



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

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

**“Evaluación de óxido de calcio como catalizador heterogéneo en la síntesis de (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo”**

**TESIS**

Para obtener el título de:

**Licenciatura en Ingeniería Química**

Presenta:

**Marco Antonio Fernández Contreras**

Directora de Tesis:

**Dra. Lydia María Pérez Díaz**

Co-Directora de Tesis:

**Dra. María Del Consuelo Mendoza Herrera**

**Puebla, Puebla.**

**Febrero 2024**



Oficio No. FIQ/AC/271/2023  
Asunto: Registro de Tema por Tesis.

**C. MARCO ANTONIO FERNÁNDEZ CONTRERAS**  
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN  
INGENIERÍA QUÍMICA  
P R E S E N T E:

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

**“Evaluación de óxido de calcio como catalizador heterogéneo en la síntesis de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo”**

Con el siguiente contenido:

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	ANTECEDENTES
CAPÍTULO 2	METODOLOGÍA
CAPÍTULO 3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIONES  
BIBLIOGRAFÍA

Directora de Tesis: Dra. Lydia María Pérez Díaz.  
Co-Directora: Dra. María Del Consuelo Mendoza Herrera.

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 Zaragoza, a 1 de Diciembre de 2023

**Dra. Valeria Jordana González Coronel**  
Secretaria Académica

C.c.p. Directora de Tesis: Dra. Lydia María Pérez Díaz.  
C.c.p. Co-Directora: Dra. María Del Consuelo Mendoza Herrera.  
C.c.p. Archivo.

Facultad  
de Ingeniería  
Química

Av. San Claudio s/n, Col. San  
Manuel, Ciudad Universitaria,  
Puebla, Pue. C.P. 72590  
01 (222) 229 55 00  
Exts. 7250 y 7251

CTAI01



**Benemérita Universidad  
Autónoma de Puebla**  
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA



CIUDAD UNIVERSITARIA

**Mtro. Omar Gerardo Aguirre Ibarra**  
Director 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 Química

**Marco Antonio Fernández Contreras**

Quién presenta como tema de tesis:

“Evaluación de óxido de calcio como catalizador heterogéneo en la síntesis de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo”

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 9 de febrero de 2024

Director de Tesis  
Dra. Lydia María Pérez Díaz

## **Agradecimientos**

*En primer lugar, quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi madre, María Eugenia, por todo el esfuerzo, dedicación, enseñanzas y amor que me ha brindado a lo largo de mi vida. Aprecio enormemente su apoyo constante y comprensión en cada momento, así como los sacrificios realizados para proporcionarnos educación a mí y a mis hermanos en un entorno desafiante, siempre priorizando nuestro crecimiento personal y profesional. ¡Te quiero mucho, mamá!*

*A mis hermanos Eduardo y Aarón, les quiero agradecer por todas las experiencias que hemos compartido, por los momentos en los que nos hemos divertido y también por los momentos en los que nos ha tocado sufrir. Estoy seguro de que todo lo que hemos pasado contribuirá a nuestro bienestar en el futuro. Además, quiero aprovechar para agradecerles por afrontar la responsabilidad de cuidar a mamá en casa, dándome la oportunidad de salir y buscar mi desarrollo académico.*

*A mis tías Micaela y Gloria, por darme un lugar para quedarme en la ciudad, apoyándose en todos los aspectos y preocupándose por mí. También, agradezco a mis primos y primas: Ángeles, Bety, Vívi, Toña, Daniel y Feliciano por aceptarme en su familia durante este periodo y tratarme como su hermano, por sus consejos y los buenos y malos momentos que hemos compartido. ¡Los quiero!*

*Agradezco a mis tíos, Roberto y Miguel, por el apoyo brindado a mí y a mis hermanos. Sus enseñanzas, consejos y regaños contribuyeron a construir quien soy ahora.*

*A mis compañeros de licenciatura: Dilan, José, Odeth y Mario por su apoyo a lo largo de la carrera y las experiencias que compartimos, demostrando que la universidad es menos complicada cuando cuentas con un gran equipo.*

*Al Ing. Adán Cuevas Chávez, mi profundo agradecimiento por todas sus enseñanzas y consejos, por ser un gran amigo, un excelente docente y ser un ejemplo de profesionalidad y amor por la carrera.*

*Agradezco a mis compañeros en el laboratorio de biocombustibles, con quienes, a pesar de trabajar en proyectos diferentes, compartí buenas experiencias durante esta etapa. Les deseo mucho éxito en sus proyectos futuros: Dra. Sandra, Francisco, Evander, Fanny y Socorro. También quiero expresar mi gratitud al Mtro. Federico Manuel Reyes Cruz por su empatía y apoyo dentro del laboratorio, así como por añadir siempre un toque especial al ambiente de trabajo con su música.*

*Quiero expresar mi profundo cariño a la Dra. Lydia María Pérez Díaz por la confianza depositada en mí al darme la oportunidad de trabajar en esta investigación. Agradezco sus conocimientos compartidos, experiencias y su apoyo para ser no solo un buen estudiante, sino también una buena persona. ¡Muchísimas gracias, Dra., que siempre le vaya bien!*

*A la Dra. María Del Consuelo Mendoza Herrera, mi agradecimiento por su apoyo en la mejora de esta tesis y por su amable trato.*

*A mis sinodales, el Dr. José Antonio Rivera Márquez y la Dra. Nancy Tepale Ochoa, gracias por sus observaciones y el tiempo dedicado a la mejora de este trabajo.*

*Al Dr. Silvano Cruz Gregorio, agradezco su disposición y facilidad de acceso al equipo de Resonancia Magnética Nuclear.*

*A la Mtra. Mayté Juárez Meneses por permitirme la utilización del equipo de espectroscopia infrarroja IR del laboratorio de Análisis instrumental de la facultad.*

*Al Dr. José Humberto Camacho García del laboratorio de química orgánica, por el uso del equipo de punto de fusión.*

*A la Dra. Laura Orea Flores del Centro de Química del ICUAP por el procesamiento de muestras con el equipo de polarimetría.*

*Al Dr. Manuel Sánchez Cantú, gracias por permitirme trabajar en el laboratorio de biocombustibles.*

*También quiero agradecer al Dr. Efraín Rubio por el procesamiento de las muestras en el equipo de DRX.*

*Finalmente, agradezco a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la realización de esta tesis.*

## Índice Temático

Agradecimientos.....	4
Índice Temático .....	6
Índice de Figuras .....	9
Índice de Tablas.....	11
Resumen .....	13
Introducción.....	14
Capítulo I. Antecedentes.....	16
1.1 Productos químicos finos y carbamatos.....	16
1.2 Aplicaciones.....	18
1.2.1 Aplicaciones diversas.....	18
1.2.2 Carbamatos como fármacos .....	19
1.2.2.1 Carbamatos en el tratamiento de tumores.....	20
1.2.2.2 Carbamatos usados para el tratamiento de VIH .....	20
1.2.2.3 Carbamatos usados para el tratamiento de epilepsia .....	21
1.2.2.4 Carbamatos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas .....	21
1.2.2.5 Carbamatos como relajantes musculares.....	21
1.2.2.6 Carbamatos como antihelmínticos .....	21
1.2.3 Prodrogas.....	22
1.3 Métodos para la síntesis de carbamatos .....	23
1.3.1 Síntesis de carbamatos por reordenamiento de amidas de Hofmann .....	23
1.3.2 Síntesis de carbamatos por reordenamiento de Curtius .....	24
1.3.3 Carbonilación reductiva de nitroaromáticos .....	25
1.3.4 Técnica de fosgenación .....	27
1.3.4.1 Síntesis de carbamatos a partir de isocianatos.....	28
1.3.4.2 Síntesis de carbamatos utilizando cloroformatos .....	28
1.3.5 Síntesis de carbamatos usando CO <sub>2</sub> .....	30
1.4 Catálisis .....	31
1.4.1 Catálisis homogénea.....	33
1.4.1.1 Ejemplos de catalizadores homogéneos usados en la síntesis de carbamatos... 35	
1.4.2 Catálisis heterogénea.....	36
1.4.2.1 Generalidades de la catálisis heterogénea .....	36

1.4.2.2 Ejemplos de catalizadores heterogéneos utilizados en la síntesis de carbamatos .....	40
1.5 Óxido de calcio .....	41
1.5.1 Generalidades .....	41
1.5.2 Obtención de óxido de calcio .....	41
1.5.3 Algunas aplicaciones del óxido de calcio .....	42
1.5.4 Propiedades del óxido de calcio .....	43
1.5.5 La aplicación del óxido de calcio como catalizador heterogéneo .....	44
1.6 Problemática ambiental.....	45
1.7 Química Verde .....	47
1.7.1 Factor Ambiental E .....	49
1.7.2 Catálisis en la minimización de desechos .....	49
Bibliografía .....	51
Capítulo II. Metodología .....	60
2.1 Reactivos, materiales y equipos .....	60
2.2 Obtención del catalizador óxido de calcio .....	61
2.3 Purificación del disolvente THF .....	62
2.3.1 Presecado de THF .....	62
2.3.2 Secado de THF con sodio y benzofenona .....	63
2.4 Síntesis de ( <i>R</i> )- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo .....	64
2.4.1 Monitoreo de la reacción .....	65
2.5 Purificación de productos de reacción .....	67
2.5.1 Cromatografía en columna .....	67
2.5.2 Cristalización.....	68
2.6 Cálculo del rendimiento.....	68
2.7 Reutilización del catalizador.....	68
2.8 Técnicas de caracterización .....	69
2.8.1 Difracción de Rayos X .....	69
2.8.2 Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H y de <sup>13</sup> C .....	69
2.8.3 Rotación óptica.....	69
2.8.4 Punto de fusión.....	70
2.8.5 Espectroscopia infrarroja (IR).....	70
2.9 Bibliografía .....	71

Capítulo III. Resultados y discusión.....	73
3.1 Caracterización de catalizador y materia prima.....	73
3.1.1 Caracterización del CaO por Difracción de Rayos X .....	73
3.1.2 Caracterización de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	74
3.1.2.1 Caracterización de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol mediante Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H.....	74
3.1.2.2 Caracterización de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C.....	76
3.1.2.3 Espectroscopia de infrarrojo IR de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	78
3.2 Síntesis de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	79
3.2.1 Cristalización de productos .....	80
3.3 Caracterización del producto ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb. ....	82
3.3.1 Caracterización por Resonancia Magnética de <sup>1</sup> H del ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	82
3.3.2 Caracterización por espectroscopia de Resonancia Magnética de <sup>13</sup> C de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	84
3.3.3 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	86
3.3.4 Punto de fusión de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	88
3.3.5 Rotación Óptica de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	88
3.4 Caracterización del subproducto.....	88
3.4.1 Caracterización por Resonancia Magnética de <sup>1</sup> H ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb. ....	88
3.4.2 Caracterización por Resonancia Magnética de <sup>13</sup> C de ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb. ....	91
3.4.3 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo de ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb .....	93
3.4.4 Punto de fusión de ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb.....	94
3.4.5 Rotación Óptica de ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb.....	94
3.5 Efecto de la variación de la cantidad del catalizador en la reacción de síntesis de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo .....	95
3.6 Efecto de la variación de la cantidad de cloroformiato de metilo en la reacción de síntesis de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	97

3.7 Mecanismo de reacción .....	100
3.8 Efecto de la reutilización del catalizador en el rendimiento de los productos.....	102
3.9 Bibliografía .....	108
Conclusiones.....	110

## Índice de Figuras

### Capítulo I

Figura 1.1 Estructura general del grupo carbamato.....	16
Figura 1.2 Isómeros cis y trans.....	18
Figura 1.3 Síntesis de carbamatos de metilo a partir del reordenamiento de amidas de Hofmann .....	23
Figura 1.4 Síntesis de carbamatos de metilo a partir de carboxamidas alquil y aril primarias utilizando yodo hipervalente. ....	24
Figura 1.5 Síntesis de carbamatos de metilo mediante una reordenación de Hofmann modificada. ....	24
Figura 1.6 Reordenamiento de Curtius.....	25
Figura 1.7 Protocolo de preparación de carbamatos de tert-butilo reportado por Lebel y Leogane. ....	25
Figura 1.8 Síntesis de carbamatos mediante carbonilación reductiva de compuestos nitroaromáticos. ....	26
Figura 1.9 Síntesis de carbamatos mediante la reacción de una amina con un alcohol utilizando fosgeno, difosgeno o trifosgeno como fuente de equivalente de carbonilo.....	27
Figura 1.10 Síntesis de carbamatos a partir de isocionatos .....	28
Figura 1.11 Síntesis de carbamatos a partir de cloroformatos y aminas secundarias.....	29
Figura 1.12 Síntesis de carbamatos a partir de la reacción de la ciclohexilamina con cloroformiato de metilo en presencia de indio (In). ....	29
Figura 1.13 Síntesis de carbamato a partir de la reacción de cloroformiato de metilo con aminoalcohol reportada por Ager y colaboradores.....	29
Figura 1.14 Síntesis de carbamatos a partir de CO <sub>2</sub> , aminas y éteres insaturados. ....	31
Figura 1.15 Síntesis de carbamatos a partir de CO <sub>2</sub> , aminas y haluros de alquilo. ....	31
Figura 1.16 Generación de residuos peligrosos por sector industrial, 2004-2017 .....	46

### Capítulo II

Figura 2.1 Metodología del trabajo.....	60
Figura 2.2 Muestra de CaO enfriándose en un desecador .....	62

Figura 2.3 Sistema para la purificación de THF .....	63
Figura 2.4 Variación del color del THF mientras disminuye su contenido de humedad. 64	
Figura 2.5 Reacción de obtención de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo .....	64
Figura 2.6 Sistema de reacción para la obtención de ( <i>R</i> )- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl) carbamato de metilo .....	65
Figura 2.7 Columna cromatográfica .....	67
Figura 2.8 Figura del proceso para el reúso del catalizador .....	68
Capítulo III	
Figura 3.1 Patrón de DRX del catalizador .....	74
Figura 3.2 Ficha JCPDS # 78-0649 correspondiente a CaO .....	74
Figura 3.3 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	75
Figura 3.4 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	77
Figura 3.5 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol obtenido de Sigma Aldrich .....	77
Figura 3.6 Espectro de Infrarrojo del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol.....	78
Figura 3.7 Espectro de Infrarrojo del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol recuperado de Sigma Aldrich .....	79
Figura 3.8 Reacción de obtención de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	79
Figura 3.9 Placa de cromatografía de capa fina: A) Sistema 3:1 B) Sistema 1.1 .....	80
Figura 3.10 Cristales de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	81
Figura 3.11 Cristales de ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb. ....	81
Figura 3.12 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	82
Figura 3.13 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H simulado por MestReNova de ( <i>R</i> )- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	84
Figura 3.14 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb .....	85
Figura 3.15 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C simulado por MestReNova de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	86
Figura 3.16 Espectro de infrarrojo del ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.....	87

Figura 3.17 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb .....	89
Figura 3.18 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb simulado por MestReNova .....	90
Figura 3.19 Espectro de $^{13}\text{C}$ del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb .....	91
Figura 3.20 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb simulado por MestReNova .....	92
Figura 3.21 Espectro de infrarrojo del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb .....	93
Figura 3.22 Efecto de la cantidad de catalizador evaluado y el rendimiento obtenido de ambos productos.....	96
Figura 3.23 Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo en el rendimiento del ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb .....	98
Figura 3.24 Mecanismo de reacción para la obtención de ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb.....	101
Figura 3.25 Difractograma correspondiente al catalizador después del primer uso ...	102
Figura 3.26 Ficha JCPDS #78-0649 correspondiente al CaO.....	103
Figura 3.27 Ficha JCPDS #88-1807 correspondiente al $\text{CaCO}_3$ .....	103
Figura 3.28 Ficha JCPDS #87-0673 correspondiente al $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .....	103
Figura 3.29 Difractograma correspondiente al catalizador después del primer uso y posterior calcinación. ....	104
Figura 3.30 Difractograma correspondiente de la caracterización del catalizador después del reuso. ....	105
Figura 3.31 Rendimiento obtenido de la reacción con el reuso del catalizador.....	106

## Índice de Tablas

### Capítulo I

Tabla 1.1 Estructura de carbamato, amida y éster. ....	17
Tabla 1.2 Función que desempeña el grupo carbamato en algunos fármacos.....	19
Tabla 1.3 Comparación entre Catálisis Homogénea y Heterogénea .....	33
Tabla 1.4 Generación de residuos peligrosos en México, según sector industrial, 2004–2017 .....	46
Tabla 1.5 E factores en la industria química.....	49

### Capítulo III

Tabla 3.1	Principales señales del espectro de $^1\text{H}$ para el ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol.....	75
Tabla 3.2	Principales señales del espectro de $^1\text{H}$ para el ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol.....	76
Tabla 3.3	Número de onda de las principales bandas de absorción del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	78
Tabla 3.4	Estructuras de los productos obtenidos.....	80
Tabla 3.5	Principales señales del espectro de $^1\text{H}$ del ( <i>R</i> )- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil) carbamato de metilo Bcarb .....	83
Tabla 3.6	Principales señales del espectro de $^{13}\text{C}$ del ( <i>R</i> )- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb .....	84
Tabla 3.7	Número de onda de las principales bandas observadas en el espectro IR del ( <i>R</i> )-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb. ....	87
Tabla 3.8	Principales señales del espectro de $^1\text{H}$ del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb.....	90
Tabla 3.9	Principales señales del espectro de $^{13}\text{C}$ del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb.....	91
Tabla 3.10	Número de onda de las principales bandas observadas en el espectro IR del ( <i>R</i> )-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb .....	93
Tabla 3.11	Cantidades de catalizador evaluadas y rendimiento obtenido de ambos productos .....	95
Tabla 3.12	Entalpías de enlace de moléculas representativas.....	97
Tabla 3.13	Evaluación de equivalentes de cloroformiato de metilo y rendimiento del producto obtenido. ....	98
Tabla 3.14	Rendimiento obtenido de la reacción con el reuso del catalizador.....	105

## Resumen

La obtención de carbamatos representa un área de investigación de gran relevancia en la química contemporánea, dada la amplia gama de aplicaciones industriales y farmacéuticas que estos compuestos ofrecen.

En este trabajo se realizó la síntesis de (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo utilizando como catalizador al óxido de calcio, donde la conversión de reactivos a productos se monitoreó utilizando Cromatografía de capa fina (CCF). Se encontró que en la realización de la síntesis se obtiene un subproducto que fue identificado como (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo.

Se evaluó la influencia de la cantidad de óxido de calcio en el rendimiento de ambos productos. Se encontró que con la utilización del 87% de catalizador con respecto a la materia prima, se alcanzó un rendimiento de 81.5% para el (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo, mientras que con la utilización de 10% de catalizador se obtuvo un rendimiento del 68% para el subproducto.

Además, se realizó la evaluación del efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo en la síntesis del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo para buscar optimizar el uso de ese reactivo, donde se encontró que usando 0.22 mL se obtiene el mayor rendimiento del producto esperado.

En este trabajo se preparó óxido de calcio por el método de calcinación de cal hidratada comercial a 800 °C. La pureza del catalizador se determinó por Difracción de Rayos X (DRX). La identificación de los productos se realizó mediante el uso de Resonancia Magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectroscopia de infrarrojo IR, punto de fusión y rotación óptica.

El estudio propone mecanismos de reacción para la obtención de los productos, aportando una comprensión más profunda de los procesos implicados.

Posteriormente, se analizó la capacidad de reúso del catalizador y con la caracterización por DRX se observó cómo cambian sus fases cristalinas después del reúso.

## Introducción

La síntesis de carbamatos es un proceso químico de gran relevancia en la industria, utilizado en la producción de una amplia variedad de productos, desde pesticidas y productos farmacéuticos hasta materiales poliméricos. La versatilidad de los carbamatos ha hecho que sean una parte fundamental en numerosas aplicaciones, pero su producción convencional se enfrenta a desafíos significativos en términos de sostenibilidad y seguridad [16].

En la síntesis de carbamatos, los catalizadores desempeñan un papel crucial al acelerar y dirigir las reacciones químicas. Tradicionalmente, se han utilizado tanto catalizadores homogéneos como heterogéneos para facilitar la formación de enlaces carbamato. Los catalizadores homogéneos a menudo involucran metales pesados, que son conocidos por su toxicidad y su impacto negativo en el medio ambiente [68].

La necesidad de abordar la sostenibilidad en la síntesis de carbamatos es innegable. Los procesos químicos convencionales han estado vinculados a la contaminación del agua y del aire, la acumulación de residuos tóxicos y riesgos para la salud humana [97].

Los efectos negativos de los catalizadores tóxicos y de los productos químicos utilizados en la síntesis de carbamatos son preocupantes. La contaminación del agua y del aire afecta a los ecosistemas acuáticos y terrestres, y la toxicidad de los productos químicos representa un riesgo para la salud de los trabajadores y las comunidades cercanas a las instalaciones de producción.

En respuesta a estos desafíos, se han realizado investigaciones y desarrollos en el campo de los catalizadores heterogéneos para la síntesis de carbamatos. Estos catalizadores prometen reducir la toxicidad, la generación de residuos y mejorar la eficiencia del proceso [75].

Sin embargo, la adopción de catalizadores heterogéneos no está exenta de desafíos, entre ellos la necesidad de explorar una variedad de catalizadores potenciales y la tarea de identificar las condiciones óptimas de reacción para maximizar su eficiencia.

Por este motivo en este trabajo se realizó la evaluación del óxido de calcio como catalizador heterogéneo en la síntesis del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, analizando como la cantidad de catalizador afecta el rendimiento del producto esperado, además, se realiza la evaluación de efecto de la reutilización del catalizador en el rendimiento obtenido.

En este contexto, se destaca la importancia de la investigación propuesta, que busca abordar los problemas ambientales y de seguridad asociados con la síntesis de carbamatos a través del uso de catalizadores heterogéneos.

# Capítulo I

---

## Antecedentes



**“Si quieres saber quién eres, camina hasta que no haya nadie que sepa tu nombre”**

**Patrick Rothfuss “El temor de un hombre sabio”**

### 1.1 Productos químicos finos y carbamatos

Las industrias de productos químicos finos producen sustancias químicas complejas, puras y únicas, con un bajo volumen (menor a 1000 toneladas por año) y un alto precio (mayor a 10 dólares por kilogramo). El segmento de productos químicos finos abarca una amplia gama de productos químicos que sirven a la industria farmacéutica, ciencias de la vida, agroquímicos, productos químicos para fotografía y, en creciente medida, productos químicos electrónicos [1].

El tipo de tecnología utilizado para fabricar estos productos está más determinado por el volumen que por la aplicación del producto.

Dentro de los productos químicos finos, destacan los carbamatos, que son compuestos químicos derivados del ácido carbámico inestable ( $\text{H}_2\text{N-COOH}$ ). Estos se obtienen mediante la sustitución de las fracciones amino y carboxilo con diversos tipos de estructuras, se identifican por la presencia del enlace  $\text{O-CO-NH}$ -[2].

El grupo carbamato consiste en un grupo carbonilo ( $\text{C=O}$ ) al cual se le unen un grupo alcoxi ( $\text{O-R}^1$ , marcado en azul) y un grupo amino ( $\text{R}^2\text{-N-R}^3$ , marcado en rojo) (Figura 1.1).

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  pueden ser diferentes grupos alquilo, arilo y alquil-arilo o grupos alquilo, arilo y alquil-arilo sustituidos [3].

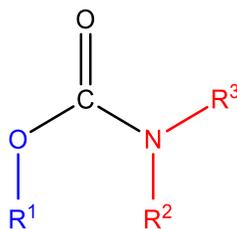


Figura 1.1 Estructura general del grupo carbamato

La estructura de un carbamato tiene similitudes tanto con las amidas como con los ésteres como se observa en la Tabla 1.1 por lo que pueden considerarse como híbridos de "amida-éster". Debido a esta combinación de amida-éster, los carbamatos son químicamente estables y capaces de modificar interacciones inter- e intramoleculares [4].

Tabla 1.1 Estructura de carbamato, amida y éster.

Carbamato	Amida	Éster

En cuanto a las propiedades químicas, los carbamatos exhiben una reactividad que se asemeja a la de las amidas y los ésteres por lo que se comportan como ácidos o bases en el rango de pH normal (1-14). Esto se debe a la deslocalización de los electrones no enlazantes de los átomos de nitrógeno en el grupo carbonilo. Sin embargo, los carbamatos son más electrofílicos que las amidas debido a la presencia de un átomo de oxígeno adicional electronegativo en forma de "éter" [5].

Además, pueden experimentar reacciones de hidrólisis, como las amidas y los ésteres, en las cuales el enlace carbono-nitrógeno (C-N) o el enlace carbono-oxígeno (C-O) se rompen en presencia de agua o ácido. Además, los carbamatos pueden formar enlaces de hidrógeno, al igual que las amidas y los ésteres, lo que les permite interactuar con otras moléculas a través de fuerzas de enlace débiles.

La capacidad de los carbamatos para actuar como híbridos amida-éster les confiere propiedades útiles en diversas aplicaciones. Por ejemplo, se utilizan como inhibidores de enzimas, pesticidas, agentes farmacológicos y componentes de polímeros. Su estructura y reactividad química versátil les permiten participar en una amplia gama de interacciones moleculares y brindan oportunidades para el diseño de compuestos con propiedades específicas.

Otra característica importante de los carbamatos es su conformación. Debido a un enlace pseudo-doble en su estructura, las moléculas de carbamato pueden existir como isómeros *cis* y *trans* (Figura 1.2), pero no muestran preferencia por ninguna forma isomérica, aunque la proporción de esas dos conformaciones, puede cambiar con condiciones como el tipo y/o composición de los disolventes, la concentración de sales y el pH de la mezcla de reacción [6].

Por ejemplo, en el trabajo de Marcovici-Mizrahi y colaboradores en 1996 se puede observar que al disminuir el pH de una mezcla de reacción en la cual los aminoácidos están protegidos por el grupo carbamato de *tert*-butilo (Boc) aumenta la concentración de isómeros *cis*, mientras que aumentar la temperatura aumenta la concentración de isómeros *trans* [6].

También se deben tener en cuenta los sustituyentes R y R<sub>1</sub> (Figura 1.2), ya que los efectos estéricos de R y la electronegatividad de R<sub>1</sub> influyen en la diferencia en la energía libre y, por lo tanto, en la proporción *cis/trans*.

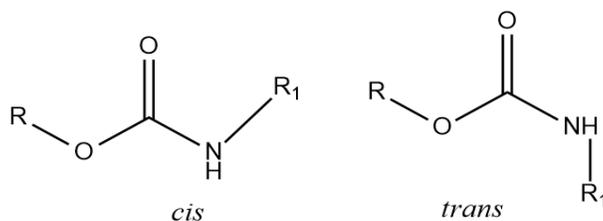


Figura 1.2 Isómeros cis y trans

Además, los carbamatos son compuestos semipolares que pueden formar enlaces de hidrógeno, tanto como donantes como aceptores de hidrógeno, y diversas interacciones pueden tener lugar en sus terminales O- y N-.

Los carbamatos contienen dipolos C=O y N-C que surgen de la unión covalente de átomos de oxígeno y nitrógeno electronegativos con átomos de carbono electroneutros. Debido a la disposición de enlace  $\pi$  del carbonilo y la mayor electronegatividad del oxígeno, el carbonilo es un dipolo más fuerte que el dipolo N-C. La presencia de un dipolo C=O permite que los carbamatos actúen como aceptores de enlaces de hidrógeno, mientras que el dipolo N-C les permite actuar como donantes de enlaces de hidrógeno, aunque en menor medida [5].

## 1.2 Aplicaciones

### 1.2.1 Aplicaciones diversas

Los derivados de carbamato tienen una amplia gama de aplicaciones. Su primer uso masivo en agricultura como pesticidas, fungicidas e insecticidas en diversos cultivos alrededor del mundo comenzó en la década de 1950 [8].

Donde se utilizan como ingredientes activos en pesticidas para el control de plagas y enfermedades en agricultura, jardinería y aplicaciones domésticas. Actúan inhibiendo una enzima llamada acetilcolinesterasa, que es esencial para la transmisión de impulsos nerviosos en los insectos, lo que lleva a su parálisis y muerte. Ejemplos conocidos incluyen el carbaril [9] y el carbofurano [10].

Algunos carbamatos como el aclonifen se utilizan como herbicidas para el control de malas hierbas en cultivos agrícolas y áreas no cultivadas. Actúan interfiriendo con el crecimiento y desarrollo de las plantas no deseadas [11].

El uso masivo de carbamatos en la vida cotidiana se amplió con el descubrimiento de los poliuretanos, compuestos con grupos carbamato polimerizados cuyas propiedades biológicas, químicas y físicas permitieron la aplicación de los carbamatos en recubrimientos de superficies, fibras sintéticas, elastómeros, espumas y empaques [12], ya que ayudan a la polimerización y el endurecimiento de los materiales. Uno de los más utilizados es el diisocianato de tolueno (TDI) que se emplea en la producción de espumas flexibles de poliuretano.

Los carbamatos pueden ser utilizados para proteger distintos grupos funcionales en moléculas orgánicas durante ciertas reacciones químicas. Esta protección temporal es valiosa en síntesis orgánica cuando se desean realizar reacciones selectivas en una molécula sin afectar grupos funcionales sensibles, como los grupos amino.

Además, los carbamatos pueden actuar como intermediarios en diversas reacciones, incluyendo la formación de oxazolidinonas. Las oxazolidinonas son compuestos orgánicos heterocíclicos que contienen nitrógeno y oxígeno en un anillo de 5 miembros y son conocidas por su variedad de aplicaciones entre las que destacan la síntesis polimérica para la producción de farmacéuticos, cosméticos y pesticidas [14].

Los carbamatos tienen un papel importante en la industria de la pintura ,ya que pueden ser utilizados para adicionarle propiedades como resistencia a la corrosión y al ensuciamiento como se explica en el trabajo de Dhanapal y colaboradores [15] que se enfoca en el desarrollo y caracterización de recubrimientos modificados de epoxi (ME) y carbamato de glicidilo (GC) donde observaron el comportamiento resistente a la corrosión y al ensuciamiento de estos recubrimientos, en comparación con una pintura disponible comercialmente al ser aplicados sobre muestras de acero mediante un proceso de recubrimiento utilizando el agente de curado Aradur 140 (poliamidoimidazolina).

En los últimos años, los derivados de carbamato, han experimentado una expansión en la industria farmacéutica como elementos estructurales y funcionales importantes en el diseño de fármacos y pro fármacos [16].

1.2.2 Carbamatos como fármacos

Debido a su estabilidad química y proteolítica, capacidad para crear interacciones inter e intramoleculares y unión similar a la de las amidas, los carbamatos pronto despertaron el interés de la industria farmacéutica [3],[5].

Hoy en día muchos fármacos incorporan el fragmento de carbamato, la siguiente tabla muestra algunos ejemplos de fármaco y el papel que desempeña el grupo carbamato en cada uno [17] .

Tabla 1.2 Función que desempeña el grupo carbamato en algunos fármacos

Fármaco	Función del grupo carbamato
Docetaxel	Prolonga la acción del fármaco, aumenta su potencia, mejora la solubilidad en agua.
Mitomicina C	Participa en la formación de un compuesto alquilante durante la reacción con el objetivo.
Rivastigmina Neostigmina Fisostigmina Piridostigmina	Elemento clave para la interacción con el objetivo.
Ritonavir, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir	Mejora la biodisponibilidad y potencia del fármaco, involucrado en una interacción con la proteasa.

Ombitasvir, Elbasvir, Daclatasavir	Mejora la estabilidad y lipofilicidad del fármaco.
Febendazol, Mebendazol, Febantel, Albendazol	Mejora la solubilidad acuosa y biodisponibilidad, aumenta la citotoxicidad
Felbamato	Mejora la estabilidad y biodisponibilidad del fármaco.
Gabapentina, Enacarbil	Mejora la biodisponibilidad del fármaco.
Capecitabina	Mejora la selectividad y biodisponibilidad del fármaco.
Bambuterol	Retrasa el metabolismo de primer paso.
Irinotecán	Mejora la solubilidad acuosa.

Estos ejemplos destacan la importancia del grupo carbamato en la actividad y eficacia de varios fármacos, ya que contribuye a mejorar su solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad y potencia, entre otros aspectos fundamentales en el desarrollo de medicamentos efectivos.

Hoy en día, los carbamatos son componentes fundamentales de muchos medicamentos aprobados que se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones médicas. Estos compuestos han demostrado ser útiles en una variedad de áreas terapéuticas y desempeñan un papel importante en la medicina moderna.

#### 1.2.2.1 Carbamatos en el tratamiento de tumores

Se tiene registro de dos fármacos carbamatos, mitomicina C y docetaxel, que han sido aprobados para el tratamiento de diversos tipos de tumores.

Ambos pueden ser utilizados solos o en combinación con otros fármacos antitumorales. Su actividad antitumoral se debe a su capacidad para inhibir selectivamente la síntesis de ADN en una célula tumoral o para inhibir la polimerización de tubulina, lo que conduce al arresto de la fase mitótica de la división celular [19].

La mitomicina C es un antibiótico que inhibe selectivamente la síntesis de ADN en una célula tumoral y está indicado para la quimioterapia de cánceres gastrointestinales, anales y de mama [20].

El docetaxel es un agente quimioterapéutico utilizado para tratar cánceres de mama, cabeza/cuello, estómago, próstata y pulmón [21].

#### 1.2.2.2 Carbamatos usados para el tratamiento de VIH

El VIH-1 proteasa es una enzima vital para la replicación del virus del VIH, por lo que es muy importante detener su actividad, para esto se utilizan inhibidores de la proteasa del VIH-1 que actúan bloqueando la actividad de esta enzima, al detener la replicación del virus, estos fármacos ayudan a reducir la carga viral en el cuerpo y retrasar la progresión de la enfermedad, lo que a su vez mejora el sistema inmunológico y la calidad de vida del paciente.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado diez inhibidores de la proteasa del VIH, cuatro de los cuales tienen el grupo carbamato en su estructura (ritonavir, atazanavir, amprenavir y darunavir) [22].

