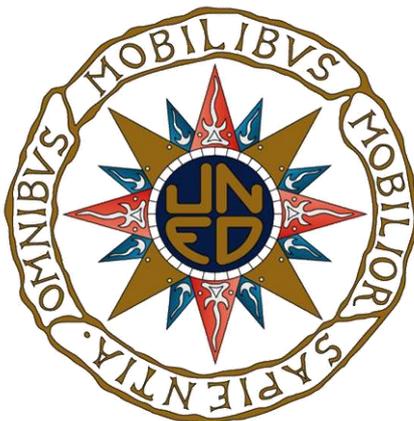


UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA



**SISTEMAS CATALÍTICOS ACTIVOS EN LA
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS
DE INTERÉS**

TESIS DOCTORAL

JACINTO VELASCO REBOLLEDO
INGENIERO QUÍMICO

DIRECTORES:

Elena Pérez Mayoral
Elena Soriano Santamaría
Antonio J. López Peinado

AÑO 2015

Agradecimientos

No me puedo olvidar de las personas que integran el equipo del departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, cuya calidad humana y profesional, es incalculable. En este apartado quisiera mencionar al Prof. Antonio López Peinado por darme la oportunidad de iniciar un proyecto en el Departamento. Me gustaría hacer un especial agradecimiento a la Prof. Elena Pérez Mayoral, su soporte, conocimiento y apoyo durante este tiempo ha sido esencial en el éxito de este trabajo. De igual modo no puedo olvidarme de la Dra. Elena Soriano Santamaría cuya paciencia y dedicación han sido clave en la resolución de esta tesis.

También quisiera agradecer a la Prof. María Luisa Rojas Cervantes por la gran ayuda prestada en la caracterización de algunos materiales empleados en esta tesis doctoral; a Dra. Vanesa Calvino Casilda, y especialmente al Prof. Miguel Ángel Bañares, por abrirme las puertas de su laboratorio para hacer el seguimiento de algunas reacciones mediante Espectroscopía Raman.

Me gustaría hacer extensivo mi agradecimiento a todo el personal de la UNED y compañeros por su ayuda durante estos años.

Quisiera dedicar este trabajo a mis padres Jacinto y Natividad, por enseñarme la importancia de la constancia para lograr objetivos en la vida y por inculcarme la pasión por la innovación. Gracias por el apoyo incondicional en todo momento.

De modo especial, también quiero dedicar y dar las gracias a mi mujer Esther, que durante estos años me ha estado ayudando y dando aliento en momentos complicados, pero ante todo, por su paciencia y comprensión en este “mi sueño” de hacer una Tesis Doctoral.

Jacinto Velasco Rebolledo

Noviembre 2015

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	23
1.1.- Química Verde.....	23
1.2- Importancia y tipos de catálisis.....	25
1.3.- Química Fina: síntesis de sistemas heterocíclicos.....	27
1.4.- Sistemas catalíticos porosos en la síntesis de compuestos heterocíclicos.....	30
1.4.1.- Arcillas como catalizadores heterogéneos.....	38
1.4.1.1.- Minerales del grupo de la <i>esmeclita</i>	43
1.4.1.2.- Aplicaciones catalíticas de las arcillas.....	47
1.4.2.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos.....	52
1.4.2.1.- Líquidos iónicos: un tipo especial de catalizadores bifuncionales.....	52
1.4.2.1.1.- Composición y propiedades de los líquidos iónicos.....	53
1.4.2.1.2.- Síntesis de líquidos iónicos.....	59
1.4.2.1.3.- Líquidos iónicos como catalizadores.....	61
1.4.2.1.4.- Líquidos iónicos en procesos industriales.....	64
1.4.2.2.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs.....	65
1.5.- Sistemas heterocíclicos de interés.....	70
1.5.1.- Alquilación de pirazol.....	71
1.5.2.- Síntesis de cromenos.....	73
1.5.3.- Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos a través de reacciones multicomponente.....	75
1.6.- Química computacional.....	77
1.6.1.- Superficies de Energía Potencial (SEP).....	78
1.6.2.- Métodos de cálculo.....	79
1.6.2.1.- Métodos de Mecánica Molecular (MM).....	79
1.6.2.2.- Métodos de Mecánica Cuántica.....	82
1.6.2.2.1. Métodos ab initio.....	83
1.6.2.2.2. Métodos semiempíricos (SE).....	84
1.6.2.2.3. Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad.....	85
1.6.3.- Conjunto de funciones de base.....	87
2.- OBJETIVOS.....	91
3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	95

3.1.- Estudio de una nueva familia de arcillas de carácter básico activas en la alquilación de pirazol.	95
3.1.1. Síntetizar y caracterizar una nueva serie de saponitas básicas.	95
3.1.1.1.- Análisis químico y fórmula estructural.	95
3.1.1.2.- Propiedades texturales de las saponitas	98
3.1.1.3. Difracción de rayos X	99
Tabla 8. Distancia interplanar en las SAPs sintetizadas.	101
3.1.2.- Actividad Catalítica	101
3.1.2.1.- Efecto de los agentes alquilantes	103
3.1.2.3.- Efecto del disolvente	107
3.1.2.4.- Efecto de la temperatura	108
3.1.2.5.- Reutilización del catalizador	110
3.2.- Estudio de una nueva familia de sílices mesoporosas funcionalizadas con anillos de imidazolío activas en la preparación de cromenos	111
3.2.1.- Estudio de la actividad catalítica de LIs, en fase homogénea, en la síntesis de cromenos a través de RMC	111
3.2.2.- Estudio computacional de la síntesis de cromenos catalizadas por LIs en fase homogénea.	117
3.2.2.1.- Tautomería ceto-enólica del reactivo CAE.	117
3.2.2.2.- Mecanismo de reacción	121
3.2.2.2.1.- Mecanismo en ausencia de LI	123
3.2.2.2.2.- Mecanismo en presencia de LI	129
3.2.3.- Monitorización in situ, en tiempo real, de la formación de cromenos mediante Espectroscopia Raman.	141
3.2.4.- Síntesis, caracterización y actividad catalítica de sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos	146
3.2.4.1.- Síntesis y caracterización de la sílice mesoporosa.	146
3.2.4.2.- Actividad catalítica de SBA-15/Si-LI-X	149
4.- PARTE EXPERIMENTAL	153
4.1.- Saponitas como catalizadores	153
4.1.1.- Preparación de saponitas pilareadas	153
4.1.1.1.- Pilarización de SA	153
4.1.2.- Caracterización de las saponitas	154
4.1.2.1.- Adsorción física de N ₂ .	154
4.1.2.2.- Difracción de rayos X (DRX)	154
4.1.2.2.- Espectrometría de Emisión Óptica de Plasma por Acoplamiento Inductivo (ICP-OES)	154
4.1.3.- Actividad Catalítica	154
4.1.3.1.- Reactivos Empleados.	154
4.1.3.2.- Evaluación de la actividad catalítica.	155

4.2.- LIs como catalizadores homogéneos.....	156
4.2.1.- Reactivos empleados	156
4.2.2.- Síntesis de 3- <i>n</i> -propanosulfonato de 1-butylimidazolio (LI-118)	156
4.2.3.- Síntesis de 2-amino-4-(1-ciano-2-carboxietil)-4 <i>H</i> -cromeno-3-carboxilato de etilo (115).....	157
4.2.3.- Monitorización <i>in situ</i> en tiempo real medianteEspectroscopia de Raman	157
4.3.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs	158
4.3.1.- Reactivos empleados	158
4.3.2.- Síntesis de cloruro de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1 <i>H</i> -imidazolio (Si-LI-Cl)	158
4.3.3.- Síntesis de hidróxido de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1 <i>H</i> -imidazolio (Si-LI-OH)	159
4.3.4.- Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1 <i>H</i> -imidazolio (Si-LI-TFO)	159
4.3.5.- Síntesis de SBA-15/Si-LI-X	160
4.4.- Estudios computacionales.....	160
5.- CONCLUSIONES	163
6.- BIBLIOGRAFÍA.....	167

ADDENDA

ANEXO I: ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON LA TESIS.

