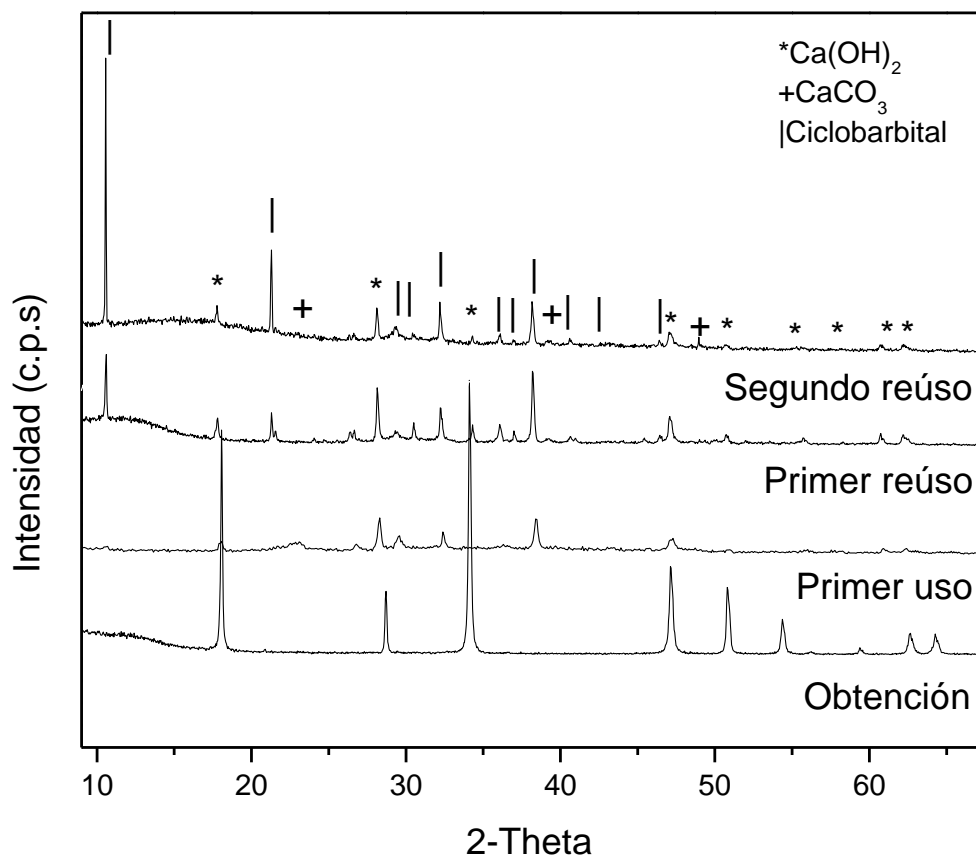


Figura 3.22 Patrones de difracción de rayos X de las muestras obtenidas a partir de los reúsos del catalizador.

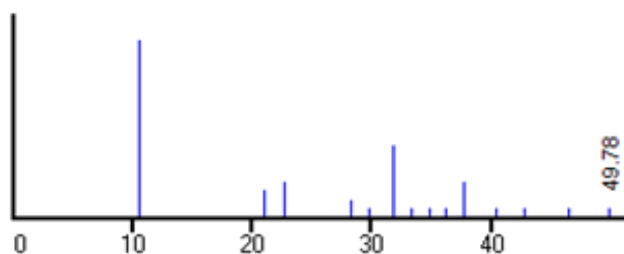


Figura 3.23 Ficha JCPDS #09-0563 del Ciclobarbitol.

Estos resultados están ligados a los que se presentan en la figura 3.24 que corresponde a los rendimientos de carbamato obtenidos después de cada reacción. Se observa el incremento de rendimiento que en relación a los espectros de DRX, apunta que el compuesto “ciclobarbitol”, producto de la lixiviación del hidróxido de calcio es más activo que este. La combinación entre el $\text{Ca}(\text{OH})_2$, el carbonato de calcio y este compuesto presentan mayor actividad catalítica, pasando de un 57% de rendimiento a un 73%, aumentando en un 28% la producción de carbamato inicial al 12% de catalizador. Incluso el tercer reuso sobrepasa por 17% la producción inicial.

Finalmente, se observa que el ciclobarbitol, se convirtió en la fase principal cristalina durante los reusos, atribuyéndole la mayor actividad catalítica. El ciclobarbitol podría tratarse de un compuesto más activo por poseer centros activos más energéticos y/o mayor cantidad de estos, o una estructura más porosa que promueve una mejor difusión de los reactantes.

Por otro lado, la desactivación del catalizador (evidenciada por una disminución del rendimiento), puede atribuirse a diversos factores como la fisisorción de agua del medio ambiente, la modificación del tamaño de partícula y el bloqueo de sitios activos, cuyas causas se describen a continuación [9].

Durante el proceso de reuso, el catalizador estuvo en contacto directo con la atmósfera, lo que pudo favorecer la fisisorción de agua del medio ambiente y cuya presencia inhibe la reacción promoviendo la disminución del rendimiento de los productos.

Así mismo, empíricamente se apreció la variación del tamaño de partícula, se percibieron granos más grandes, debido a la agrupación de estas en clústers. El aumento o

disminución del tamaño de partícula, afecta la actividad catalítica del compuesto, debido a su relación directa con el área superficial del material. Las partículas más pequeñas son más activas que las de mayor tamaño y poseen mayor área superficial.

Por otro lado, la desactivación del catalizador también puede atribuirse al bloqueo de los sitios activos por la adsorción de intermediarios o productos de reacción. Sin embargo, también debe considerarse que el Ca(OH)_2 es ligeramente soluble en agua (0.05 O'H mL/L) [10] y no se puede descartar que la desactivación fuera causada por la lixiviación de los compuestos, por lo cual debe realizarse un estudio más exhaustivo.