### *1.2.2.3 Carbamatos usados para el tratamiento de epilepsia*

Los carbamatos utilizados en el tratamiento de la epilepsia son el felbamato y el retigabine. El felbamato es un potente y muy efectivo anticonvulsivo aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento de crisis epilépticas focales. Retigabine es un anticonvulsivo utilizado como coadyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales en pacientes adultos, migraña y dolor neuropático [23].

### *1.2.2.4 Carbamatos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas*

Las enfermedades neurodegenerativas se definen por un deterioro progresivo tanto estructural como funcional del sistema nervioso central y/o periférico [24]. Una de sus manifestaciones clínicas es la disminución de la acetilcolina (ACh), un neurotransmisor en las sinapsis colinérgicas, debido a su metabolismo excesivo a colina y ácido acético mediado por las colinesterasas.

Esta rápida descomposición de ACh por las colinesterasas conduce a una reducción en sus niveles en las sinapsis, lo que puede tener efectos negativos en la comunicación entre las células nerviosas y, en última instancia, en diversas funciones cognitivas y motoras.

El tratamiento de pacientes con enfermedades neurodegenerativas que presentan bajos niveles de ACh (enfermedad de Alzheimer) y trastornos del sistema neuromuscular (enfermedad de Parkinson, miastenia gravis) se enfoca en restaurar la concentración de este neurotransmisor mediante la inhibición de las colinesterasas, lo que puede ayudar a mejorar los síntomas y la función cognitiva en los pacientes afectados.

Hasta la fecha, se han identificado, diseñado y sintetizado diferentes tipos de inhibidores de la colinesterasa. El primer inhibidor de la colinesterasa aprobado clínicamente fue la fisostigmina, un carbamato natural. Desde entonces, se han desarrollado y probado muchos carbamatos para el tratamiento de diversos trastornos de la neurotransmisión colinérgica. Cuatro de ellos están actualmente aprobados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas: fisostigmina, piridostigmina, rivastigmina y neostigmina [25].

### *1.2.2.5 Carbamatos como relajantes musculares*

Los relajantes musculares más conocidos que pertenecen al grupo de los carbamatos son el metocarbamol y el metaxalona [26]. Aunque aún no se ha aclarado completamente el mecanismo de acción exacto del metocarbamol, se cree que implica la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en las sinapsis del sistema nervioso autónomo, la unión neuromuscular y el sistema nervioso central [27]. La metaxalona se suele recetar como terapia adyuvante junto con reposo, terapia física y otras medidas para aliviar el dolor musculoesquelético agudo [28].

### *1.2.2.6 Carbamatos como antihelmínticos*

Los carbamatos que actúan contra los gusanos o helmintos parasitarios en humanos y animales son el fenbendazol, febantel, mebendazol y albendazol [29].

El mebendazol y el albendazol son antihelmínticos carbamatos de benzimidazol utilizados para tratar una amplia gama de infecciones parasitarias [30].

Ambos pertenecen a la clase de los benzimidazoles y actúan de manera similar al interferir con la síntesis de los microtúbulos en las células del parásito, lo que resulta en su muerte.

El mebendazol se utiliza para tratar infecciones causadas por lombrices intestinales como las lombrices intestinales (*Enterobius vermicularis*), las lombrices redondas (*Ascaris lumbricoides*), los oxiuros (*Trichuris trichiura*) y otros parásitos intestinales. También puede ser eficaz contra ciertas infecciones causadas por lombrices que afectan otras partes del cuerpo, como los gusanos que pueden causar infecciones en los tejidos o los gusanos que migran a los pulmones.

El albendazol, por otro lado, se utiliza para tratar una amplia variedad de infecciones parasitarias en todo el cuerpo. Además de tratar infecciones intestinales como las mencionadas anteriormente, el albendazol también puede ser efectivo contra infecciones causadas por gusanos que afectan el hígado, los pulmones y otros órganos.

### *1.2.3 Prodrogas*

Las prodrogas están diseñadas para someterse a metabolismo enzimático y/o químico en el cuerpo para liberar el fármaco activo con el efecto farmacológico deseado [31].

Sirven como transportadores para superar limitaciones fisicoquímicas, biofarmacéuticas o farmacocinéticas de los fármacos activos, aumentando su solubilidad en agua y absorción, retrasando su metabolismo de primer paso, llevándolos al cerebro o reduciendo su toxicidad e irritación local [32]. Algunos ejemplos de carbamatos como prodrogas son los siguientes:

Irinotecán es comúnmente utilizado para el tratamiento de cánceres de colon, recto y ovario [33]. En el cuerpo humano, el irinotecán es metabolizado por carboxilesterasas presentes en tejidos y suero, convirtiéndose en un compuesto activo llamado SN-38 [34], que tiene una actividad antitumoral de 100 a 1,000 veces mayor que el irinotecán.

Bambuterol es una prodroga utilizada para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Perteneció a los medicamentos de acción prolongada debido a que es bastante resistente a la hidrólisis y al metabolismo de primer paso [35]. Se diseñó para aumentar la biodisponibilidad oral de la terbutalina, lo que significa que se absorbe y se convierte más eficientemente en la forma activa en el cuerpo.

Capecitabina es un carbamato fluoropirimidina de la clase de antimetabolitos usado en el tratamiento del cáncer como un agente antimetabolito [36] Se convierte en el cuerpo en su metabolito activo, el 5-fluorouracilo (5-FU), que es un fármaco citotóxico. El 5-FU actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN, lo que detiene el crecimiento y la división de las células cancerosas [37].

La capecitabina se utiliza para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de recto, entre otros. Es comúnmente utilizada en combinación con otros medicamentos de quimioterapia para mejorar su efectividad.

### 1.3 Métodos para la síntesis de carbamatos

Los carbamatos orgánicos juegan un papel importante en la síntesis orgánica, especialmente como subunidades de compuestos biológicamente activos. En consecuencia, los métodos simples y eficientes para la síntesis de carbamatos son de gran interés.

A lo largo de los años se han desarrollado varios métodos para la síntesis de carbamato.

#### 1.3.1 Síntesis de carbamatos por reordenamiento de amidas de Hofmann

El reordenamiento de Hofmann es bien reconocido como un método útil para convertir carboxamidas primarias en aminas o carbamatos, caracterizado por la reducción de un carbono en la estructura [38]. En años recientes, se ha utilizado para la síntesis de carbamatos mediante la participación de un intermediario de isocianato.

Varios investigadores han dirigido sus esfuerzos hacia esta reacción de reordenamiento para lograr una síntesis eficiente de carbamatos y el desarrollo de reactivos modificados para optimizar el reordenamiento de Hofmann, ya que el método clásico para esta transformación, que implica el uso de una solución alcalina de bromo, es insatisfactorio y poco confiable (Figura 1.3) [39].

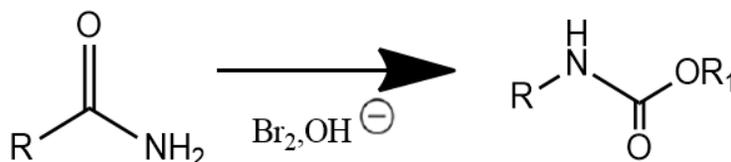


Figura 1.3 Síntesis de carbamatos de metilo a partir del reordenamiento de amidas de Hofmann

Moriarty y sus colaboradores han reportado [40] un protocolo eficiente para la síntesis de carbamatos de metilo a partir de carboxamidas alquil y aril primarias utilizando yodo hipervalente.

Trataron una serie de carboxamidas alquil/aril primarias con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$  a  $5-10^\circ\text{C}$ , lo que condujo a la obtención de los correspondientes carbamatos de metilo con buenos rendimientos entre 72-97 % (Figura 1.4).

Estas condiciones evitan el uso de bromo elemental o reactivos de metales pesados como  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , aprovechando la disponibilidad comercial de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .

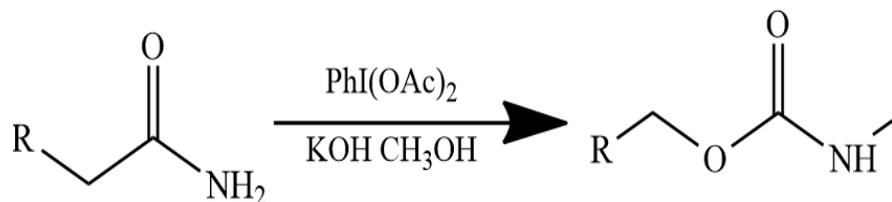


Figura 1.4 Síntesis de carbamatos de metilo a partir de carboxamidas alquil y aril primarias utilizando yodo hipervalente.

Posteriormente, Huang y colaboradores informaron [41] sobre la síntesis de carbamatos de metilo mediante una reordenación de Hofmann modificada.

Trataron una serie de carboxamidas aromáticas *p*-sustituidas y alifáticas primarias con N-bromosuccinimida (NBS) y metóxido de sodio (NaOCH<sub>3</sub>) en metanol calentado a reflujo durante diez minutos para convertir las carboxamidas en sus correspondientes carbamatos amino metilo primarios con rendimientos entre 85 y 100% (Figura 1.5).

Las condiciones de oxidación suave de esta reordenación de Hoffmann modificada resultaron ser especialmente útiles para la preparación de anilinas *p*-sustituidas.

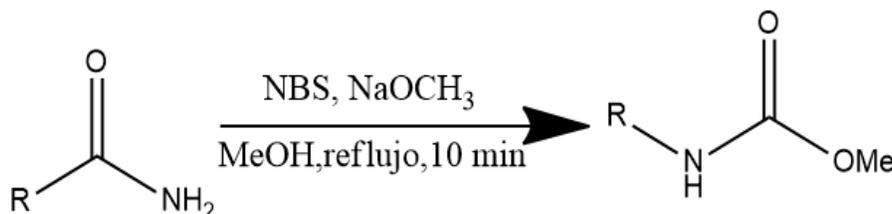


Figura 1.5 Síntesis de carbamatos de metilo mediante una reordenación de Hofmann modificada.

Sin embargo, estos métodos modificados a menudo requieren más de un equivalente o una cantidad excesiva del agente oxidante, lo cual puede ser indeseable desde un punto de vista ambiental [39].

### 1.3.2 Síntesis de carbamatos por reordenamiento de Curtius

El reordenamiento de Curtius es la descomposición térmica de azidas de acilo en el intermediario de isocianato. Este método es ampliamente empleado en la transformación de ácidos carboxílicos en carbamatos y ureas.

Las azidas de acilo generalmente se preparan a partir de derivados del ácido carboxílico como los cloruros de acilo [42], anhídridos mixtos [43] e hidrazidas [44].

Los intermedios isocianatos posteriores pueden ser atrapados por una variedad de nucleófilos para proporcionar los derivados del carbamato.

El reordenamiento de Curtius implica la pirólisis de azidas acílicas para obtener isocianatos (Figura 1.6) [45]. Los isocianatos pueden tratarse con alcoholes para obtener los carbamatos correspondientes.

En los últimos años, ha surgido un gran interés entre los químicos en la síntesis de carbamatos a través del reordenamiento de Curtius mediante la captura del intermediario isocianato con un alcohol.

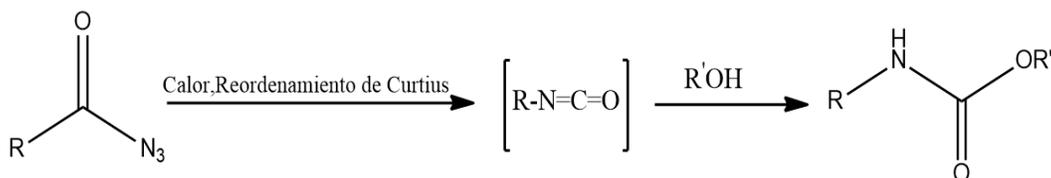


Figura 1.6 Reordenamiento de Curtius

Lebel y Leogane han informado [46] de un protocolo eficiente para la preparación de carbamatos de *tert*-butilo a partir del ácido correspondiente. La reacción de un ácido carboxílico con dicarbonato de di-*tert*-butilo y azida de sodio permite la formación de un intermediario de azida acílica, que experimenta una reordenación de Curtius en presencia de bromuro de tetra-*n*-butilamonio y triflato de zinc(II). La captura del derivado de isocianato en la mezcla de reacción conduce al carbamato de *tert*-butilo deseado en altos rendimientos (50-94%) a baja temperatura (40-50 °C) (Figura 1.7).

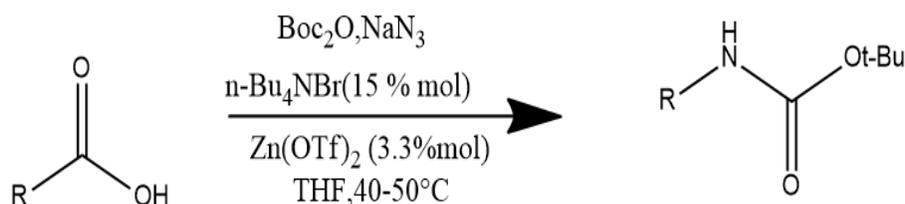


Figura 1.7 Protocolo de preparación de carbamatos de *tert*-butilo reportado por Lebel y Leogane.

En general el método de reordenamiento de Curtius ofrece una ruta útil y eficiente para la síntesis de carbamatos, ya que permite la introducción selectiva del grupo funcional carbamato en una molécula a partir de una azida de acilo correspondiente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las azidas de acilo y los isocianatos pueden ser sustancias tóxicas y reactivas, por lo que se deben seguir las precauciones de seguridad adecuadas durante la manipulación y la realización de la reacción.

### 1.3.3 Carbonilación reductiva de nitroaromáticos

La carbonilación reductiva de compuestos nitroaromáticos es un enfoque interesante para la síntesis de los carbamatos (Figura 1.8)

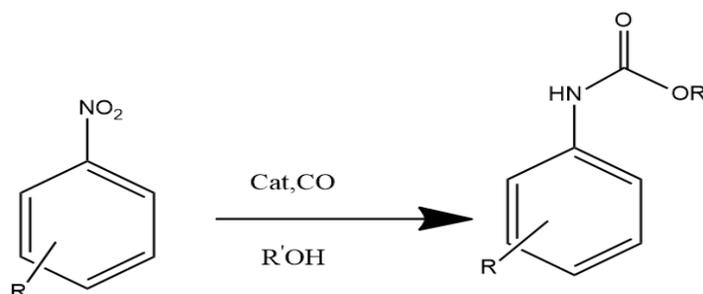


Figura 1.8 Síntesis de carbamatos mediante carbonilación reductiva de compuestos nitroaromáticos.

En esta reacción, los grupos nitro (-NO<sub>2</sub>) presentes en los compuestos aromáticos son reducidos a grupos aminos (-NH<sub>2</sub>), y simultáneamente se introduce un grupo carbonilo (-CO) en la estructura del compuesto, formando así el carbamato [47].

Este proceso generalmente se lleva a cabo en presencia de un catalizador y condiciones controladas de temperatura y presión. El uso de hidrógeno como agente reductor y monóxido de carbono (CO) como fuente de carbonilo es común en esta reacción. El catalizador juega un papel crucial en la activación de los reactivos y en la promoción de las transformaciones químicas necesarias para la formación del carbamato.

La reacción de carbonilación de nitroaromáticos es una reacción exotérmica y es catalizada por paladio, rutenio y, en menor medida, rodio.

En una carbonilación reductiva de nitroaromáticos llevada a cabo en alcohol, generalmente se considera que el carbamato se forma mediante la reacción de isocianatos aromáticos ArNCO con un alcohol R-OH.

Como se observa en el trabajo de Cenini y colaboradores [48] que utilizaron al compuesto Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> y Ru(CO)<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como catalizadores en la carbonilación reductiva de nitrobenzenu y compuestos aromáticos mononitro sustituidos para producir los correspondientes metilcarbamatos. Esta reacción se lleva a cabo en una mezcla de tolueno y metanol a una temperatura de 160-170 °C y una presión de 60 atmósferas, con alta selectividad, en presencia de NEt<sub>4</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> (tetraetilamonio cloruro) como cocatalizador.

Este método la materia prima es abundante ya que los nitroaromáticos son sustancias químicas disponibles ampliamente, aunque el uso de CO puede plantear desafíos de seguridad debido a que es un gas altamente inflamable.

Otros métodos generales para la preparación de carbamato implican el uso del fosgeno altamente tóxico y derivados del fosgeno [49].

1.3.4 Técnica de fosgenación

El fosgeno es un compuesto químico de fórmula  $\text{COCl}_2$ . Es un gas incoloro y altamente tóxico que se utiliza en diversas aplicaciones industriales, principalmente en la síntesis de productos químicos y materiales como poliuretanos, pesticidas y productos farmacéuticos.

Esta técnica es un bloque de construcción potencialmente útil y versátil en síntesis orgánica [50] ya que ofrece la posibilidad de unir dos unidades nucleófilas al mismo átomo de carbono, y este sistema de dos componentes es particularmente adecuado para la síntesis combinatoria de carbonatos, ureas y carbamatos.

Esta técnica permite la síntesis de carbamatos de manera eficiente y versátil. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el fosgeno es extremadamente tóxico y requiere precauciones de seguridad adecuadas durante su manipulación y uso.

Se han propuesto sustitutos más seguros, como triclorometil-1,1,1 (difosgeno) [51] y el carbonato de bis-(1,1,1-triclorometil) (trifosgeno) [52] que se utilizan con frecuencia en los últimos años.

Así, la síntesis de carbamatos se ha logrado a través de la reacción de una amina con un alcohol utilizando fosgeno, difosgeno o trifosgeno como fuente de equivalente de carbonilo (Figura 1.9).

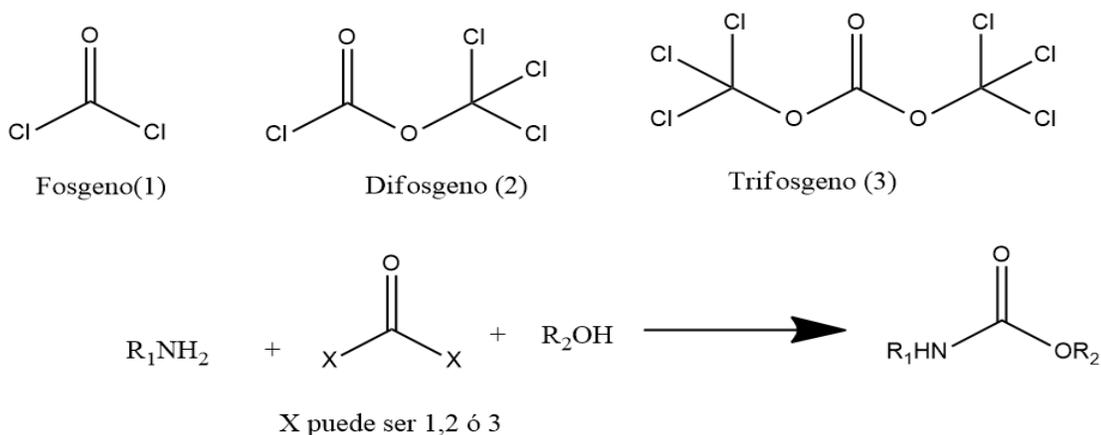


Figura 1.9 Síntesis de carbamatos mediante la reacción de una amina con un alcohol utilizando fosgeno, difosgeno o trifosgeno como fuente de equivalente de carbonilo.

Se ha reemplazado ampliamente el fosgeno por el trifosgeno, que es relativamente más seguro de usar [53].

Isocianatos y cloroformatos son intermediarios producidos a partir de fosgeno y se han utilizado con frecuencia en la síntesis de carbamatos orgánicos.

1.3.4.1 Síntesis de carbamatos a partir de isocianatos

La formación de carbamatos a partir de isocianatos es fundamentalmente importante para las industrias del poliuretano. La ruta más común para obtener isocianatos involucra al fosgeno por lo que también se asocian las limitaciones sintéticas y los problemas de toxicidad por el uso de este compuesto [54].

Los isocianatos obtenidos a través de la reacción de fosgeno y aminas, reaccionan con compuestos hidroxilo (como alcoholes o fenoles) para formar los correspondientes carbamatos (Figura 1.10) [55].

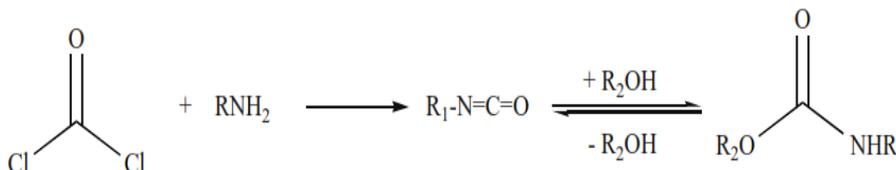


Figura 1.10 Síntesis de carbamatos a partir de isocianatos

Los poliuretanos [56], que son los bloques de construcción de los isocianatos, se utilizan ampliamente en la industria. La síntesis de carbamatos a partir de isocianatos puede lograrse mediante el uso de bases fuertes, haluros metálicos, entre otros métodos. Los carbamatos también pueden convertirse en isocianatos mediante su reacción con fosgeno.

1.3.4.2 Síntesis de carbamatos utilizando cloroformiatos

Los cloroformiatos son compuestos que contienen el grupo funcional -OC(O)Cl y se pueden obtener mediante la reacción de alcohol/fenol con fosgeno [57].

Estos compuestos son ampliamente utilizados en síntesis orgánica, incluyendo la síntesis de carbamatos. Los cloroformiatos pueden reaccionar con aminas para formar carbamatos en una reacción conocida como aminólisis [58].

En esta reacción, el grupo cloroformiato se sustituye por el grupo amino de la amina, generando el enlace carbamato, esta transformación se realiza generalmente en presencia de bases fuertes como NaOH, NaHCO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N o piridina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores o bajo condiciones de reacción específicas, dependiendo de los sustratos y las necesidades de la síntesis.

La aminólisis de cloroformiatos es una ruta conveniente para la síntesis de carbamatos, ya que los cloroformiatos son reactivos accesibles y estables, y las aminas utilizadas como reactivos son comunes y disponibles en diversas estructuras. Además, esta reacción generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente o moderada y no requiere condiciones de reacción extremas.

Como se observa en el trabajo de Raucher [59] (Figura 1.11) donde el tratamiento de aminas secundarias con bis(trimetilsilil)acetamida seguido de la adición de cloroformiato de metilo, vinilo o 2,2,2-tricloroetil cloroformiato proporciona un procedimiento en una sola

etapa conveniente para la preparación de los carbamatos correspondientes con altos rendimientos.

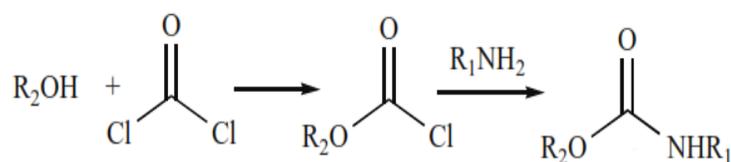


Figura 1.11 Síntesis de carbamatos a partir de cloroformatos y aminas secundarias.

En 2009 Kim y colaboradores [60] reportan la reacción de cloroformato de metilo con ciclohexilamina en presencia de indio, obteniendo el carbamato correspondiente con un alto rendimiento (90%). Se realizaron varios experimentos con variaciones en los equivalentes de indio y las temperaturas de reacción (Figura 1.12).

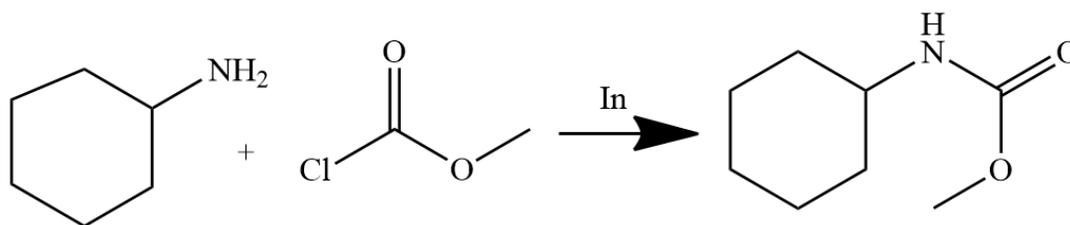


Figura 1.12 Síntesis de carbamatos a partir de la reacción de la ciclohexilamina con cloroformato de metilo en presencia de indio (In).

Se pudo reducir la cantidad de polvo de indio a 0.1 equiv sin disminuir el rendimiento del carbamato, lo que indica que el indio desempeña un papel como promotor catalítico en la reacción. La reacción se completó en 3 horas en acetonitrilo, (CH<sub>3</sub>CN) en ebullición.

Ager y colaboradores en 1996 han reportado que la amina del amino alcohol 2-(fenilamino)propano-1,3-diol puede reaccionar con cloroformato de etilo para formar el carbamato correspondiente y su posterior ciclación en presencia de una base para obtener oxazolidinonas [61] (Figura 1.13).

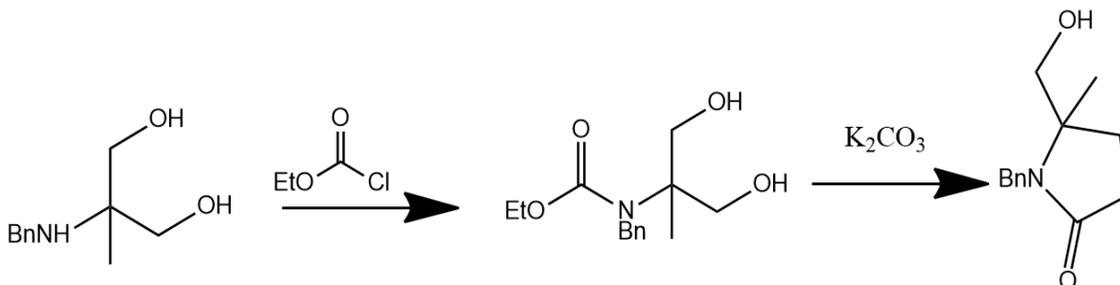


Figura 1.13 Síntesis de carbamato a partir de la reacción de cloroformato de metilo con aminoalcohol reportada por Ager y colaboradores.

Este método de síntesis de carbamatos con cloroformatos mediante aminólisis es sumamente importante ya que es el fundamento de la reacción que se realizará en esta tesis, la síntesis (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo a partir del aminoalcohol (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformato de metilo con CaO como catalizador heterogéneo y THF como solvente ya que implica una reacción de aminólisis.

El (*R*)-(-)-2-fenilglicinol es un aminoalcohol que contiene un grupo funcional amina y un grupo hidroxilo. Por otro lado, el cloroformato de metilo es un reactivo que contiene un grupo carbonilo y un átomo de cloro.

En presencia de CaO como catalizador heterogéneo y THF como solvente, se lleva a cabo la reacción de aminólisis, que consiste en la sustitución del cloro del cloroformato de metilo por el grupo amino del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

Durante la reacción, el CaO actúa como una base fuerte y facilita la formación del carbamato. El THF, por su parte, actúa como un solvente para facilitar la disolución de los reactivos, así como promover la mezcla y reacción entre ellos.

#### *1.3.5 Síntesis de carbamatos usando CO<sub>2</sub>*

Se han hecho esfuerzos significativos para encontrar una alternativa al proceso de fosgeno. Un sustituto muy atractivo para el fosgeno es el dióxido de carbono porque es un recurso renovable clásico.

El dióxido de carbono se ha utilizado con frecuencia en diversas condiciones y formas como una alternativa económica y segura para la síntesis de carbamatos [62].

La síntesis de carbamatos utilizando diversas formas de dióxido de carbono, como gaseoso, electroquímico y supercrítico, se ha logrado en años recientes mediante la utilización de una diversidad de reactivos y sistemas catalíticos.

Además, su uso también es muy atractivo debido a su naturaleza ambientalmente benigna (no tóxica, no corrosiva y no inflamable) [63], aunque tiene la desventaja de lograr rendimientos bajos y tiempos de reacción prolongados.

Se sabe que el dióxido de carbono reacciona rápidamente con las aminas para formar sales de amonio del ácido carbámico. La mayoría de los enfoques en este contexto se basan en la creación del anión carbamato a través de la reacción de dióxido de carbono y aminas, seguida de la reacción con electrófilos.

Un par de ejemplos más detallados de la utilización del dióxido de carbono en la síntesis de carbamatos se muestran a continuación.

En 1977 Yoshida y colaboradores informaron [64] sobre la síntesis de carbamatos a partir de CO<sub>2</sub>, aminas y éteres insaturados (Figura 1.14). En donde se obtuvo directamente el carbamato de etoxietilo mediante la reacción de éter vinílico de etilo con dióxido de carbono y una amina como dimetilamina y dietilamina. Se colocó una mezcla de éter vinílico de etilo

(EVE) y una amina como dimetilamina  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  o dietilamina  $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{NH}$  en una autoclave y se agitó bajo presión de dióxido de carbono a una temperatura de 35 a 100°C durante 70 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación a presión reducida para aislar el producto, que se identificó como el éster carbámico correspondiente por resonancia magnética nuclear. Este método requiere tiempos de reacción largos (70-80 h) y proporciona rendimientos bajos (3-12%).

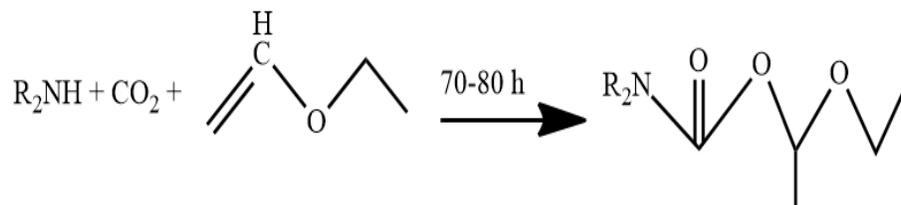


Figura 1.14 Síntesis de carbamatos a partir de  $\text{CO}_2$ , aminas y éteres insaturados.

Posteriormente en 1984 el mismo autor reporta [65] la síntesis de carbamatos a través de la reacción en una sola etapa de aminas con haluros de alquilo utilizando dióxido de carbono gaseoso (Figura 1.15).

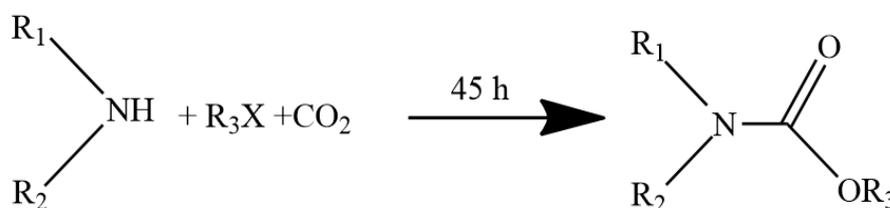


Figura 1.15 Síntesis de carbamatos a partir de  $\text{CO}_2$ , aminas y haluros de alquilo.

Un ejemplo típico de las reacciones que se reportan en ese artículo es el siguiente:

El procedimiento reportado por el autor involucra una mezcla de dietilamina (0.25 moles) y haluro de alquilo (0.1 moles) que se colocó en una autoclave de 100  $\text{cm}^3$  bajo presión de dióxido de carbono (40 atm) a 70 °C durante 48 horas.

En donde se observa que varios haluros de *n*-butilo, como el cloruro, bromuro y yoduro, reaccionaron con dióxido de carbono y dietilamina para dar *n*-butilo *N,N*-dietilcarbamato en 6%, 42% y 12%, respectivamente. La mezcla de reacción se filtró para remover las sales de haluro de amonio y el filtrado se sometió a destilación a presión reducida. Los rendimientos de los productos se determinaron mediante análisis de cromatografía de gases. Los productos obtenidos se identificaron mediante análisis de IR y RMN.

#### 1.4 Catálisis

La catálisis desempeña un papel muy importante en la industria química al contribuir tanto a su éxito económico como a su sostenibilidad ambiental. Más del 75% de todas las transformaciones químicas industriales emplean catalizadores en áreas tan diversas como

polímeros, productos farmacéuticos, agroquímicos y petroquímicos. De hecho, el 90% de los procesos recientemente desarrollados involucran el uso de catalizadores [66].

Además, el creciente enfoque en la conservación del medio ambiente depende en gran medida de los avances en el campo de la catálisis.

Las reacciones químicas implican cambios en la disposición y unión de átomos en las moléculas, cambios que se caracterizan por una disminución en la energía libre, la liberación o absorción de calor, y alteraciones en el estado de orden del sistema. La velocidad de reacción está determinada por la trayectoria energética para la conversión de reactivos en productos. Al proporcionar una trayectoria energética ventajosa, los catalizadores mejoran la economía del proceso tanto en términos de productividad como de consumo de energía.

Un catalizador se define como una sustancia que aumenta la velocidad a la cual una reacción química se acerca al equilibrio sin ser consumida en el proceso y que posteriormente se retira si no se quiere que constituya una impureza en el producto final.

La definición anterior tiene tres características clave:

1. Los catalizadores aumentan la velocidad de una reacción química al reducir la barrera de energía de activación entre los reactivos y los productos. Esta reducción en la energía de activación permite que más moléculas de reactivos adquieran la energía necesaria para llevar a cabo la reacción, acelerando así la cinética de la reacción.
2. Las concentraciones de catalizador no figuran en las constantes de equilibrio y, por lo tanto, los catalizadores no influyen en las posiciones de equilibrio.
3. La reacción debe dejar al catalizador en una condición tal que pueda efectuar un número infinito de conversiones adicionales. La capacidad del catalizador para regenerarse y mantener su actividad es esencial en la catálisis, ya que permite que el catalizador sea reutilizado en múltiples ciclos, lo que resulta en una mayor eficiencia y economía en el proceso.