ANEXO II. COORDENADAS CARTESIANAS DE LAS ESTRUCTURAS OPTIMIZADAS

ABREVIATURAS

Å: Angström

AAE: Acetilacetato de etilo

ACN: Acetonitrilo

AcOEt: Acetato de etilo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AE: Acrilato de etilo

ARN: Ácido ribonucleico

au: Atomic units

B: Espacio interlaminar

BJH: Método de Barret-Joyner-Halenda

CAE: Cianoacetato de etilo

CG: Cromatografía de gases

D: Láminas separadas a una distancia

DABCO: 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano

d_{BJH} : Diámetro de microporo determinado por el método BJH

DFT: Density Functional Theory

DHPMs: Dihidropirimidinas

DMF: *N,N*- dimetilformamida

d_{mic} : Diámetro de microporo

E: Energía

eV: Electrón-Voltio

G: Energía libre de Gibbs

GTO: Gaussian-Type Orbitals

h: Horas

HF: Hartree-Fock

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

ICP-OES: Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy

IERM: Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética

IRC: Intrinsic Reaction Coordinate

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

LD: Lidocaina docusato

LIs: Líquidos iónicos

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MCM-41: Mobile Composition of Matter 41

min: Minutos

MM: Mecánica Molecular

MOFs: Metal Organic Frameworks

MW: Microondas

P. F.: Punto de fusión

P.E. : Punto de ebulición

P: Pilares

QV: Química Verde

RMC: Reacciones multicomponente

SA: Saponita

SAP: Saponita pilareada

SAP-An: Saponita pilareada impregnada con acetato de cesio

SAP-Cn: Saponita pilareada impregnada con carbonato de cesio

SBA-15: Santa Barbara Amorphous N° 15

SBA-DABCO: Sílice mesoporosa básica funcionalizada con cloruro de *n*-propil-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

S_{BET}: Área específica BET

SCF: Self-Consistent Field

SE: Métodos semiempíricos

SEP: Superficie de Energía Potencial

S_{mic} : Área superficial de microporo

STO: Slater-Type Orbitals

T: Temperatura

V_{BJH} : Volumen de poro calculado mediante el método BJH

V_{HK} : Volumen de poro calculado por el método Horvath-Kawazoe

V_{MESO} : Volumen de mesoporo

V_{mic} : Volumen de microporo

V_p : Volumen de poro

WBO: Wiberg Bond Order

XRD: Difracción de Rayos X

ZPVE: Zero-point vibrational energy

Índice de figuras

Figura 1. Principios básicos de la QV.....	23
Figura 2. Tecnologías limpias.	24
Figura 3. Diferencias entre las industrias de Química Fina y producción industrial.	27
Figura 4. Estructuras de alcaloides importantes (1: Cafeína, 2: Morfina, 3: nicotina).....	28
Figura 5. Compuestos heterocíclicos con propiedades terapéuticas.	28
Figura 6. Estructura de la amoxicilina 6 , ciprofloxacina 7 y metotrexato 8	29
Figura 7. Estructura del <i>Safrol</i> 28	35
Figura 8. Lámina de una arcilla formada por dos capas tetraédricas y una octaédrica (TOT)...	39
Figura 9. Representación de la estructura general de una arcilla TOT y los cationes interlaminares.....	40
Figura 10. Estructura ideal de <i>montmorillonita</i> y <i>saponita</i>	44
Figura 11. Esquema de una arcilla pilareada.....	46
Figura 12. Estructura catión Keggin.	47
Figura 13. Estructuras de 55 el primer LI descrito y 56 LIs basados en cloroaluminatos.	53
Figura 14. Diferentes aniones y cationes que configuran los LIs.	54
Figura 15. Propiedades de los LIs.	55
Figura 16. Familias y nuevas generaciones de LIs con propiedades específicas.	57
Figura 17. LIs con diferentes propiedades.	58
Figura 18. LD y LIs compuesto por biomateriales.....	59
Figura 19. LIs soportados en SBA-15.....	67
Figura 20. Complejos de rutenio con sales de amonio cuaternarias 96 inmovilizado sobre sílices mesoporosas.....	70
Figura 21. Compuestos con propiedades muscarínicas.....	72
Figura 22. Compuestos derivados de la lidocaína.....	72
Figura 23. Estructura molecular de la vitamina E.....	74
Figura 24. Estructura de SBA-15 funcionalizada con grupos triazina.....	77
Figura 25. Isotermas de adsorción/desorción de las SAP.	98
Figura 26. Difractogramas de SAPs sintetizadas.	100
Figura 27. Alquilación de pirazol con distintos agentes alquilantes, en ACN, a 65°C (20% peso catalizador/pirazol).	104
Figura 28. Reacción de alquilación de pirazol con distintos bromuros de alquilo, en DMF, a 65 °C, a 30 min de tiempo de reacción.....	105

Figura 29. Efecto de la presencia de Cs ⁺ en SAP en la reacción de alquilación de pirazol con bromuros de alquilo, usando DMF como disolvente, después de 60 min de tiempo de reacción.	106
Figura 30. Influencia del disolvente en la alquilación de pirazol con diferentes bromuros de alquilo a diferentes temperaturas (C ₄ H ₇ O ₂ Br a 80°C, los restantes a 65°C).....	108
Figura 31. Influencia de la temperatura en la alquilación de pirazol con C ₄ H ₈ O ₂ Br usando SAP-A1.25 como catalizador.....	110
Figura 32. Reutilización de SAP-C1.25 en la reacción de alquilación de pirazol con C ₃ H ₃ Br, a 80 °C, en DMF.	111
Figura 33. 2-Amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxilato de etilo 114 , compuesto de interés farmacológico.	111
Figura 34. LIs utilizados 116-119 como catalizadores en la síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos 115	112
Figura 35. Posible intermedio en la formación de los cromenos 115	114
Figura 36. Rendimiento total de 25 vs tiempo para la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs 117 y 119 (20% en peso), en ausencia de disolvente, a 45 °C.	115
Figura 37. Efecto de la cantidad de catalizador en la reacción entre el 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LI- 117 , en ausencia de disolvente, a 45 °C, después de 2 h de tiempo de reacción.	116
Figura 38. Gráficos de potencial calculados sobre el conformero más estable de cada forma ceto y enólica y consiguiente propuesta de interacciones más favorables con LI- 117	120
Figura 39. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta I. Las distancias más importantes se muestran en Å.	126
Figura 40. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta II. Las distancias más importantes se muestran en Å.	127
Figura 41. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta III. Las distancias más importantes se muestran en Å.	128
Figura 42. Orbital aceptor (LUMO, 0.02 au) y mapa del orbital aceptor (0.002 electrons/au ³) calculado sobre el reactivo salicilaldehído aislado (superior) e interaccionando con el catión imidazolio mediante enlace de hidrógeno (medio), o con la especie TfOH (inferior).	130
Figura 43. Modelos de interacciones propuestas entre los reactivos y el LI- 117	131
Figura 44. Estructura optimizada TS _{A-IL} y gráfico de densidad electrónica computado a nivel de enlace (0.1 e/au ³).	132
Figura 45. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta I en presencia de LI- 117 . Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde.	133