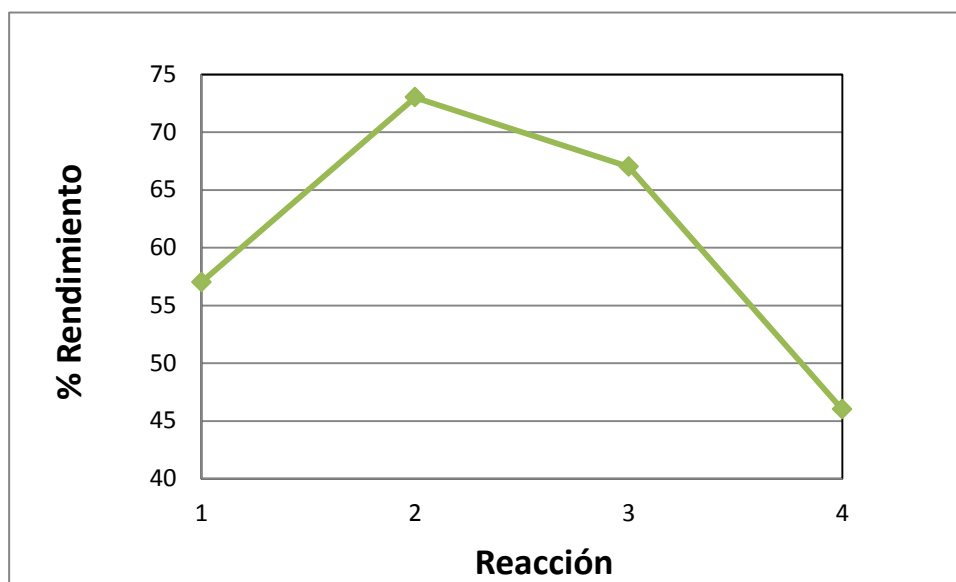


Figura 3.24 Efecto del reuso del Ca(OH)_2 (1. Primer uso, 2. Primer reuso, 3. Segundo reuso, 4. Tercer reuso).

3.6.4 Pruebas de estabilidad del Ca(OH)_2 en medios líquidos

A partir de los resultados previamente obtenidos del reuso del catalizador, se decidió determinar el componente que causa la lixiviación y/o modificación de este. Es importante evidenciar las posibles causas que ocasionen la lixiviación, ya que desde el punto de la catálisis, un catalizador debe ser estable y podría cambiar ligeramente con el tiempo, las condiciones de uso y regeneración. Sin embargo, esto solo es teoría, puesto que en la práctica existen diversos factores que promueven la pérdida progresiva de

actividad catalítica del catalizador; estos pueden ser los reactivos y productos de reacción. He aquí la justificación de las siguientes pruebas, cuyo objetivo es identificar el compuesto que promueve la formación del compuesto ciclobarbital, al que se le atribuye la mejor actividad catalítica.

Para tal efecto se disolvió el catalizador en las diferentes sustancias líquidas que participan en la obtención del carbamato (THF, cloroformiato de metilo y cloruro de metileno) a las condiciones de reacción usualmente empleadas.

3.6.4.1 Prueba de lixiviación con THF

El catalizador se añadió a un exceso de THF (20mL). Se mantuvo a temperatura de reacción (60°C), agitación y flujo de nitrógeno, durante 15 minutos. En la figura 3.25 se aprecia que no hay modificación alguna de la estructura cristalina del catalizador, presentándose una única fase cristalina correspondiente al Ca(OH)_2 lo que indica que el THF no causa el proceso de lixiviación del catalizador.

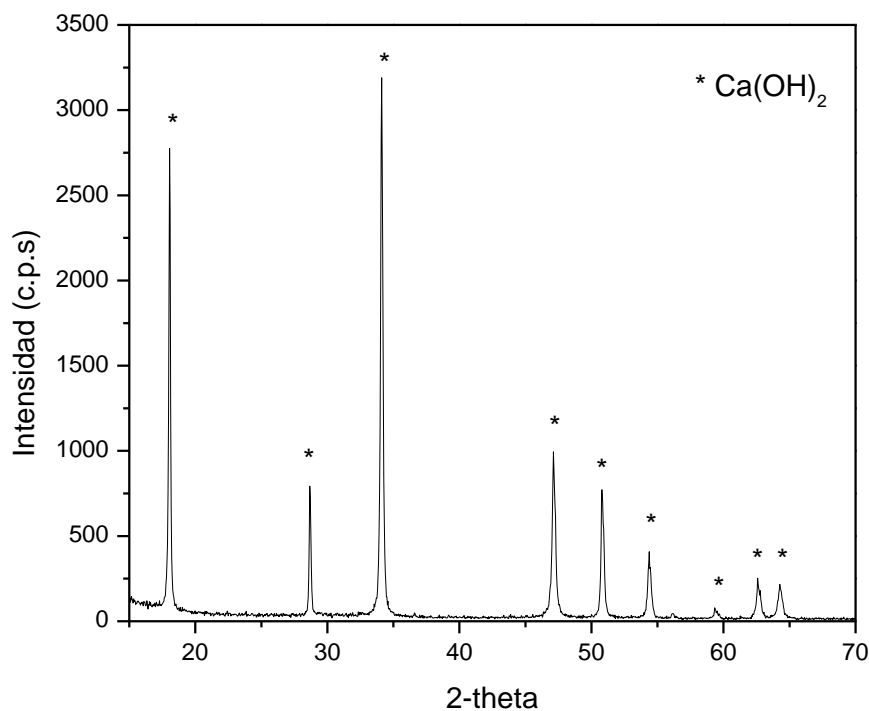


Figura 3.25 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en THF.

3.6.4.2 Prueba de lixiviación con Cloruro de metileno

El catalizador se añadió a un exceso de cloruro de metileno (20 mL). Se mantuvo a temperatura de reacción (60°C), agitación y flujo de nitrógeno, durante 15 minutos. En la figura 3.26 se aprecia la modificación de la estructura cristalina del catalizador, presentándose dos fases cristalinas correspondientes al Ca(OH)_2 y CaCO_3 , lo que sugiere que el catalizador no es inestable ante el cloruro de metileno.