Hay dos implicaciones importantes:

1. La disminución de la barrera de energía de activación y la posición no modificada del equilibrio requieren que la reacción inversa se catalice al mismo grado que la reacción directa. Por lo tanto, por ejemplo, un buen catalizador de hidrogenación también será un buen catalizador de deshidrogenación bajo condiciones apropiadas.
2. La superficie del catalizador debe regenerarse después de cada ciclo de reacción, de modo que el catalizador tenga una vida útil infinita, aunque en la práctica esto puede comprometerse.

Las condiciones rigurosas de la reacción química y los flujos de calor resultantes pueden llevar a cambios irreversibles en la morfología del catalizador, como el crecimiento de partículas con pérdida asociada de área superficial, o a la transformación del catalizador activo en material menos activo o inactivo, por ejemplo, mediante la conversión del metal en carburo o sulfuro.

Además, reacciones secundarias indeseables pueden llevar a la deposición permanente de productos, como residuos carbonosos, en la superficie del catalizador, que pueden actuar como venenos [67].

Hay dos tipos principales de catálisis de acuerdo al número de fases presentes: homogénea y heterogénea.

Los catalizadores se clasifican como homogéneos si están presentes en la misma fase que los reactivos; esto normalmente significa que están presentes como solutos en mezclas de reacción líquidas.

Los catalizadores son heterogéneos si están presentes en una fase diferente a la de los reactivos; esto normalmente significa que se encuentran como sólidos mientras que los reactivos están presentes como gases o en solución.

En la Tabla 1.3 se presenta una comparación entre la catálisis homogénea y heterogénea. A continuación, se detallarán las características de cada tipo de catálisis.

*Tabla 1.3 Comparación entre Catálisis Homogénea y Heterogénea*

	Homogénea	Heterogénea
Centros activos	Todos los átomos	Átomos solo en la superficie
Selectividad	Alta	Media-baja
Actividad	Alta	Variable
Limitaciones de transferencia de masa	Muy raras	Pueden ser severas
Estructura/Mecanismo	Definidos	Indefinidos
Separación del catalizador	Tediosa/costosa(extracción o destilación)	Fácil
Aplicabilidad	Limitada	Amplia
Costo de pérdidas del catalizador	Alto	Bajo

#### 1.4.1 Catálisis homogénea

En la catálisis homogénea, tanto el catalizador como los reactivos se encuentran en la misma fase, generalmente en una solución líquida. El catalizador reacciona con los reactivos para formar un complejo catalítico que es la estructura temporal formada por el catalizador y los reactivos antes de que se produzcan los productos. Esta unión temporal facilita la reacción y reduce la energía de activación requerida, que posteriormente se descompone para dar lugar a los productos deseados.

Desde un punto de vista práctico, la catálisis homogénea es atractiva porque a menudo es altamente selectiva hacia la formación de un producto deseado.

En los procesos industriales a gran escala, se prefieren los catalizadores homogéneos para reacciones exotérmicas porque es más fácil disipar el calor de una solución que de la cama sólida de un catalizador heterogéneo. En principio, cada molécula de catalizador homogéneo en solución es accesible a los reactivos, lo que puede conducir a actividades muy altas [68].

Estos están dispersos molecularmente en la misma fase (líquida) que los reactivos y presentan barreras interfaciales menores en comparación con los catalizadores heterogéneos. Algunas ventajas específicas son:

- a) Viabilidad en condiciones de operación más suaves, lo que facilita una mayor aplicabilidad. Los reactivos, incluidos algunos productos especializados con reactivos térmicamente sensibles y no volátiles.
- b) Mayor actividad y selectividad como resultado de la baja temperatura y facilidad de acceso a los sitios catalíticos.
- c) Capacidad de adaptarse para brindar alta regio- y estereoselectividad útil en la síntesis de productos ópticamente activos.
- d) Caracterización inequívoca y posibilidad de síntesis de manera bien definida y reproducible.
- e) Eliminación fácil de las resistencias a la transferencia de calor y masa, lo que permite un mejor control de la temperatura en los sitios catalíticos debido a una mayor capacidad de calor y una transferencia de calor eficiente en la fase líquida, a diferencia de la catálisis heterogénea, en la que la formación de puntos calientes es un problema importante.
- f) Capacidad de activar sustratos como hidrógeno, monóxido de carbono (CO), oxígeno y olefinas en condiciones más suaves.
- g) Mejor comprensión de la naturaleza de las especies activas, las vías reactivas catalíticas y el mecanismo de reacción.

A pesar de estas características atractivas, las aplicaciones de los catalizadores homogéneos han sido limitadas debido a:

- a) Dificultades en la separación a escala industrial de los productos del catalizador y su reutilización efectiva para la viabilidad económica.
- b) Las reacciones más prometedoras emplean catalizadores costosos que consisten en complejos de metales nobles, cuyos procesos de recuperación, reciclaje y reutilización también son muy costosos.
- c) Sensibilidad de los catalizadores a impurezas traza y a la estabilidad térmica, lo que lleva a la desactivación del catalizador y dificultades en el manejo.

La mayoría de los procesos catalíticos homogéneos exitosos son aquellos en los que los productos son volátiles y se pueden separar por destilación sin afectar al catalizador. En otros

casos, se requieren etapas de separación intensivas en energía que desempeñan un papel crucial en la economía y viabilidad del proceso [69].

#### *1.4.1.1 Ejemplos de catalizadores homogéneos usados en la síntesis de carbamatos*

En la síntesis de carbamatos, se utilizan diversos catalizadores homogéneos dependiendo de la ruta y las condiciones específicas de reacción.

Algunos de los catalizadores homogéneos comúnmente empleados son:

##### *1.4.1.1.1 Sales de metales alcalinos*

Los catalizadores a base de sales de metales alcalinos, como carbonatos y bicarbonatos de sodio o potasio, se utilizan en la síntesis de carbamatos a partir de aminas y dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) al ser estables, económicos y disponibles ampliamente, como reporta Zhang [70] en 2018 quien usó carbonato de potasio  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como catalizador para la síntesis directa de N-fenilmetilcarbamato a partir de anilina, ortosilicato de metilo  $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$  y dióxido de carbono donde el rendimiento aislado del carbamato correspondiente alcanzó hasta el 97%.

Otra sal de metal alcalino empleada en la síntesis de carbamatos es reportada por Gao [71] en 2007 donde realizó la síntesis del carbamato de metilo N-fenil (MPC) a partir del carbonato de dimetilo (DMC) y N,N'-difenilurea (DPU) usando al catalizador homogéneo de baja toxicidad metóxido de sodio  $\text{NaOCH}_3$  bajo condiciones de presión atmosférica y 90 °C, donde el rendimiento de MPC supera el 80%.

Por otro lado, también se utilizan sales metálicas de Zn ya que presentan una alta actividad como catalizadores homogéneos para la producción de carbamatos como se observa en el trabajo de Zhang [72] de 2017 donde varias sales de zinc se utilizaron como catalizadores para la síntesis de carbamatos directamente a partir de aminas aromáticas,  $\text{CO}_2$  y ésteres de silicato. Donde el acetato de Zinc ( $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ) ofreció el mejor rendimiento entre las sales probadas. El rendimiento de carbamato aislado pudo alcanzar hasta el 96% con varios sustratos, y la reacción catalítica fue selectiva hacia las aminas en presencia de otros grupos funcionales.

##### *1.4.1.1.2 Complejos de metales de transición*

Los complejos de metales de transición, como complejos de paladio o rutenio, también pueden emplearse como catalizadores en reacciones de carbonilación, un ejemplo es el trabajo de Sampedro [73] en 2021 donde desarrolló un nuevo método de síntesis para (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo en una relación molar 0.6:1 en presencia de THF y utilizando catalizadores de paladio(II) y (0) con un tiempo de reacción de 2.5 h a temperatura de reflujo, teniendo rendimientos que van desde 0.4 a 42.2%.

En 1993 Kotachi [74] y su grupo de trabajo utilizó como catalizador al complejo de tricloruro de diclorobis(trifenilfosfina) Rutenio(II) ( $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ) para obtener varios N-

arilcarbamatos alquílicos con rendimientos del 23 al 82% mediante una reacción de deshidrogenación de formamidas sustituidas con arilo y alcoholes usando metileno como solvente.

La reacción ofrece un método alternativo para la síntesis de carbamatos libre de fosgeno y monóxido de carbono.

Es importante destacar que la elección del catalizador depende de la ruta de síntesis, las condiciones de reacción y los objetivos específicos de la síntesis de carbamatos. Además, los catalizadores homogéneos a menudo requieren condiciones de reacción cuidadosamente controladas y pueden generar subproductos o residuos.

#### *1.4.2 Catálisis heterogénea*

La catálisis heterogénea se basa en la interacción entre una fase sólida (catalizador) y una fase fluida (reactivos y productos). Los reactivos pueden ser gases o líquidos que interactúan con la superficie del catalizador [75].

Una característica atractiva de los catalizadores sólidos es su resistencia a altas temperaturas, lo que les permite funcionar en una amplia gama de condiciones de operación.

Otra razón para su uso generalizado es que no se necesitan pasos adicionales para separar el producto del catalizador, lo que resulta en procesos eficientes y más respetuosos con el medio ambiente ya que la naturaleza particulada de los materiales permite la eliminación mecánica del catalizador mediante filtración o decantación, eliminando así los procedimientos de separación química o fisicoquímica para el aislamiento del producto y el reciclaje del catalizador [76].

##### *1.4.2.1 Generalidades de la catálisis heterogénea*

###### ***Interacción en la Interfaz Sólido-Fluido***

En la catálisis heterogénea, las moléculas de los reactivos se acercan a la superficie del catalizador a través de una fase fluida, como un gas o un líquido. En este acercamiento, experimentan interacciones débiles de Van der Waals. A medida que se aproximan más, pueden formar enlaces químicos con la superficie del catalizador. Este proceso se conoce como adsorción, donde existen dos tipos principales: adsorción física o fisorción (unión débil) y adsorción química o quimisorción (unión fuerte).

###### ***Activación y Desactivación del Catalizador***

Antes de usar un catalizador heterogéneo, generalmente suele activarse. La activación puede referirse a la desorción de moléculas adsorbidas, como agua de la superficie, o a la preparación del sitio activo mediante reacciones químicas. La quimisorción puede estar acompañada de una disociación molecular, denominada adsorción disociativa. La especie molecular que se une químicamente a la superficie se llama adsorbato y el catalizador en sí es un adsorbente. Es esencial que la adsorción no sea tan fuerte como para bloquear los sitios activos y evitar reacciones adicionales.

El proceso mediante el cual los reactivos o productos abandonan la superficie se denomina desorción. Los lugares en los que los reactivos o intermediarios están quimisorbidos en las superficies de los catalizadores se denominan sitios activos y están presentes en la superficie de la fase activa. Dependiendo de la naturaleza y morfología del catalizador, los sitios activos pueden constituir la mayoría o minoría del área superficial total del catalizador.

### ***Sitios activos y soporte***

En la catálisis heterogénea, los catalizadores sólidos generalmente consisten en una fase activa en forma de partículas finamente divididas que se depositan sobre un soporte inerte. El soporte puede ser un material inorgánico poroso, como alúmina, sílice, zeolitas, materiales mesoporosos, carbón activado, entre otros. La elección del soporte puede influir en la actividad catalítica, la estabilidad y la selectividad.

Además, se pueden utilizar promotores que son especies químicas que se agregan intencionalmente al catalizador para aumentar la actividad y la selectividad. Pueden aumentar la dispersión del metal catalítico, modificar la acidez o basicidad del catalizador, estabilizar la estructura del catalizador o bloquear sitios no deseados.

Los catalizadores comunes incluyen metales (metales de transición y cobre), óxidos (tanto estequiométricos como no estequiométricos, amorfos y cristalinos, ácidos y neutros), y sulfuros. En casi todos los casos, estos son materiales de alta área superficial porque normalmente se requieren grandes áreas superficiales para proporcionar un número suficiente de sitios activos para lograr tasas de reacción aceptables.

### ***Eficiencia del catalizador***

Para describir la eficiencia de un catalizador se utilizan principalmente los conceptos de actividad, selectividad y estabilidad.

El concepto actividad se refiere a la velocidad a la que los reactivos se convierten en productos por lo que indica que tan eficaz es un catalizador para promover una reacción química dada.

Por otro lado, la selectividad es un criterio importante en la catálisis industrial. La selectividad de un catalizador se refiere a su capacidad para dirigir la reacción hacia la formación de productos deseados. En general, la selectividad se describe como el número de moles del producto específico formado en comparación con el número total de moles del reactante convertido.

Por ejemplo, bajo condiciones apropiadas, la hidrogenación del monóxido de carbono produce casi exclusivamente metano sobre un catalizador de níquel, casi exclusivamente metanol sobre cobre promovido, e hidrocarburos más pesados sobre rutenio; cada proceso se opera a escala industrial [77]. La definición no se incumple porque cada uno de estos procesos es termodinámicamente factible y las posiciones de equilibrio que se están alcanzando son aquellas disponibles en principio para una reacción no catalizada. Sin

embargo, en cada caso, la reactividad química única de la superficie guía la reacción a lo largo de una trayectoria energéticamente favorable hacia estos productos específicos. La selectividad del catalizador es de suma importancia en el desarrollo de procesos industriales, tanto por razones económicas como ambientales [78].

La estabilidad química, térmica y mecánica de un catalizador es importante para decidir la vida de un catalizador heterogéneo. Diversos factores pueden conducir a la desactivación de los catalizadores, como la descomposición, que se refiere a la ruptura de la estructura del catalizador debido a reacciones químicas adversas; la formación de coque, que implica la deposición de especies carbonosas en la superficie del catalizador, lo que puede obstruir los sitios activos y disminuir su capacidad de reacción; el envenenamiento, que ocurre cuando sustancias no deseadas se adsorben en los sitios activos del catalizador, bloqueándolos y reduciendo su actividad además de la sinterización que implica la fusión de partículas de catalizador a altas temperaturas, lo que puede cambiar la estructura y reducir la superficie activa disponible.

La desactivación del catalizador se sigue midiendo la actividad y selectividad como función del tiempo. La vida útil prolongada del catalizador es un criterio importante en el diseño de catalizadores [79].

Algunos catalizadores pueden regenerarse con facilidad. Por ejemplo, los catalizadores de metal soportado utilizados en reacciones de reformado que convierten hidrocarburos en gasolina de alto octanaje se cubren de carbono porque la reacción catalítica va acompañada de una pequeña cantidad de deshidrogenación. Estas partículas de metal soportado pueden limpiarse interrumpiendo periódicamente el proceso catalítico y quemando el carbono acumulado [80].

En términos prácticos, un catalizador heterogéneo útil es aquel para el cual estos procesos degenerativos son muy lentos, de manera que se logra una extensa conversión antes de que la desactivación sea significativa y se necesite reactivación.

### *Acidez y basicidad en catalizadores heterogéneos*

Existen innumerables catalizadores con propiedades ácidas o básicas o se han diseñado para sintetizar especies particulares, lo que garantiza la maximización del producto [79].

En la catálisis heterogénea, la acidez y la basicidad de los catalizadores juegan un papel crucial en muchas reacciones químicas. Estas propiedades superficiales del catalizador pueden influir significativamente en la velocidad y selectividad de las reacciones que ocurren en su superficie.

Los catalizadores heterogéneos pueden contener sitios ácidos en su superficie, que son capaces de donar protones o aceptar pares de electrones. Los sitios ácidos pueden surgir de diversas fuentes, como grupos funcionales superficiales, defectos cristalinos o especies adsorbidas en la superficie del catalizador. La presencia de sitios ácidos puede activar ciertas

reacciones químicas, como la isomerización, la deshidratación, la reacción de cracking y otras transformaciones que implican la transferencia de protones.

Los catalizadores heterogéneos también pueden exhibir sitios básicos en su superficie, que tienen la capacidad de aceptar protones o donar pares de electrones. Los sitios básicos pueden surgir de grupos funcionales como hidróxidos superficiales (por ejemplo, en óxidos metálicos) o de especies adsorbidas en la superficie del catalizador. La presencia de sitios básicos puede ser crucial en reacciones como la transesterificación, la hidrogenación y otras transformaciones que implican transferencia de electrones.

Es importante destacar que la acidez y la basicidad de los catalizadores heterogéneos pueden depender de factores como el tipo de material utilizado, su estructura, la naturaleza de los grupos funcionales superficiales y las condiciones de reacción. Por lo tanto, el diseño y la optimización de catalizadores heterogéneos para aplicaciones específicas a menudo involucran ajustes cuidadosos de estas propiedades superficiales.

Teniendo en cuenta la información anterior se pueden mostrar las ventajas y desventajas que presentan estos catalizadores.

### ***Ventajas***

- a) Los catalizadores heterogéneos son sólidos y se encuentran físicamente separados de los productos. Esto facilita su recuperación y reutilización en múltiples ciclos catalíticos, lo que resulta en menores costos y una mayor sostenibilidad del proceso.
- b) Al estar separados físicamente de los productos, los catalizadores heterogéneos no se mezclan con los productos finales, lo que garantiza una mayor pureza de los productos obtenidos.
- c) Los catalizadores heterogéneos suelen ser más estables y resistentes a condiciones adversas, como altas temperaturas y presiones.
- d) Existen innumerables catalizadores con propiedades ácidas o básicas, o diseñados para sintetizar especies particulares, lo que asegura la maximización del producto deseado.
- e) Los catalizadores heterogéneos suelen ser ambientalmente inofensivos y seguros de manejar debido a que las especies activas están unidas a un material de soporte (por ejemplo, ácido sulfónico soportado en sílice para la catálisis ácida en comparación con el ácido sulfúrico).

### ***Desventajas***

- a) En comparación con los catalizadores homogéneos, los catalizadores heterogéneos pueden tener una actividad catalítica más baja debido a la dificultad de acceso a la superficie activa para los reactivos.
- b) La selectividad de los catalizadores heterogéneos puede ser más limitada en comparación con los homogéneos, lo que puede llevar a la formación de productos no deseados.

- c) El diseño y la síntesis de catalizadores heterogéneos pueden ser más complejos y costosos que los catalizadores homogéneos, especialmente cuando se busca optimizar sus propiedades superficiales para aplicaciones específicas.
- d) Algunos catalizadores heterogéneos pueden ser susceptibles a “envenenamientos”, lo que significa que ciertas especies pueden adsorberse en su superficie y bloquear los sitios activos, reduciendo su actividad catalítica.
- e) En ciertas condiciones rigurosas de reacción y flujos de calor, los catalizadores heterogéneos pueden experimentar cambios irreversibles en su morfología, lo que podría afectar negativamente su actividad catalítica.

#### *1.4.2.2 Ejemplos de catalizadores heterogéneos utilizados en la síntesis de carbamatos*

##### *1.4.2.2.1 Óxidos Metálicos Soportados*

Estos catalizadores consisten en óxidos metálicos soportados en un sustrato sólido, como sílice o alúmina. Ofrecen una alta área superficial, estabilidad y pueden proporcionar sitios ácidos y básicos para la catálisis.

Un ejemplo de la aplicación de este tipo de catalizador se puede consultar en la investigación de Yubo y colaboradores en 2018, donde se prepararon  $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3\text{-NiO}$  y  $\text{TiO}_2\text{-Cr}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$  mediante el método de impregnación para la síntesis de carbamato de alquilo usando urea como fuente de carbonilo. Se logró un rendimiento de carbamato de metilo de hasta el 97.5 %, un rendimiento de carbamato de etilo del 97 % y un rendimiento de carbamato de butilo del 96 %, respectivamente. Las pruebas de reutilización mostraron que estos catalizadores eran lo suficientemente estables y sin una desactivación evidente incluso después de haber sido reutilizados 10 veces [81].

##### *1.4.2.2.2 Metales Soportados*

Estos catalizadores involucran especies metálicas soportadas en un sustrato sólido. El metal puede estar en forma de nano partículas, grupos o complejos.

Una reacción donde se usa un catalizador heterogéneo de este tipo es la aminólisis del carbonato de dimetilo como una vía eficaz para la síntesis de metil N-fenilcarbamato (MPC) donde el óxido mixto  $\text{Zn/Al/Pb}_5$  muestra una actividad extraordinariamente alta dando la conversión de anilina de casi el 100% y rendimiento MPC del 94%, cuyo rendimiento catalítico no muestran ninguna disminución aparente durante pruebas repetidas [82].

##### *1.4.2.2.3 Catalizadores Zeolíticos*

Las zeolitas son materiales cristalinos de aluminosilicato con estructuras de poros bien definidas. Proporcionan una gran área superficial y propiedades de selección de forma, por lo que son prometedores catalizadores heterogéneos [83].

Dentro de esta clasificaron destacan la zeolita  $\text{H}\beta$  y la zeolita Y.

En 2005 Rajé y su equipo de trabajo describen la síntesis en una sola etapa de N-sustituido (3-oxobutanil)carbamatos a través de la condensación de aminas primarias con cloroformiato de metilo en presencia de zeolita  $\text{H}\beta$  modificada con  $\text{Sn}^{4+}$  ( $\text{H}\beta\text{-SnA}$ ) donde se

indica claramente que los N-arilos o N-alkil (3-oxoalkil)carbamatos pueden ser sintetizados fácilmente y el procedimiento es limpio y simple operacionalmente [84].

En otra investigación Srivastava R. et al. en 2004 sintetizó carbamatos alkil y aril con altos rendimientos ( $\geq 80\%$ ) en condiciones de reacción suaves y optimizadas (353 K y 3.4 bar) a partir de una amplia gama de sustratos de amina,  $\text{CO}_2$  y haluros de alkilo sobre tamices moleculares de titaniosilicato o complejos de ftalocianina metálica encapsulados en zeolita-Y donde los catalizadores pueden reutilizarse con poco o ningún deterioro en la actividad [85].

#### *1.4.2.2.4 Catalizadores Inmovilizados Tipo Enzima*

Estos catalizadores imitan el comportamiento de las enzimas al inmovilizar biocatalizadores en soportes sólidos.

Un catalizador heterogéneo de este tipo es la lipasa *Candida* antártica que se utiliza ampliamente como biocatalizador en varias reacciones de síntesis orgánica.

En 1999 Gotor utilizó ese catalizador para preparar carbamatos quirales mediante la alcoxicarbonilación enzimática de carbonatos de vinilo y aminas racémicas.

Donde se observa la capacidad para catalizar selectivamente la reacción de isómeros específicos de aminas o carbonatos y permitir la producción de carbamatos ópticamente puros [86].

## **1.5 Óxido de calcio**

### *1.5.1 Generalidades*

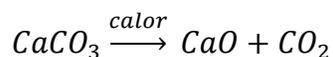
La piedra caliza es un mineral que se encuentra naturalmente y consiste principalmente en carbonato de calcio. Se encuentra ampliamente en todo el mundo ya que el calcio es el quinto elemento más común en la corteza terrestre (después de oxígeno, silicio, aluminio y hierro). Se extraía de rocas ígneas tempranas debido a los efectos combinados de la erosión causada por el clima y la corrosión por gases ácidos (óxidos de azufre, óxidos de nitrógeno y dióxido de carbono disuelto en agua de lluvia) [87].

La piedra caliza es una materia prima esencial para muchas industrias y es generalmente la fuente más económica de óxido de calcio.

### *1.5.2 Obtención de óxido de calcio*

La cal viva se produce mediante la calcinación de la piedra caliza a una temperatura de 900 °C. Su componente principal es el óxido de calcio. Su calidad depende de muchos factores, incluidas las propiedades físicas, la reactividad al agua y la composición química [88].

La reacción para la descomposición térmica del carbonato de calcio reversible y es la siguiente:



Ecuación 1.1. Descomposición térmica de carbonato de calcio

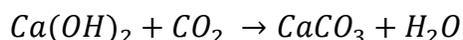
Bajo condiciones de calcinación idénticas, diferentes piedras calizas pueden producir cal viva con reactividades medibles diferentes. Aunque las diferencias en reactividad pueden no ser significativas en la mayoría de las operaciones, podrían afectar la idoneidad de la cal viva para ciertas aplicaciones. Puede haber varias causas para tales diferencias, como la tasa de calcinación, efectos de impurezas y la microestructura de la cal.

Cuando el óxido de calcio se hace reaccionar con agua se produce hidróxido de calcio conocido como cal apagada (Ecuación 1.2). El término incluye cal hidratada (polvo seco de hidróxido de calcio), lechada de cal y masilla de cal (dispersiones de partículas de hidróxido de calcio en agua). La cal hidratada es de fácil acceso, se distribuye generalmente en bultos de papel y es usada principalmente para la construcción.



Ecuación 1.2. Reacción de hidratación de óxido de calcio para formación de hidróxido de calcio

Además, el hidróxido de calcio formado por la reacción anterior puede reaccionar con el dióxido de carbono del ambiente generando carbonato de calcio, como se observa en la ecuación 1.3.



Ecuación 1.3. Reacción de carbonatación de hidróxido de calcio para la formación de carbonato de calcio

El término cal involucra a la cal viva (CaO) y a la cal apagada Ca(OH)<sub>2</sub>. La cal es el álcali menos costoso y uno de los productos químicos más utilizados.

En los Estados Unidos, por ejemplo, se producen alrededor de 15 millones de toneladas por año (tpa) de cal, lo que la convierte en el quinto producto químico con mayores ventas en términos de tonelaje (los cuatro productos químicos con mayores ventas son ácido sulfúrico con 40 millones de tpa, nitrógeno con 36 millones de tpa, con oxígeno y etileno ambos con 17 millones de tpa) [88].

Otras fuentes de óxido de calcio de las que se tienen reportes son materiales de desecho que incluyen cáscaras de huevo, cáscaras de cangrejo, cáscaras de mejillón y cáscaras de ostra [89], destacando que el procedimiento para su obtención también se centra en la calcinación a temperaturas superiores a 800 °C.

### 1.5.3 Algunas aplicaciones del óxido de calcio

En la industria, el óxido de calcio obtenido de la calcinación de la piedra caliza conocido como cal viva se utiliza en diversos campos.

En metalurgia, contribuye a procesos como flotación, fundición de metales como cobre, plomo y zinc, producción de magnesio, aluminio, y como escoriificante para evitar la formación de compuestos no deseados.

En la industria química, tiene aplicaciones en la producción de jabón, fabricación de caucho y carburo cálcico, así como en la industria petrolífera, papelera y cosmética.

En la industria alimentaria, se emplea en la azucarera, piscicultura, industria cervecera, láctea, fabricación de colas, gelatinas, tratamiento de trigo y maíz, industria vinícola, y en la conservación de alimentos.

En construcción, se utiliza para el tratamiento del suelo. Su uso histórico incluye el revestimiento exterior de muros en zonas cálidas, conocido como "encalado".

En el ámbito ambiental, la cal viva desempeña un papel esencial en el tratamiento de aguas de consumo, aguas residuales y lodos, remineralización de agua desalinizada, depuración de gases y tratamiento de residuos y suelos contaminados.

Además, tiene aplicaciones valiosas en la agricultura, actuando como enmienda para mejorar las características de los suelos agrícolas: acidez, porosidad y actividad biológica del suelo.

También se emplea en suelos ácidos, donde aumenta su pH y aporta calcio como nutriente. Este proceso modifica la composición de las praderas, facilitando el desarrollo de especies leguminosas que son más digestibles para el ganado y tienen un mayor contenido proteico. Esta acción en suelos ácidos favorece la aparición de diversas especies en la composición florística, destacando la presencia de la alfalfa, una planta muy beneficiosa que puede utilizarse como forraje.

La cal viva, un producto básico de origen natural, destaca por su disponibilidad y versatilidad, siendo indispensable en numerosas aplicaciones industriales, ambientales y agrícolas.[90]

#### *1.5.4 Propiedades del óxido de calcio*

Algunas propiedades del óxido de calcio se mencionan brevemente a continuación:

Peso molecular: 56.08 g/mol.

Color: Blanco.

Las impurezas, especialmente hierro y manganeso, pueden dar como resultado tonos grises, marrones o amarillos. Cuando se quema cal viva con un combustible sólido, la ceniza puede producir un recubrimiento superficial marrón o gris [91].

pH: 12.6 (20 °C) Altamente alcalino

Punto de Fusión: La temperatura de fusión para el óxido de calcio es 2580 °C

Estabilidad: El óxido de calcio es una sustancia refractaria, es decir, tiene la capacidad para resistir altas temperaturas sin perder sus propiedades físicas y químicas, como lo evidencia su alto punto de fusión.

Afinidad por el Agua: El óxido de calcio tiene una alta afinidad por el agua y es un desecante muy eficiente.

### 1.5.5 La aplicación del óxido de calcio como catalizador heterogéneo

El óxido de calcio (CaO) es una sustancia química que puede comportarse como una base de Brønsted en ciertas condiciones. Una base de Brønsted es una sustancia capaz de aceptar un protón (un ion hidrógeno, H<sup>+</sup>) de otra sustancia en una reacción química.

Además, el óxido de calcio también puede actuar como una base de Lewis en reacciones con sustancias que puedan donar pares de electrones. Las bases de Lewis son sustancias que aceptan pares de electrones en lugar de protones en una reacción química.

Estas propiedades son esenciales en muchas reacciones químicas, ya que facilitan la transferencia de protones y desempeñan un papel importante en la catálisis [92].

La utilización de catalizadores de base heterogénea con compuestos que contienen calcio se ha estado investigando en diversas reacciones, principalmente en la transesterificación de aceite con el objetivo de producir biodiesel de forma eficaz.

Como reporta Kawashima en 2008 donde los catalizadores que contienen calcio: CaTiO<sub>3</sub>, CaMnO<sub>3</sub>, Ca<sub>2</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CaZrO<sub>3</sub> y CaO–CeO<sub>2</sub> mostraron altas actividades y aproximadamente 90% de rendimiento de biodiesel. Se encontró que los catalizadores con Ca tenían altas basicidades y actividades catalíticas para esta reacción. Además, se realizaron pruebas de durabilidad catalítica repitiendo la reacción de transesterificación varias veces con los catalizadores que contienen calcio recuperados de la mezcla de reacción anterior. Se encontró que CaZrO<sub>3</sub> y CaO–CeO<sub>2</sub> muestran una alta durabilidad y tienen potencial para ser utilizados como catalizadores base heterogéneos [93].

En el mismo contexto Kuo [94] en el mismo año evalúa la misma reacción en presencia de óxido de calcio (CaO), hidróxido de calcio Ca(OH)<sub>2</sub> y carbonato de calcio CaCO<sub>3</sub>, donde el rendimiento de ésteres metílicos de ácidos grasos mejor conocidos como biodiesel fue del 93 % para CaO, del 12 % para Ca(OH)<sub>2</sub> y del 0 % para CaCO<sub>3</sub>.

En 1988 Zhang y colaboradores [95] realizaron un estudio sobre la reacción de adición aldólica de la acetona en presencia de varios catalizadores sólidos, incluyendo el óxido de calcio (CaO), donde se observó que el CaO posee propiedades básicas en su superficie y desempeña un papel significativo como catalizador en esa reacción. Para esa reacción cuanto más fuertes sean los sitios básicos, mayor será la actividad catalítica para la adición aldólica de acetona para formar diacetona alcohol.

Otra reacción donde se utiliza el óxido de calcio como catalizador es reportada en 2005 por Fujita [96] donde estudia la síntesis de 1,3 dialquilurea a partir de carbonato de

etileno y una amina donde los resultados muestran que el CaO es un excelente catalizador en esta reacción ya que debido a su alta basicidad y reactividad superficial se obtienen altos rendimientos, además de que es posible su reutilización, aunque cabe destacar que la actividad disminuye después del primer recuso pero se puede regenerar con un proceso de calcinación.

El óxido de calcio ha demostrado ser un catalizador eficiente en varias reacciones de condensación y esterificación debido a su alta actividad básica, en el caso de la síntesis de carbamatos, el óxido de calcio puede actuar como una base fuerte, facilitando la reacción entre el aminoalcohol y el cloroformiato de metilo para formar el carbamato.

Además de ser un compuesto ampliamente disponible y de bajo costo en comparación con otros catalizadores utilizados en la síntesis de carbamatos como el Paladio o Rutenio, que lo hace atractivo desde una perspectiva económica, especialmente en aplicaciones a gran escala.

Por otra parte, se puede manejar y almacenar de manera segura ya que no presenta las mismas preocupaciones de seguridad asociadas con algunos catalizadores líquidos o tóxicos, lo que facilita su uso y manipulación.

El CaO es insoluble en los reactivos y productos de la reacción. Esto es importante porque el catalizador debe mantenerse como una fase sólida en la mezcla de reacción y no debe disolverse ni reaccionar con los productos formados, lo que garantiza su reutilización y prolonga su vida útil, ya que puede ser recuperado y reutilizado en múltiples ciclos de reacción sin una disminución significativa en su actividad catalítica y con una facilidad de regeneración del catalizador como se observa en las investigaciones de Fujita en 2005 y Kawashima en 2008 esto contribuye a la eficiencia económica y sostenibilidad.

Por lo que se puede decir que el uso de óxido de calcio como potencial catalizador en la síntesis de carbamatos a partir de un aminoalcohol y cloroformiato de metilo en THF como solvente se justifica por su alta actividad catalítica, disponibilidad, bajo costo, facilidad de manejo, seguridad, estabilidad y capacidad de reutilización. Estas características hacen del óxido de calcio una opción atractiva y viable para la realización de esta investigación.