Figura 46. Mapa de potencial electrostático computado sobre el intermedio A (0.002 electrons/au ³) en ausencia de LI que sugiere las posibles interacciones con el LI (izquierda). Estructura optimizada de A_{IL} (en presencia de LI, donde se observa la formación de enlaces de hidrógeno, en verde; derecha).	134
Figura 47. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta II en presencia de LI- 117 . Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde..	136
Figura 48. Estructuras optimizadas en la síntesis de 115 siguiendo la ruta III en presencia de LI- 117 . Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde..	138
Figura 49. Orbitales moleculares implicados en la etapa de ciclación del intermedio A en ausencia (parte superior) y en presencia de LI (parte inferior).	140
Figura 50. Espectros de Raman reactivos y LI- 117 . A) 2-hidroxibenzaldehído, B) CAE y C) LI- 117	141
Figura 51. Monitorización in situ, en tiempo real, de la formación de cromenos 115 (P) y los intermedios A y D, mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 2800-3400 cm ⁻¹).	142
Figura 52. Monitorización <i>in situ</i> , en tiempo real, de la formación de cromenos 115 (P) , mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 2100-2400 cm ⁻¹).....	143
Figura 53. Monitorización in situ, en tiempo real, de la formación de cromenos 115 (P), mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 1000-1800 cm ⁻¹).....	144
Figura 54. Monitorización <i>in situ</i> , en tiempo real, de la formación de cromenos 115 (P) , mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 200-1000 cm ⁻¹).....	144
Figura 55. Monitorización <i>in situ</i> , en tiempo real, de la formación de cromenos 115 (P) , mediante Espectroscopia Raman, catalizada por LI- 5 , a 45 °C. los espectros fueron tomados cada 2 minutos durante 20 min de tiempo de reacción.	145
Figura 56. Isotermas de adsorción/desorción de N ₂	148
Figura 57. Distribución del tamaño de poro.....	149
Figura 58. Síntesis de los cromenos 115 , a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, catalizada por diferentes cantidades de SBA-15/Si-LI-OH (% respecto a salcildehído), a 45°C, en ausencia de disolvente.	150
Figura 59. Síntesis de los cromenos 115 , a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, catalizada por SBA-15/Si-LI-OH (10% en peso respecto a 2-hidroxibenzaldehído), a diferentes temperaturas, en ausencia de disolvente.....	151

Índice de tablas

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la catálisis homogénea y heterogénea.	26
Tabla 2. Clasificación de las arcillas [67].	41
Tabla 3. Diferentes métodos en Química Computacional [187]	81
Tabla 4. Clasificación y ejemplos de funcionales disponibles.	87
Tabla 5. Composición Química de cada una de las saponitas sintetizadas.	96
Tabla 6. Fórmulas estructurales de las saponitas objeto de estudio.	97
Tabla 7. Propiedades texturales de las SAP sintetizadas.....	99
Tabla 8. Distancia interplanar en las SAPs sintetizadas.....	101
Tabla 9. Reacción de alquilación de pirazol con diferentes bromuros de alquilo, en DMF.....	102
Tabla 10. Alquilación de pirazol con C ₃ H ₃ Br, a diferentes temperaturas, utilizando DMF como disolvente.	109
Tabla 11. Síntesis de cromenos 25 a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs.	114
Tabla 12. Diferencias de energía de libre (en kcal/mol) entre la formas tautómeras ceto y enol del reactivo CAE en ausencia y presencia de LI- 117 (M06-2X/6-311+G(3d,2p)//B3LYP/6-31+G(d,p)).....	119
Tabla 13. Valores calculados de energía de libre (kcal/mol) para las posibles rutas implicadas en la síntesis de 115^a en ausencia y presencia de LI (M06-2X/6-311+G(3d,2p)//B3LYP/6-31+G(d,p)). Los valores entre paréntesis se refieren a procesos sin asistencia de moléculas de agua.	139
Tabla 14. Parámetros texturales y composición Química de SBA-15/Si-LI-X	148
Tabla 15. Reactivos empleados.	155
Tabla 16. Reactivos y LIs comerciales utilizados.	156
Tabla 17. Reactivos utilizados en la síntesis y actividad catalítica de SBA-15/Si-LI-X	158

Índice de esquemas

Esquema 1. Síntesis de <i>Hymecromone</i>	32
Esquema 2. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de alcoholes homoalíficos.....	32
Esquema 3. Síntesis del acetónido intermedio en la síntesis de indicadores de pH para Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética (IERM).....	32
Esquema 4. Alquilación pirazol catalizada por sílices mesoporosas.	33
Esquema 5. Condensación de Friedlander entre 2-aminoaril cetonas y AAE.....	34
Esquema 6. Síntesis de etil 6-cloro-2-metilquinolina-3-carboxilato 25 vía reacción de Friedländer. .	34
Esquema 7. Síntesis de cumarinas a partir de 2-hidroxibenzaldehídos 26 y AAE 10	35
Esquema 8. Condensación de condensación de Friedländer entre diferentes 2-amino-arilaldehídos y distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos.....	37
Esquema 9. <i>N</i> -alquilación de imidazol catalizada por carbones básicos bajo irradiación microondas.	37
Esquema 10. Adición de Michael de imidazol y AE catalizada por carbones básicos.....	37
Esquema 11. Síntesis de la lactama 39 a partir de 2-pirrolidinona 37 con 1-heptanal 38 por activación MW en presencia de carbones básicos.	38
Esquema 12. Preparación de bencimidazoles a partir de <i>o</i> -fenilendiaminas y ortoformiato de etilo... 48	48
Esquema 13. Síntesis de 1-oxo-1,2,3,4,-tetrahidrocarbazoles sustituidos, 44 , a partir de las correspondientes fenilhidrazonas 43	49
Esquema 14. Síntesis de 1,8-naftiridinas (46), por condensación de Friedländer, entre 2-aminonicotinaldehído y compuestos carbonílicos.....	49
Esquema 15. Reacción de Biginelli entre diferentes aldehídos aromáticos, β-cetoésteres y urea.	50
Esquema 16. Condensación de Pechman entre fenoles y AAE.....	50
Esquema 17. Transposición de Claisen y posterior heterociclación catalizadas por montmorillonitas.	50
Esquema 18. Reacción de cuartenación de imidazoles.	60
Esquema 19. Síntesis de 3-aminoimidazol[1,2- <i>a</i>]piridinas catalizada por [BMIm]Br.....	63
Esquema 20. Síntesis de tiazoles 67 catalítica por LIs.....	63
Esquema 21. Síntesis 1,4-dihidropiridinonas 71 y 3,4-dihidropirimidinones 70 , a través de las reacciones de Hantzsch y de Biginelli.....	63
Esquema 22. Síntesis de de cumarinas 52 a través de la reacción de Pechmann.	64
Esquema 23. Fijación de CO ₂ a epóxidos catalizada por LIs.....	67
Esquema 24. Síntesis de dihidropirimidinonas 82 por reacción de Biguinelli.....	68
Esquema 25. Aplicación de SBA-DABCO 85 como catalizador básico mesoporoso para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas.	68
Esquema 26. Síntesis de espiro[benzocromeno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-indolinas 91	69