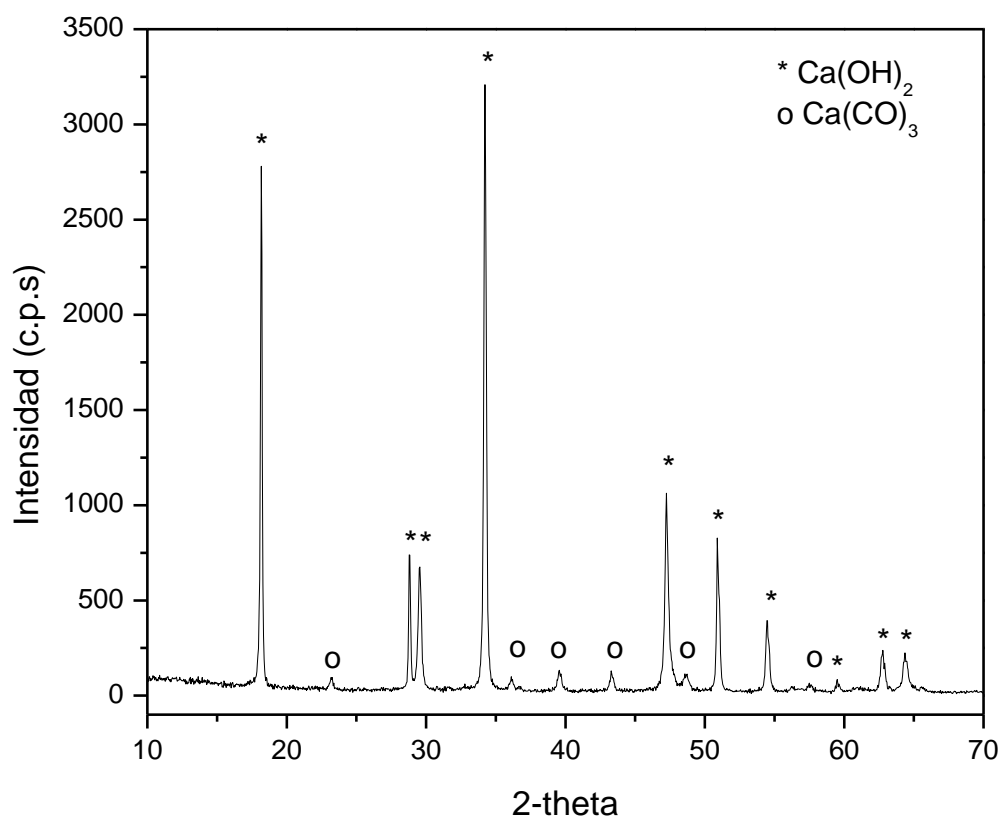


Figura 3.26 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en cloruro de metileno.

3.6.4.3 Prueba de lixiviación con Cloroformiato de metilo

El catalizador se añadió a un exceso de cloroformiato de metilo (20 mL). Se mantuvo a temperatura de reacción (60°C), agitación y flujo de nitrógeno, durante 15 minutos. En el difractograma (figura 3.27) se advierte la presencia de dos fases cristalinas: hidróxido de calcio y carbonato de calcio lo que indica que el catalizador es estable en presencia de este compuesto a 66°C.

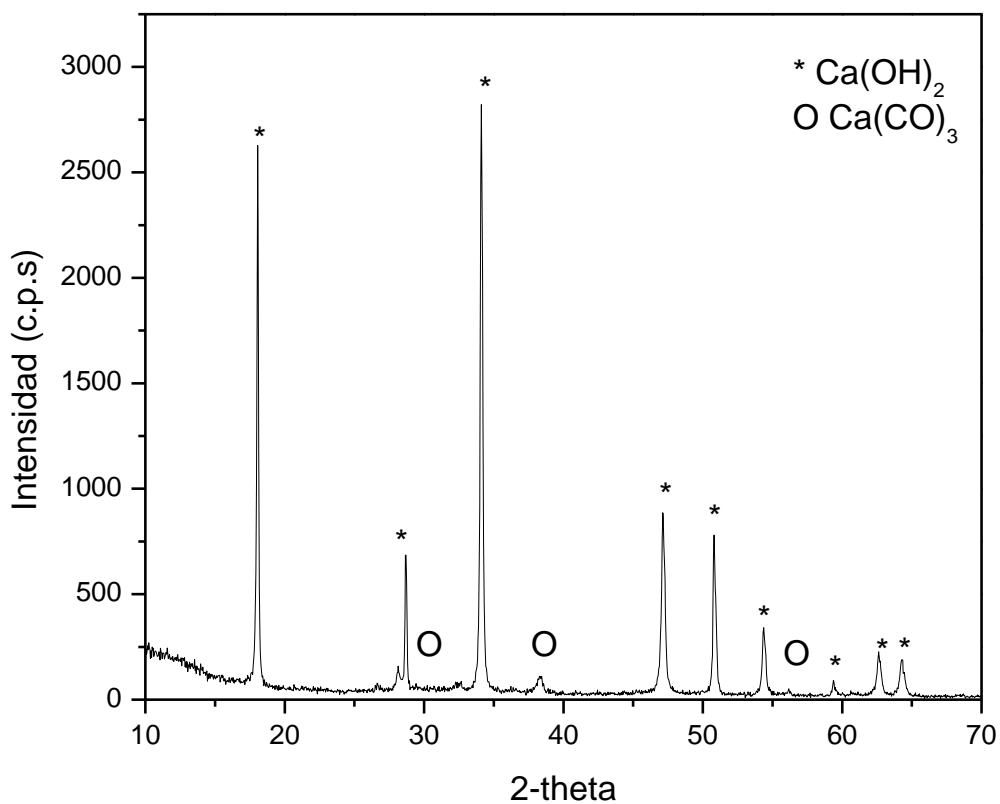


Figura 3.27 Espectro correspondiente a la disolución del Ca(OH)_2 en cloroformiato de metilo.

Las pruebas de solubilidad no dieron un indicativo del compuesto que causa la lixiviación del material, una explicación a esta podría ser la reacción del catalizador con los subproductos olefínicos, por lo que debe realizarse un estudio más extensivo. Por otro

lado, la presencia de carbonato de calcio se atribuye al contacto del catalizador con el CO₂ atmosférico.