## **1.6 Problemática ambiental**

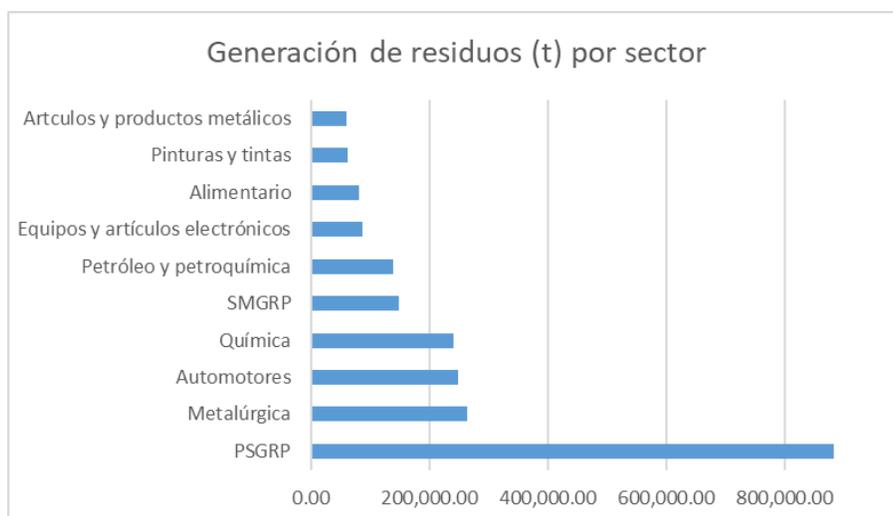
La industria química es responsable de la producción de una amplia gama de productos que se derivan de fuentes orgánicas, inorgánicas, biológicas y sintéticas manipuladas mediante una variedad de operaciones de proceso.

Aunque los productos químicos son de mucha importancia y se encuentran en casi todos los aspectos de nuestras vidas, se ha acusado a la industria química de la sobreexplotación de los recursos naturales, así como de la contaminación de los medios ambientales (aire, agua y suelo) [97].

Con base en los datos de la Dirección General de Gestión Integral de Materiales y Actividades Riesgosas (DGGIMAR), de la SEMARNAT [97] , durante el período de 2004 al cierre de 2017 en México se generaron 2,447,596.58 toneladas de residuos peligrosos ,de los cuales el sector de la industria química generó un total de 240,827.66 toneladas de residuos peligrosos, posicionándolo como el cuarto generador más importante de desechos químicos en el país, solo por detrás del sector de Prestadores de Servicios que Generan Residuos Peligrosos (PSGRP) ;el sector de metalurgia y automotores como se muestra la Tabla 1.4 y la Figura 1.16 donde las siglas SMGRP corresponden al sector de Servicios Mercantiles que Generan Residuos Peligrosos.

*Tabla 1.4 Generación de residuos peligrosos en México, según sector industrial, 2004–2017*

Sector	Generación (t)
PSGRP	883,087.78
Metalúrgica	264,821.88
Automotores	248,821.88
Química	240,827.66
SMGRP	148,771.74
Petróleo y petroquímica	139,731.72
Equipos y artículos electrónicos	87,188.62
Alimentario	81,188.62
Pinturas y tintas	63,266.49
Artículos y productos metálicos	60,576.90



*Figura 1.16 Generación de residuos peligrosos por sector industrial, 2004-2017*

**1.7 Química Verde**

A finales de la década de 1980, como resultado de la creciente conciencia ambiental, el énfasis cambió gradualmente a la prevención de residuos en la fuente en lugar de la remediación de residuos y el control de la contaminación mediante soluciones al final del proceso.

La Ley de Prevención de la Contaminación de los Estados Unidos de 1990 centró la atención en la necesidad de reducir la contaminación ambiental y reconoció que la prevención de residuos en la fuente no solo elimina el costo del tratamiento de residuos, sino que en realidad fortalece la competitividad económica a través del uso más eficiente de las materias primas [99].

Esto condujo a un cambio fundamental en el plan de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) para la protección del medio ambiente, pasando de un enfoque de tratamiento de residuos al final del proceso a la prevención de residuos, y culminó en la introducción del término "Química Verde" en la EPA a principios de la década de 1990.

El término obtuvo reconocimiento formal con la publicación de los 12 principios de la química verde, por Anastas y Warner en 1998 donde la Química Verde se define como el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas [100].

La química verde utiliza eficientemente (materias primas preferiblemente renovables), elimina los desechos y evita el uso de tóxicos y/o reactivos y solventes peligrosos en la fabricación y aplicación de productos químicos. La química verde es la prevención primaria de la contaminación en lugar de la remediación de residuos. En los últimos veinticinco años, el concepto se ha afianzado firmemente tanto en la industria como en la academia.

Los Doce Principios de la Química Verde son un marco orientativo para el diseño de nuevos productos y procesos químicos, aplicables a todos los aspectos del ciclo de vida del proceso, desde las materias primas utilizadas hasta la eficiencia y seguridad de la transformación, la toxicidad y biodegradabilidad de los productos y reactivos.

Los Doce Principios de la Química Verde se enlistan a continuación:

1. La prevención de residuos: Es mejor evitar la formación de residuos en lugar de limpiarlos después del hecho. La generación de cualquier material que no tenga valor realizado o la pérdida de energía no utilizada puede considerarse un desperdicio. Los desechos pueden tomar muchas formas y pueden afectar el medio ambiente de manera diferente dependiendo de su naturaleza, su toxicidad, su cantidad o la forma en que se liberan [101].
2. Economía atómica: En 1990, Barry Trost [102] introdujo el concepto de eficiencia sintética: Atom Economy (AE ) también llamado Atom Efficiency que refiere al concepto de maximizar el uso de materias primas para que el producto final contenga el número máximo de átomos de los reactivos. La reacción ideal incorporaría todos

los átomos de los reactivos. El AE se mide como la relación entre el peso molecular del producto deseado y los pesos moleculares de todos los reactivos utilizados en la reacción. Es un valor teórico destinado a evaluar rápidamente cuán eficiente será una reacción.

3. Síntesis química menos peligrosa: Siempre que sea posible, las metodologías sintéticas deben diseñarse para usar y generar sustancias que presenten nula o poca toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. Diseño de productos químicos más seguros: Comprender las propiedades de una molécula que tiene un impacto en el medio ambiente y las transformaciones que tienen lugar en la biosfera es esencial para la sostenibilidad. A través de un dominio de esta comprensión, los productos químicos deben diseñarse para tengan la menor toxicidad posible y sean más seguras para los humanos y el medio ambiente.
5. Disolventes y Auxiliares Más Seguros: El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo, disolventes, agentes de separación, etc.) debe evitarse siempre que sea posible y, cuando se usen, deben ser inofensivos.
6. Diseño para la Eficiencia Energética: Los requisitos energéticos de los procesos químicos deben ser reconocidos por sus impactos ambientales y económicos, y deben minimizarse. Si es posible, los métodos sintéticos deben llevarse a cabo a temperatura y presión ambiente.
7. Uso de Materias Primas Renovables: Una materia prima o fuente de alimentación debe ser renovable en lugar de agotadora siempre que sea técnicamente y económicamente factible.
8. Evitar la Derivación de Productos Químicos: Minimizar la formación de productos derivados en las reacciones químicas.
9. Catálisis: Utilizar catalizadores para aumentar la eficiencia de las reacciones y reducir la cantidad de reactivos necesarios. Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son superiores a los reactivos estequiométricos.
10. Diseño para la Degradación: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que al final de su función se descompongan en productos degradados inofensivos y no persistan en el medio ambiente.
11. Análisis en Tiempo Real para la Prevención de la Contaminación: Las metodologías analíticas deben ser desarrolladas aún más para permitir el monitoreo y control en tiempo real durante el proceso antes de la formación de sustancias peligrosas.
12. Química Intrínsecamente Segura para la Prevención de Accidentes: Las sustancias y la forma de una sustancia utilizada en un proceso químico deberán ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos como derrames, explosiones e incendios.

Estos principios se han convertido en un marco fundamental para la investigación y desarrollo en la química moderna, y se esfuerzan por guiar la industria hacia prácticas más sostenibles y responsables desde el punto de vista ambiental.

Dentro de los conceptos que maneja la Química Verde se pueden resaltar el Factor Ambiental E y el papel de la catálisis en la minimización de residuos que se observaran más a detalle a continuación:

1.7.1 Factor Ambiental E

En 1992, Roger Sheldon propuso el E (factor ambiental) que es una métrica que ayuda a cuantificar la cantidad de desechos generados por kilogramo de producto, generalmente expresada en kg/kg y tiene en cuenta el rendimiento del producto y los residuos de todos los componentes auxiliares como las pérdidas de solventes y productos químicos utilizados en el trabajo, para evaluar el impacto ambiental de los procesos de fabricación [103].

En la Tabla 1.5 se muestra el factor ambiental en diferentes segmentos de la industria química.

Tabla 1.5 E factores en la industria química

Segmento industrial	Tonelaje del producto	E(Kg de residuos/kg de producto)
Refinación de petróleo	$10^6$ - $10^8$	<0.1
Químicos a granel	$10^4$ - $10^6$	1-5
Químicos finos	$10^2$ - $10^4$	5-50
Farmacéuticos	$10$ - $10^3$	25-100

El valor mayor de E las industrias químicas finas y farmacéuticas, en comparación con los productos químicos a granel y la refinación de petróleo, se debe al uso generalizado de solventes orgánicos y reactivos estequiométrico clásicos en lugar de catalizadores.

1.7.2 Catálisis en la minimización de desechos

En la fabricación de productos químicos finos y farmacéuticos, una de las principales razones detrás de la generación de residuos indeseados es el uso de lo que se conocen como reactivos estequiométricos, en particular los de naturaleza inorgánica, durante los procesos de síntesis orgánica. Los reactivos estequiométricos son sustancias que se utilizan en proporciones fijas según las proporciones definidas por las ecuaciones químicas que representan las reacciones. Sin embargo, estos reactivos a menudo resultan en la producción de cantidades significativas de subproductos no deseados o desechos.

Un ejemplo común de reacciones con reactivos estequiométricos es la reducción de compuestos orgánicos utilizando metales como sodio (Na), magnesio (Mg), zinc (Zn) y hierro (Fe), así como reactivos de hidruro metálico como hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) y borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>). Estos reactivos estequiométricos a menudo introducen una cantidad excesiva de átomos en la reacción, lo que puede resultar en la formación de productos no deseados y en la generación de más residuos. Lo mismo ocurre con las oxidaciones, donde se utilizan reactivos como permanganato, dióxido de manganeso y cromo. Estos reactivos estequiométricos pueden llevar a la formación de múltiples productos

de desecho en lugar de producir selectivamente el compuesto deseado. Además, los ácidos minerales como el ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), el ácido fluorhídrico (HF) y el ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), así como los ácidos de Lewis como el cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ), el cloruro de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ) y el trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3$ ), que se utilizan como reactivos en las reacciones químicas o en etapas de procesamiento posteriores, también son una fuente importante de generación de residuos [104].

La clave de la química verde y sostenible es el uso de catálisis (heterogénea, homogénea, organocatálisis y biocatálisis) en síntesis orgánica [105].

Algunas razones por las que los procesos catalíticos no se han utilizado tan ampliamente en la fabricación de productos farmacéuticos y productos químicos finos se enlistan a continuación:

1. Los volúmenes involucrados son mucho más pequeños y la necesidad de minimizar los desechos fue menos aguda que en la fabricación de productos químicos a granel.
2. La economía de la fabricación de productos químicos a granel dicta el uso del reactivo menos costoso, que generalmente era el más económico por átomo:  $\text{O}_2$  o  $\text{H}_2\text{O}_2$  para oxidación,  $\text{H}_2$  para reducción y CO para la formación de enlaces C – C.
3. Amplia aplicabilidad de las tecnologías clásicas tradicionales y el menor tiempo de desarrollo en comparación con el de las alternativas más limpias y catalíticas. Por lo tanto, en ocasiones se recurre a tecnologías menos favorables desde el punto de vista ambiental y económico para cumplir con los plazos estrictos del mercado. Además, los cambios posteriores en el proceso pueden ser prohibitivos debido a problemas relacionados con la aprobación regulatoria
4. Tradicionalmente, los químicos orgánicos sintéticos no fueron probados en enfoques catalíticos, excepto quizás en el caso de la hidrogenación catalítica. Por lo tanto, las metodologías catalíticas se aplicaron de manera esporádica en la síntesis orgánica

Sin embargo, motivado por la necesidad de reducir el desperdicio, en las últimas dos décadas se ha puesto más énfasis en el uso de métodos catalíticos en la síntesis orgánica.

## Bibliografía

- [1] Panizza, Marco. "Fine chemical industry, pulp and paper industry, petrochemical industry and pharmaceutical industry." *Electrochemical water and wastewater treatment*. Butterworth-Heinemann, (2018), 335-364.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813160-2.00013-4>
- [2] Ghosh, Arun K., and Margherita Brindisi. "Urea derivatives in modern drug discovery and medicinal chemistry." *Journal of medicinal chemistry* 63.6 (2019): 2751-2788.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01541>
- [3] Brahmachari, Goutam, ed. *Chemistry and pharmacology of naturally occurring bioactive compounds*. CRC press, (2013).
- [4] Moraczewski, Alexei L., et al. "Using hydrogen bonding to control carbamate C–N rotamer equilibria." *The journal of organic chemistry* 63.21 (1998): 7258-7262.  
<https://doi.org/10.1021/jo980644d>
- [5] DeRuiter, Jack. "Amides and related functional groups." *Principles of Drug Action I* (2005): 1-16.
- [6] Dugave, Christophe, and Luc Demange. "Cis-trans isomerization of organic molecules and biomolecules: implications and applications." *Chemical reviews* 103.7 (2003): 2475-2532. <https://doi.org/10.1021/cr0104375>
- [7] Marcovici-Mizrahi, Dana, et al. "On the stabilization of the syn-rotamer of amino acid carbamate derivatives by hydrogen bonding." *The Journal of Organic Chemistry* 61.24 (1996): 8402-8406. <https://doi.org/10.1021/jo961446u>
- [8] King, Andrew M., and Cynthia K. Aaron. "Organophosphate and carbamate poisoning." *Emergency Medicine Clinics* 33.1 (2015): 133-151.  
<https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
- [9] Mount, Michael E., and Frederick W. Oehme. "Carbaryl: a literature review." *Residue Reviews: Residues of Pesticides and Other Contaminants in the Total Environment* (1981): 1-64.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5913-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5913-8_1)
- [10] Gupta, Ramesh C. "Carbofuran toxicity." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues* 43.4 (1994): 383-418.  
<https://doi.org/10.1080/15287399409531931>
- [11] Kilinc, Özgür, Renaud Grasset, and Stéphane Reynaud. "The herbicide acetonifene: The complex theoretical bases of sunflower tolerance." *Pesticide biochemistry and physiology* 100.2 (2011): 193-198.  
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.04.001>
- [12] Facts, P. E. P. T. "An analysis of European plastics production, demand and waste data." *Plastics Europe* (2019). Recuperado de : <https://plasticseurope.org/wp-content/uploads/2021/10/2019-Plastics-the-facts.pdf> Consultado el 6 de julio del 2023
- [13] Donchenko, Aleksandra, et al. "Development of a method for quantification of toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate migration from

- polyurethane foam sample surface to artificial sweat by HPLC-UV-MS." *Journal of Chromatography B* 1142 (2020): 122027.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122027>
- [14] Xiao, Lin-fei, Li-wen Xu, and Chun-gu Xia. "A method for the synthesis of 2-oxazolidinones and 2-imidazolidinones from five-membered cyclic carbonates and  $\beta$ -aminoalcohols or 1, 2-diamines." *Green Chemistry* 9.4 (2007): 369-372.  
<https://doi.org/10.1039/B609967J>
- [15] Dhanapal, Duraibabu, et al. "A comparative study on modified epoxy and glycidyl carbamate coatings for corrosion and fouling prevention." *Surface Innovations* 3.2 (2015): 127-139.  
<https://doi.org/10.1680/si.13.00025>
- [16] Ghosh, Arun K., and Margherita Brindisi. "Organic carbamates in drug design and medicinal chemistry." *Journal of medicinal chemistry* 58.7 (2015): 2895-2940.  
<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm501371s>
- [17] Matošević, Ana, and Anita Bosak. "Carbamate group as structural motif in drugs: A review of carbamate derivatives used as therapeutic agents." *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 71.4 (2020): 285-299. DOI:10.2478/aiht-2020-71-3466
- [18] Rautio, Jarkko, et al. "The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development." *Nature reviews drug discovery* 17.8 (2018): 559-587.  
<https://doi.org/10.1038/s41573-023-00749-8>
- [19] Ray, Suprabhat, and Devdutt Chaturvedi. "Application of organic carbamates in drug design. Part 1: anticancer agents-recent reports." *Drugs Fut* 29.4 (2004): 343-357.  
10.1358/dof.2004.029.04.787236
- [20] Kim, Robin Y., et al. "Atomic basis for therapeutic activation of neuronal potassium channels." *Nature communications* 6.1 (2015): 8116.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms9116>
- [21] Montero, Alberto, et al. "Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data." *The lancet oncology* 6.4 (2005): 229-239.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70094-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70094-2)
- [22] Lv, Zhengtong, Yuan Chu, and Yong Wang. "HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity." *HIV/AIDS-Research and palliative care* (2015): 95-104. DOI:10.2147/HIV.S79956
- [23] Aícua-Rapún, Irene, et al. "Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs: a randomized trial for dosage adjustment." *Annals of neurology* 87.1 (2020): 22-29.  
<https://doi.org/10.1002/ana.25641>
- [24] Haake, Andrea, et al. "An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease." *Expert opinion on drug safety* 19.2 (2020): 147-157. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1721456>
- [25] Triggle, David J., and R. Filler. "The pharmacology of physostigmine." *CNS drug reviews* 4 (1998): 87-136.
- [26] See, Sharon, and Regina Ginzburg. "Choosing a skeletal muscle relaxant." *American Family Physician* 78.3 (2008): 365-370.

- [27] O'Doherty, Desmond S., and Charles D. Shields. "Methocarbamol-new agent in treatment of neurological and neuromuscular diseases." *Journal of the American Medical Association* 167.2 (1958): 160-163. Doi:10.1001/jama.1958.02990190014003
- [28] Nafissi-Varchei, M. Mehdi. "Anthelmintic benzimidazole carbamates." U.S. Patent No. 4,512,998. 23 Apr. 1985.
- [29] Köhler, Peter. "The biochemical basis of anthelmintic action and resistance." *International journal for parasitology* 31.4 (2001): 336-345. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00131-X)
- [30] Campbell, William C. "The chemotherapy of parasitic infections." *The Journal of parasitology* 72.1 (1986): 45-61.
- [31] Rautio, Jarkko, et al. "The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development." *Nature reviews drug Discovery* 17.8 (2018): 559-587. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46>
- [32] Hahn, Kristine K., James J. Wolff, and Jill M. Kolesar. "Pharmacogenetics and irinotecan therapy." *American journal of health-system pharmacy* 63.22 (2006): 2211-2217. <https://doi.org/10.2146/ajhp060155>
- [33] Mathijssen, Ron HJ, et al. "Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11)." *Clinical cancer research* 7.8 (2001): 2182-2194.
- [34] Sitar, Daniel S. "Clinical pharmacokinetics of bambuterol." *Clinical pharmacokinetics* 31.4 (1996): 246-256. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00002>
- [35] Zhou, Ting, et al. "Chiral analysis of bambuterol, its intermediate and active drug in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to a pharmacokinetic study." *Journal of Chromatography B* 997 (2015): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.024>
- [36] Terranova-Barberio, Manuela, et al. "Valproic acid potentiates the anticancer activity of capecitabine in vitro and in vivo in breast cancer models via induction of thymidine phosphorylase expression." *Oncotarget* 7.7 (2016): 7715. Doi: 10.18632/oncotarget.6802
- [37] Longley, Daniel B., D. Paul Harkin, and Patrick G. Johnston. "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies." *Nature reviews cancer* 3.5 (2003): 330-338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- [38] Senanayake, Chris H., et al. "Nature of N-bromosuccinimide in basic media: the true oxidizing species in the Hofmann rearrangement." *Journal of the American Chemical Society* 116.17 (1994): 7947-7948. <https://doi.org/10.1021/ja00096a082>
- [39] Matsumura, Yoshihiro, Toshihide Maki, and Yuki Satoh. "Electrochemically induced Hofmann rearrangement." *Tetrahedron letters* 38.51 (1997): 8879-8882. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10324-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10324-0)
- [40] Moriarty, Robert M., et al. "Preparation of methyl carbamates from primary alkyl- and arylcarboxamides using hypervalent iodine." *The Journal of Organic Chemistry* 58.9 (1993): 2478-2482.

- [41] Huang, Xicai, and Jeffrey W. Keillor. "Preparation of methyl carbamates via a modified Hofmann rearrangement." *Tetrahedron letters* 38.3 (1997): 313-316. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02341-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02341-6)
- [42] Erhardt, Paul W. "Curtius conversion of acids to amines under neutral conditions via an anthrylmethyl carbamate." *The Journal of Organic Chemistry* 44.5 (1979): 883-884.
- [43] Dussault, Patrick H., and Chunping Xu. "Curtius rearrangement and Wolff homologation of functionalized peroxides." *Tetrahedron letters* 45.40 (2004): 7455-7457. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.059>
- [44] Jean, Ludovic, et al. "A convenient route to 1-benzyl 3-aminopyrrolidine and 3-aminopiperidine." *Tetrahedron Letters* 42.33 (2001): 5645-5649. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00985-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00985-6)
- [45] Smith, PETEE AS. "The Curtius Reaction." *Org. React* 3 (1946): 337-449. Recuperado de [:https://www.thevespiary.org/library/Files\\_Uploaded\\_by\\_Users/Enkidu/Chemistry/Organic/Organic%20Reactions%20Vol.3%20\(1944\).pdf#page=343](https://www.thevespiary.org/library/Files_Uploaded_by_Users/Enkidu/Chemistry/Organic/Organic%20Reactions%20Vol.3%20(1944).pdf#page=343)
- [46] Lebel, H.; Leogane, O. Boc-protected amines *via* a mild and efficient one-pot Curtius rearrangement. *Org. Lett.*, 2005, 7, 4107-4110. <https://doi.org/10.1021/ol051428b>
- [47] Sakakura, Toshiyasu, et al. "Selective conversion of carbon dioxide to dimethyl carbonate by molecular catalysis." *The Journal of organic chemistry* 63.20 (1998): 7095-7096.
- [48] Cenini, Sergio, et al. "Ruthenium carbonyl catalyzed reductive carbonylation of aromatic nitro compounds. A selective route to carbamates." *The Journal of Organic Chemistry* 53.6 (1988): 1243-1250.
- [49] Babad, Harry, and Andrew G. Zeiler. "Chemistry of phosgene." *Chemical reviews* 73.1 (1973): 75-91.
- [50] Katakai, Ryoichi, and Yasuko Iizuka. "An improved rapid method for the synthesis of N-carboxy. alpha.-amino acid anhydrides using trichloromethyl chloroformate." *The Journal of Organic Chemistry* 50.5 (1985): 715-716. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00205a039>
- [51] Cotarca, Livius, Pietro Delogu, and Alfonso Nardelli. "Bis (trichloromethyl) carbonate in organic synthesis." *Synthesis* 1996.05 (1996): 553-576. DOI:10.1055/s-1996-4273
- [52] Pasquato, Lucia, et al. "Conversion of bis (trichloromethyl) carbonate to phosgene and reactivity of triphosgene, diphosgene, and phosgene with methanol." *The Journal of Organic Chemistry* 65.24 (2000): 8224-8228. <https://doi.org/10.1021/jo000820u>
- [53] Ozaki, Shoichiro. "Recent advances in isocyanate chemistry." *Chemical Reviews* 72.5 (1972): 457-496.

- [54] Knölker, Hans-Joachim, and Tobias Braxmeier. "Isocyanates—Part 3.7 Synthesis of carbamates by DMAP-catalyzed reaction of amines with di-tert-butylidicarbonate and alcohols." *Tetrahedron letters* 37.33 (1996): 5861-5864.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01248-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01248-8)
- [55] Chaturvedi, Devdutt. "Recent developments on the carbamation of amines." *Current Organic Chemistry* 15.10 (2011): 1593-1624.  
<https://doi.org/10.2174/138527211795378173>
- [56] Knölker, Hans-Joachim, and Tobias Braxmeier. "Isocyanates—Part 3.7 Synthesis of carbamates by DMAP-catalyzed reaction of amines with di-tert-butylidicarbonate and alcohols." *Tetrahedron letters* 37.33 (1996): 5861-5864.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01248-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01248-8)
- [57] Shawali, Ahmad S., et al. "Kinetics and mechanism of aminolysis of carbamates." *The Journal of Organic Chemistry* 51.18 (1986): 3498-3501.
- [58] Chaturvedi, Devdutt, Nisha Mishra, and Virendra Mishra. "Various approaches for the synthesis of organic carbamates." *Current Organic Synthesis* 4.3 (2007): 308-320.  
<https://doi.org/10.2174/157017907781369298>
- [59] Raucher, Stanley, and David S. Jones. "A convenient method for the conversion of amines to carbamates." *Synthetic Communications* 15.11 (1985): 1025-1031.  
<https://doi.org/10.1080/00397918508076836>
- [60] Kim, Joong-Gon, and Doo Ok Jang. "Indium-catalyzed reaction for the synthesis of carbamates and carbonates: selective protection of amino groups." *Tetrahedron Letters* 50.22 (2009): 2688-2692.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.143>
- [61] Ager, David J., Indra Prakash, and David R. Schaad. "1, 2-Amino alcohols and their heterocyclic derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis." *Chemical Reviews* 96.2 (1996): 835-876.  
<https://doi.org/10.1021/cr9500038>
- [62] Chaturvedi, Devdutt, and Suprabhat Ray. "Versatile use of carbon dioxide in synthesis of organic carbamates." *Current Organic Chemistry* 11.11 (2007): 987-998.  
<https://doi.org/10.2174/138527207781058781>
- [63] Abla, Mahmut, Jun-Chul Choi, and Toshiyasu Sakakura. "Halogen-free process for the conversion of carbon dioxide to urethanes by homogeneous catalysis." *Chemical Communications* 21 (2001): 2238-2239.  
<https://doi.org/10.1039/B106201H>
- [64] Yoshida, Yasuhiko, and Shohei Inoue. "A direct synthesis of carbamic ester from carbon dioxide, vinyl ether and amine." *Chemistry Letters* 6.11 (1977): 1375-1376.
- [65] Yoshida, Yasuhiko, Shigeru Ishii, and Tadataka Yamashita. "A direct synthesis of carbamate ester from carbon dioxide, amine and alkyl halide." *Chemistry Letters* 13.9 (1984): 1571-1572.
- [66] Hagen, Jens. *Industrial catalysis: a practical approach*. John Wiley & Sons, (2015).
- [67] Hegedus, L. L., and R. W. McCabe. "Catalyst poisoning." *Studies in Surface Science and Catalysis*. Vol. 6. Elsevier, (1980). 471-505.

- [68] Atkins, Peter. *Shriver and Atkins' Inorganic chemistry*. Oxford University Press, USA, 2010.
- [69] Joshi, Sunil S., and Vivek V. Ranade, eds. *Industrial catalytic processes for fine and specialty chemicals*. Elsevier, 2016.
- [70] Zhang, Qiao, et al. "Alkali metal salt as catalyst for direct synthesis of carbamate from carbon dioxide." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 6.5 (2018): 6675-6681. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b00449>
- [71] Gao, Junjie, et al. "A non-phosgene route for synthesis of methyl N-phenyl carbamate derived from CO<sub>2</sub> under mild conditions." *Green Chemistry* 9.6 (2007): 572-576. <https://doi.org/10.1039/B614229J>
- [72] Zhang, Qiao, et al. "A simple zinc catalyst for carbamate synthesis directly from CO<sub>2</sub>." *ChemSusChem* 10.7 (2017): 1501-1508. <https://doi.org/10.1002/cssc.201601878>
- [73] Sampedro Cruz, Mario. *Nuevo método de síntesis de (R)-metil (2-hidroxi-1-feniletíl) carbamato a partir de (R)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo catalizada por compuestos de Pd (II) o Pd (0)*. BS thesis. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, (2021).
- [74] Kotachi, Shinji, Teruyuki Kondo, and Yoshihisa Watanabe. "Ruthenium complex-catalyzed synthesis of carbamates by dehydrogenative reaction of formamides with alcohols." *Catalysis letters* 19 (1993): 339-344. <https://doi.org/10.1007/BF00767076>
- [75] Schlögl, Robert. "Heterogeneous catalysis." *Angewandte Chemie International Edition* 54.11 (2015): 3465-3520. <https://doi.org/10.1002/anie.201410738>
- [76] Chakrabarti, Animesh, and M. M. Sharma. "Cationic ion exchange resins as catalyst." *Reactive polymers* 20.1-2 (1993): 1-45. [https://doi.org/10.1016/0923-1137\(93\)90064-M](https://doi.org/10.1016/0923-1137(93)90064-M)
- [77] Wells, P. B. "Catalysis." *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (2001): 1020-1025. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043152-6/00189-3>
- [78] Davis, Mark E., and Steven L. Suib, eds. *Selectivity in catalysis*. American Chemical Society, 1993. DOI: 10.1021/bk-1993-0517.ch001
- [79] Joshi, Sunil S., and Vivek V. Ranade, eds. *Industrial catalytic processes for fine and specialty chemicals*. Elsevier, (2016):60-115.
- [80] Kang, Inyong, Joongmyeon Bae, and Gyujong Bae. "Performance comparison of autothermal reforming for liquid hydrocarbons, gasoline and diesel for fuel cell applications." *Journal of Power Sources* 163.1 (2006): 538-546.
- [81] Ma, Yubo, et al. "Environmental-Friendly Synthesis of Alkyl Carbamates from Urea and Alcohols with Silica Gel Supported Catalysts." *Catalysts* 8.12 (2018): 579. <https://doi.org/10.3390/catal8120579>
- [82] Kang, Min, et al. "Zn/Al/Pb mixed oxides as efficient heterogeneous catalysts for the synthesis of methyl N-phenyl carbamate." *ACS omega* 5.35 (2020): 22529-22535.

- <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03137>
- [83] Guisnet, Michel, and Jean-Pierre Gilson, eds. *Zeolites for cleaner technologies*. Vol. 3. London: Imperial College Press, (2002):3-79.
- [84] Raje, Vivek P., Ramakrishna P. Bhat, and Shrinivas D. Samant. "One-pot synthesis of N-substituted (3-oxobutanyl) carbamates from primary amines using modified zeolite H $\beta$  at room temperature." *Tetrahedron letters* 46.5 (2005): 835-837. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.156>
- [85] Srivastava, R., et al. "Phosgene-free synthesis of carbamates over zeolite-based catalysts." *Catalysis letters* 97 (2004): 41-47. <https://doi.org/10.1023/B:CATL.0000034285.05419.7e>
- [86] Gotor, Vicente. "Non-conventional hydrolase chemistry: amide and carbamate bond formation catalyzed by lipases." *Bioorganic & medicinal chemistry* 7.10 (1999): 2189-2197. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00150-9)
- [87] Boynton, Robert S. "Chemistry and technology of lime and limestone." (No Title) (1966).
- [88] Searle, Alfred Broadhead. "Limestone and its products: their nature, production, and uses". *Ernest Benn Limited*, 1935.
- [89] Zul, Nabilah Atiqah, et al. "A review on the utilization of calcium oxide as a base catalyst in biodiesel production." *Journal of Environmental Chemical Engineering* 9.4 (2021): 105741.
- [90] Freeth, F. A. "Lime and Magnesia: the Chemistry, Manufacture, and Uses of the Oxides, Hydroxides, and Carbonates of Calcium and Magnesium." (1924): 852-853.
- [91] Oates, Joseph AH. *Lime and limestone: chemistry and technology, production and uses*. John Wiley & Sons, (2008).
- [92] Kauffman, George B. "The Bronsted-Lowry acid base concept." *Journal of Chemical Education* 65.1 (1988): 28.
- [93] Kawashima Ayato, Koh Matsubara, and Katsuhisa Honda. "Development of heterogeneous base catalysts for biodiesel production." *Bioresource technology* 99.9 (2008): 3439-3443. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.08.009>
- [94] Kouzu, Masato, et al. "Calcium oxide as a solid base catalyst for transesterification of soybean oil and its application to biodiesel production." *Fuel* 87.12 (2008): 2798-2806. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2007.10.019>
- [95] Zhang, Geng, Hideshi Hattori, and Kozo Tanabe. "Aldol addition of acetone, catalyzed by solid base catalysts: magnesium oxide, calcium oxide, strontium oxide, barium oxide, lanthanum (III) oxide and zirconium oxide." *Applied catalysis* 36 (1988): 189-197.
- [96] Fujita, Shin-ichiro, et al. "Synthesis of 1, 3-dialkylurea from ethylene carbonate and amine using calcium oxide." *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 230.1-2 (2005): 43-48 <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.12.014>
- [97] Hall, George M., and Joe Howe. "Sustainability of the chemical manufacturing industry—Towards a new paradigm?" *Education for Chemical Engineers* 5.4 (2010): e100-e107 <https://doi.org/10.1016/j.ece.2010.09.001>

- [98] SEMARNAT. 2020. *DIAGNÓSTICO BÁSICO PARA LA GESTIÓN INTEGRAL DE LOS RESIDUOS*". Accedido el 1 de octubre del 2023 en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/554385/DBGIR-15-mayo-2020.pdf>
- [99] United States Environmental Protection Agency. 1993 Toxics Release Inventory.(1995).Recuperado de <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/30006ELS.PDF?Dockey=30006ELS.PDF> Consultado el 03/08/2023
- [100] Anastas, Paul, and Nicolas Eghbali. "Green chemistry: principles and practice." *Chemical Society Reviews* 39.1 (2010): 301-312. DOI: 10.1039/B918763B
- [101] Sheldon, Roger A. "E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey." *Chemical Communications* 29 (2008): 3352-3365. <https://doi.org/10.1039/B803584A>
- [102] Trost, Barry M. "Atom economy—a challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way." *Angewandte Chemie International Edition in English* 34.3 (1995): 259-281. <https://doi.org/10.1002/anie.199502591>
- [103] Sheldon, Roger A. "Organic synthesis-past, present and future." *Chemistry and Industry* 23 (1992): 903-6.
- [104] Sheldon, Roger A. "The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability." *Green Chemistry* 19.1 (2017): 18-43
- [105] Sheldon, Roger A., Isabella Arends, and Ulf Hanefeld. *Green chemistry and catalysis*. John Wiley & Sons, (2007).