Esquema 27. Complejos de Pd inmovilizados sobre las paredes de SBA-15/LI.	69
Esquema 28. Reacción Suzuki–Miyaura, en medio acuoso.....	70
Esquema 29. Síntesis de 1,3- y 1,4-diaminas 103-104 de interés farmacológico.	72
Esquema 30. Síntesis de cumarinas 27 a partir de 2-hidroxibenzaldehídos 26 y AAE 10	74
Esquema 31. Síntesis selectiva de cromenos 111 a partir de 109 y 2-pentenedicarboxilato de dietilo 110	75
Esquema 32. Síntesis de los cromenos 113 catalizada por Amberlyst A-21.	76
Esquema 33. Síntesis de 2-amino-tetrahidro-4 <i>H</i> -cromeno y 2-amino-4 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromenos.....	76
Esquema 34. Síntesis de 4 <i>H</i> -cromenos catalizada por SnMgAl-HTlc.	77
Esquema 35. Alquilación de pirazol catalizada con SAPs impregnadas con sales de cesio.....	101
Esquema 36. Mecanismo de reacción tentativo para la reacción de alquilación de pirazol con bromuros de alquilo catalizada por SAP-C1.25.	107
Esquema 37. Síntesis de 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos 115 a partir 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs.....	112
Esquema 38. Síntesis de LI- 118	113
Esquema 39. Estructura de los diastereoisómeros 115	113
Esquema 40. Posible mecanismo de reacción implicado en la síntesis de los cromenos 115 a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE.	116
Esquema 41. Equilibrio de tautomería del reactivo CAE.	117
Esquema 42. Síntesis de 2-aminocromenos publicada por <i>Costas y col.</i>	122
Esquema 43. Síntesis de 2-aminocromenos publicada por <i>Shanthi y col.</i>	122
Esquema 44. Rutas alternativas para la formación de 115	123
Esquema 45. Formación de 115 siguiendo la ruta I, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.....	125
Esquema 46. Formación de 115 siguiendo la ruta II, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.....	125
Esquema 47. Formación de E siguiendo la ruta III, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.	128
Esquema 48. Interacciones de enlace de hidrógeno del catión imidazolio y el anion TfO ⁻ con los intermedios de reacción A y D	138
Esquema 49. Ruta reactiva por la que transcurre la formación de cromenos 115 a partir de 2-hidroxibenzaldehído 26 y CAE 112 catalizada por LI- 117	146
Esquema 50. Síntesis de la sílice mesoporosa SBA-15.	147
Esquema 51. Preparación de los LIs Si-LI-X (X = Cl ⁻ , OH ⁻ , TfO ⁻).....	147
Esquema 52. Preparación de SBA-15 funcionalizado con LI.....	147
Esquema 53. Rutas de reacción entre 2-hidroxibenzaldehído 26 y CAE 112 en ausencia y en presencia de LI-117.....	152



**Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional de Educación a Distancia**

Dña ELENA PÉREZ MAYORAL, Profesora Titular de Química Inorgánica y **D. ANTONIO J. LÓPEZ PEINADO**, Catedrático de Química Inorgánica, ambos en el Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED, y **Dña ELENA SORIANO SANTAMARÍA**, Investigadora del Instituto de Química Orgánica General del CSIC,

INFORMAN:

Que **D. Jacinto Velasco Rebolledo** ha realizado su Tesis Doctoral en el grupo de investigación de “*Catálisis no Convencional Aplicada a la Química Verde*”, en el Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, de la Facultad de Ciencias, en la UNED.

D. Jacinto Velasco es un estudiante que ha demostrado sobradamente su interés y motivación en la realización de esta Tesis doctoral. El trabajo que ha realizado tiene carácter multidisciplinar y nos es grato decir que D. Jacinto ha sido capaz de llevarlo a cabo satisfactoriamente. El Sr. Velasco destaca por su gran perseverancia, ya que ha sido capaz de compaginar el trabajo en el laboratorio con su situación laboral actual.

La formación de D. Jacinto Velasco Rebolledo está avalada por la comunicación de los resultados obtenidos en numerosos congresos, tanto en el ámbito nacional como internacional, y por la publicación de artículos científicos en revistas internacionales especializadas de alto índice de impacto en su categoría.

Artículos:

“Cesium-saponites as excellent environmental-friendly catalysts for the synthesis of N-alkyl pyrazoles”.

Autores: Jacinto Velasco, Elena Pérez-Mayoral, Guiomar Mata, María Luisa Rojas-Cervantes y Miguel A. Vicente-Rodríguez

Revista: *Applied Clay Science* 54(2011) 125–131.

"Imidazolium Sulfonates as Environmental-Friendly Catalytic Systems for the Synthesis of Biologically Active 2-Amino-4H-chromenes: Mechanistic Insights"

Autores: Jacinto Velasco, Elena Pérez-Mayoral, Vanesa Calvino-Casilda, Antonio J. López-Peinado, Miguel A. Bañares y Elena Soriano

Revista: *J. Phys. Chem. B* 119 (2015) 12042–12049.

“Real detection of stable reaction intermediates in the synthesis of chromene derivatives catalyzed by imidazolium salts”

Autores: Jacinto Velasco, Elena Pérez-Mayoral, Vanesa Calvino-Casilda, Antonio J. López-Peinado, Miguel A. Bañares y Elena Soriano

Revista: *J. Phys. Chem. C* (en preparación)

Por todo ello, informamos que esta Tesis Doctoral titulada **“SISTEMAS CATALÍTICOS ACTIVOS EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS DE INTERÉS”**, realizada por D. Jacinto Velasco Rebolledo, bajo nuestra dirección en el laboratorio del Departamento, reúne todos los requisitos, por lo que autorizamos su presentación y posterior defensa pública.

Madrid, 25 noviembre de 2015

Fdo.: Elena Pérez Mayoral

Fdo.: Antonio J. López Peinado

Fdo.: Elena Soriano Santamaría

Las investigaciones realizadas se han financiado con cargo a los proyectos de investigación concedidos por MICINN (CTQ2011-27935 y CTM2014-56668-R).

1.- Introducción

1.1.- Química Verde

En la última década las soluciones que la industria propone para la protección del medio ambiente van encaminadas sobre todo a la minimización de residuos. Para ello, las actuaciones que se proponen se basan en el diseño racional de productos o procesos que originen la menor cantidad posible de residuos, en vez de tratarlos una vez presentes en el entorno. Esta preocupación por las cuestiones medioambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un movimiento dentro de la Química, que tiene como objetivo principal *prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto en los laboratorios como a escala industrial*.

“Química Verde” (QV) es el término universalmente aceptado que describe el movimiento dirigido hacia el diseño y generación de productos, demandados por la sociedad, mediante procesos químicos que no dañan el medio ambiente y previenen la contaminación ambiental [1,2]. Los procesos considerados de QV se basan, fundamentalmente en la preparación de productos químicos mediante la utilización de materias primas, a ser posible reciclables, y posterior eliminación de residuos generados, descartando, en la medida de lo posible, el uso de reactivos tóxicos o corrosivos y de disolventes. La QV está basada en 12 principios básicos que se muestran en la **Figura 1**.



Figura 1. Principios básicos de la QV.

Con el fin de dar cumplimiento de la mayor parte de los principios mencionados anteriormente se han desarrollado nuevas tecnologías, interrelacionadas entre sí, de manera que muchas de ellas pueden utilizarse simultáneamente en el mismo proceso (**Figura 2**).

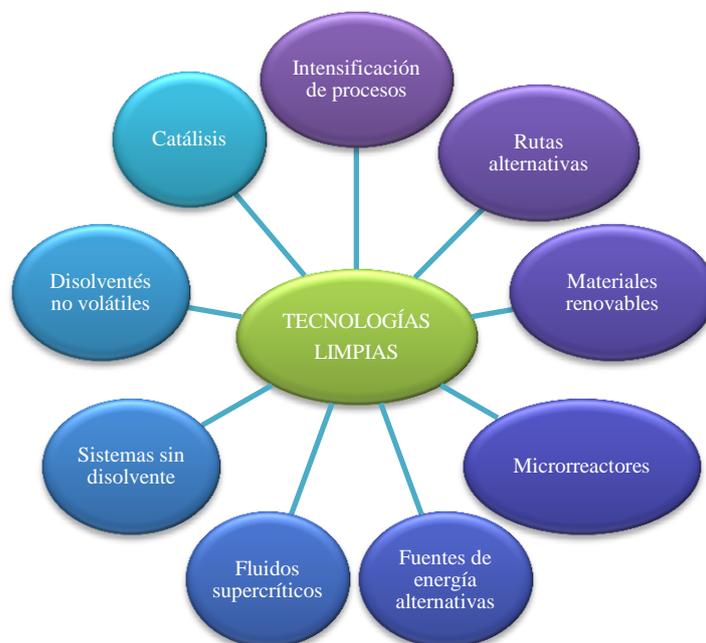


Figura 2. Tecnologías limpias.