3.7 Reacción de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona OXD.

Una vez sintetizado el intermediario **CARB** y determinadas sus condiciones óptimas de reacción, se procedió a la síntesis de la (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona **OXD**, cuyo mecanismo de reacción se presenta a continuación (Ver Figura 3.28).

3.7.1 Mecanismo de reacción

El carbamato reacciona con el catalizador que actúa como base de Brønsted, al donar su par de electrones desprotona al alcohol que posteriormente actúa como base de Lewis realizando un ataque nucleofílico al carbono del carbonilo de la misma molécula **CARB** polarizando las cargas hacia el oxígeno, así mismo el intermediario formado negativamente regresa la carga al carbono y sale el O-CH₃ como grupo saliente, formándose el producto esperado.

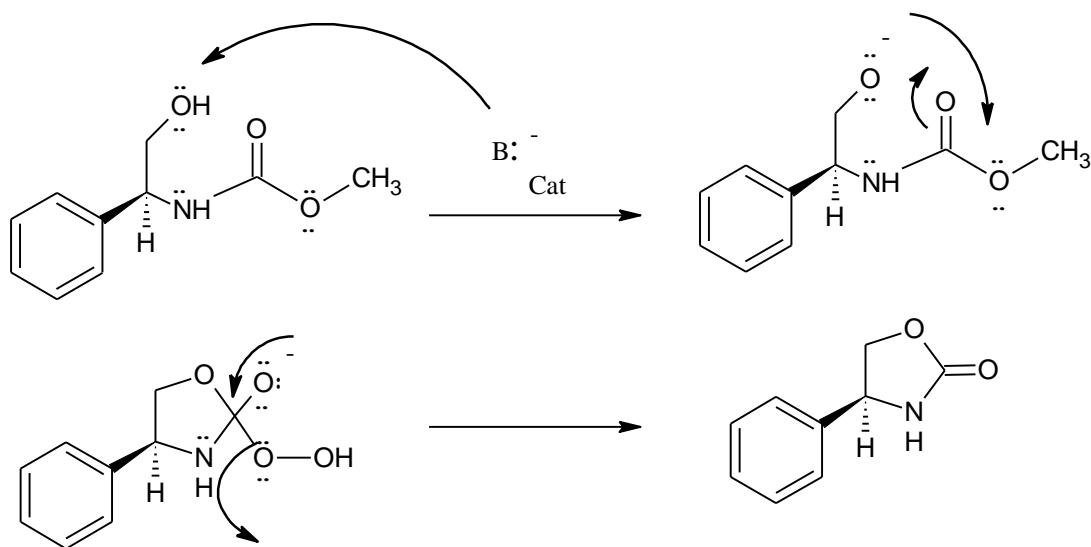


Figura 3.28 Mecanismo de reacción para la obtención de (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona **OXD**.

3.7.2 Determinación de parámetros óptimos de síntesis de la oxazolidinona

Se realizó el estudio de los parámetros de reacción óptimos para la obtención de la oxazolidinona (temperatura, tiempo y cantidad de catalizador), utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador y THF como disolvente. Como punto de partida se tomaron las siguientes condiciones iniciales: 0.1 g de carbamato, 5 mL de THF, 66°C y 10 minutos (Figura 3.29). Cada parámetro, fue evaluado al menos en tres ocasiones para comprobar su reproducibilidad.

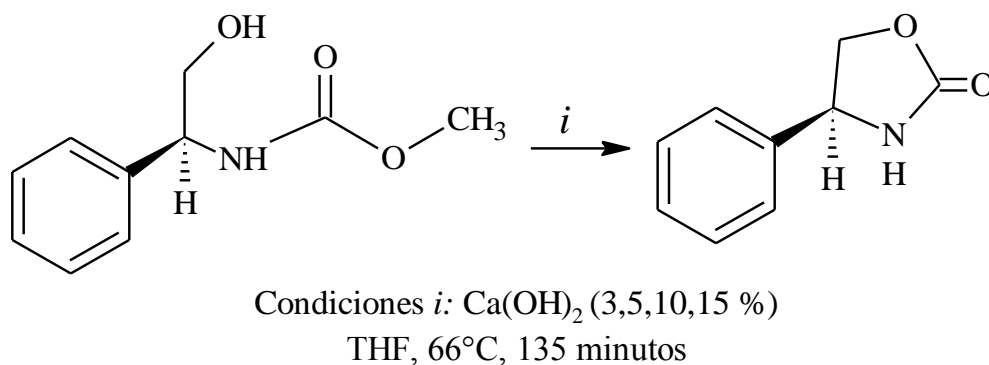


Figura 3.29 Estudio de parámetros óptimos de síntesis de oxazolidinona.

3.7.2.1 Efecto de la cantidad de catalizador % wt

Para el estudio de este parámetro de reacción se evaluaron inicialmente los siguientes porcentajes de catalizador: 5, 7, 10, 12 % en peso en relación a la materia prima (0.1g de carbamato). En la tabla 3.5 se muestran las equivalencias en gramos correspondientes a los diferentes porcentajes de catalizador. Este parámetro se evaluó para determinar el porcentaje que reporta el mejor rendimiento.

Tabla 3.5 Rendimientos de oxazolidinona obtenidos de la variación de cantidad de catalizador.

% Catalizador	g Catalizador	% Rendimiento
5	0.005	0
7	0.007	0
10	0.01	0
12	180	0

Al revisar

los métodos de

monitoreo (CCF) (Figura 3.30) y de caracterización de compuestos orgánicos RMN ^1H y RMN ^{13}C (Figuras 3.31 y 3.32) no se observaron indicios de la presencia del compuesto de interés.

En la placa cromatográfica no se aprecia el desplazamiento del punto de aplicación de la oxazolidinona, el cual debería localizarse más cerca de la base de la placa al tratarse de una molécula de mayor polaridad y peso molecular, lo que ocasiona que quede retenida con mayor fuerza y no ascienda. Sin embargo, únicamente se advierte las manchas pertenecientes al carbamato y a los subproductos de reacción.