# Capítulo II

## Metodología



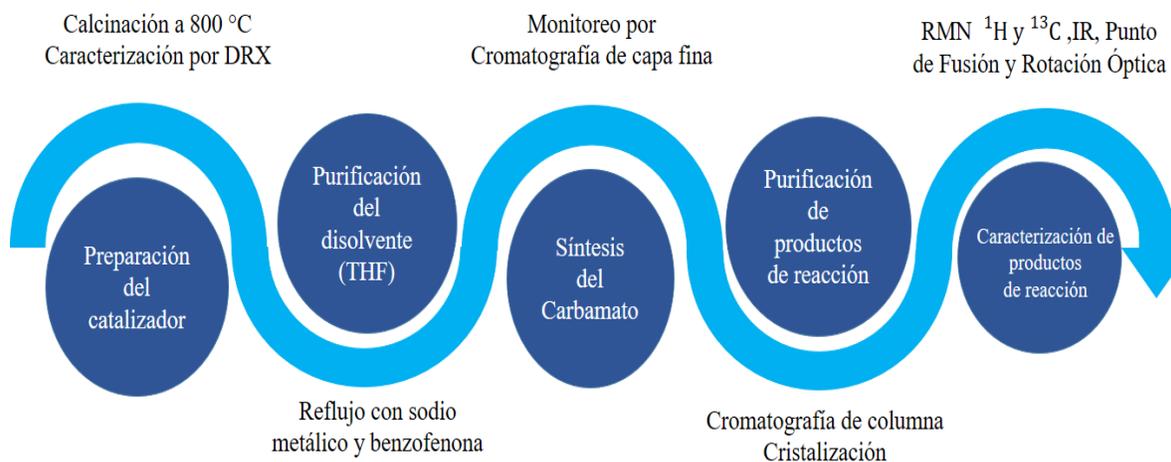
**“Un largo tramo de camino te enseñará más sobre ti mismo que cien años de silenciosa introspección”**

**Patrick Rothfuss**

**“El temor de un hombre sabio”**

En este capítulo se presenta en detalle la metodología utilizada en el desarrollo de este trabajo de investigación. Se describe el empleo de reactivos, materiales y equipos, así como las técnicas de caracterización empleadas para llevar a cabo el estudio.

La Figura 2.1 condensa la metodología para obtención y purificación de (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo con el catalizador en fase heterogénea CaO.



*Figura 2.1 Metodología del trabajo*

La primera etapa del trabajo consistió en preparar los materiales necesarios para la realización de la reacción, primero con la obtención del catalizador y purificación del disolvente.

Posteriormente, se presenta la metodología seguida para síntesis del carbamato y el monitoreo de la reacción por Cromatografía de Capa Fina (CCF), purificación del producto de reacción y finalmente con la caracterización de este por Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, Espectro Infrarrojo, Punto de fusión y Rotación Óptica.

Finalmente, se evaluó la reutilización del catalizador.

## 2.1 Reactivos, materiales y equipos

Los reactivos para la síntesis del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo fueron (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo con 98% y 99% de pureza respectivamente, ambos de la marca Sigma Aldrich.

El disolvente utilizado fue Tetrahidrofurano (THF) de la marca Meyer con un 99% de pureza, mismo que pasó por un proceso de purificación (secado) bajo una atmósfera de nitrógeno por un tiempo aproximado de 5 horas con calentamiento a reflujo con sodio metálico y benzofenona marca Aldrich que fungió como indicador de ausencia de humedad (ver sección 2.3).

Para la obtención y preparación del catalizador óxido de calcio CaO se utilizó cal hidratada comercial proveniente de Caleras Bertrán S.A. de C.V. ubicada en la región Tepeaca, Puebla. Este material se empleó como precursor para la generación del catalizador mediante calcinación.

Además, se utilizó nitrógeno (N<sub>2</sub>) de grado industrial provisto por Infra S.A. de C.V. que fue utilizado para mantener atmósfera inerte en los procesos.

Para el proceso de purificación y monitoreo de la reacción se utilizó hexano y cloruro de metileno de la marca Fermont, acetato de etilo J.T Baker, placas cromatográficas con soporte de gel sílice con fluorescencia sensible a la longitud de onda  $\lambda=254$  nm, de la marca Merck Millipore, además de sílica gel 60 de la marca Macherey Nagel.

Los materiales empleados en los experimentos fueron los siguientes: matraz de bola de dos bocas de 100 mL entrada 14/23 esmerilado, refrigerante entrada 14/23, matraz de bola de 100 mL entrada 24/40 esmerilado, matraz de bola de 100 mL entrada 14/23 esmerilado, matraz de bola de 1000 mL entrada 24/40 esmerilado, refrigerante entrada 24/40, cabeza de destilación entrada 24/40 esmerilado, columna cromatográfica con filtro poroso SEV de 50 cm de longitud y 2 cm de diámetro y agitador magnético.

Los equipos utilizados durante los experimentos fueron los siguientes: parrillas de calentamiento/agitación marca Cimarec, mantas de calentamiento/agitación SEV-PRENDO modelo MCA 302-4, la temperatura de calentamiento y enfriamiento de los sistemas se reguló con los recirculadores SEV-PRENDO modelos FC-10 y ECO-10 respectivamente, rotavapor marca BUCHI modelo R-3, bomba de vacío BUCHI modelo V-700, estufa de calentamiento marca Binder, mufla marca Terlab modelo TE-M12D, lámpara UV-Vis UVP UVGL-25 Compact UV lamp 254/365 nm.

A continuación, se explicarán de forma más detallada los procedimientos realizados.

## 2.2 Obtención del catalizador óxido de calcio

Durante la preparación del catalizador se utilizó cal hidratada comercial que se sometió a una purificación por calcinación.

Para esto, se emplearon 60 g de cal hidratada comercial que fueron calcinados a 800 °C en una mufla durante 2 horas [1].

El material calcinado se dejó enfriar en un desecador como se muestra en la Figura 2.2, posteriormente fue molido con un mortero y almacenado en un frasco sellado para su posterior utilización.



*Figura 2.2 Muestra de CaO enfriándose en un desecador*

### 2.3 Purificación del disolvente THF

El THF es un disolvente comúnmente utilizado en diversas aplicaciones químicas y es susceptible a la absorción de humedad al ser higroscópico. Esto puede afectar negativamente la calidad y eficiencia de los procesos químicos, debido a que la humedad en el disolvente puede interferir en la reacción, al competir con los reactivos por los sitios activos en el catalizador o al hidrolizar intermediarios reactivos. Esto puede resultar en rendimientos reducidos y reacciones secundarias indeseadas.

Por lo tanto, es necesario eliminar la humedad presente en el THF para asegurar condiciones de reacción óptimas y promover una mayor eficiencia de la reacción.

#### 2.3.1 Presecado de THF

En la práctica, el secado de THF mediante el reflujo de sodio y benzofenona en un sistema de destilación es un procedimiento muy eficaz para reducir la humedad del disolvente.

Sin embargo, es importante destacar que este proceso puede llevar un tiempo considerable, generalmente alrededor de 48 horas, como se ha informado en el trabajo de Williams [1]. Por lo que para realizar el secado en un tiempo menor es recomendable primero realizar un presecado con sulfato de sodio anhidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Para esto se añadieron 150 mL de THF a un matraz de fondo redondo de 250 mL, al cual se le agregaron 6 g sulfato de sodio anhidro. El matraz se selló con un tapón de goma, y posteriormente se purgó con nitrógeno por un corto tiempo, enseguida se mantiene el flujo de nitrógeno para mantener una atmósfera inerte por 48 horas, este procedimiento se realiza para eliminar las trazas de agua que contenga el disolvente. Una vez que ha pasado el tiempo determinado el THF se filtra para retirar el sulfato de sodio.

### 2.3.2 Secado de THF con sodio y benzofenona

Después de completar el presecado, se procedió al secado final de THF utilizando el sistema de destilación, como se muestra en la Figura 2.3. Este sistema fue conformado por una manta de calentamiento/agitación, un agitador magnético, una cabeza de destilación, un tubo refrigerante, un recirculador y un matraz de bola redondo de 250 mL que contiene el THF presecado.

A este último se le agregaron 5 g de piezas pequeñas de sodio metálico Na que se utilizó como agente deshidratante y 2 g de benzofenona que fungió como indicador.

Es importante limpiar la superficie del sodio presionando suavemente las piezas de metal con un tubo de vidrio o una espátula para quitar las impurezas que se pudieran adherir en el proceso. Posteriormente se calentó a temperatura de reflujo y bajo una atmósfera de nitrógeno por un aproximado de 4 horas (este tiempo puede aumentar dependiendo del grado de humedad existente en el disolvente).



*Figura 2.3 Sistema para la purificación de THF*

El secado se consideró completo al observar un cambio en la coloración del THF, que pasó de ser transparente (indicado con la letra A) a azul (indicado con la letra B) y posteriormente a morado (indicado con la letra C) como se observa en la Figura 2.4, este cambio de color indica que el sodio absorbió toda la humedad, así que el disolvente se colocó en otro matraz con atmósfera de nitrógeno.

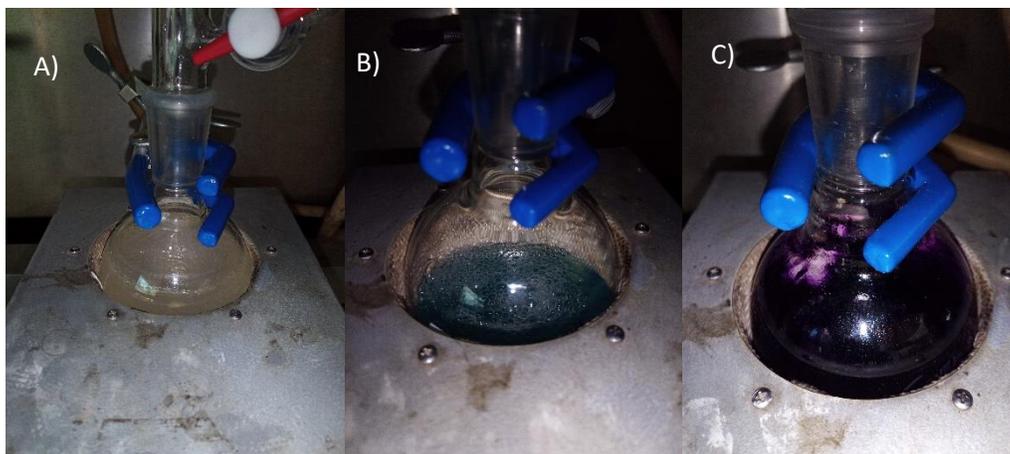


Figura 2.4 Variación del color del THF mientras disminuye su contenido de humedad.

El fundamento de este procedimiento se basa en que sodio reacciona con el agua presente en el THF para formar hidróxido de sodio (NaOH) y liberar hidrógeno gas. Esta reacción química ayuda a eliminar eficazmente la humedad del THF y la benzofenona en presencia de sodio y ausencia de agua, puede transferir electrones al sodio y producir un color azul-morado que sirve como indicador de que el solvente está seco [3].

#### 2.4 Síntesis de (*R*)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo

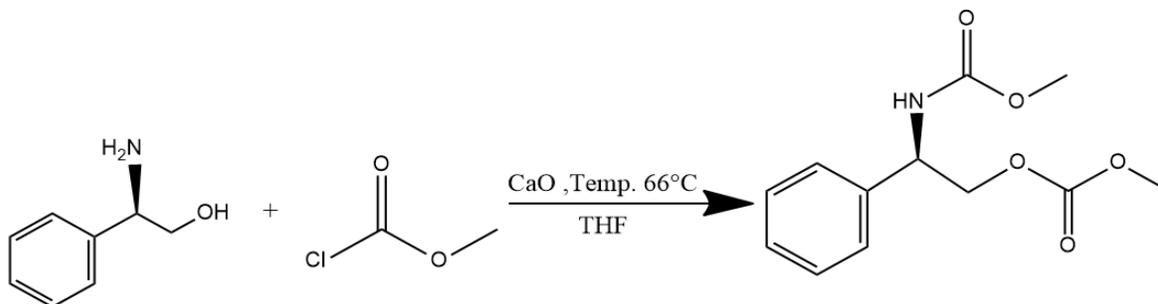


Figura 2.5 Reacción de obtención de (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo

Una vez que se obtuvo el catalizador y se purificó el solvente se realizó el estudio de las condiciones óptimas en la reacción de síntesis de (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo evaluando cantidad de cloroformiato de metilo y cantidad de catalizador.

Para realizar la síntesis del (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo en un matraz de dos bocas de entrada 14/23 con un agitador magnético se disolvieron 0.1 g de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en 5 mL de THF purificado y la cantidad de catalizador y cloroformiato de metilo correspondiente a cada prueba.

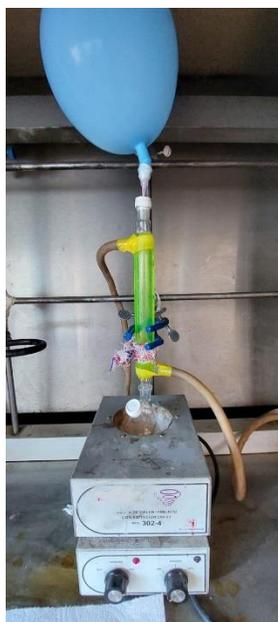
El matraz se colocó sobre una manta de calentamiento a una temperatura de reflujo (66 °C). En una de las bocas del matraz se colocó un condensador que en la boca superior contenía un tapón de goma con un globo de N<sub>2</sub> para mantener una atmosfera inerte. En la otra boca del matraz se colocó un tapón de goma y por esa boca se realizó el monitoreo de la reacción (Figura 2.6).

La conversión de reactivos a productos se monitoreó por Cromatografía de Capa Fina (ver sección 2.4.1).

Al término de la reacción el catalizador se separó del producto por filtración usando cloruro de metileno para diluirlo y facilitar el procedimiento.

Para la recuperación del carbamato se evaporaron los solventes a presión reducida utilizando un rotavapor. Posteriormente se purificó el crudo de reacción por cromatografía de columna y cristalización (ver sección 2.5).

Finalmente, el producto se caracterizó por Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, polarimetría, punto de fusión y espectro infrarrojo (IR) y los resultados se compararon con la bibliografía.



*Figura 2.6 Sistema de reacción para la obtención de (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil) carbamato de metilo*

#### *2.4.1 Monitoreo de la reacción*

Para verificar la conversión de la materia prima a producto, se empleó cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplasmas prefabricadas sobre soporte de gel sílice de aproximadamente 2x5 cm, utilizando un capilar y una mezcla hexano-acetato de etilo 3:1 como eluyente en una cámara cerrada.

En la CCF, se emplea una fase estacionaria en una placa y una fase móvil (mezcla de solventes) que se desplaza hacia arriba a través de la placa.

Se eligió una mezcla de solventes en una relación 3:1 de hexano y acetato de etilo debido a que proporciona una separación efectiva de los componentes en función de su polaridad. Los componentes de la muestra se separan a medida que se desplazan hacia arriba en la placa, con los menos polares avanzando más rápido y los más polares quedando atrás. En la parte inferior de la placa, se encuentra la materia prima ya que el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol es un compuesto polar y ligeramente más arriba se encuentra el producto.

El procedimiento general es el siguiente: Se aplicaron tres puntos en la parte inferior de la placa, correspondientes a materia prima (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, referencia del carbamato y crudo de reacción.

Para realizar la toma de la muestra de materia prima y de referencia de carbamato se diluyó una pequeña cantidad de cada uno con cloruro de metileno, y posteriormente con un capilar se aplicaron los puntos en la placa. Para tomar la muestra del crudo de reacción se destapó el matraz de dos bocas, rápidamente se tomó la muestra y se aplicó en el punto correspondiente de la placa. Luego, se volvió a cerrar el matraz, asegurándose de que no haya fugas de solvente. Enseguida se colocó la placa en una cámara cerrada, la cual corresponde a un vaso de precipitado de 50 mL con una tapa, y se agregó una pequeña cantidad de eluyente, se aseguró de no lavar los puntos de aplicación, la cámara fue cerrada con la tapa y se esperó a que el solvente ascendiera por la placa. Una vez que el solvente alcanzó la parte superior, se retiraron las placas y se revelaron utilizando una lámpara de UV-Vis.

Se llevaron a cabo estos pasos para cada muestra aplicada, permitiendo así evaluar la separación y la conversión de la materia prima al producto (ver sección 3.2).

Después de revelar las placas en la lámpara se observa si la materia prima se ha convertido a producto, comparando visualmente la muestra de crudo de reacción con la de referencia, si se observa que el producto se ha formado, la reacción se considera como terminada.

A continuación, se desmonta el sistema y se le agrega cloruro de metileno al matraz donde se realizó la reacción con el objetivo de diluir al producto y facilitar su manipulación. Luego, se procede a filtrar la solución hacia otro matraz utilizando un embudo y papel filtro. Este paso permite separar el producto del catalizador u otros sólidos no deseados presentes en la mezcla.

Una vez que se ha separado el producto en el matraz, se utiliza un rotavapor para evaporar el cloruro de metileno presente en la solución.

Finalmente, para purificar el producto, se lleva a cabo una cromatografía de columna. Este proceso implica pasar la solución del producto a través de una columna rellena con una fase estacionaria apropiada que separará los componentes en función de sus afinidades químicas.

## 2.5 Purificación de productos de reacción

La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna y cristalización los cuales se describen a continuación.

### 2.5.1 Cromatografía en columna

Se utilizó una columna de vidrio vertical con un soporte sólido adsorbente (Silica gel 60 para cromatografía en columna marca Macherey Nagel) para la separación del carbamato de las impurezas y subproductos de reacción (Figura 2.7).



*Figura 2.7 Columna cromatográfica*

Se adicionó 10 g de sílica gel a la columna cromatográfica, posteriormente se le agregaron 20 mL de hexano y se dejaron correr por la columna con el objetivo de empacarla, evitando fracturas y espacios vacíos.

Una vez que la columna se empacó perfectamente se agregó el crudo de reacción (producto esperado más impurezas) por la parte superior teniendo cuidado de que no se adhiriera a la pared.

Se preparó una mezcla de solventes 3:1 de hexano y acetato de etilo y se adicionó a la columna.

Se recolectaron secuencialmente fracciones de 20 mL de solución en matraces de bola, después se evaporaron los solventes por destilación a presión reducida en un rotavapor para su posterior análisis de composición por cromatografía de capa fina.

### 2.5.2 Cristalización

Después de verificar que matraz tiene la presencia de producto por cromatografía de capa fina, se adicionaron 5 mL de cloruro de metileno y posteriormente se agregó hexano en exceso y se dejó cristalizar a temperatura ambiente por un día, una vez obtenidos los cristales se separaron del solvente por decantación cuidando no arrastrarlos.

### 2.6 Cálculo del rendimiento

El rendimiento químico es una medida que se utiliza para evaluar la eficiencia de una reacción química. Se expresa como el porcentaje de la cantidad real de producto obtenido en comparación con la cantidad teórica máxima que podría obtenerse [4].

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento}(\%) = \frac{\text{Cantidad de producto obtenida experimentalmente}}{\text{Cantidad teórica del producto}} \times 100 \quad \text{Ecuación 2.1}$$

### 2.7 Reutilización del catalizador

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la síntesis del carbamato se estudió el efecto del reúso del catalizador en el rendimiento del producto. El primer uso y reúso posteriores se realizaron en un matraz de dos bocas de 100 mL, para esto se utilizaron las condiciones que ya se determinaron en los estudios anteriores: 0.087 g de catalizador, 0.022 mL de cloroformiato, 60 min de reacción y temperatura de 66 °C; de igual manera se utilizó la CCF para realizar el monitoreo de la reacción; cromatografía de columna y cristalización como métodos de purificación; RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para caracterizar el producto; una vez terminada la reacción el catalizador se separa del producto y se reutilizó, después del reúso el catalizador se analizó por DRX para verificar cualquier modificación o cambio durante la reacción, el procedimiento de reúso se observa en la Figura 2.8.

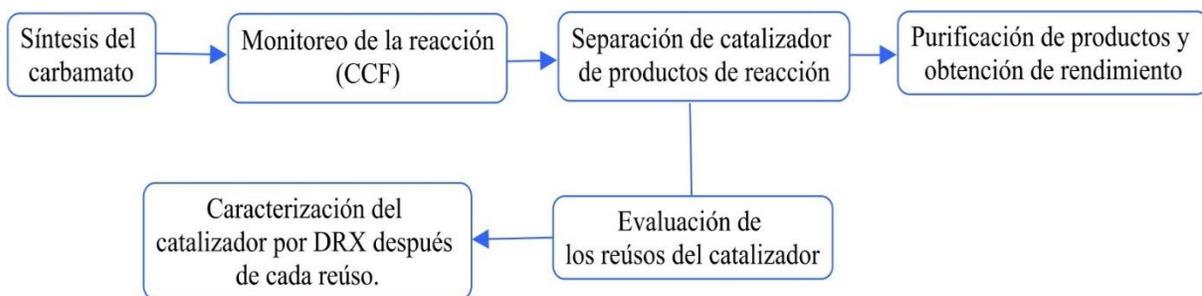


Figura 2.8 Figura del proceso para el reúso del catalizador

## 2.8 Técnicas de caracterización

### 2.8.1 Difracción de Rayos X

La técnica de difracción de rayos X se empleó para determinar la pureza del catalizador (óxido de calcio) mediante la identificación de sus fases cristalinas.

Al comparar los patrones de difracción obtenidos con los datos de referencia de CaO puro, se puede verificar si la muestra contiene impurezas o fases cristalinas adicionales.

El análisis se realizó en el Centro Universitario de Vinculación y Transferencia de Tecnología (CUVyTT) en un Difractómetro de Rayos X marca Bruker D8 Discover, el cual cuenta con un haz de electrones provenientes de un filamento de cobre con una longitud de onda de 1.54086 Å ( $K\alpha$ ). Las condiciones de análisis de las muestras fueron en un intervalo de 5 a 79° de 2-theta, con un tamaño de paso de 0.04° y un tiempo de paso de 0.6 segundos.

La identificación de las fases cristalinas se realizó mediante un proceso de indexación utilizando las fichas JCPDS (Joint Comitee of Powder Diffraction Standards), las cuales ofrecen información de diferentes patrones de difracción de polvos de compuestos orgánicos e inorgánicos.

El manejo de los datos y la construcción de gráficas se realizó con el programa Origin 2019b.

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

Mediante la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se verificó la pureza de la materia prima y se realizó la elucidación de las estructuras moleculares de los productos obtenidos.

Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  de la materia prima y productos obtenidos fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Bruker 500 MHz, usando como referencia TMS ( $\delta=0$ ). El disolvente con el que se prepararon las muestras fue cloroformo deuterado ( $CDCl_3$ ) de la marca Aldrich Chemical Company.

Para el manejo de los espectros se utilizó el software MestReNova.

### 2.8.3 Rotación óptica

La rotación óptica se refiere al cambio en la orientación del plano de polarización de la luz cuando pasa a través de una sustancia ópticamente activa. Esta propiedad es característica de las moléculas ópticamente activas (quirales).

Este método se utilizó para verificar si se mantiene la quiralidad de la materia prima en el producto obtenido.

Para este análisis se utilizó un polarímetro marca ATAGO modelo POLAX-2L. Como solvente se empleó diclorometano y las concentraciones de las muestras analizadas fue de

0.01 g/mL, las cuales fueron depositadas en celdas de 1dm de longitud para el efecto del análisis.

#### *2.8.4 Punto de fusión*

La determinación del punto de fusión de los productos se utilizó para obtener la temperatura en la cambia de estado sólido a líquido y comparar con lo reportado en la bibliografía para verificar su identidad, si los valores coinciden, proporciona evidencia de la pureza y la identidad de la muestra.

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.

#### *2.8.5 Espectroscopia infrarroja (IR)*

La espectroscopia infrarroja estudia la interacción de la radiación infrarroja con la materia mediante absorción, emisión o reflexión. Se utilizó para identificar los grupos funcionales presentes en las muestras, tanto en la materia prima (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con el propósito de verificar su pureza y en los productos para determinar su identidad.

El espectro de IR fue adquirido mediante un espectrofotómetro Spectrum One de la marca PerkinElmer. En esta prueba la muestra se disolvió en metanol para adquirir el espectro.

El manejo de los datos y la construcción de graficas se realizó con el programa Origin 2019b.

**2.9 Bibliografía**

- [1]. Sánchez-Cantú, M., et al. "Efecto del tratamiento térmico de cal hidratada sobre la producción de biodiesel empleando aceite quemado de soya y etanol." *Superficies y vacío* 23 (2010): 98-103.
- [2]. Williams, D. Bradley G., and Michelle Lawton. "Drying of organic solvents: quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants." *The Journal of organic chemistry* 75.24 (2010): 8351-8354.
- [3]. Inoue, Ryo, et al. "Revisiting of Benzophenone Ketyl Still: Use of a Sodium Dispersion for the Preparation of Anhydrous Solvents." *ACS omega* 3.10 (2018): 12703-12706.
- [4]. Vogel, A.I., et al. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th ed., *Prentice Hall*, (1996). ISBN 0-582-46236-3.

# Capítulo III

## Resultados y discusión



**“La vida es un espectáculo magnífico, pero tenemos malos asientos y no entendemos lo que estamos presenciando”**

**Georges Clemenceau**

En este capítulo, se exponen los resultados obtenidos en el desarrollo de esta investigación. En primer lugar, se presenta la caracterización del catalizador CaO, obtenido mediante la calcinación de cal hidratada comercial, a través de la técnica de Difracción de Rayos X (DRX). A continuación, se detalla la caracterización del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, el cual desempeñó el papel de materia prima en la síntesis del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo.

Posteriormente, se aborda la caracterización de los productos generados durante la síntesis, identificando al producto objetivo (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** y al subproducto identificado como (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**. Para esto, se utilizan las siguientes técnicas de caracterización: Resonancia Magnética de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia infrarroja (IR), punto de fusión y rotación óptica.

A continuación, se analiza el impacto de la cantidad de catalizador en el rendimiento de los productos obtenidos. Asimismo, se explora la influencia de la variación en la cantidad de cloroformiato de metilo sobre el rendimiento del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

Finalmente, se presenta un estudio sobre la reutilización del catalizador, evaluando cómo su utilización repetida afecta el rendimiento de los productos obtenidos.

### 3.1 Caracterización de catalizador y materia prima

#### 3.1.1 Caracterización del CaO por Difracción de Rayos X

La obtención del catalizador se realizó mediante un proceso de calcinación a una temperatura de 800 °C por dos horas, ya que de acuerdo al trabajo de Cantú y colaboradores a esa temperatura solamente se detecta la presencia de óxido de calcio CaO, en cambio a temperaturas menores se observa la coexistencia de carbonato de calcio CaCO<sub>3</sub>, hidróxido de calcio Ca(OH)<sub>2</sub> y óxido de calcio CaO [1].

En la Figura 3.1 se muestra el patrón de difracción del óxido de calcio obtenido, con la caracterización de las fases cristalinas presentes, la identificación de las reflexiones generadas se realizó con ayuda de las fichas cristalográficas JCPDS (Joint Committee of Powder Diffraction Standards).

Donde se observa que la muestra está compuesta totalmente por CaO identificada por la ficha PDF 78-0649 que se observa en la Figura 3.2.

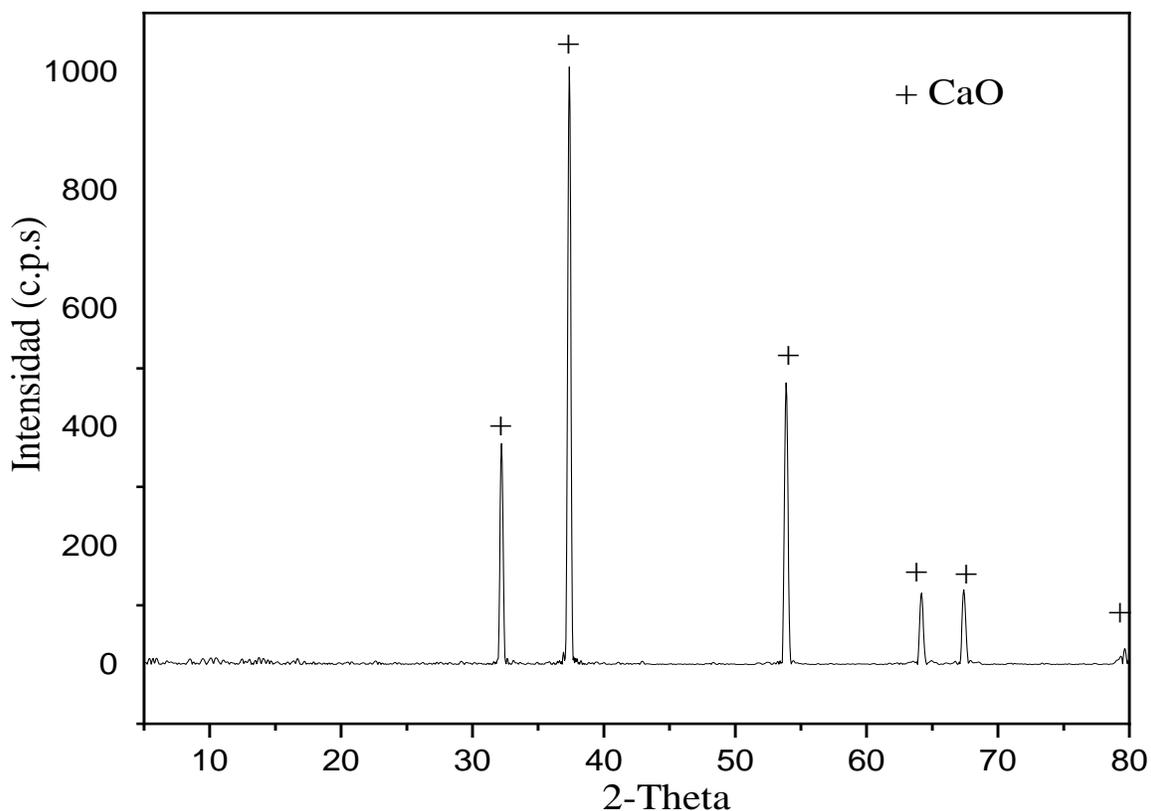


Figura 3.1 Patrón de DRX del catalizador

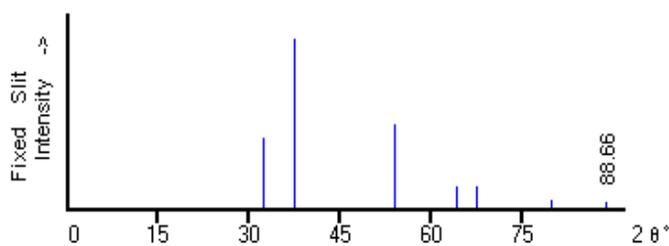


Figura 3.2 Ficha JCPDS # 78-0649 correspondiente a CaO

### 3.1.2 Caracterización de (R)-(-)-2-fenilglicinol

Se realizó la caracterización del (R)-(-)-2-fenilglicinol para verificar su pureza y poder tener una referencia para la identificación de productos obtenidos ya que fue la materia prima para la realización de la síntesis del (R)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

#### 3.1.2.1 Caracterización de (R)-(-)-2-fenilglicinol mediante Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$

En la Figura 3.3 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  obtenido.

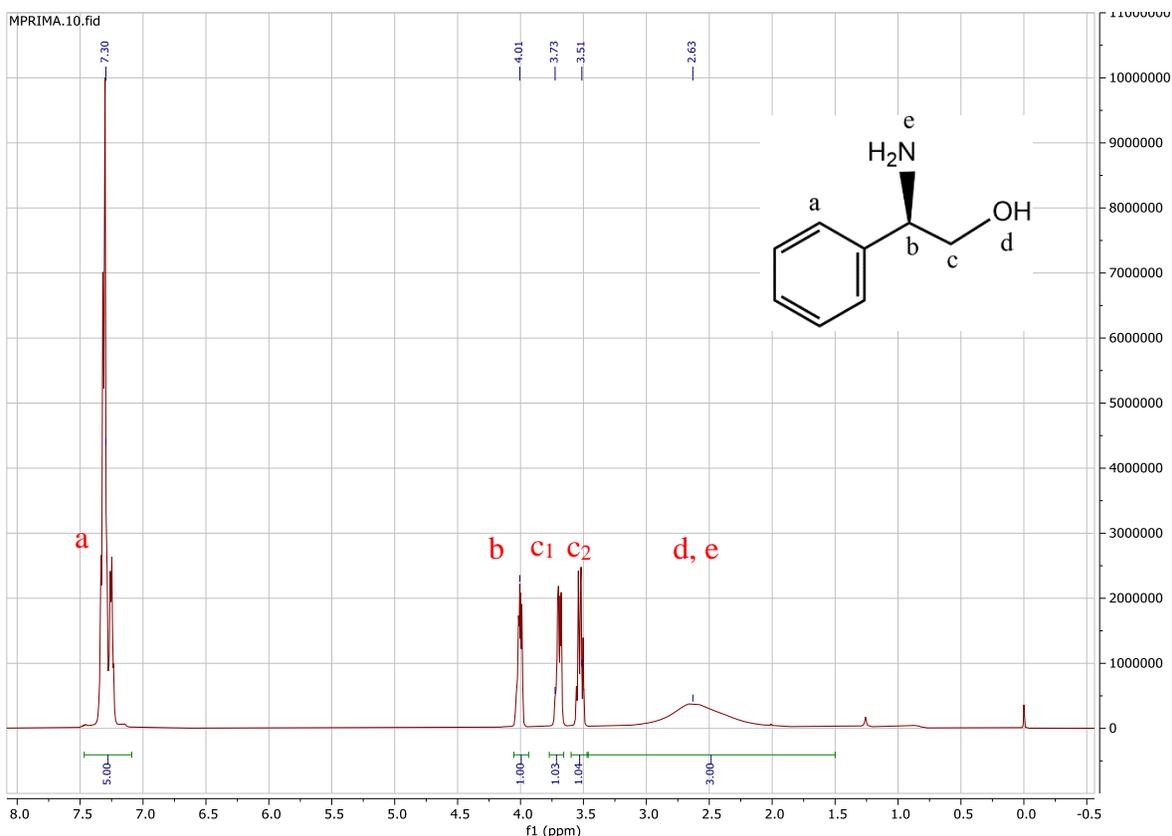


Figura 3.3 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  de (R)-(-)-2-fenilglicinol

En la figura anterior se observa una señal múltiple con un desplazamiento químico en 7.37-7.17 ppm, que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático del reactivo, misma que integra para 5 hidrógenos y se designa como “a”. En 4.01 ppm, se observa una señal doble de doble que pertenece al hidrógeno del carbono quiral asignado como “b”. La señal que aparece con un desplazamiento químico de 3.7 ppm corresponde a un hidrógeno diastereotópico del  $-\text{CH}_2$  asignado como “c<sub>1</sub>”, de igual manera la señal que aparece en 3.53 ppm corresponde al otro hidrógeno diastereotópico asignado como “c<sub>2</sub>” y se observa como una señal doble de doble.