El principal reto de una industria es proporcionar beneficios a la sociedad, sin sobrecargar o causar daño al medio ambiente, con un coste aceptable. Desde el punto de vista industrial, hay que tener en cuenta el precio de la puesta en marcha de las tecnologías verdes; por ello, es necesario considerar cada uno de los siguientes apartados:

- ✓ Reducción de la contaminación en la industria tradicional.
- ✓ Renovación tecnológico-ambiental de los procesos industriales.
- ✓ Globalización industrial en el marco del desarrollo sostenible.
- ✓ Reinserción de la producción en su base ecológica local.

La catálisis – principio número nueve de la QV – juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente y, por lo tanto, de gran aplicación en la industria Química. En los últimos años se ha convertido en una de las disciplinas de la Química de especial relevancia, debido a su constante contribución en la

optimización de procesos ya existentes, aumentando su eficiencia tanto técnica como económica, minimizando los residuos y disminuyendo el impacto ambiental; estadísticamente se estima que más de 90% de los productos de interés se sintetizan mediante procesos catalíticos.

1.2- Importancia y tipos de catálisis

La velocidad de reacción se puede modificar mediante el empleo de sustancias que no intervienen en el balance global de una reacción Química. A estas sustancias se las denomina *catalizadores*, y al fenómeno *catálisis*.

Los catalizadores tienen como objetivo principal aumentar la velocidad de reacción de un determinado proceso, reducir tiempos de operación en reactores o la transformación de reactivos en productos en condiciones de reacción más suaves, con el consiguiente ahorro energético. La utilización de catalizadores, en algunos casos, mejora considerablemente la selectividad de una determinada reacción, aumentando así el rendimiento hacia el producto deseado, lo que industrialmente se traduce en una reducción del consumo de reactivo por unidad de producto fabricado, facilitando además la purificación del producto deseado.

En este contexto, es obvio que la catálisis, junto con el uso de las denominadas tecnologías limpias, juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente [1,2]. El uso de catalizadores en procesos químicos de interés no sólo reduce el impacto medioambiental, desde un punto de vista tanto energético como de generación de residuos, sino que también disminuye considerablemente el costo de los procesos, aspecto fundamental para la industria. En este sentido, el desarrollo de nuevos catalizadores cada vez más eficientes ha permitido el avance en la investigación de nuevas rutas de síntesis y la disminución de emisiones contaminantes.

Existen diferentes clasificaciones de los procesos catalíticos; entre ellas la más general establece las diferencias entre la catálisis homogénea y la heterogénea. En la **Tabla 1** se recogen algunas de las diferencias entre ambos tipos de catálisis. De forma muy general, es importante mencionar que las reacciones catalíticas homogéneas se producen en una sola fase, gaseosa o líquida, mientras que la catálisis heterogénea, la más utilizada en el ámbito industrial, tiene lugar en sistemas de reacción polifásicos, en los

que a menudo la reacción se produce en la interfase; en este caso el catalizador empleado es generalmente un sólido y los reactivos, gases o líquidos.

La composición y estructura de los catalizadores son factores que afectan considerablemente en su actividad. Los catalizadores homogéneos se preparan mediante síntesis orgánica y tienen centros activos bien definidos, lo que permite un mejor entendimiento de los mecanismos de reacción. Sin embargo, en el caso de los catalizadores heterogéneos, su preparación se lleva a cabo mediante síntesis que emplean la combinación de materiales orgánicos e inorgánicos dando lugar a materiales sólidos que presentan gran complejidad estructural, en los que los sitios catalíticos activos son de diversa naturaleza, lo que desde el punto de vista mecanístico supone una complicación adicional [3].

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la catálisis homogénea y heterogénea.

Actividad	Homogénea	Heterogénea
Selectividad	Alta	Buena
Vida-estabilidad	Baja	Alta
Recuperación	Difícil	Sencilla
Reproducibilidad	Alta	Baja
Estudio	Sencillo	Difícil
Modificación	Fácil	Menos asequible
Condiciones	Moderadas	Elevadas
Tecnología	Escasa	Avanzada
Uso industrial	Menor	Mayor
Impacto económico	Menor	Mayor
Mecanismo de reacción	Fácil	Complejo

Aproximadamente el 95% de los catalizadores heterogéneos empleados en la industria se usan en procesos petroquímicos y solo entre un 3-5% en la industria de Química Fina. En los últimos 20 años se han multiplicado las regulaciones medioambientales y, con ello, la necesidad de planteamientos alternativos en las distintas

tecnologías industriales. Entre ellos destaca el desarrollo de nuevos catalizadores, más eficientes y más selectivos, que permitan que la producción de compuestos de demanda social se lleve a cabo de forma sostenible.

1.3.- Química Fina: síntesis de sistemas heterocíclicos

Con el término de Química Fina se designa a un tipo de producción muy especializada que genera compuestos de alto valor añadido, normalmente compuestos orgánicos de estructura compleja, polifuncionales, que suelen contener heteroátomos y que se producen en cantidades limitadas a 20-400 Tm/año [4]. Las principales diferencias entre las industrias de Química Fina y de Química industrial se muestran en la **Figura 3**.



Figura 3. Diferencias entre las industrias de Química Fina y producción industrial.

La Química heterocíclica es una parte importante de la Química. Es importante mencionar que se conocen millones de compuestos heterocíclicos sintéticos con aplicaciones farmacológicas o tecnológicas. Un análisis de compuestos orgánicos registrados en *Chemical Abstracts*, realizado en la década de los años 90, reveló que existían ya 24.282.284 compuestos registrados con estructura heterocíclica [4].

Los compuestos heterocíclicos están lejos de ser el resultado de los esfuerzos realizados en síntesis orgánica. Los heterociclos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, están involucrados en multitud de procesos biológicos y presentan gran variedad de actividades terapéuticas. Por esta razón, este tipo de compuestos son de gran interés en la industria farmacéutica [5]. De hecho, los sistemas heterocíclicos están presentes en los seres vivos formando parte de los aminoácidos esenciales, vitaminas, enzimas, e incluso del material genético (ADN, ARN). En el reino vegetal, en las plantas, se han aislado miles de compuestos heterocíclicos, la mayoría de ellos conteniendo nitrógeno, débilmente básicos, conocidos con el nombre de alcaloides (**Figura 4**).

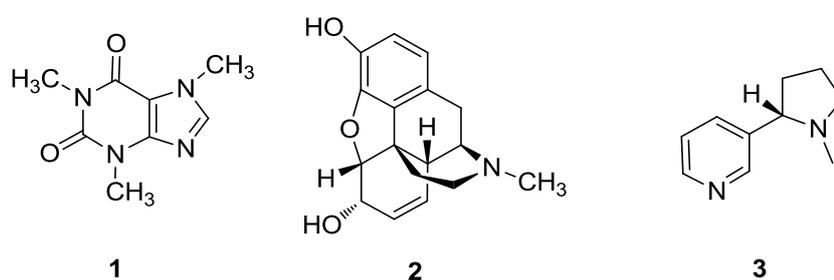


Figura 4. Estructuras de alcaloides importantes (1: Cafeína, 2: Morfina, 3: nicotina).

Entre los compuestos de síntesis con actividad biológica, que contienen en su esqueleto un heterociclo, destacan *Atorvastatina* (Lipitor®, **4**) [6] y *Azoxystrobin* (AMISTAR®, **5**) [7], utilizados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y como fungicida de amplio espectro, respectivamente, y comercializados en más de 100 países diferentes (**Figura 5**).