Así mismo, en los espectros de RMN no se aprecian las señales de la correspondiente **OXD**, conservándose únicamente las del carbamato.

Por tal motivo se decidió aumentar la cantidad de catalizador hasta un 50%, sin embargo no se obtuvieron resultados positivos.

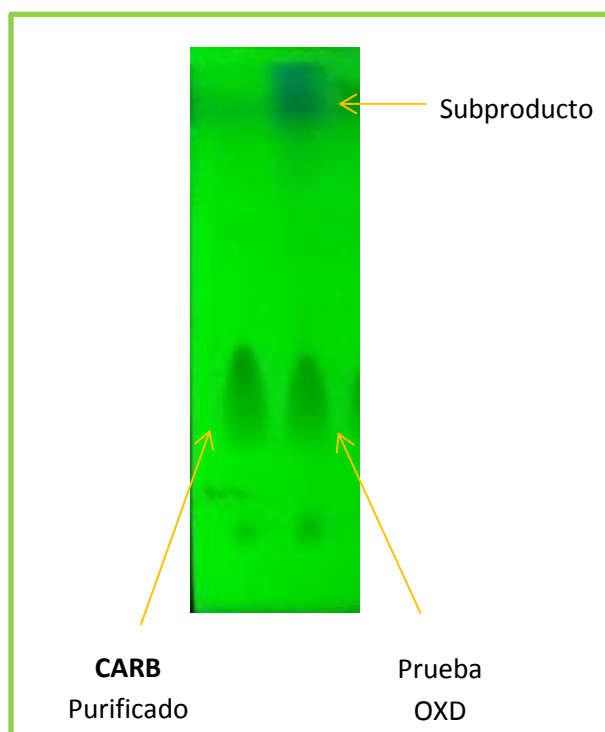


Figura 3.30 CCF de la reacción de la oxazolidinona.

En la figura 3.31 se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la oxazolidinona sintetizada. Las señales observadas son las siguientes:

$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm) Prueba OXD: 7.2-7.6 ppm (m, 5H, Ar.), 5.51 ppm (s-a, 1H, OH), 4.82 ppm (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.7 (m, 1H, CH), 3.6 ppm (s, 3H, $-\text{O-CH}_3$).

Se concluye que el compuesto de interés no se obtuvo, al identificar que los desplazamientos obtenidos son los mismos que el carbamato y no coinciden con el *FT NMR Aldrich Library* ni por lo reportado por *Pirkle et al.* [7]), lo que evidencia que no hay conversión.

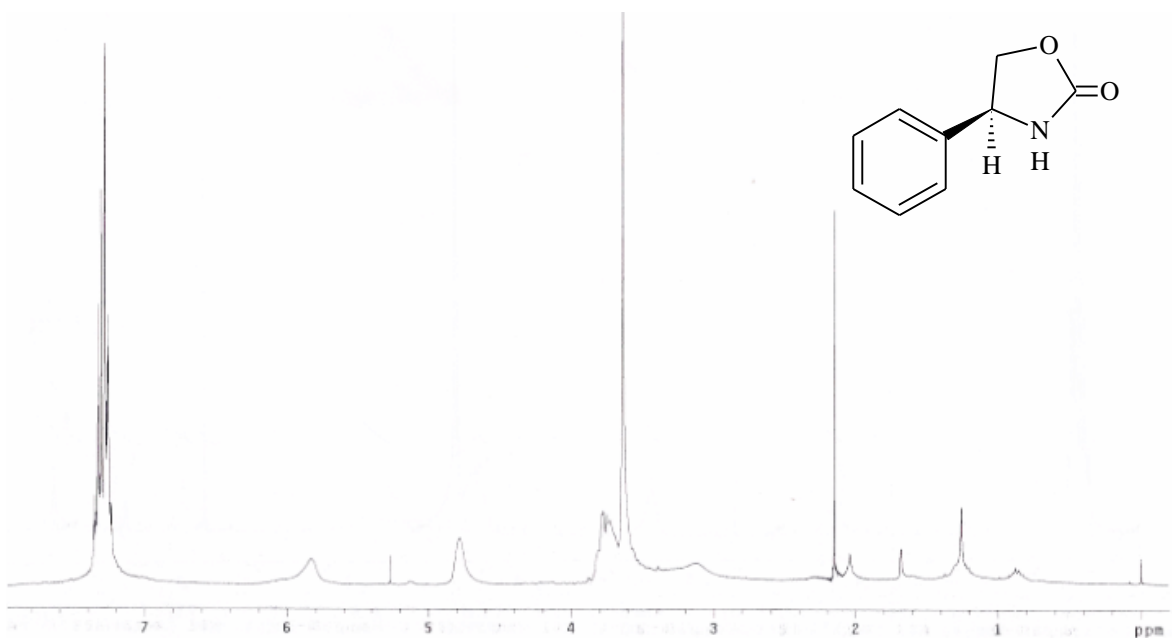


Figura 3.31 Espectro de RMN ^1H de oxazolidinona no obtenida.

La Figura 3.32 corresponde al espectro de RMN ^{13}C de la oxazolidinona no obtenida. Las señales observadas son las mismas que se observan en el espectro de carbono del carbamato, lo que indica que no se presenció conversión alguna.