Finalmente, en 2.6-2.5 ppm aparece una señal simple ancha que integra para tres hidrógenos y se atribuye a la presencia de los dos hidrógenos del grupo amino  $-\text{NH}_2$  designado como “e” y también la presencia del hidrógeno del grupo  $-\text{OH}$  identificado como “d”. En la Tabla 3.1 se resumen las señales características observadas en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN.

Tabla 3.1 Principales señales del espectro de  $^1\text{H}$  para el (R)-(-)-2-fenilglicinol

Nombre	Desplazamiento (ppm)	H	Integral	Clase
a	7.37-7.17	5	5	múltiple

b	4.01	1	1.02	doble de dobles
c <sub>1</sub>	3.70	1	1.02	doble de dobles
c <sub>2</sub>	3.53	1	0.99	doble de dobles
d,e	2.62	3	2.95	simple

### 3.1.2.2 Caracterización de (R)-(-)-2-fenilglicinol mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C.

Por otro lado, la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C de la materia prima se muestran en la Figura 3.4.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C de (R)-(-)-2-fenilglicinol muestra las siguientes señales, en 142.55 ppm se observa una señal simple que corresponde al carbono *ipso* del anillo aromático asignado como “1”, posteriormente en 128.63-126.52 ppm se observan las señales de los otros carbonos del anillo aromático. En 77.83 ppm se observan las señales del disolvente empleado (cloroformo deuterado CDCl<sub>3</sub>).

A continuación, se aprecia un desplazamiento químico en 67.86 ppm el cual pertenece al carbono del grupo metileno enlazado al radical -OH (CH<sub>2</sub>-OH). Por último, en 57.70 ppm se observó una señal que se atribuye al carbono quiral identificado como “7”.

En la Tabla 3.2 se muestran las principales señales observadas.

Tabla 3.2 Principales señales del espectro de <sup>1</sup>H para el (R)-(-)-2-fenilglicinol

Nombre	Desplazamiento (ppm)	Asignación
1	142.55	C <i>ipso</i>
2,3,4,5,6	128.63-126.52	Anillo aromático
9	67.86	-CH <sub>2</sub>
7	57.40	Carbono quiral



3.1.2.3 Espectroscopia de infrarrojo IR de (R)-(-)-2-fenilglicinol

Se realizó la caracterización de la materia prima por espectroscopia de infrarrojo para verificar la presencia de los grupos funcionales correspondientes y para tener un punto de comparación para la identificación de materia prima no reaccionada en la caracterización de productos.

En la Figura 3.6 se observa el espectro de infrarrojo correspondiente a la materia prima y en la Tabla 3.3 se presentan los números de onda de las principales señales observadas. Para realizar la identificación de grupos funcionales se utilizó el libro “Infrared Absorption Spectroscopy” de Koji Nakanishi e “Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos” de Robert Silvestein [3].

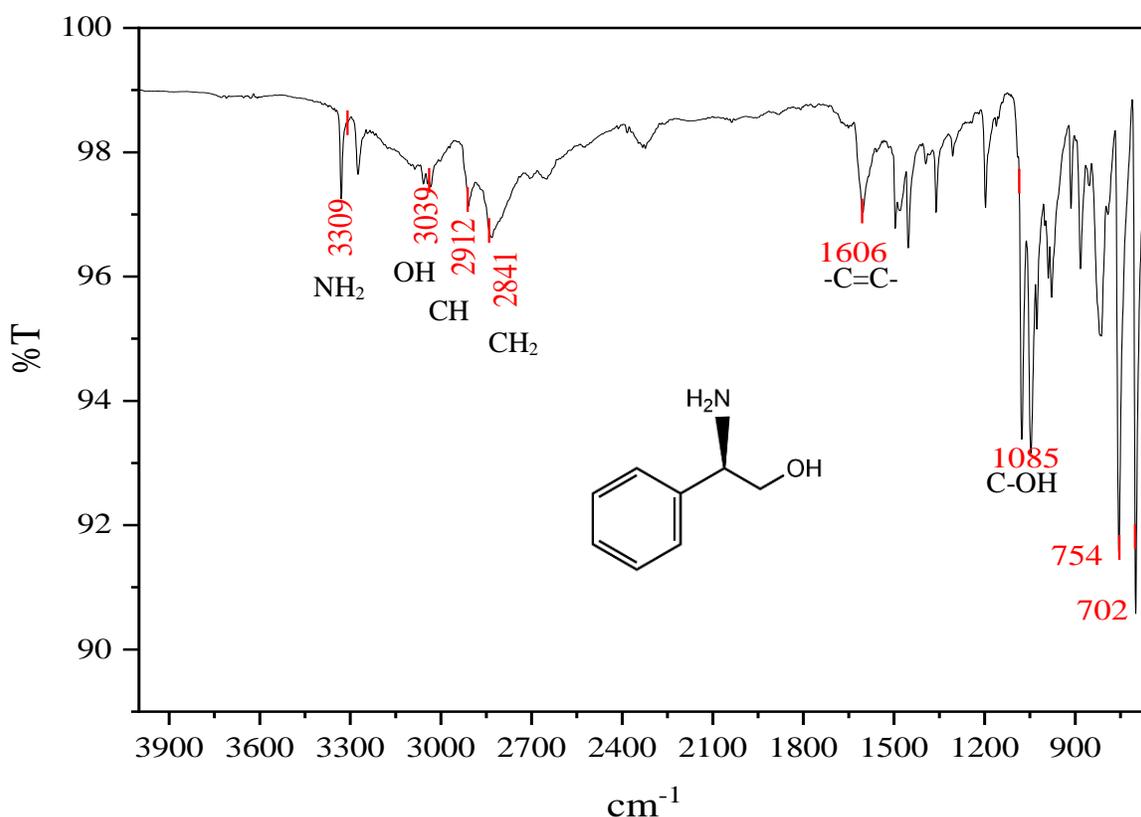


Figura 3.6 Espectro de Infrarrojo del (R)-(-)-2-fenilglicinol

Tabla 3.3 Número de onda de las principales bandas de absorción del (R)-(-)-2-fenilglicinol

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Banda	Tipo de vibración	Asignación
3309	Aguda débil	Estiramiento	NH <sub>2</sub>
3039	Ancha débil	Estiramiento	OH
2912	Aguda débil	Estiramiento	CH
2841	Aguda media	Estiramiento	CH <sub>2</sub>

1606	Aguda media	Estiramiento	-C=C-
1085	Aguda fuerte	Deformación	C-OH

El espectro de infrarrojo obtenido se comparó con el reportado por Sigma Aldrich [4] que se muestra en la Figura 3.7 y se observa que corresponden adecuadamente, y solo difieren por la manera en la que está construido el espectro.

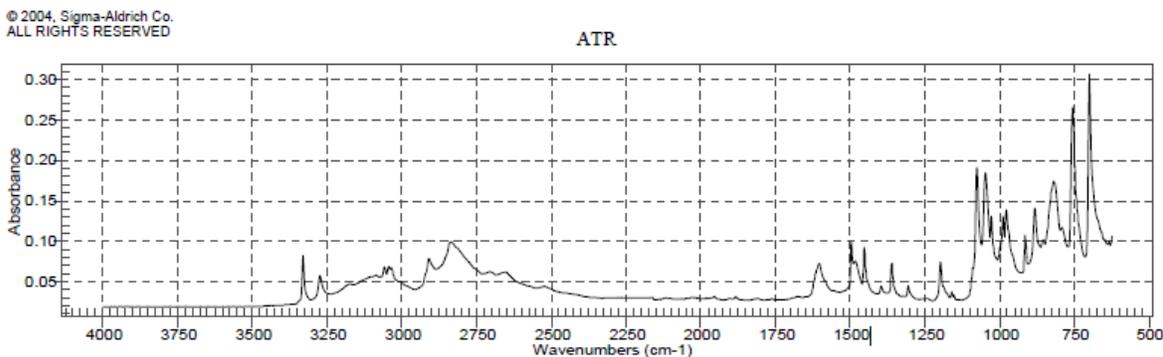


Figura 3.7 Espectro de Infrarrojo del (R)-(-)-2-fenilglicinol recuperado de Sigma Aldrich

### 3.2 Síntesis de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb

Se realizó una reacción preliminar para observar si el producto deseado es obtenido siguiendo el procedimiento descrito en la metodología con las siguientes cantidades preliminares: 0.1 g de (R)-(-)-2-fenilglicinol, 5 mL de THF, 10 equivalentes de cloroformiato de metilo (0.56 mL) y 0.056 g de catalizador, la reacción se muestra en la Figura 3.8.

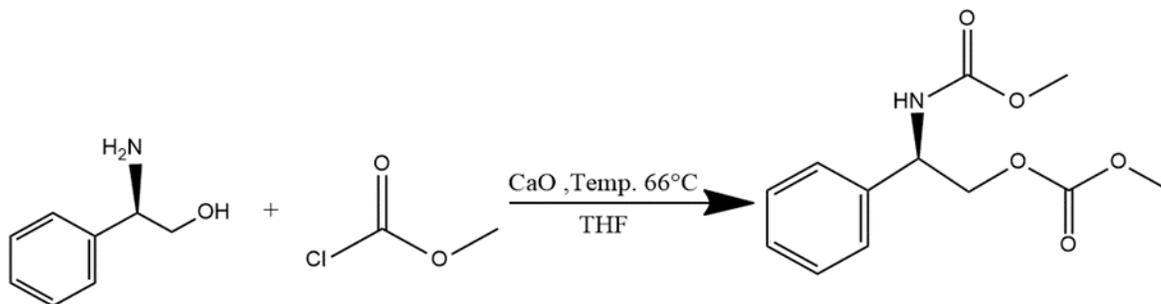


Figura 3.8 Reacción de obtención de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb

Con cromatografía de capa fina se verificó la conversión de materia prima a producto esperado y se observó una señal debajo del producto muy parecida a la referencia de materia prima (Figura 3.9A) que en ese momento no se tenía identificada, por lo que se realizó la purificación del crudo de reacción, se aislaron los productos y se cambió la proporción del sistema de cromatografía de capa fina pasando de ser una relación 3:1 a 1:1 hexano-acetato de etilo para observar mejor la separación de los componentes como se observa en la Figura

3.9B, en donde mp indica la muestra de materia prima, R es la referencia del producto esperado y CRX es el crudo de reacción donde se observa el producto esperado señalado en negro y un componente distinto señalado en color rojo en la figura.

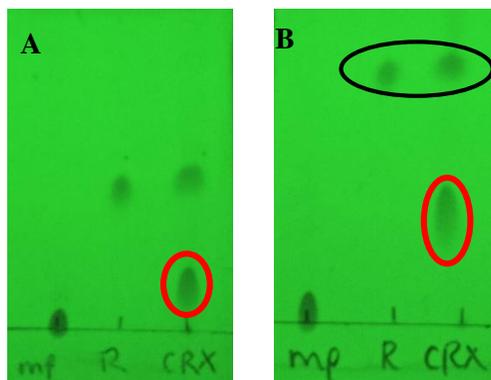
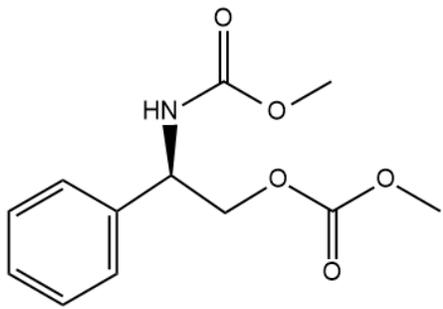
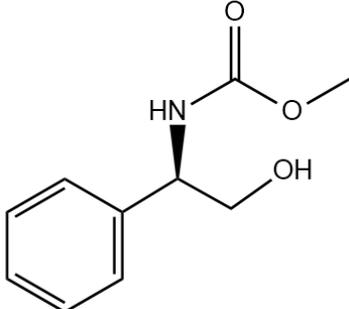


Figura 3.9 Placa de cromatografía de capa fina: A) Sistema 3:1 B) Sistema 1.1

De esa reacción preliminar se concluye que el catalizador favorece la formación del producto esperado (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** y de un subproducto, que posteriormente se identificó como (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**. Las estructuras de ambos productos se presentan en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4 Estructuras de los productos obtenidos

	
<p>Nombre del compuesto:                      (<i>R</i>)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo <b>Bcarb</b></p>	<p>Nombre del compuesto:                      (<i>R</i>)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo <b>Mcarb</b></p>
<p>Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub></p>	<p>Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub></p>
<p>Peso molecular: 253.25 g/mol</p>	<p>Peso molecular: 195.22 g/mol</p>

### 3.2.1 Cristalización de productos

La Figura 3.10 muestra los cristales obtenidos del producto (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.



Figura 3.10 Cristales de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb

Los cristales muestran una morfología parecida a placas delgadas y transparentes. Cada placa presenta una forma plana con lados más extensos en comparación con su grosor, proporcionándoles una apariencia similar a láminas. Se pueden formar agregados más grandes a medida que se agrupan.

Son transparentes en su forma más pura, permitiendo una visualización clara a través de ellos. La superficie de las láminas presenta un brillo sutil. La luz se refleja de manera uniforme en las caras planas, proporcionando un aspecto similar al del vidrio.

Los cristales no presentan flexibilidad, ya que tienden a romperse durante su manipulación, mostrando cierta fragilidad.

Por otro lado en la Figura 3.11 muestra las un par de imágenes de los cristales del subproducto (R)-2-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo **Mcarb**.



Figura 3.11 Cristales de (R)-2-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo Mcarb.

Estos se presentan en forma de agujas alargadas que son transparentes o presentan un ligero color claro y tenue, con ligeras tonalidades café o amarillas, similares al color de azúcar morena. La pureza del compuesto puede influir en esta característica.

Al igual que los cristales del producto objetivo, los cristales de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb** pueden exhibir un brillo tenue y tienden a alinearse en diferentes direcciones.

### 3.3 Caracterización del producto (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

Para la identificación del producto se llevaron a cabo diferentes técnicas de caracterización que fueron resonancia magnética de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de infrarrojo, punto de fusión y rotación óptica, además de la comparación con cromatografía de capa fina que se mostró en apartados anteriores.

#### 3.3.1 Caracterización por Resonancia Magnética de $^1\text{H}$ del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

La Figura 3.12 muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtenido para el producto.

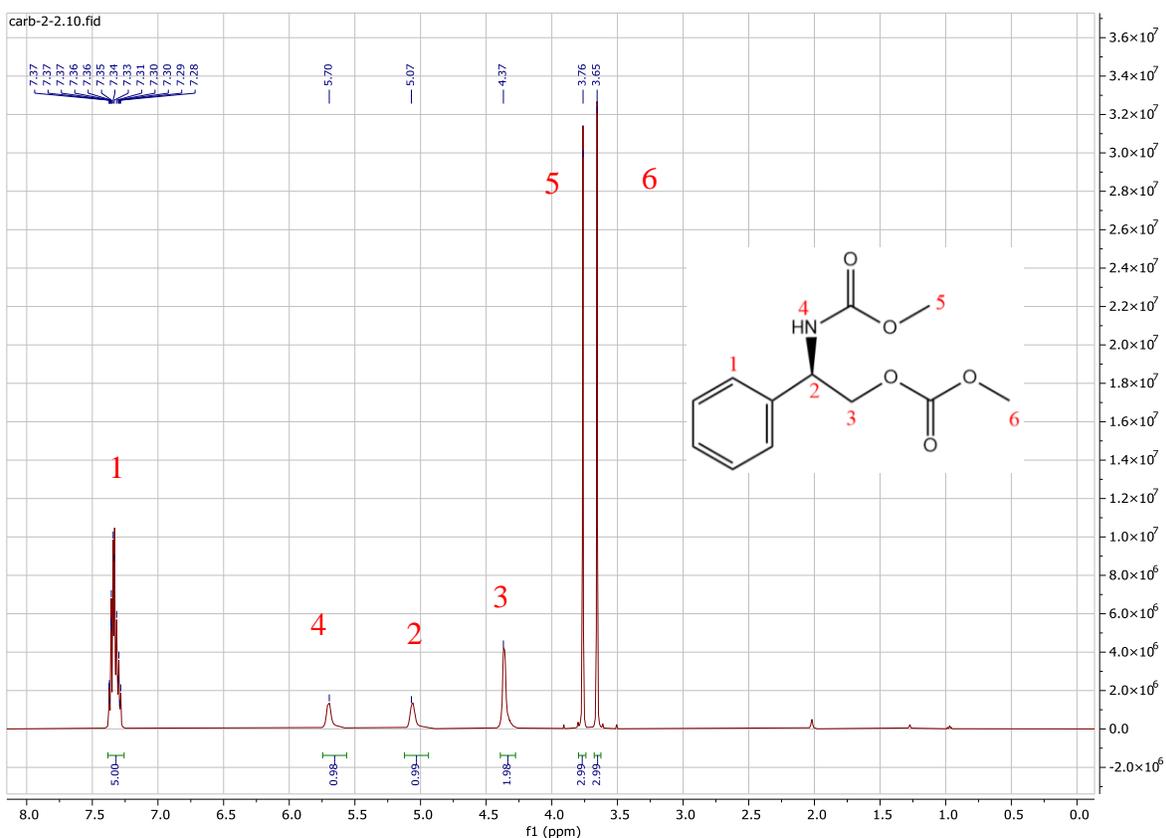


Figura 3.12 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**

Donde se pueden observar diferentes desplazamientos químicos, empezando su descripción de izquierda a derecha tenemos en el rango de 7.37 a 7.28 ppm una señal múltiple que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático identificado como “1” mismo que fungió como base para realizar la integración de los demás picos, y conocer la cantidad de hidrógenos que corresponden a cada uno, siendo para este una cantidad de 5.

A continuación, se tiene una señal simple en 5.70 ppm que integra para 1 hidrogeno, esta señal se adjudica al hidrógeno unido al nitrógeno identificado como “4”. Posteriormente en 5.07 ppm se observa una señal simple que integra para 1 hidrogeno, la cual se atribuye al carbono quiral identificado como “2”.

Continuando con la descripción en 4.37 ppm se observa una señal doble, misma que integra para dos hidrógenos, que se adjudica al grupo metileno (-CH<sub>2</sub>) identificado como “3”.

Finalmente se encuentran dos señales simples en 3.76 y 3.66 mismos que integran a 3 hidrógenos cada una y corresponden a los enlaces -CH<sub>3</sub> identificados como “5” y “6”. La Tabla 3.5 resume las principales señales encontradas en el espectro.

Tabla 3.5 Principales señales del espectro de <sup>1</sup>H del (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl) carbamato de metilo Bcarb

Nombre	Desplazamiento (ppm)	H	Integral	Clase
1	7.37-7.28	5	5	múltiple
4	5.70	1	0.98	múltiple
2	5.07	1	0.99	múltiple
3	4.37	2	1.98	doble
5	3.76	3	2.99	simple
6	3.65	3	2.99	simple

La caracterización del producto se comprobó comparándolo con bibliografía [5] y utilizando software de simulación MestReNova donde se presenta la predicción de <sup>1</sup>H-NMR para el (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo **Bcarb** (Figura 3.13) donde se puede observar que ambos espectros de resonancia son bastante parecidos y los picos coinciden aproximadamente.

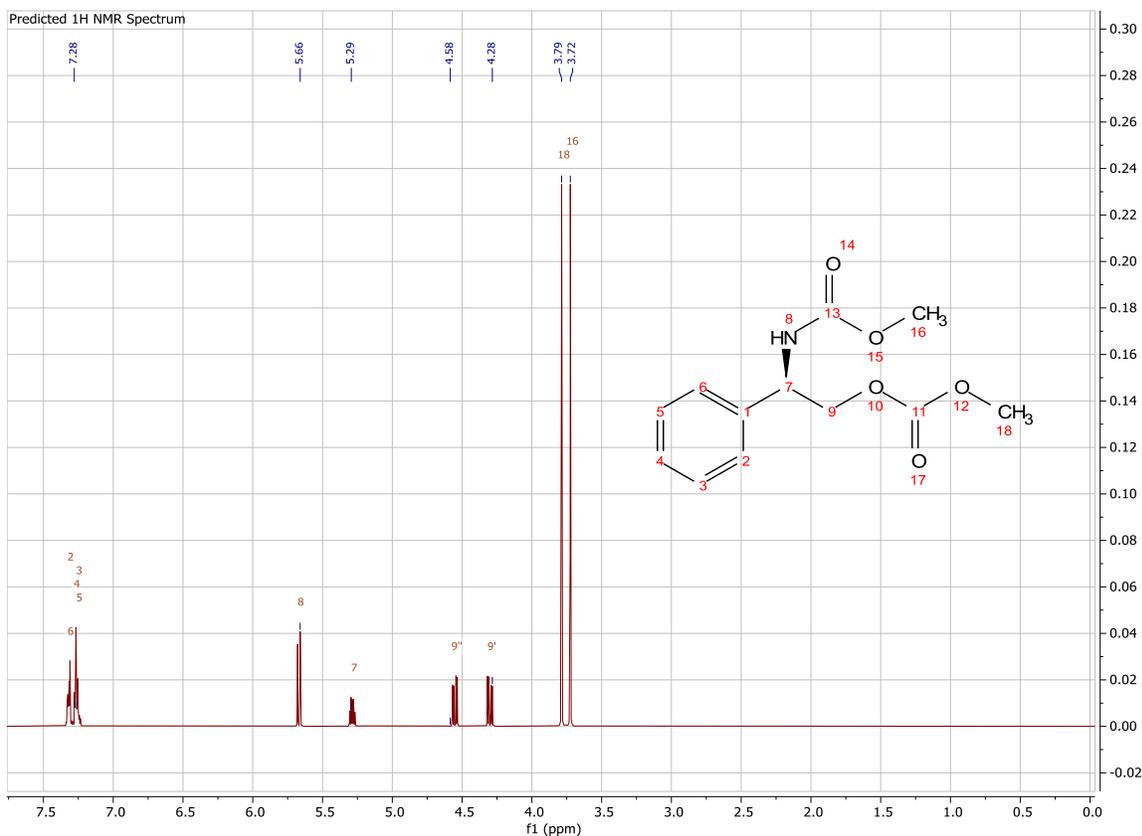


Figura 3.13 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H simulado por MestReNova de (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb

### 3.3.2 Caracterización por espectroscopia de Resonancia Magnética de <sup>13</sup>C de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.

Se realizó el análisis de RMN de <sup>13</sup>C del producto obtenido (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo **Bcarb** que se observa en la Figura 3.14 y en la Tabla 3.6 se resumen las señales y desplazamientos químicos observados, mismos que serán detallados a continuación.

Tabla 3.6 Principales señales del espectro de <sup>13</sup>C del (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb

Nombre	Desplazamiento (ppm)	Asignación
11	156.44	C=O
9	155.70	C=O
1	138.24	C ipso
2,3,4,5,6	128.82-126.61	Anillo aromático
8	69.68	-CH <sub>2</sub>
7	55.07	Carbono quiral
10	54.24	-CH <sub>3</sub>
12	52.36	-CH <sub>3</sub>

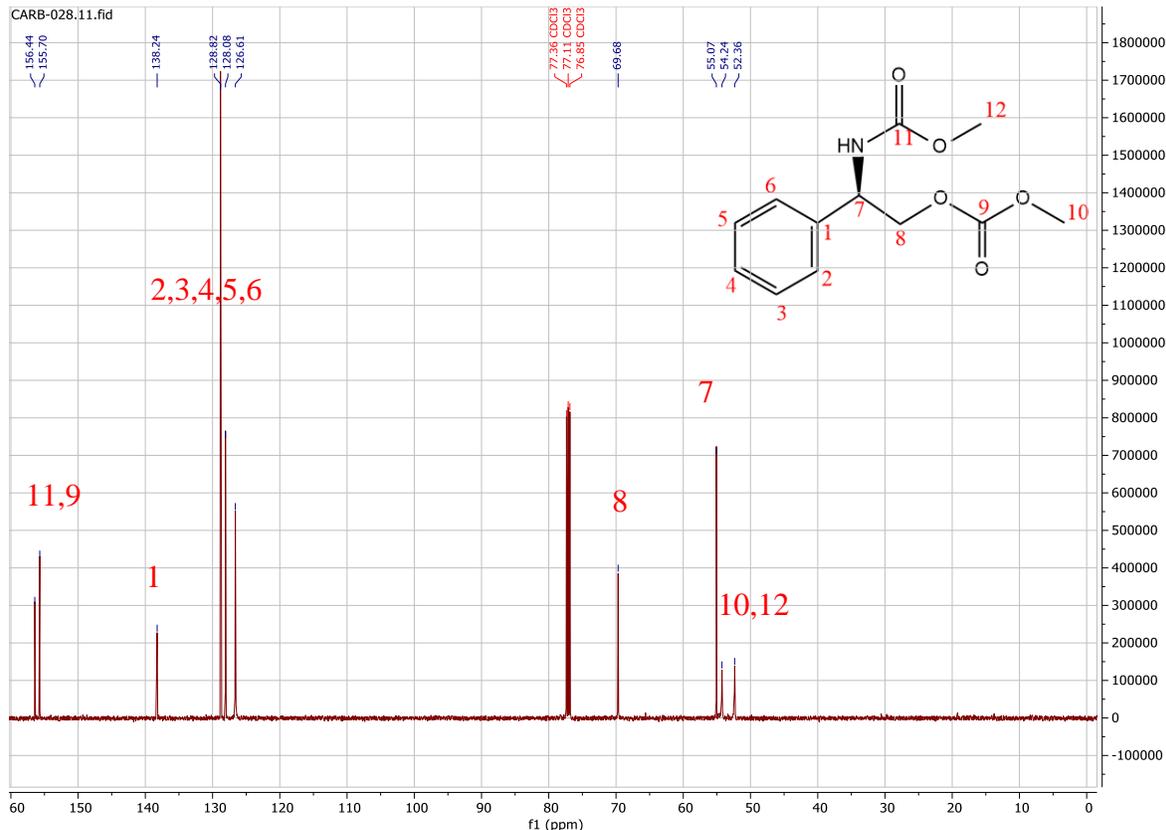


Figura 3.14 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb

Donde comenzando a describir de izquierda a derecha se pueden ver la presencia dos señales características para el grupo carbonilo (C=O) enlazado a elementos electronegativos en este caso el oxígeno, mismas que aparecen en 156.44 y 155.70 ppm identificados como “11” y “9”.

En 138.24 ppm se observa una señal correspondiente al carbono *ipso* del anillo aromático identificado como “1”, después entre 126.61-128.82 ppm corresponde a los enlaces C-C del anillo aromático identificados como “2,3,4,5,6”.

Además de que en el intervalo de 76.85 y 77.36 ppm se observan las señales características del disolvente empleado (cloroformo deuterado  $\text{CDCl}_3$ ).

En 69.68 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono del grupo metileno ( $-\text{CH}_2$ ) identificado como “8”, a continuación, en 55.07 ppm se observa la señal que corresponde al carbono quiral identificado como “7”, finalmente en 54.24 y 52.36 ppm se observan dos señales simples que se atribuyen al carbono del radical metilo enlazado a un oxígeno presente en el compuesto ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ) cada una identificadas como “10” y “12”.

Además se realizó la simulación del espectro de  $^{13}\text{C}$  -NMR del (R)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** en el programa MestReNova que se observa en la Figura 3.15, donde al compararla con el espectro obtenido experimentalmente y la bibliografía [5] vemos que las señales corresponden de manera significativa.

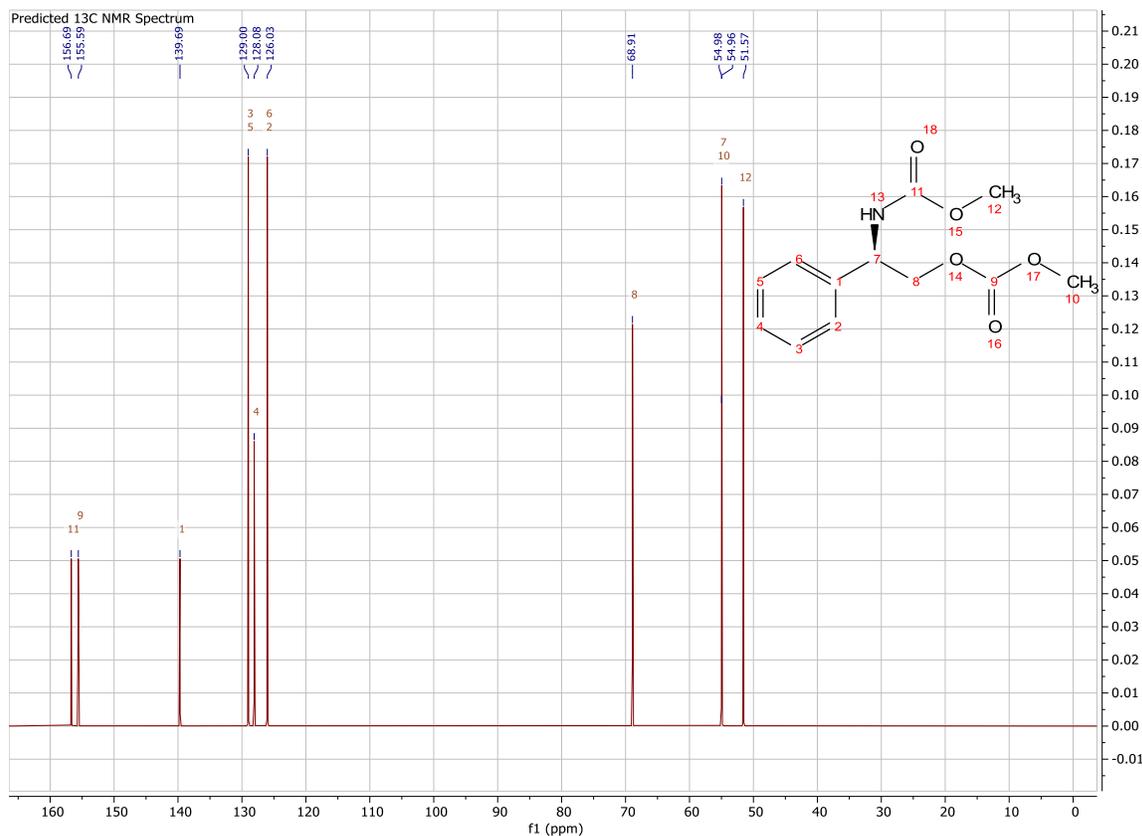


Figura 3.15 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  simulado por MestReNova de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**

### 3.3.3 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo de (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

En la Figura 3.16 se observa en espectro de infrarrojo obtenido para el producto, que permitió confirmar la presencia de los grupos funcionales esperados. En la Tabla 3.7 se muestra el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de las principales bandas de absorción del espectro de IR del producto.