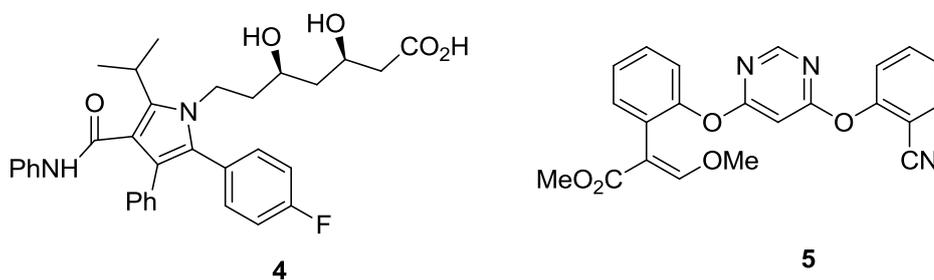


Figura 5. Compuestos heterocíclicos con propiedades terapéuticas.

En este contexto, el desarrollo de metodologías eficientes de síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos de interés, y el estudio de sus aplicaciones, constituyen un campo de investigación de gran relevancia en síntesis orgánica tanto desde un punto de

vista académico como industrial. De hecho, la Química heterocíclica es hoy en día considerada como una sub-disciplina de la Química Orgánica [8-11].

En la **Figura 6** se muestran las estructuras de algunos de los fármacos, frecuentemente utilizados, que contienen anillos heterociclos. Uno de los más empleados es la *amoxicilina*, un antibiótico de amplio espectro, semisintético, derivado de la penicilina [11]. En este mismo sentido, la *ciprofloxacina* es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas con efectos bactericidas. Su modo de acción consiste en paralizar la replicación bacteriana del ADN de la bacteria por bloqueo de la enzima ADN girasa. Así, la bacteria queda incapacitada para dividirse y finalmente muere sin proliferar. El *metotrexato* es un fármaco que, en la década de los 50, se empezó a usar para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes. Más concretamente, el *metotrexato* se ha empleado en el tratamiento de la artritis reumatoide durante más de 25 años.

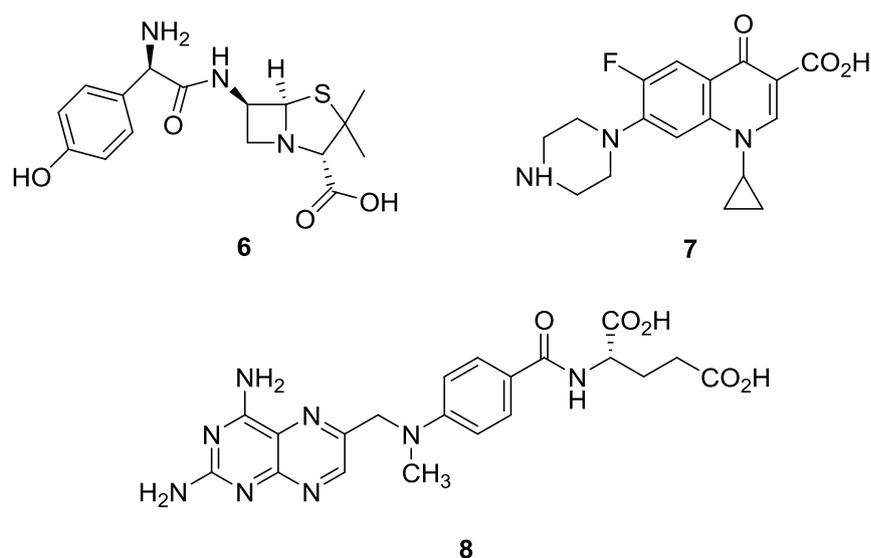


Figura 6. Estructura de la amoxicilina **6**, ciprofloxacina **7** y metotrexato **8**.

Teniendo en cuenta que los heterociclos presentan importantes propiedades farmacológicas, y que más del 70% de todos los fármacos contienen al menos un anillo heterocíclico, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos más eficientes y selectivos para su síntesis constituye un desafío para la industria farmacéutica. Desde un punto de vista económico y medioambiental, la catálisis es entonces una de las tecnologías clave en la industria Química para la producción de esqueletos heterocíclicos.

Es importante resaltar que los compuestos heterocíclicos presentan, además, importantes aplicaciones en la Ciencia de los Materiales, un área de la Química de gran actualidad y en continuo desarrollo. Muchos heterociclos se emplean como agentes directores para la síntesis de zeolitas, un grupo de materiales porosos muy empleado en la industria Petroquímica, y también como parte de redes metaloorgánicas (Metal Organic Frameworks, MOFs) materiales con importantes aplicaciones nanotecnológicas [12].

1.4.- Sistemas catalíticos porosos en la síntesis de compuestos heterocíclicos

Tal y como se ha mencionado en apartados anteriores, los catalizadores heterogéneos presentan considerables ventajas frente al empleo de catalizadores homogéneos. El uso de catalizadores heterogéneos, además de minimizar considerablemente las etapas en los procesos de aislamiento de los productos de reacción, quedando reducidos a una simple etapa de filtración del sólido y, en su caso, eliminación del disolvente empleado, reduce al máximo los residuos inorgánicos que se generan en cada proceso. Además, existe la posibilidad de reutilización de los sólidos empleados hasta que su eficiencia disminuya [13]. En algunos casos hasta es posible la regeneración de estos materiales permitiendo su uso en nuevos procesos de síntesis sin pérdida de su actividad.

Los materiales porosos se clasifican, según la IUPAC, en función del tamaño de poro [14] en: i) *microporosos*, aquellos que presentan un diámetro de poro inferior a 2 nm; ii) *mesoporosos*, presentan un diámetro de poro comprendido entre 2 y 50 nm; y finalmente, iii) *macroporosos*, con un diámetro de poro superior a 50 nm.

Entre las características más importantes de los sólidos porosos está su elevada área superficial. Su estructura está formada por canales de diferentes tamaños distribuidos de forma ordenada o no. En los procesos de catálisis heterogénea es necesaria una red de macro- y mesoporos bien distribuida para favorecer la difusión tanto de reactivos como de productos. Además, la presencia de una amplia red de microporos proporciona una buena relación superficie-volumen, favoreciendo la formación de un mayor número de centros activos posibles.

Tanto la forma como el tamaño de los canales, junto con la composición química de estos materiales, son factores que influyen y controlan la actividad y selectividad del catalizador en un determinado proceso. De forma general, la forma y el tamaño de los canales del material poroso determinan la selectividad del proceso, mientras que la

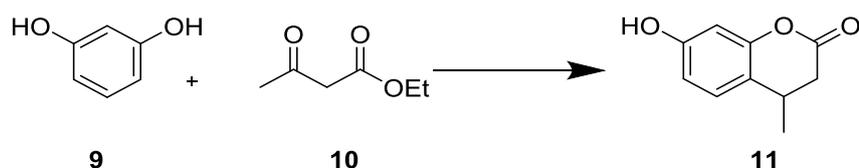
naturaleza de los sitios activos es la responsable de la reactividad observada. En este contexto, uno de los principales campos de investigación en catálisis heterogénea se centra en la optimización de las propiedades texturales de los sólidos porosos.

El desarrollo de nuevos materiales porosos útiles en procesos de Química Verde es considerado un tema de actualidad y de gran importancia en el diseño de nuevos catalizadores heterogéneos más eficientes y compatibles con el medio ambiente. A este respecto, en la última década, nuestro grupo de investigación ha centrado sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos porosos útiles la síntesis eficiente de productos de alto valor añadido. Nuestro grupo tiene experiencia tanto en la síntesis y caracterización de distintos de materiales porosos con distinta composición, estructura y porosidad – zeolitas, arcillas, sílices mesoporosas y materiales de carbón – así como en su empleo como catalizadores en diversos procesos de interés sintético, entre los que se encuentra la síntesis de sistemas heterocíclicos con propiedades terapéuticas [15-16].