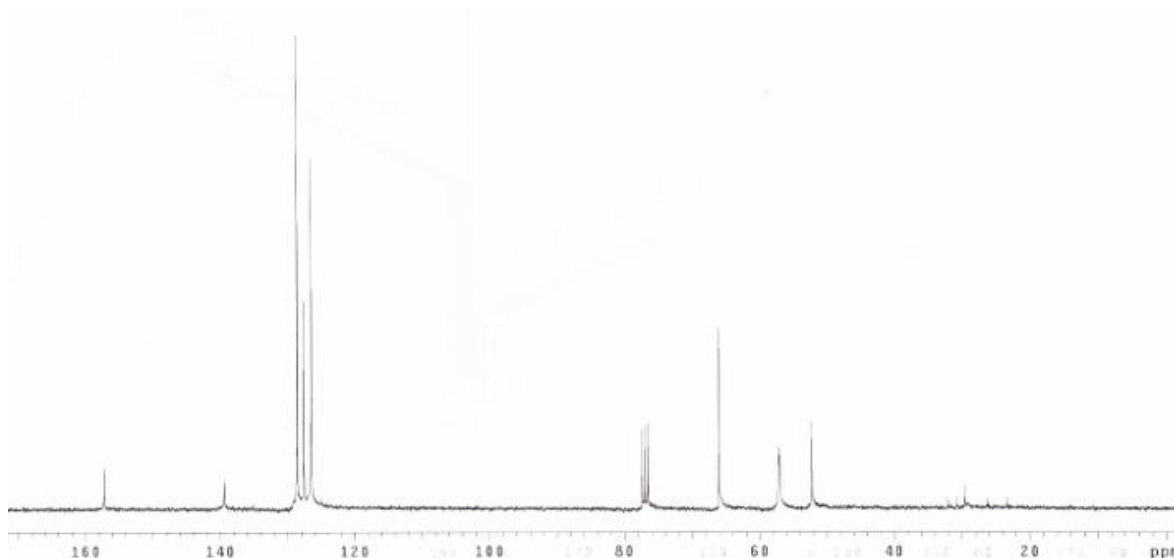


Figura 3.32 Espectro de RMN ^{13}C de oxazolidinona no obtenida.

Finalmente, en la prueba de punto de fusión se obtuvo un valor de 96° que confirma que no se obtuvo la oxazolidinona, mediante la comparación de este valor con el reportado en el Manual de Productos Químicos Finos y Equipo de Laboratorio de Sigma Aldrich 2003-2004 que corresponde a 133°C .

3.7.2.2 Efecto de la variación de la temperatura y tiempo

Posteriormente, se analizaron los otros parámetros de reacción: tiempo de 10-180 minutos y temperatura de $20\text{-}66^\circ\text{C}$. Con las condiciones iniciales de reacción (5 mL de THF y 0.1 g de carbamato). En las tablas 3.6 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3.6 Rendimientos de oxazolidinona obtenidos de la variación de temperatura y tiempo.

Temperatura °C	Tiempo (min)	% Rendimiento
20	10	0
40	60	0
50	135	0
66	180	0

Hay una relación paralela entre la actividad catalítica y la cantidad y fuerza de los sitios activos. La naturaleza de los sitios se refleja en las variaciones de la actividad y son diferentes para cada tipo de reacción; por ejemplo, los catalizadores pueden poseer sitios débiles que sean suficientemente energéticos para interactuar con el reactante y favorecer la obtención de producto deseado o en otro caso más fuertes, provocando una reacción con excesiva energía y produciendo subproductos indeseables. Así mismo, hay casos en los cuales se requiere una combinación de sitios débiles, intermedios y fuertes para favorecer los mecanismos de reacción deseados. Sin embargo, hay ocasiones que los sitios no tienen la energía suficiente y por lo tanto la reacción no es favorecida. De acuerdo al último caso mencionado, se sugiere que la reacción de obtención de la (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-ona no se lleva a cabo debido a que el protón del grupo alcohol del carbamato no puede ser abstraído por los sitios básicos de Brönsted del Ca(OH)₂, debido a que estos no son suficientemente fuertes para realizar la desprotonación.

3.8 Bibliografía

- [1] a) J. Maia, M. Fonseca, J. Méndez, *Energy Conversion and Management*, **65**, 647 (2013). b) Y. Bok Cho, G. Seo, D. Rae, *Fuel Processing Technology*, **90**, 152 (2009).
- [2] M. Sánchez-Cantú, L. M. Pérez-Díaz, A. Apreza-Sies, E. Dávila-Huerta, I. Becerril-Fragoso, R. Rosales-Iztetzi, *Superficies y Vacío*, **23**, 98-103 (2010).
- [3] E. Sabah, O. Özdemir, S. Koltka, *Advanced Powder Technology*, **24**, 647-652 (2013).
- [4] S.Ch. Liang, J.P. Zhang, L.S. Fan, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **35**, 2748-2755 (1996).
- [5] Scheidegger A. E. *The Physics of Flow through Porous Media*. Univ. of Toronto Press. (1974).
- [6] *Manual de Productos Químicos Finos y Equipo de Laboratorio 2003-2004 de Sigma Aldrich*.

- [7] W.H. Pirkle, K.A. Simmons, *J. Org. Chem.* **48**, 2520-2527 (1983).
- [8] Aguilar, G. (2005). Adsorción y catálisis. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
- [9] M. Sánchez-Cantú, L.M. Pérez-Díaz, A. Apreza-Sies, E. Dávila-Huerta, I. Becerril-Fregoso, R. Rosales-Iztetzi, . *Superficies y Vacío*, **23**, 98-103 (2010).
- [10] G. Busca, *Ind. Eng. Chem.Res.* **48**, 6486–6511 (2009).
- [11] Giovanni Perego, *Catalysis Today* **41**, 251 -259 (1998).
- [12] Hammond, C. "*Introduction to Crystallography*". Royal Microscopical Society Microscopy Handbooks 19. Oxford Science Publications. Oxford, 1990.