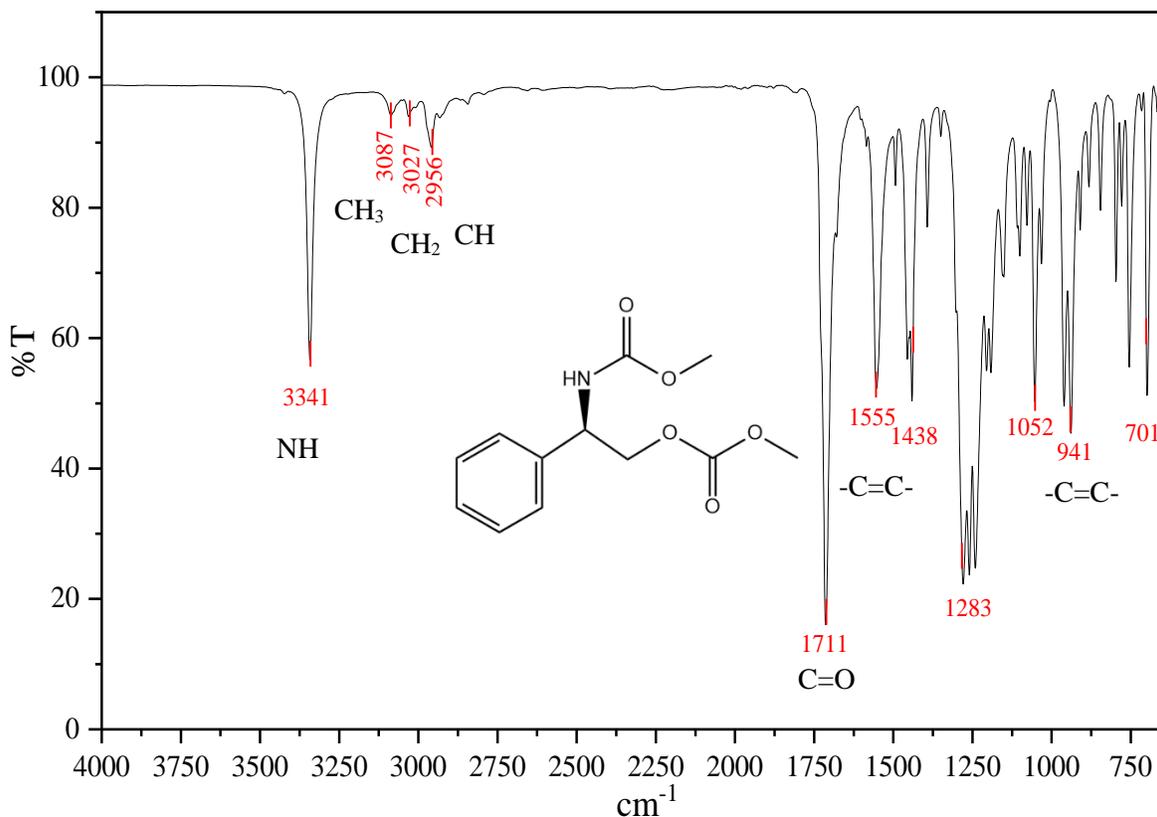


Figura 3.16 Espectro de infrarrojo del (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.

Tabla 3.7 Número de onda de las principales bandas observadas en el espectro IR del (R)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo Bcarb.

Número de Onda (cm <sup>-1</sup> )	Banda	Tipo de vibración	Asignación
3341	Aguda intensa	Estiramiento	NH
3087	Aguda leve	Estiramiento	CH <sub>3</sub>
3027	Aguda leve	Estiramiento	CH <sub>2</sub>
2956	Aguda leve	Estiramiento	CH
1711	Aguda intensa	Estiramiento	C=O
1555	Aguda media	Estiramiento	-C=C- Anillo aromático
1438	Aguda media	Estiramiento	C-N
1283	Aguda intensa	Estiramiento	C-O-C
1052	Aguda media	Estiramiento	O-CH <sub>3</sub>
941	Aguda intensa	Deformación	-C=C- Anillo Aromático

### 3.3.4 Punto de fusión de (*R*)- (2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**

En la determinación del punto de fusión del (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** se obtuvo un valor de 72.2 °C .

Pirkle y colaboradores [5] reportan que el producto se obtiene como un aceite transparente, sin embargo, no mencionan en su metodología la purificación del compuesto ni su cristalización, por lo que este valor del punto de fusión es un nuevo aporte a la descripción de propiedades de este compuesto.

### 3.3.5 Rotación Óptica de (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**

Se obtuvo la actividad óptica del (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** mediante polarimetría siendo esta un valor de -41.4° ,este dato aún no se tenía reportado en la bibliografía por lo que contribuye a la descripción de propiedades del compuesto, además el signo negativo corrobora que la configuración estereoquímica de la materia prima se mantiene en el producto.

## 3.4 Caracterización del subproducto

Se aisló el subproducto, se caracterizó y se determinó que se trataba del (*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**.

A continuación, se muestran las pruebas de caracterización realizadas al subproducto usadas para determinar su identidad, que fueron las mismas que las realizadas al producto (*R*)-2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**: resonancia magnética de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectroscopia de infrarrojo ,punto de fusión y rotación óptica además de cromatografía de capa fina que se mostró anteriormente.

Este carbamato tiene reportes para su utilización como intermediario en la formación de la 4-feniloxazolidina [6], que es una molécula usada comúnmente para la síntesis de polímeros, para la producción de fármacos, cosméticos y pesticidas [7].

### 3.4.1 Caracterización por Resonancia Magnética de <sup>1</sup>H (*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**.

En la Figura 3.17 se puede observar el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H del (*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**.

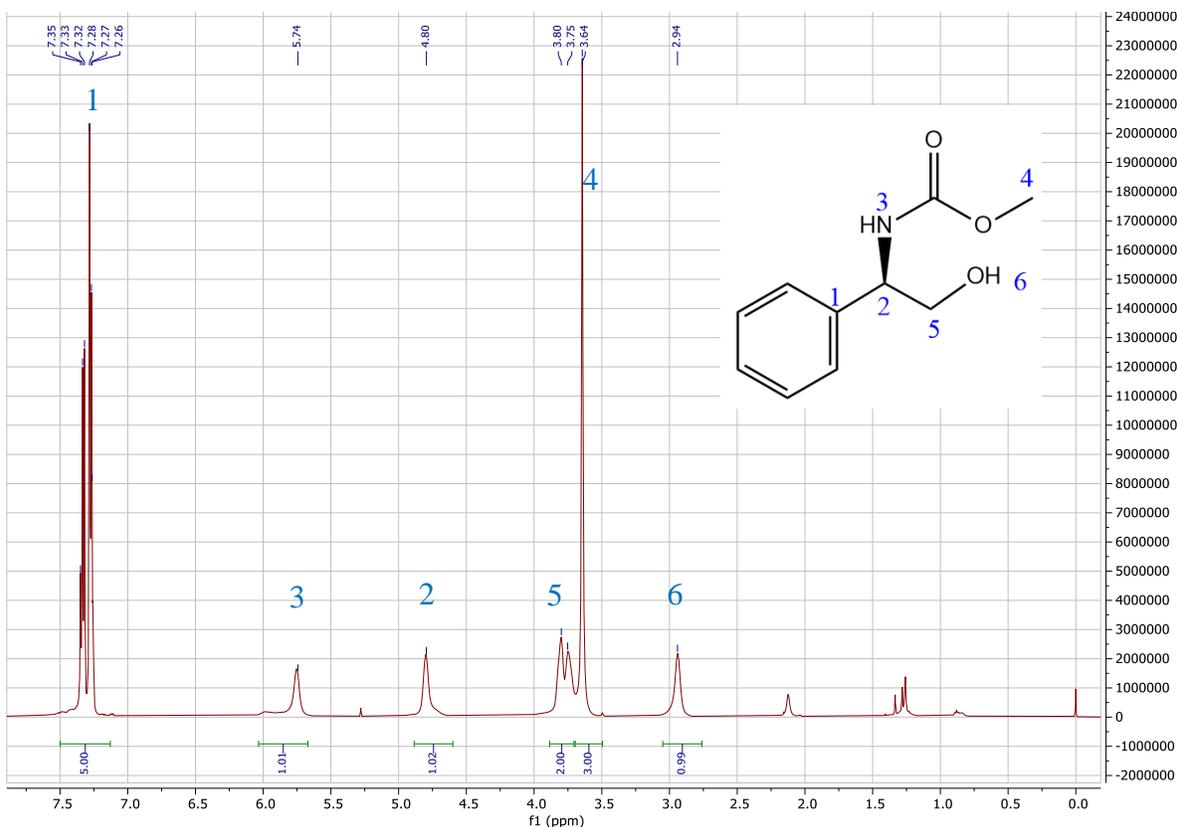


Figura 3.17 Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del (R)-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo **Mcarb**

Donde se observan distintas señales, mismas que se describen a continuación: en 7.28-7.36 ppm se observa una señal múltiple que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático integrando para 5 hidrógenos y es identificada como “1”.

La señal múltiple que aparece en 5.74 ppm integrando para 1 hidrógeno se adjudica al protón del grupo NH, identificada como “3”.

A continuación, se observa una señal que aparece en 4.80 ppm corresponde al hidrogeno del carbono quiral, identificado como “2”. Posteriormente en 3.8 ppm se observa una señal que corresponde a los dos hidrógenos del grupo metileno (-CH<sub>2</sub>) unido al carbono quiral identificado como “5”. Después se observa la señal en 3.64 ppm que se atribuye al grupo metilo unido al oxígeno O-CH<sub>3</sub> ya que integra para tres hidrógenos y es identificada como “4”.

Finalmente, en 2.94 ppm se tiene una señal simple atribuida al enlace -OH, ya que integra para un hidrogeno y es identificada como “6”.

La Tabla 3.8 resume las señales características del (R)-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato de metilo **Mcarb** con sus respectivos desplazamientos químicos.

Tabla 3.8 Principales señales del espectro de  $^1\text{H}$  del (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

Nombre	Desplazamiento (ppm)	H	Integral	Clase
1	7.35-7.26	5	5	múltiple
3	5.74	1	1.01	simple
2	4.80	1	1.02	simple
5	3.80	2	2	doble
4	3.64	3	3	simple
6	2.94	3	0.99	simple

La caracterización de este compuesto se comprobó con la simulación de su espectro de  $^1\text{H}$  (Figura 3.18) y con lo reportado en la bibliografía [6] y [8] por lo que se puede confirmar su identidad.

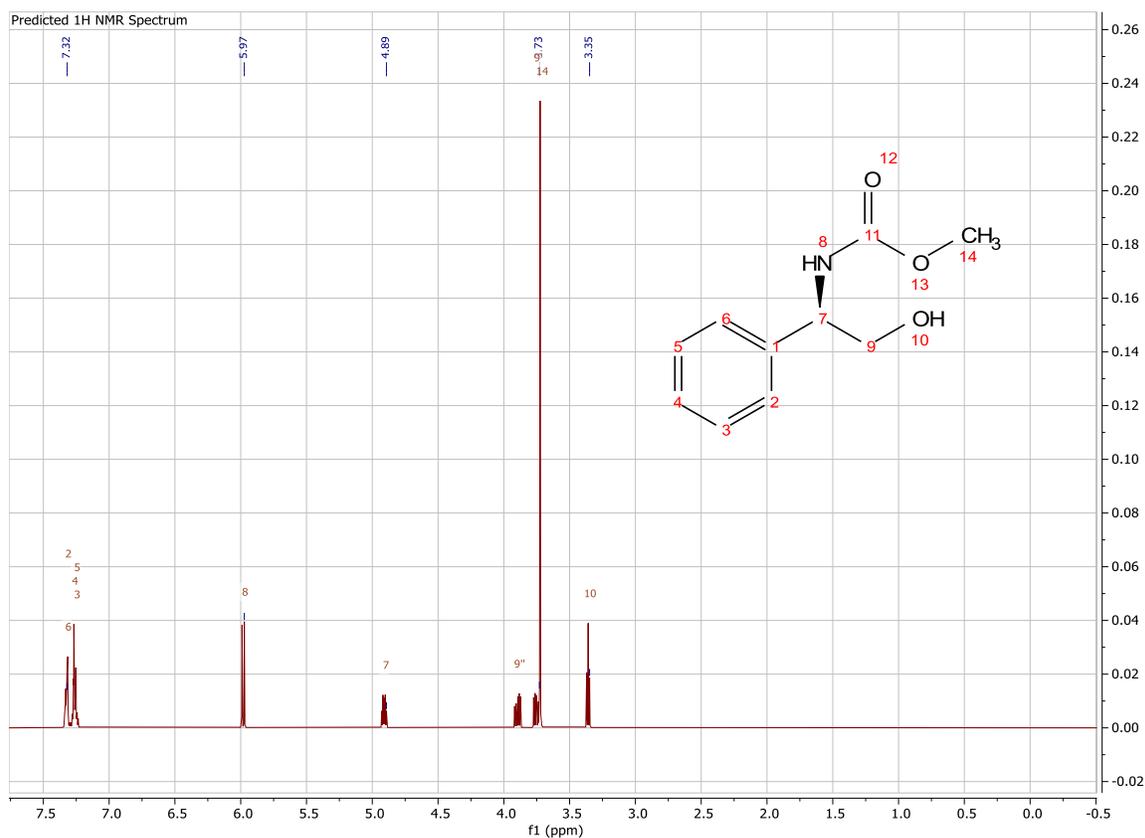


Figura 3.18 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb simulado por MestReNova

3.4.2 Caracterización por Resonancia Magnética de  $^{13}\text{C}$  de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo *Mcarb*.

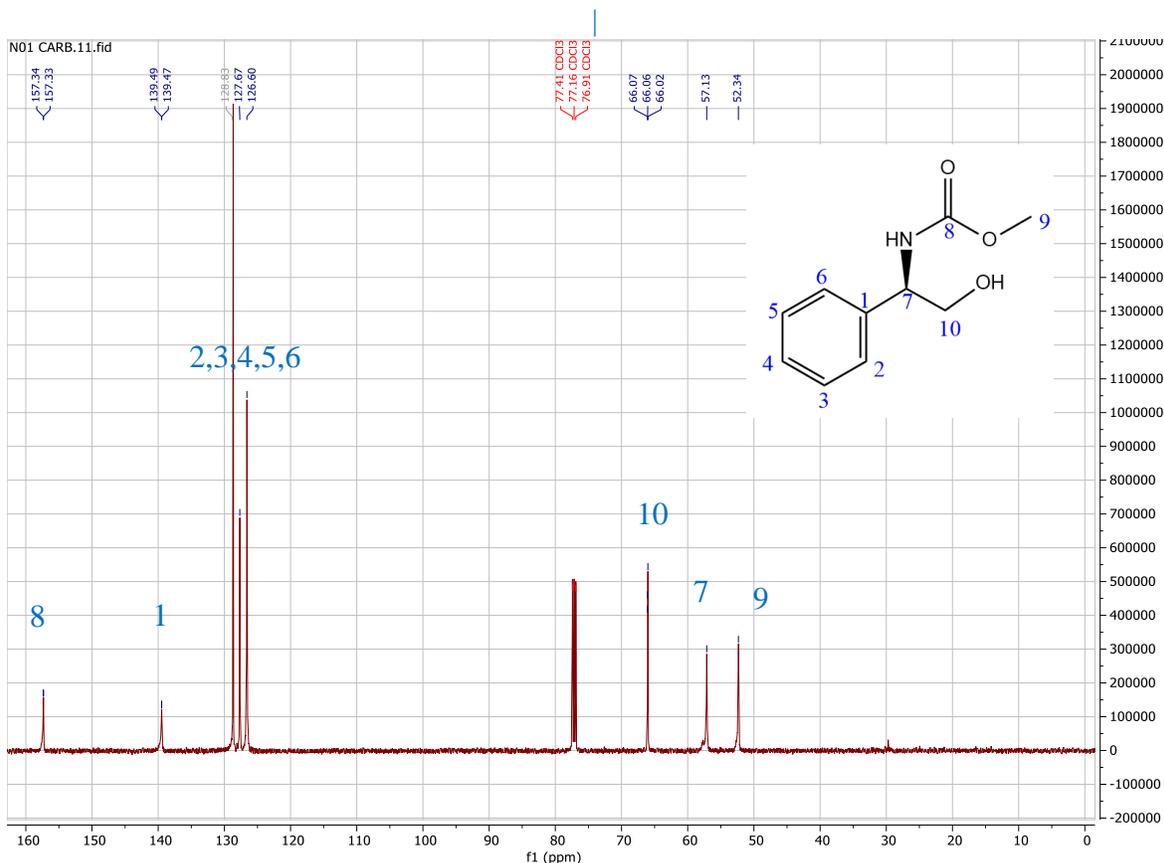


Figura 3.19 Espectro de  $^{13}\text{C}$  del (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo *Mcarb*

En la Figura 3.19 se puede observar el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  del subproducto (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**, donde se observa la presencia de la señal característica para grupo carbonilo enlazado a oxígeno en 157.34 ppm identificada como “8”.

Posteriormente en 139.49 ppm se tiene una señal que se adjudica al carbono *ipso* identificado como “1”. Entre 128.88-126.56 ppm corresponde a los enlaces C-C de del anillo aromático identificados como “2,3,4,5,6”.

Así mismo en el rango de 77.41 y 76.91 ppm se observan las señales características del disolvente empleado (cloroformo deuterado CDCl<sub>3</sub>). La señal en 66.06 ppm pertenece al carbono del grupo metileno unido al radical OH (CH<sub>2</sub>-OH) identificada como “10”, en 57.13 ppm se encuentra la señal perteneciente al carbono quiral identificada como “7” y finalmente en 52.34 ppm esta la señal asignada al carbono del radical metilo enlazado a un oxígeno presente en el compuesto (O-CH<sub>3</sub>) identificada como “9”. En la Tabla 3.9 se resumen los desplazamientos químicos mencionados anteriormente.

Tabla 3.9 Principales señales del espectro de  $^{13}\text{C}$  del (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo *Mcarb*

Nombre	Desplazamiento (ppm)	Asignación
8	157.34	C=O
1	139.49	C ipso
2,3,4,5,6	128.83-126.60	Anillo Aromático
10	66.06	-CH <sub>2</sub>
7	57.13	Carbono quiral
9	52.34	-CH <sub>3</sub>

También se realizó la simulación de su espectro de <sup>13</sup>C –RMN en el programa MestReNova que se observa en la Figura 3.20, donde al compararla con el espectro obtenido experimentalmente y la bibliografía reportada [6] y [8] vemos que las señales corresponden, confirmando la identidad del compuesto.

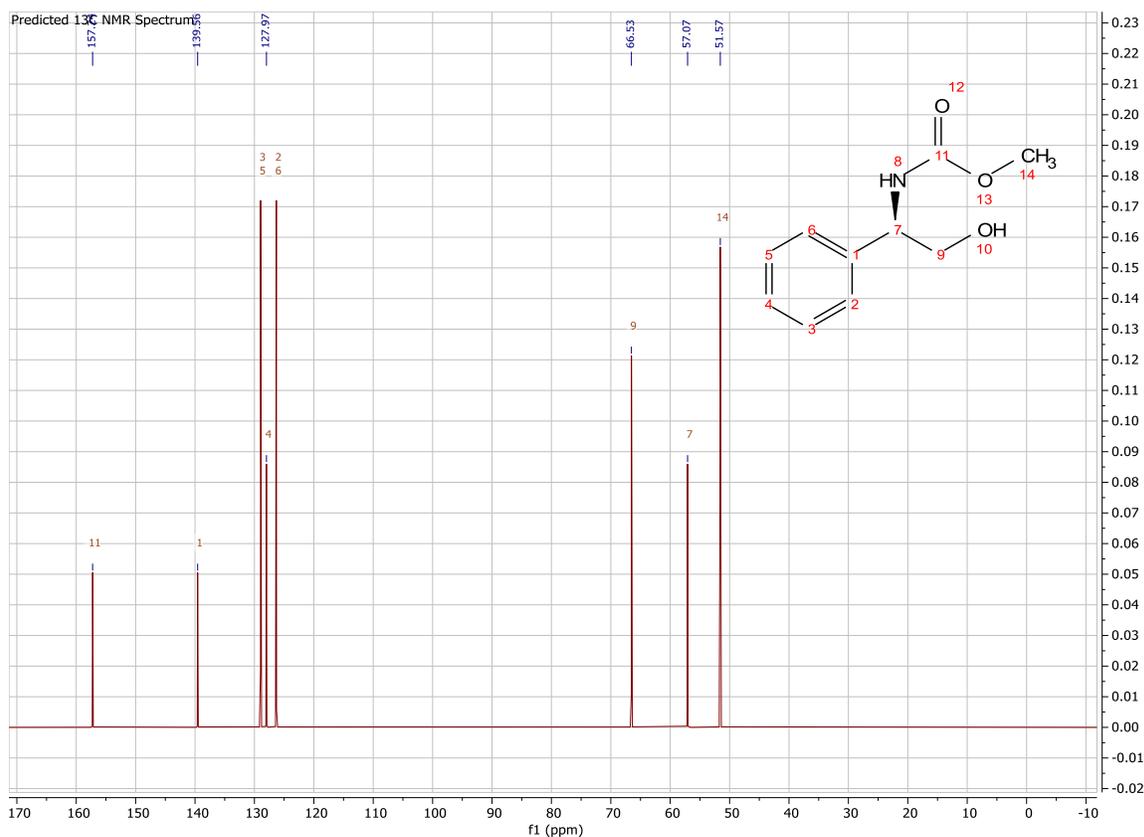


Figura 3.20 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb simulado por MestReNova

3.4.3 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo de (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

En la Figura 3.21 se observa el espectro de infrarrojo del subproducto y en la Tabla 3.10 se muestra el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de las principales bandas de absorción del espectro de IR observadas, donde se pueden observar los grupos funcionales esperados.

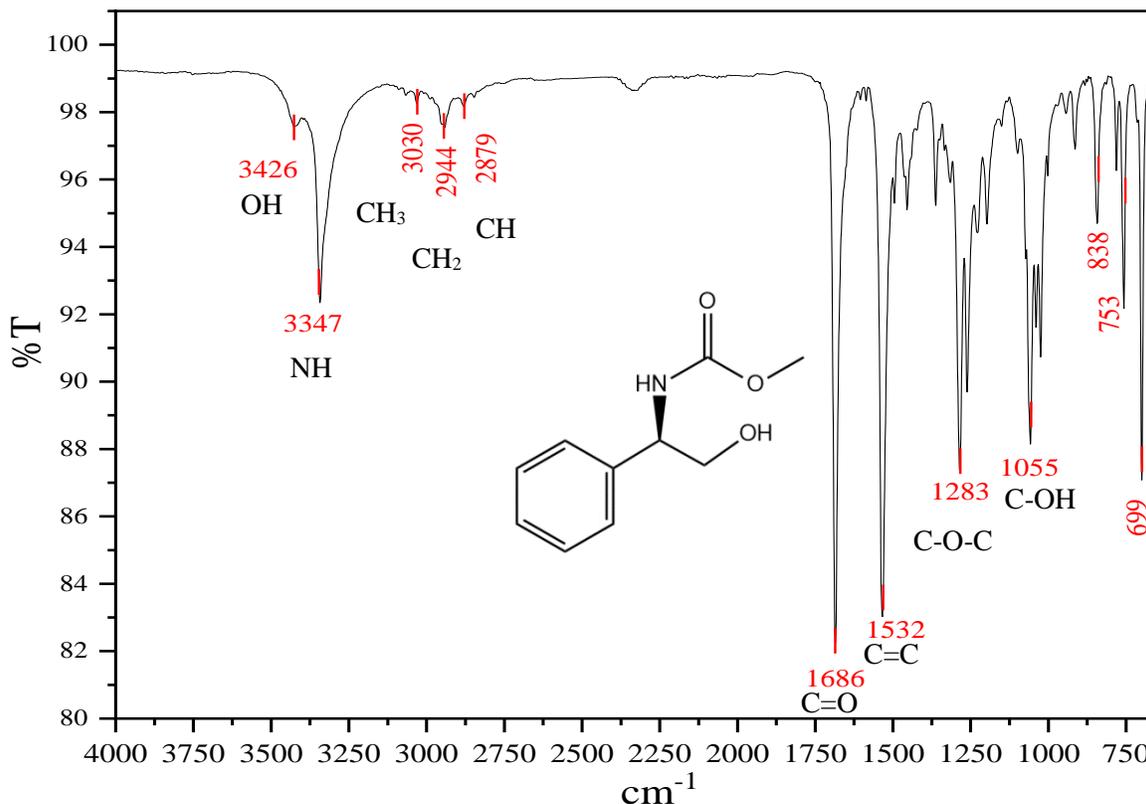


Figura 3.21 Espectro de infrarrojo del (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

Tabla 3.10 Número de onda de las principales bandas observadas en el espectro IR del (R)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda	Tipo de vibración	Asignación
3426	Aguda débil	Estiramiento	OH
3347	Aguda intensa	Estiramiento	NH
3030	Aguda	Estiramiento	CH <sub>3</sub>
2944	Aguda leve	Estiramiento	CH <sub>2</sub>
2879	Aguda leve	Estiramiento	CH
1686	Aguda intensa	Estiramiento	C=O
1532	Aguda intensa	Estiramiento	-C=C- Anillo aromático
1283	Aguda media	Estiramiento	C-O-C

---

1055	Aguda media	Estiramiento	C-OH
------	-------------	--------------	------

#### 3.4.4 Punto de fusión de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

Se determinó el punto de fusión del subproducto obteniendo para este un valor de 95-95.1 °C.

El valor obtenido se comparó con el reportado por Cano [8], Castrejón [9] y Sampedro [6] los cuales fueron de 94-94.5°C, 94.5-95°C, y 94-96°C respectivamente, valores que corresponden significativamente con el obtenido en esta investigación, confirmando la identidad del compuesto.

#### 3.4.5 Rotación Óptica de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb

Se obtuvo la actividad óptica del (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo mediante rotación óptica. El valor determinado fue de -61.0°, el cual se comparó con el resultado experimental reportado por Sampedro [6] de -61.5 ° y Castrejón [9] de -51.4°, donde se puede ver que los valores son similares en comparación con el trabajo de Sampedro y la diferencia observada con Castrejón se atribuye a la concentración de las muestras. Además, con el signo negativo se corrobora la estereoquímica esperada.

### 3.5 Efecto de la variación de la cantidad del catalizador en la reacción de síntesis de (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo

Después de identificar la presencia de los dos productos caracterizados en la reacción preliminar, se procedió a analizar el efecto que tiene la cantidad de catalizador en el rendimiento de los productos, centrándonos principalmente en el (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**.

Se llevaron a cabo una serie de experimentos variando la cantidad de catalizador utilizado en la síntesis, con el objetivo de analizar la relación de esta variable con el rendimiento tanto del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** como del subproducto (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb**.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: 0.1 g de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, 0.022 mL de cloroformiato de metilo (4 equivalentes), 5 mL de THF, temperatura de reflujo del solvente (66 °C) y un tiempo de 1 hora.

La cantidad de catalizador se varió con respecto a la materia prima y los rendimientos obtenidos de cada producto se registran en la Tabla 3.11.

Tabla 3.11 Cantidades de catalizador evaluadas y rendimiento obtenido de ambos productos

% Catalizador	g de Catalizador	% Rendimiento Bcarb	% Rendimiento Mcarb
0	0	0	0
<b>10</b>	<b>0.01</b>	<b>0.00</b>	<b>68.84</b>
30	0.03	14.30	61.81
40	0.04	29.25	44.03
<b>50</b>	<b>0.05</b>	<b>44.63</b>	<b>40.22</b>
60	0.06	52.27	16.38
70	0.07	58.01	35.62
80	0.08	65.92	28.69
85	0.085	68.41	19.76
<b>87</b>	<b>0.087</b>	<b>81.52</b>	<b>14.63</b>
90	0.09	65.22	23.06
100	0.1	45.83	14.49

Estos datos se ilustran de mejor manera en la Figura 3.22, donde se observa la tendencia que toman los datos, que se discutirá más adelante.

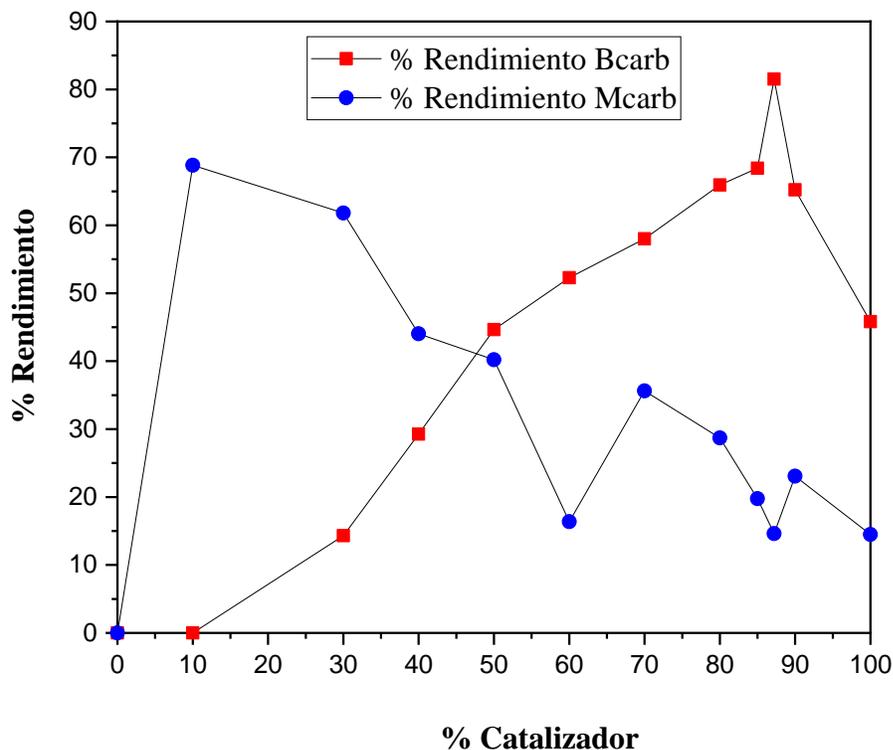


Figura 3.22 Efecto de la cantidad de catalizador evaluado y el rendimiento obtenido de ambos productos

En la Figura 3.22 se puede observar la tendencia que toma el rendimiento del carbamato con respecto a la variación de la cantidad del catalizador de la cual se pueden destacar las siguientes observaciones:

1. Cuando se realiza la reacción en ausencia de catalizador no es posible la obtención de ningún producto, debido a que no se tiene el carácter básico que necesita la síntesis para poder efectuarse.
2. Se observa que a medida que aumenta la cantidad del catalizador incrementa el rendimiento del **Bcarb** esto se atribuye al aumento en el número de sitios activos del catalizador beneficiando la abstracción de los protones sensibles de la materia prima como son el hidrógeno unido al nitrógeno y el hidrógeno unido al oxígeno.
3. El mayor porcentaje de rendimiento del **Bcarb** alcanzado fue 81.5 % usando 87 % de catalizador. Se infiere que al usar 87% de catalizador, existe un equilibrio entre la cantidad de reactivos y los centros activos del catalizador lo que permite una interacción eficiente entre los reactivos y los sitios activos del catalizador, favoreciendo la formación del producto deseado.
4. Posteriormente se observa un decremento en el rendimiento del producto al aumentar la cantidad del catalizador, que se explica a continuación:
  - a. La disminución del rendimiento de **Bcarb** al aumentar la cantidad de catalizador se puede atribuir a los fenómenos de adsorción y desorción que

tienen lugar simultáneamente durante la reacción. Con cantidades superiores al 87 % de catalizador, los sitios activos pueden saturarse, ya no pueden acomodar más reactivos por la limitación de la superficie del catalizador.

- Al usar 10% de catalizador se obtiene el máximo rendimiento del **Mcarb** resaltando que con esa cantidad solo se favorece su formación, ya que al tener una cantidad menor de catalizador por lo tanto el número de sitios activos también es menor, el catalizador solo tiene la capacidad de abstraer el protón del nitrógeno, ya que es más fácil de abstraer en comparación con el protón del oxígeno, debido a su entalpía de enlace y diferencia de electronegatividad. La entalpía de enlace que es el cambio de entalpía necesario para romper un enlace específico en un mol de moléculas gaseosas. En la Tabla 3.12 se presentan algunas entalpías de enlace representativas, donde se puede ver que la entalpía de enlace N-H es más baja a comparación con la del enlace OH, lo que sugiere que es más débil y, por lo tanto, más fácil de romper [10].

Tabla 3.12 Entalpías de enlace de moléculas representativas

Enlace	Entalpía de enlace (KJ/mol)
H-N	393
H-O	460
H-Cl	431.9
C-H	414

- Existe una relación inversa entre el porcentaje de catalizador y el rendimiento de **Mcarb**. Menores cantidades de catalizador favorecen el rendimiento de ese producto, mientras que un aumento en la cantidad de catalizador disminuye paulatinamente su rendimiento y aumenta el del **Bcarb**.
- La importancia de la basicidad del óxido de calcio radica en su capacidad de abstraer protones, lo que resulta fundamental para el inicio de la reacción de síntesis, en los puntos anteriores se explicó como dependiendo de la cantidad del catalizador se abstrae un protón para la formación del **Mcarb** y dos protones para la síntesis de **Bcarb**.

### 3.6 Efecto de la variación de la cantidad de cloroformiato de metilo en la reacción de síntesis de (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)carbamato de metilo **Bcarb**

Se realizó la evaluación del efecto de la variación de la cantidad de cloroformiato de metilo en el rendimiento del producto.

Para esto se tomaron en cuenta las siguientes cantidades 0.1 g de aminoalcohol y 0.087 g de catalizador (valor obtenido en la evaluación anterior) y con la ecuación de la reacción y la masa atómica de cada sustancia se calculó la cantidad de cloroformiato de metilo que fue evaluado, las cantidades evaluadas se muestran en la siguiente tabla junto con los rendimientos obtenidos:

Tabla 3.13 Evaluación de equivalentes de cloroformiato de metilo y rendimiento del producto obtenido.

Equivalentes	mL	% Rendimiento
1	0.05	43.55
2	0.11	53.30
3	0.16	56.99
4	0.22	81.61
5	0.28	60.78
6	0.33	58.18

En la Figura 3.23 se observa de manera gráfica el comportamiento del rendimiento del producto con respecto a la variación del cloroformiato de metilo.