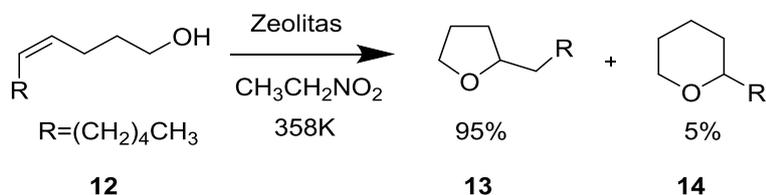
Entre los materiales zeolíticos destacan, por una parte, las zeolitas, catalizadores heterogéneos tradicionalmente empleados en la industria Petroquímica [17] y, por otra, las sílices mesoporosas.

Las zeolitas son sólidos porosos, tanto naturales como sintéticos, que presentan aplicación en catálisis [18], intercambio iónico [19,20], adsorción y separación de gases [21] y tratamiento de aguas residuales [22]. En cuanto a su aplicación como catalizadores eficientes en la síntesis de intermedios o compuestos de Química Fina, se han publicado gran número de artículos y revisiones científicas sobre el tema [23-25]. En este sentido, en nuestro grupo de investigación se han descrito algunos procesos de QV catalizados por zeolitas, más concretamente la síntesis de compuestos heterocíclicos con propiedades biológicas, o intermedios de ellos. Entre ellos se encuentran la síntesis de *Hymecromone* **11** [26] (**Esquema 1**), intermedio utilizado en la síntesis de insecticidas, la reacción de *N*-alquilación de imidazol [27] y la síntesis de tetrahidrofuranos **13** a partir de alcoholes homoalílicos [28], compuestos muy apreciados como aromatizantes (**Esquema 2**).

El espectacular desarrollo de las sílices mesoporosas surge a partir del descubrimiento de la sílice MCM-41 (Mobile Composition of Matter 41), en 1992, por científicos de la Mobil Corporation [29]. Las sílices mesoporosas presentan muchas

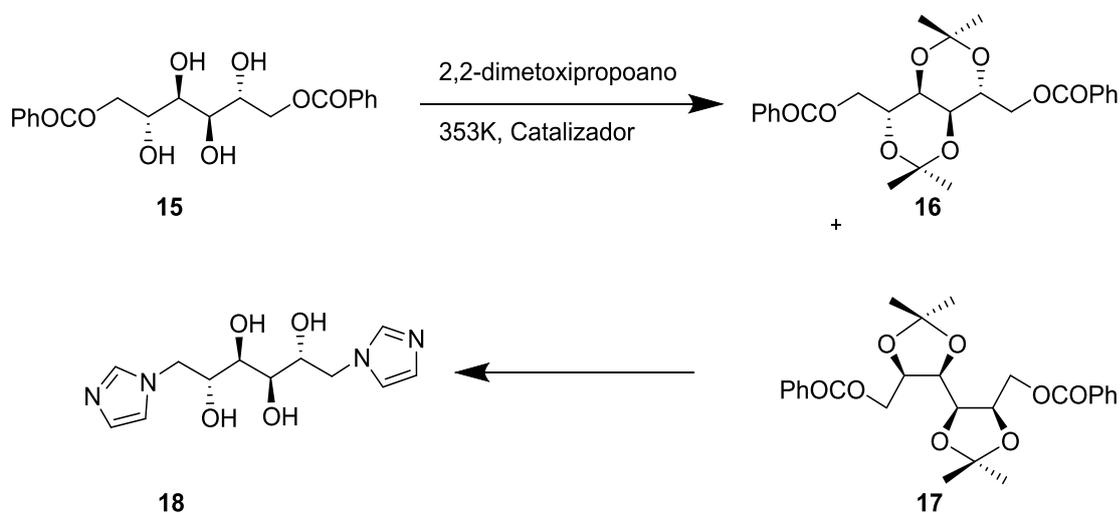


Esquema 1. Síntesis de *Hymecromone*.



Esquema 2. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de alcoholes homoalílicos.

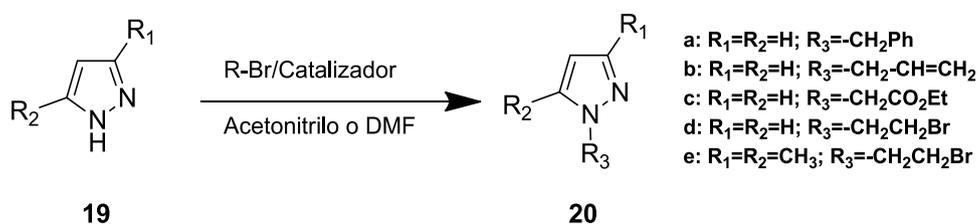
aplicaciones tecnológicas debido, principalmente, a sus características texturales y morfológicas. De hecho, el desarrollo de nuevos materiales mesoporosos de silicio es un campo de investigación muy activo y un tema de gran interés en nanoquímica. Al igual que las zeolitas, tienen aplicación en adsorción, separación y purificación de gases, como soportes para la inmovilización de biomoléculas e incluso, como agentes directores o plantillas para la síntesis de materiales de carbón mesoporosos [30-33]. Sus propiedades químicas superficiales bien definidas, su elevada área superficial, y el tamaño de sus canales convierte a las sílice mesoporosas en catalizadores apropiados para la transformación de moléculas voluminosas [34].



Esquema 3. Síntesis del acetónido intermedio en la síntesis de indicadores de pH para Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética (IERM).

Nuestro grupo, en colaboración con otros de reconocido prestigio internacional, ha descrito recientemente la formación de acetales a partir de aldehídos y cetonas, catalizada por las sílices mesoporosas (Al)SBA-15 y Cs(Al)SBA-15, aplicando la metodología desarrollada en la preparación del acetónido intermedio en la síntesis de indicadores de pH para Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética (IERM) (**Esquema 3**) [35].

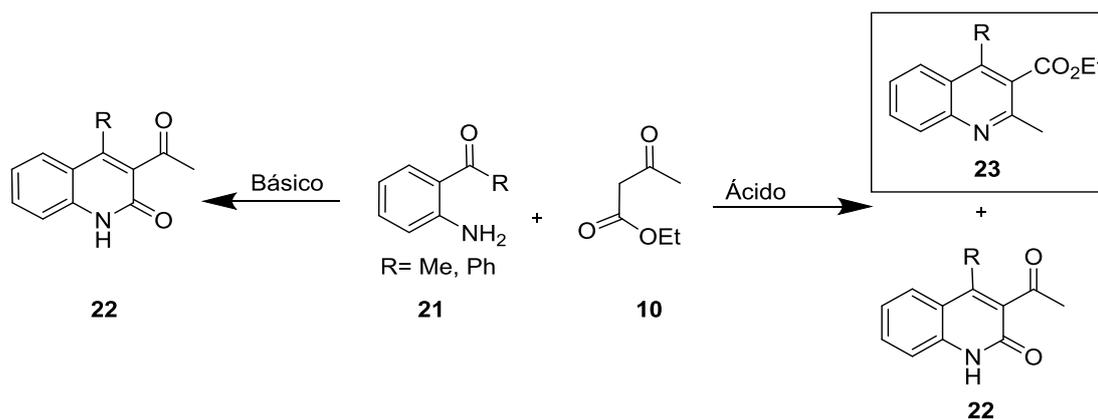
Además, hemos llevado a cabo un estudio sobre la alquilación de heterociclos nitrogenados promovida por materiales mesoporosos del tipo NbMCM-41 [36] y por Cs(Al)SBA-15 y MCM-41, este último funcionalizado con grupos amino (**Esquema 4**) [37]. En este estudio se demostró, tanto teórica como experimentalmente, que la alquilación de pirazol se puede llevar a cabo en condiciones catalíticas empleando sólidos mesoporosos básicos.