Conclusiones

Con base en los resultados alcanzados en este trabajo se concluye lo siguiente:

- Se estableció el método de síntesis del Ca(OH)_2 que más pureza otorgara al material, para los fines de esta investigación.
- El análisis termogravimétrico de la cal hidratada señala que la temperatura óptima de obtención del óxido de calcio es a los 775°C .
- El óxido de calcio obtenido a partir de la calcinación de la cal hidratada sirve como precursor catalítico del hidróxido de calcio al hidratarse controladamente.
- La hidratación controlada de óxido de calcio a 60°C previene la formación de fases cristalinas diferentes a la del Ca(OH)_2 como el CaCO_3 . Debido a que el aumento de temperatura disminuye la solubilidad del CO_2 en el agua de hidratación.
- Las imágenes obtenidas por MEB mostraron que Ca(OH)_2 tiene una morfología de placas, que concuerda con lo que reportan otros autores.
- El análisis BET señala que el área superficial específica del catalizador es pequeña comparada con la de otros catalizadores porosos o soportados en tamices moleculares.
- Con técnicas de CCF se monitorearon las reacciones y con la RMN^1H y RMN^{13}C se caracterizaron los productos orgánicos.
- El Ca(OH)_2 tiene buena actividad en la síntesis de carbamato; sin embargo no promueve la formación de la oxazolidinona. Esto se atribuye a que los sitios activos de catalizador no son tan fuertes para efectuar la reacción.
- Se determinaron las condiciones óptimas de síntesis del **CARB** siendo 10% de catalizador, 10 minutos, 66°C y tres equivalentes de cloroformiato de metilo los parámetros que mayores porcentajes de rendimiento reportan (87%).
- El catalizador fue reusado en 4 ciclos continuos mostrando conversión de materia prima a producto CARB. El primer reuso mostro el mejor porcentaje de rendimiento (73%) en comparación a la primera reacción (57%).
- No fue necesario un proceso de reactivación del catalizador después de los reusos para la obtención del **CARB**.

- Los resultados de DRX revelaron que el catalizador sufre un proceso de lixiviación durante los reúsos, lo cual está íntimamente relacionado con el aumento de rendimiento y de actividad catalítica.
- La nueva fase, producto de la lixiviación del Ca(OH)_2 fue identificada como Ciclobarbitol, de acuerdo a la comparación de los espectros de los reúsos con las fichas JCPDS de la biblioteca cristalográfica disponible.
- Se evaluó la estabilidad del catalizador en medios líquidos, demostrándose que el material es estable en THF, cloruro de metileno y cloroformiato de metilo. Se especula que la posible causa de lixiviación del material son los subproductos olefínicos de la reacción, por lo que debe realizarse un análisis más extenso.
- Los sitios básicos de Brønsted fueron lo suficientemente fuertes para la producción de **CARB** pero no para la de **OXD**.
- Debido a su bajo costo, fácil obtención, gran disponibilidad y reusabilidad, el Ca(OH)_2 representa una nueva alternativa para la síntesis de **CARB**.

Anexo A. Técnicas de análisis

Difracción de rayos X (DRX)

El conocimiento de la estructura del catalizador es esencial para entender químicamente lo que está ocurriendo en el proceso de catálisis. Lo que hace que la caracterización durante el ciclo de vida del catalizador sea fundamental. Aunque en la catálisis heterogénea los sitios activos se localizan en la superficie del sólido, la estructura juega un papel muy importante ya que muchas de las características del catalizador dependen de esta. La Difracción de Rayos X (DRX) es la técnica más usual para la investigación de la estructura superficial del material.

Tabla A.1 Aplicaciones típicas de los métodos de difracción de rayos X.

Determinación de parámetros cristalográficos
Dimensiones de la celda unitaria y de la simetría de la red cristalina
Coordenadas atómicas y parámetros térmicos
Sustitución isomorfa en sitios de la red
Porosidad dentro de la red (zeolitas, materiales microporosos)
Determinación de características físicas y morfológicas
Tamaño de cristal
Cristalinidad
Deformación de la red
Orientación preferencial de los cristales (textura)
Identificación y cuantificación de fases cristalinas

Se trata de una técnica no destructiva de caracterización básica de materiales con estructuras cristalinas (no amorfo). En la mayoría de los sólidos, las grandes fuerzas de atracción o cohesión que existen entre las partículas que lo componen, hacen que éstas se distribuyan regular y simétricamente en el espacio. Estos sólidos reciben el nombre de sólidos cristalinos o cristales.

El fundamento de esta técnica reside en el fenómeno conocido como dispersión “scattering” de una radiación X cuando incide sobre la materia. Consiste en que parte de

la radiación X incidente se desvía de su dirección original por interacción con el material irradiado. Cuando la estructura cristalina es alcanzada por un haz de radiación cuya longitud de onda es de similar magnitud a la distancia interatómica, éste se difunde dando lugar a diferentes tipos de interferencias que son constructivas en unas direcciones privilegiadas. Así la intensidad del haz difractado depende de la disposición geométrica de los átomos y de la clase de átomos presentes. Esto hace que cada sustancia cristalina presente su propio espectro característico de difracción de rayos X, y éste sea una auténtica “huella dactilar” del mismo, permitiendo su identificación en cualquier mezcla donde esté presente. El origen del espectro característico puede esquematizarse del siguiente modo (Figura A.1).

- a) **Excitación:** el choque de un electrón incidente con un electrón de las capas internas de un átomo produce la expulsión de dicho electrón quedando el átomo en estado excitado.
- b) **Emisión:** este átomo en estado excitado tiende a volver inmediatamente a su estado fundamental, para lo cual se producen saltos de electrones de niveles más externos para cubrir el hueco producido. En este proceso hay un desprendimiento de energía, igual a la diferencia de energía entre los dos niveles en los que se produce el salto electrónico, en forma de radiación electromagnética correspondiente a la región de los rayos X.

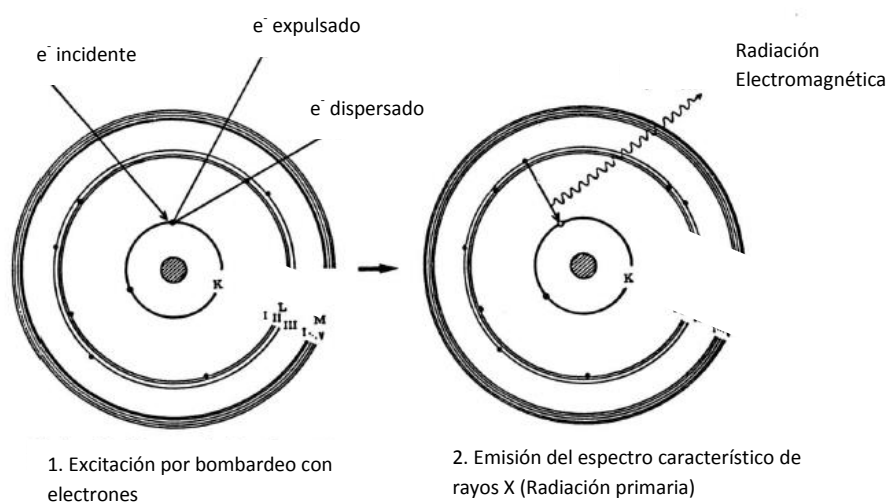


Figura A.1 Producción del espectro característico de rayos X.