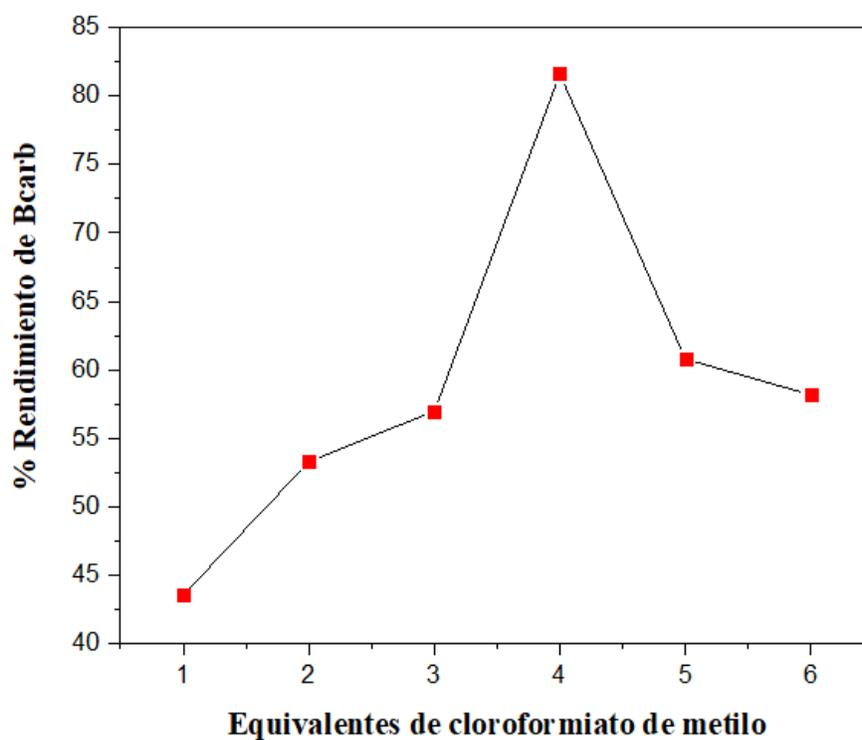


Figura 3.23 Efecto de la cantidad de cloroformiato de metilo en el rendimiento del (R)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb

De la tabla y la gráfica se pueden mencionar las siguientes observaciones:

1. Se puede apreciar una tendencia a aumentar el porcentaje de rendimiento con respecto al aumento de cantidad de cloroformiato de metilo.
  - a. El aumento en el rendimiento con la cantidad de cloroformiato de metilo puede explicarse por la relación estequiométrica entre los reactivos. A

medida que se incrementa la cantidad de cloroformiato de metilo, se proporcionan más moléculas de este reactivo, permitiendo que más reacciones se lleven a cabo simultáneamente. Esto implica que la síntesis del **Bcarb** está limitada por la disponibilidad de cloroformiato de metilo, y un exceso de este reactivo favorece la formación del producto deseado.

2. En la evaluación para 4 equivalentes de cloroformiato de metilo (0.22 mL) se obtiene el mayor rendimiento del **Bcarb** con un 81.61% de rendimiento.
  - a. La cantidad óptima de 0.22 mL se identifica como aquella que maximiza el rendimiento del producto deseado. Esto indica que, a esta concentración, se logra un equilibrio entre la suficiente disponibilidad de cloroformiato de metilo para impulsar la reacción y evitar la formación excesiva de subproductos.
3. En las evaluaciones posteriores se observa que comienza a disminuir el rendimiento del producto, por lo que se puede concluir que la cantidad óptima de cloroformiato de metilo necesaria para maximizar el rendimiento es 0.22 mL.
  - a. El rendimiento máximo observado a 4 equivalentes sugiere que, a esta cantidad específica de cloroformiato de metilo, se alcanza una saturación en la reacción. A partir de este punto, un aumento adicional en la cantidad de cloroformiato de metilo no conduce a un aumento proporcional en la formación del producto. Se puede decir que más allá de cierta cantidad óptima, los reactantes adicionales no contribuyen significativamente al rendimiento.

### 3.7 Mecanismo de reacción

En la Figura 3.24 se presenta el mecanismo de reacción propuesto para el (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb** y a continuación se describe:

El aminoalcohol (*R*)-(-)-2-fenilglicinol reacciona con el catalizador, que actúa como una base Brønsted al donar su par de electrones, conduciendo a la desprotonación de la amina en el aminoalcohol. La amina, ahora cargada negativamente tras perder un protón, actúa como una base de Lewis y realiza un ataque nucleofílico al carbono del carbonilo en el cloroformiato de metilo. Un ataque nucleofílico implica la búsqueda de un sitio con deficiencia electrónica, el carbonilo presenta una deficiencia de electrones en el carbono debido a la electronegatividad del oxígeno, ya que el oxígeno retira ligeramente electrones hacia sí mismo, dejando al carbono con una carga parcial positiva. Esto crea un sitio atractivo para el ataque nucleofílico.

Durante este proceso, el par de electrones no compartidos en la amina se comparte con el carbono del carbonilo, formando una nueva unión química (enlace covalente). La formación del enlace entre la amina y el carbonilo conlleva una redistribución de electrones. Los electrones del enlace C-N se mueven hacia el oxígeno del carbonilo, polarizando las cargas hacia el oxígeno formando un intermediario negativo. El intermediario negativo transfiere la carga al carbono, lo que implica un reajuste de las cargas. Como resultado, el cloro se desprende como un grupo saliente.

Finalmente se forma el producto (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de metilo **Mcarb** y el catalizador unido al protón de la amina actúa como un ácido de Brønsted cediendo su protón al cloro, la reacción resultante conduce a la formación de ácido clorhídrico (HCl) en una cantidad muy baja y la regeneración del catalizador en su forma original.

Esta regeneración del catalizador es esencial para mantener la continuidad del mecanismo de reacción y permitir su participación en la siguiente etapa.

En la etapa de formación del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo **Bcarb**, el catalizador reacciona en primera instancia con el **Mcarb**, actuando como base de Brønsted donando su par de electrones conduciendo a la desprotonación del grupo hidroxilo. El oxígeno que ha perdido un protón y ahora tiene una carga negativa, actúa como una base de Lewis y realiza un ataque nucleofílico al carbono del carbonilo en el cloroformiato de metilo, similar al proceso anterior. Durante este proceso, el par de electrones no compartidos en la amina se comparte con el carbono del carbonilo, formando una nueva unión química (enlace covalente). La formación del enlace C-N conlleva una redistribución de electrones, resultando en la polarización de las cargas hacia el oxígeno y la formación de un intermediario negativo que posteriormente transfiere la carga al carbono, liberando al cloro como grupo saliente.

Finalmente se forma el producto **Bcarb** y el catalizador unido al protón de la amina actúa como un ácido de Brønsted cediendo su protón al cloro, la reacción resultante conduce

a la formación de ácido clorhídrico (HCl) en una cantidad muy baja y la regeneración del catalizador en su forma original como en el proceso anterior.

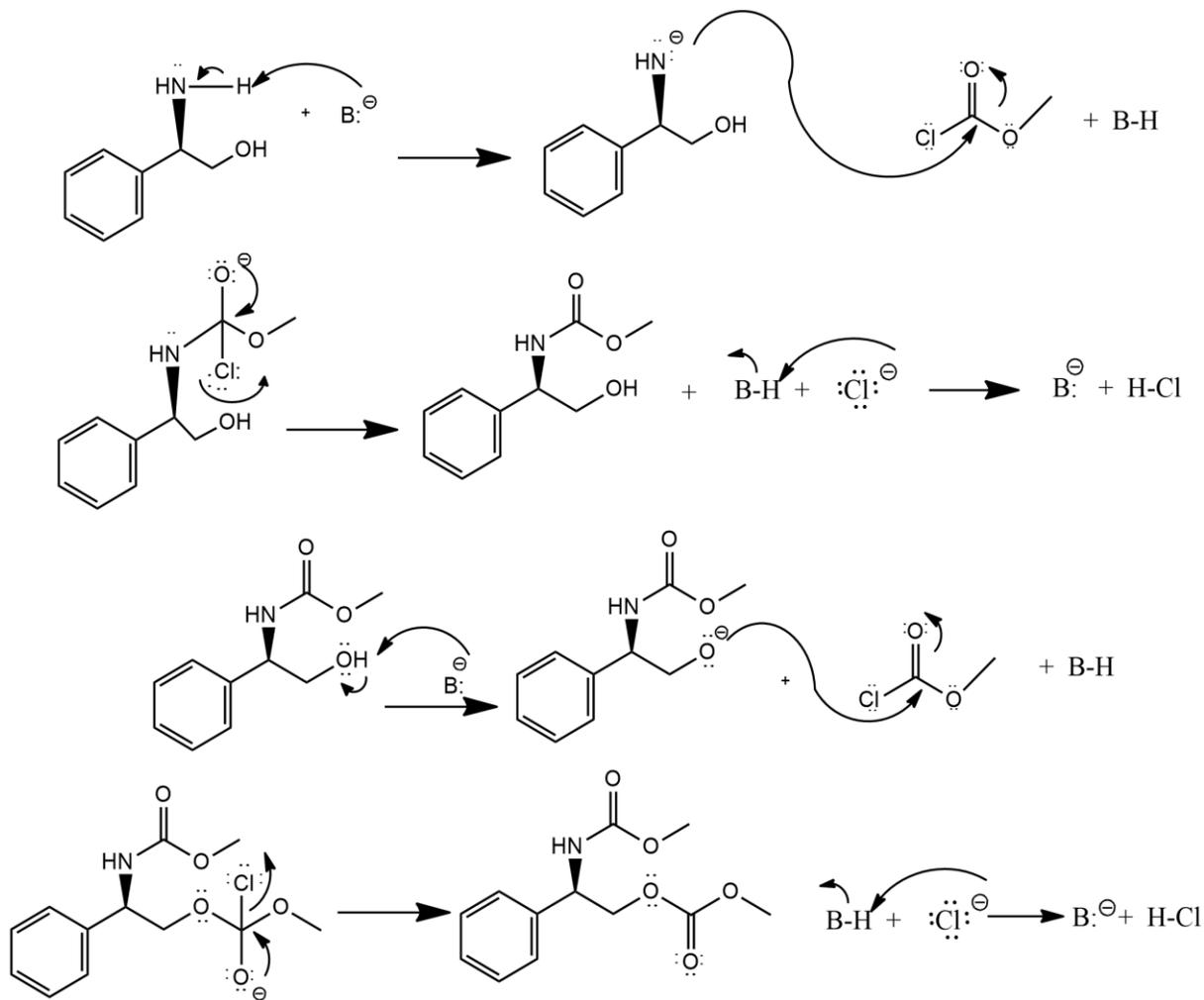


Figura 3.24 Mecanismo de reacción para la obtención de (R)-2-((metoxicarbonyl)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb

Se puede destacar la versatilidad del catalizador para desempeñar roles tanto de ácido como de base de Brønsted. En etapas anteriores, actuó como base de Brønsted al donar su par de electrones y desprotonar tanto el grupo amino como el hidroxilo. En fases siguientes, se manifestó como ácido de Brønsted al ceder su protón al cloro y aceptar su par de electrones. Este comportamiento destaca la adaptabilidad del catalizador, refleja la importancia de su utilización en reacciones de síntesis de carbamatos y su uso potencial para catalizar diversas reacciones donde se necesite la participación de catalizadores básico.

### 3.8 Efecto de la reutilización del catalizador en el rendimiento de los productos

Como se mencionó inicialmente el empleo de catalizadores heterogéneos presenta varias ventajas dentro de las cuales destacan facilidad de separación de los productos de reacción y posibilidad de reutilización. En relación a esto, este experimento fue realizado con el fin de determinar la estabilidad del catalizador a través de su reuso en la reacción de síntesis.

El estudio del efecto del reuso del catalizador se realizó siguiendo las mismas condiciones experimentales determinadas anteriormente, tales como relación entre el cloroformiato de metilo y el aminoalcohol, cantidad de solvente, tiempo de reacción, temperatura de reacción y cantidad de catalizador. El procedimiento seguido fue el siguiente: el catalizador fue recuperado después de la síntesis separándolo de los productos de reacción mediante filtración, posteriormente se sometió a un lavado con cloruro de metileno y se realizó su caracterización por DRX que se observa en la Figura 3.25.

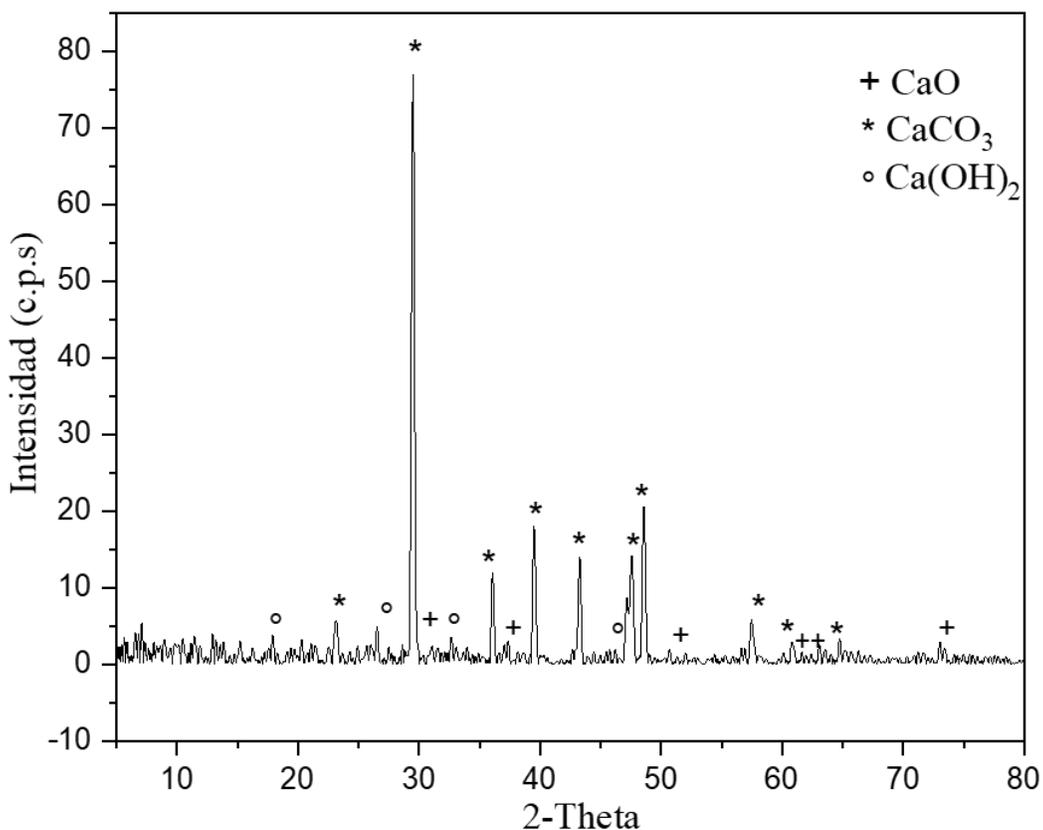


Figura 3.25 Difractograma correspondiente al catalizador después del primer uso

En la figura anterior se observa el cambio en la estructura cristalina del catalizador, donde pasa de ser formado por óxido de calcio de acuerdo a la ficha PDF 78-0649 (Figura 3.26) en la obtención inicial, y después del primer uso se observa la formación de una fase mayoritaria de  $\text{CaCO}_3$  (carbonato de calcio) de acuerdo a la ficha PDF 88-1807 (Figura 3.27) que se atribuye a la reacción entre el óxido de calcio y el dióxido de carbono del ambiente, además de la presencia de hidróxido de calcio  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  en fase portlandita de acuerdo a la ficha PDF 87-0673 (Figura 3.28) que se atribuye a la reacción química entre el  $\text{CaO}$  y la humedad del ambiente.

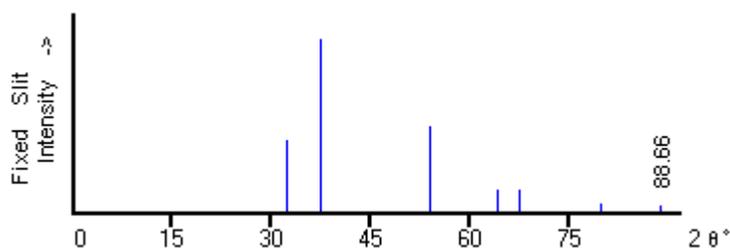


Figura 3.26 Ficha JCPDS #78-0649 correspondiente al  $\text{CaO}$

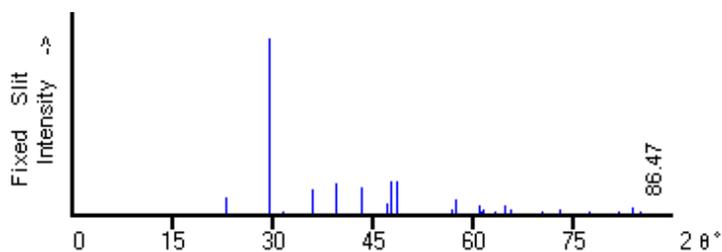


Figura 3.27 Ficha JCPDS #88-1807 correspondiente al  $\text{CaCO}_3$

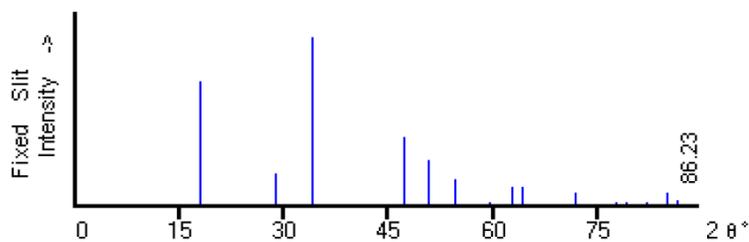


Figura 3.28 Ficha JCPDS #87-0673 correspondiente al  $\text{Ca}(\text{OH})_2$

Al ver la coexistencia de las fases de  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  y  $\text{CaO}$ , el catalizador se sometió a un proceso de calcinación para determinar si la fase de  $\text{CaO}$  podía regenerarse.

El difractograma resultante, mostrado en la Figura 3.29, revela únicamente la presencia de la fase cristalina correspondiente al óxido de calcio, indicando que el proceso de calcinación permitió la regeneración de la fase de CaO.

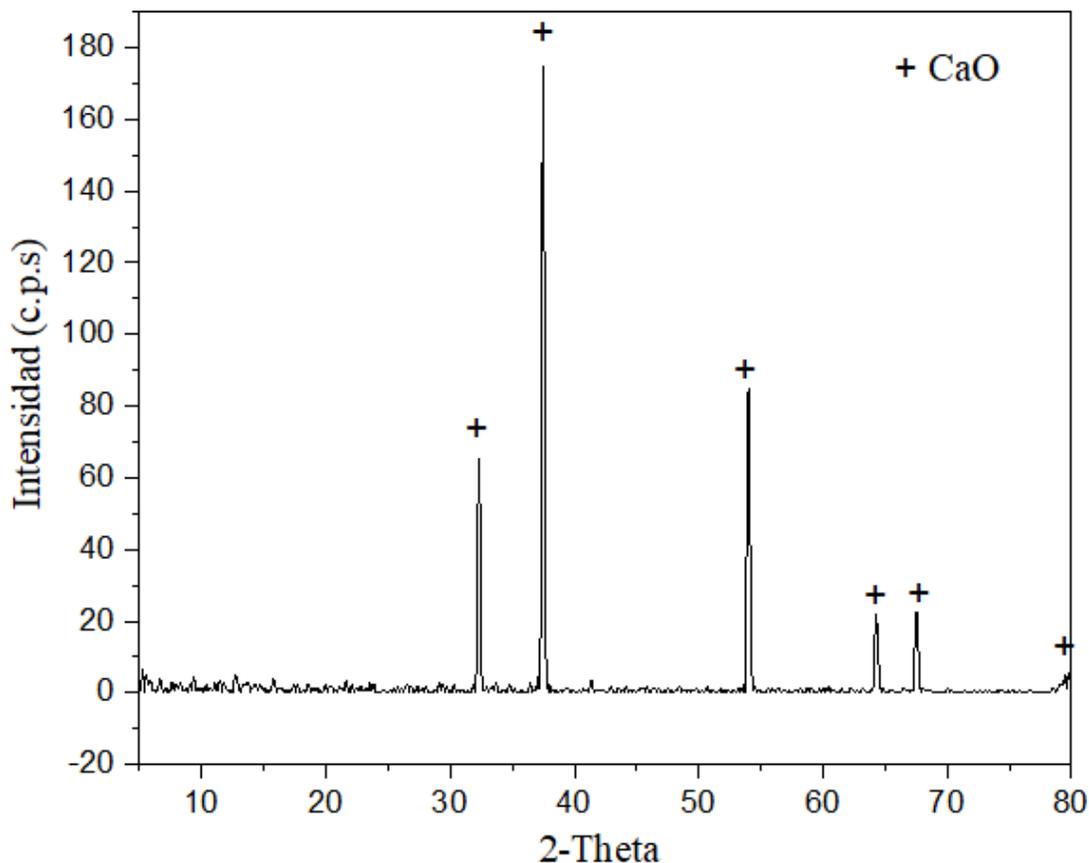


Figura 3.29 Difractograma correspondiente al catalizador después del primer uso y posterior calcinación.

Después de encontrar únicamente las señales características del CaO en el catalizador se realizó su primer reuso en la reacción.

La caracterización por DRX del catalizador se muestra en la Figura 3.30, donde se puede observar que se mantiene la fase cristalina principal de óxido de calcio, además de la presencia de carbonato de calcio  $\text{CaCO}_3$  e hidróxido de calcio.

A continuación, se discutirá como el cambio en las fases cristalinas en el catalizador, modifica el rendimiento de los productos.

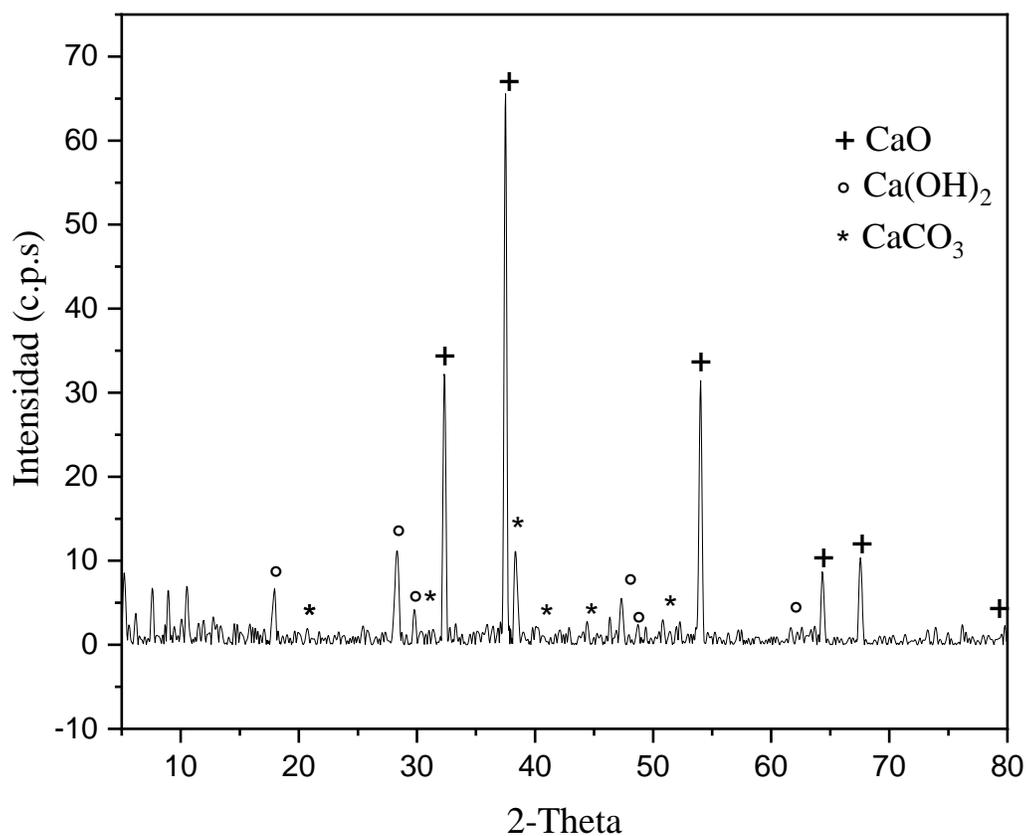


Figura 3.30 Difractograma correspondiente de la caracterización del catalizador después del reúso.

Con respecto al rendimiento obtenido de la reacción con el catalizador de reúso se obtiene la Tabla 3.14 y la Figura 3.31

Tabla 3.14 Rendimiento obtenido de la reacción con el reúso del catalizador

Uso	% Rendimiento Bcarb	% Rendimiento Mcarb
1	81.52	14.63
2	27.03	70.45

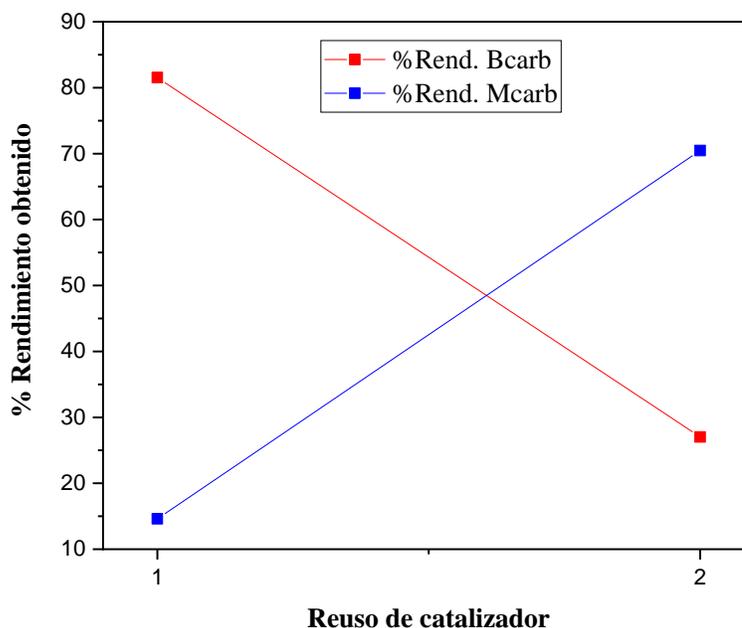


Figura 3.31 Rendimiento obtenido de la reacción con el reuso del catalizador

Teniendo la gráfica y la tabla se pueden realizar las siguientes observaciones:

1. En la gráfica se puede observar como descendió el rendimiento para el **Bcarb** pasando de un 81% en la primera síntesis a un 27% en la reacción de reuso de catalizador, este decremento puede atribuirse a factores diversos [11] y [12], dentro de los cuales se pueden mencionar :
  - a) Fisorción de agua: Durante el proceso de reuso, el catalizador estuvo en contacto directo con la atmósfera, lo que pudo favorecer la fisorción de agua del medio ambiente y cuya presencia inhibe la reacción promoviendo la disminución del rendimiento del producto.
  - b) Pérdida de área superficial: Durante el proceso de reuso, el catalizador pudo experimentar una pérdida de área superficial debido a la acumulación de productos, subproductos o residuos en su superficie. Esto puede disminuir la disponibilidad de sitios activos para la reacción.
  - c) Variación en la apariencia de la partícula: Se observó una variación en el tamaño de partícula y apariencia del catalizador durante el proceso de reuso, se percibieron partículas más grandes suelen tener una menor área superficial, lo que repercute negativamente en la eficiencia catalítica.
  - d) Disminución de porosidad del material: La porosidad se refiere a la presencia de poros o huecos en la estructura del catalizador. Estos poros proporcionan una mayor área superficial, que es crucial para la interacción de los reactivos con los sitios activos del catalizador. Cuando la porosidad disminuye, la superficie

disponible para la adsorción y la reacción se reduce, limitando así la cantidad de sitios activos que pueden participar en la catálisis.

- e) Formación de subproductos: La reacción del catalizador con los productos o subproductos formados durante ciclos anteriores de síntesis puede dar lugar a la formación de especies que afectan la eficacia catalítica.
  - f) Cambios en la selectividad de la reacción: La reutilización del catalizador puede alterar la selectividad de la reacción, favoreciendo la formación de subproductos en lugar del producto principal. Esto puede deberse a cambios en la cinética o en la disponibilidad de los sitios activos.
2. Para el subproducto **Mcarb**, el reuso del catalizador favoreció su rendimiento pasando de 14 % a 70 %, este aumento se puede atribuir al cambio en la superficie del catalizador, como la presencia de impurezas o la modificación de sitios activos, que pueden influir en su capacidad para interactuar con los protones, ya que de abstraer dos para la formación del **Bcarb**, paso a abstraer uno para la formación del subproducto.
  3. Se puede concluir que la reutilización del catalizador para la síntesis del **Bcarb** muestra un rendimiento bajo, ya que aunque de acuerdo a los difractogramas obtenidos, la fase cristalina de óxido de calcio se mantiene presente en el catalizador, este sufre cambios en su aspecto y tamaño, por lo que genera un descenso en el rendimiento, aunado a que el procedimiento de recalcinación genera un consumo de energía que podría ser evitado, ya que este catalizador tiene gran disponibilidad y su uso inicial genera altos rendimientos por lo que es recomendable usarlo así.

## 3.9 Bibliografía

- [1]. Sánchez-Cantú, M., et al. "Efecto del tratamiento térmico de cal hidratada sobre la producción de biodiesel empleando aceite quemado de soya y etanol." *Superficies y vacío* 23 (2010): 98-103.
- [2]. Sigma-Aldrich. "FNMR002542 - Espectro de NMR para (R)-(-)-2-Phenylglycinol" (2022).  
<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/quality/spectra/261/245/FNMR002542.pdf>
- [3]. a) Morril, Terence C., Robert M. Silverstein, and G. Clayton Bassler. "Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos" *Willey* (1980). b) Nakanishi, Koji, and Philippa H. Solomon. "Infrared absorption spectroscopy" *Holden-day*, (1977).
- [4]. Sigma-Aldrich. "ATIR000320- Espectro de IR para (R)-(-)-2-Phenylglycinol" (2022).  
<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/quality/spectra/120/171/ATIR0003200.pdf>
- [5]. Pirkle, William H., and Kirk A. Simmons. "Improved chiral derivatizing agents for the chromatographic resolution of racemic primary amines." *The Journal of Organic Chemistry* 48.15 (1983): 2520-2527.
- [6]. Sampedro Cruz, Mario. *Nuevo método de síntesis de (R)-metil (2-hidroxi-1-feniletíl) carbamato a partir de (R)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo catalizada por compuestos de Pd (II) o Pd (0)*. BS thesis. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 88 (2021).
- [7]. Xiao, Lin-fei, Li-wen Xu, and Chun-gu Xia. "A method for the synthesis of 2-oxazolidinones and 2-imidazolidinones from five-membered cyclic carbonates and  $\beta$ -aminoalcohols or 1, 2-diamines." *Green Chemistry* 9.4 (2007): 369-372.  
<https://doi.org/10.1039/B609967J>
- [8]. Cano Díaz, Lizbeth. *Determinación de la estabilidad del Ca (OH)<sub>2</sub> como catalizador en la síntesis de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral a partir de (R)-2-amino-2-feniletanol*. BS thesis. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, (2015).
- [9]. Castrejón Echevarría, Irma Juanita. Evaluación del hidróxido de calcio, hidrocálumita y digliceróxido de calcio como catalizadores heterogéneos para la obtención de (R)-2-fenil-N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol. BS thesis. (2016).
- [10]. Raymond, Chang, and Colleague Willian. "Química" *Editorial Mc Graw Hill*. México (2010):395.
- [11]. Miceli, Mariachiara, et al. "Recovery/reuse of heterogeneous supported spent catalysts." *Catalysts* 11.5 (2021): 591.
- [12]. Oueda, Nombamba, Yvonne L. Bonzi-Coulibaly, and Igor WK Ouédraogo. "Deactivation processes, regeneration conditions and reusability performance of CaO or MgO based catalysts used for biodiesel production—a review." *Materials Sciences and Applications* 8.1 (2016): 94-122.

# Conclusiones



"En el infinito mundo del conocimiento, cada respuesta despierta nuevas preguntas, alimentando el ciclo eterno de la investigación"

## Conclusiones

---

Con base en los resultados alcanzados en este trabajo se pueden realizar las siguientes conclusiones:

1. La cal hidratada sirvió como precursor catalítico debido a que es un material que está compuesto principalmente de hidróxido de calcio y mediante su calcinación a 800°C se obtuvo óxido de calcio.
2. Se determinó que con una proporción 1:1 entre hexanos y acetato de etilo se puede observar adecuadamente la separación en los productos en la cromatografía de capa fina al monitorear la reacción.
3. En el proceso de purificación por cromatografía de columna, se estableció que la proporción 2:1 de hexano y acetato de etilo favorece la separación efectiva de los productos. Además, se sugiere la destilación fraccionada de los solventes para su posible reutilización, dado que poseen diferentes puntos de ebullición.
4. El CaO presentó una actividad catalítica aceptable en la síntesis del producto objetivo (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb dando un máximo rendimiento de 81 %, además de la formación de un subproducto identificado como (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Mcarb del que se tienen reportes de su utilización como intermediario para la formación de oxazolidinonas. Esto se atribuye a que los sitios activos son lo suficientemente fuertes para efectuar la reacción de síntesis del producto objetivo y del subproducto.
5. La influencia de la cantidad de óxido de calcio en el rendimiento de ambos productos destaca que con la utilización del 87 % de catalizador con respecto a la materia prima se obtiene un 81.5 % de rendimiento del (*R*)-(2-((metoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)carbamato de metilo Bcarb y con el 10% se obtiene 68% rendimiento del subproducto Mcarb.
6. Se determinó la cantidad óptima de cloroformiato de metilo que maximiza rendimiento del Bcarb siendo esta 0.22 mL en combinación con el uso de 87 % de catalizador con respecto a la materia prima obteniendo un 81.5 % de rendimiento.
7. La caracterización e identificación de productos se realizó mediante el uso de Resonancia Magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de infrarrojo IR, punto de fusión y rotación óptica.
8. El catalizador fue reutilizado en una ocasión después de su primer uso mostrando conversión de materia prima a productos. El reuso mostró un bajo porcentaje de rendimiento para el Bcarb siendo ese 27 % en comparación con el 70 % de rendimiento que se logró para el Mcarb.
9. Debido a su gran disponibilidad, fácil obtención, bajo costo, capacidad de reusabilidad y alta actividad, el CaO representa una nueva alternativa catalítica para la síntesis de carbamatos.