A esta excitación producida por el bombardeo de partículas se la denomina excitación primaria, y a la radiación así obtenida se la llama radiación X primaria. Al ser, las energías de los distintos niveles electrónicos características para cada tipo de átomos, la radiación X emitida será característica para cada elemento y no dependerá de la sustancia química en la que se encuentre, ya que estas radiaciones están originadas por transiciones entre los niveles electrónicos internos, cuyas energías no se ven afectadas por el tipo de enlace existente [12].

Patrón característico de Difracción de Rayos X

En un patrón de difracción de una red cristalina un número de reflexiones es generado, cada uno de ellos está asociado con un plano cristalino (índices de Miller h,k,l) y una posición angular (2θ) dependiendo de la distancia interplanar ($d(h,k,l)$) y de la longitud de onda de los Rayos X (λ), como lo define la ley de Bragg. Un patrón de difracción contiene mucha información estructural: la posición angular de las reflexiones está relacionada con el tamaño y la forma de la celda unitaria (la unidad repetitiva del cristal), mientras que la intensidad de las reflexiones reflejan la simetría de la red ya densidad de electrones (prácticamente la posición y tipos de átomos) dentro de la celda unitaria. Generalmente la información recaba del patrón de difracción es usada como una huella dactilar para la identificación de fases cristalinas. El patrón colecta una serie de perfiles de reflexiones hkl individuales (cada una caracterizada por una altura, ensanchamiento y posición de pico, y un área integrada proporcional a la intensidad de Bragg [11].

Los datos obtenidos de los análisis con esta técnica son cruciales para la identificación de las características estructurales del catalizador, las cuales determinaran el comportamiento de este.

Resonancia Magnética Nuclear de 1H y ^{13}C

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica instrumental no destructiva que permite el análisis de compuestos orgánicos. Por medio de ella se puede deducir la identidad de la gran mayoría de compuestos orgánicos conocidos y desconocidos.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es un fenómeno físico por el que núcleos atómicos situados bajo la influencia de un campo magnético exterior de intensidad determinada absorben selectivamente energía del rango de radiofrecuencias pasando a un estado excitado, proceso que se conoce como interacción Zeeman. Al cesar el aporte energético externo, los núcleos devuelven la energía absorbida para regresar a su situación de equilibrio termodinámico, en un proceso de relajación que puede ser captado, medido y cuantificado permitiendo la identificación de la molécula debido a que la liberación ocurre de forma característica según el tipo de átomos que los rodean y los enlaces establecidos con esos átomos. En conjunto, se pueden identificar las coordenadas espaciales de origen de las señales de relajación y permiten establecer un mapa o información morfológica de la estructura donde se ha originado.

Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones como los átomos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P . Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín igual que los electrones, ya que los núcleos tienen carga positiva y movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran imanes. En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo cuando una muestra se coloca en un campo magnético, los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín α , mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín β .

Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada con un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín α son promovidos al estado de espín β . Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (rf) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf. Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE)

entre los estados de espín α y β . El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN. El término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que los núcleos están en resonancia con la radiofrecuencia o la radiación rf, es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos.

Punto de fusión

El punto de fusión es la temperatura de cambio del estado sólido al estado líquido. Para que esto ocurra es necesario romper las fuerzas intermoleculares que mantienen cohesionadas las moléculas de un compuesto y por tanto su valor dependerá del balance de las diferentes fuerzas intermoleculares. Por ello, dos compuestos diferentes, aunque presenten estructuras similares, tendrán diferentes puntos de fusión de manera que una de sus utilidades es la identificación de sustancias. Por otro lado, la presencia de impurezas, incluso en pequeñas cantidades, produce una variación del punto de fusión, así que también es empleado para determinar la pureza de un compuesto.

Polarimetría

Las sustancias ópticamente activas son isómeros espaciales o estereoisómeros que tienen la propiedad de producir una rotación del plano de polarización al incidir sobre la sustancia un haz de luz polarizada. Se dividen en dextrógiras y levógiras, según la rotación del plano de la luz polarizada sea en el sentido de las agujas del reloj (hacia la derecha +) o en sentido opuesto (hacia la izquierda -).

Muchos compuestos orgánicos son ópticamente activos debido a la presencia de al menos un carbono asimétrico (carbono unido a cuatro radicales distintos) en la molécula. Para una misma fórmula estructural existen dos isómeros ópticamente activos: dextrógiro y levógiro; y un isómero inactivo, racémico, formado por una mezcla de ambos.

El ángulo de rotación del plano de la luz polarizada depende del tipo de sustancia atravesada por los rayos del espesor y la temperatura, así como también de la longitud de onda de la luz utilizada. Es proporcional a una constante del material (sustancia) que a su

vez depende de la longitud de onda y de la temperatura. Esta constante se denomina rotación específica, y guarda además relación con el espesor de capa atravesada por los rayos y, en márgenes de concentración limitados, con la concentración.

La rotación específica tiene las siguientes unidades:

$$[\alpha]_t^\lambda = \frac{^\circ cm^3}{dm\ gr} = \frac{c}{f}$$

Dónde:

dm = espesor de la capa (tubo polarimétrico) en dm

c = concentración de la solución ópticamente activa, en gramos de soluto por cada 100 ml de

solución

f = factor de conversión de rotación específica para distintas sustancias

Finalmente, las aplicaciones del análisis polarimétrico son principalmente la determinación de la concentración y pureza de una sustancia.