Esquema 4. Alquilación pirazol catalizada por sílices mesoporosas.

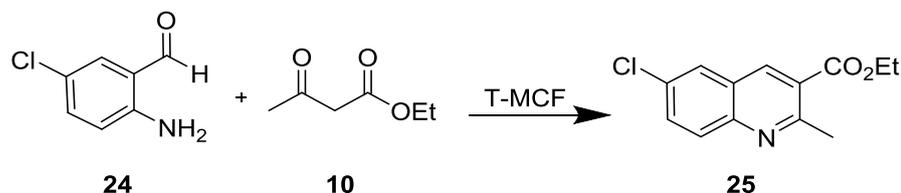
La condensación de Friedländer ocupa un lugar importante en nuestras líneas de investigación actuales. Así, hemos descrito la condensación de 2-aminoarilcetonas **21** con acetilacetato de etilo (AAE, **10**) catalizada por MCM-41 funcionalizados con grupos amino. En este estudio se observó un cambio drástico en la selectividad de la reacción, siendo posible la síntesis de las correspondientes quinolonas **22** con total selectividad [38]. Estos resultados contrastan con los obtenidos en presencia de zeolitas, en su forma ácida, o sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos $-SO_3H$, conduciendo, en todos los casos estudiados, a las correspondientes mezclas de quinolinas **23** / quinolonas **22** con buenos rendimientos [39]. Se dispone entonces de dos tipos de catalizadores capaces de cambiar totalmente la selectividad del proceso (**Esquema 5**).

La conclusión más importante del estudio realizado es que las diferencias en la arquitectura, dimensiones y tamaños de los canales, y distribución y el tipo de centros activos en las zeolitas y las sílices objeto de estudio juegan un papel importante tanto en la selectividad de la reacción como en los rendimientos de los productos de reacción.



Esquema 5. Condensación de Friedlander entre 2-aminoaril cetonas y AAE.

Mucho más recientemente *Smuszkiewicz et al* [40] han descrito los primeros ejemplos de materiales silíceos bifuncionales del tipo T-MCF funcionalizados con grupos amino (donde T es Nb o Al) que catalizan eficientemente la condensación de Friedländer. El estudio realizado demuestra que los catalizadores más activos son aquellos que contienen heteroátomos en su estructura (**Esquema 6**). Complementariamente, se ha llevado a cabo un estudio computacional sobre la primera etapa de la reacción catalizada por los diferentes sólidos, que sugiere que la eficacia de los catalizadores empleados es debida a efectos cooperativos entre los heteroátomos presentes en la matriz de sílice y los grupos amino, actuando ambos como agentes activantes de los reactivos de partida [41].

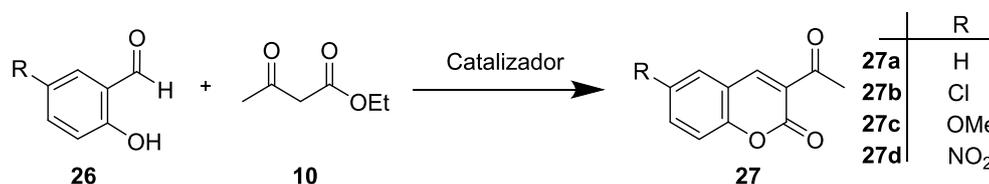


Esquema 6. Síntesis de etil 6-cloro-2-metilquinolina-3-carboxilato **25** vía reacción de Friedländer.

En este caso, el estudio teórico realizado sugiere que la formación de la quinolina **25** está favorecida cinéticamente frente a la formación de la correspondiente quinolona. Además, se ha podido comprobar que la reacción de heterociclación podría estar catalizada por trazas de agua conduciendo regioselectivamente a la quinolina **25** como único producto de reacción.

Además, hemos descrito la utilización de sílices mesoporosos y metalosilicatos, ambos tipos de sílices funcionalizadas con grupo amino, en la síntesis de cumarinas **27**

(Esquema 7) [42] y en la isomerización de olefinas que contienen anillos heterocíclicos, concretamente de *Safrol* (**28**, Figura 7).



Esquema 7. Síntesis de cumarinas a partir de 2-hidroxibenzaldehídos **26** y AAE **10**.

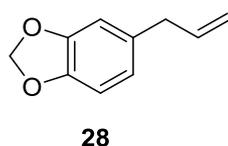


Figura 7. Estructura del *Safrol* **28**.

Los MOFs son materiales porosos de gran actualidad. MOFs son polímeros de coordinación porosos construidos a partir de la unión de ligandos orgánicos con iones metálicos, o agrupaciones de metales, que muestran similitudes con las zeolitas, en términos del tamaño de poro y topología. Estos materiales tienen gran área superficial, estabilidad permanente y porosidad que oscila entre microporos a mesoporos. Entre las aplicaciones de estos materiales están el almacenamiento y separación de gases y, más recientemente, la catálisis [43], ya que presentan gran densidad de sitios activos, a menudo vacantes de coordinación de los centros metálicos. Desde un punto de vista ambiental, los MOFs se pueden considerar sistemas catalíticos mejorados respecto a sus análogos homogéneos. En este contexto, *Dhakshinamoorthy et al* [44-46] han revisado recientemente la actividad catalítica de MOFs involucrados en las transformaciones ácido-base más relevantes usadas en QV. Nuestro grupo ha contribuido también al estudio de estos interesantes materiales describiendo la condensación de Friedländer (Esquema 5) catalizada por MOFs, concretamente CuBTC [47-49].

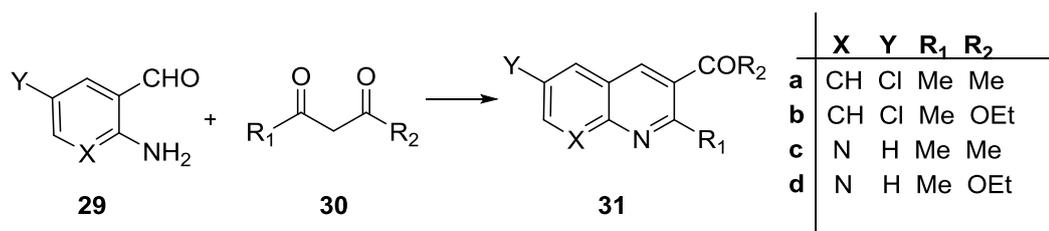
Otro de los sistemas catalíticos porosos ampliamente investigado es el constituido por los materiales carbonosos con aplicación como catalizadores o incluso como soportes de fases activas [50-52]. En general, entre las ventajas que presentan este tipo de sistemas porosos para su aplicación en catálisis destacan: i) su gran estabilidad química, tanto en medio ácido como en medio básico, ii) baja capacidad de corrosión, iii) estabilidad térmica alta, iv) carácter hidrofóbico, v) fácil recuperación a partir de las mezclas de

reacción, y, desde un punto de vista económico, vi) el precio. Todas estas características les convierten en materiales con aplicaciones industriales tanto en el campo de la adsorción [53] e incluso en la industria de Química Fina [54].

Los materiales de carbón empleados en catálisis presentan una estructura grafítica; la nube π de los planos basales que los constituyen es la responsable de las propiedades básicas de estos materiales. Además, tanto la concentración como la naturaleza de los grupos funcionales, de carácter orgánico, sobre la superficie de los materiales de carbón influyen considerablemente en sus propiedades redox y carácter ácido-base, afectando a sus características texturales, en mayor o menor medida, y jugando un papel clave en su comportamiento catalítico.

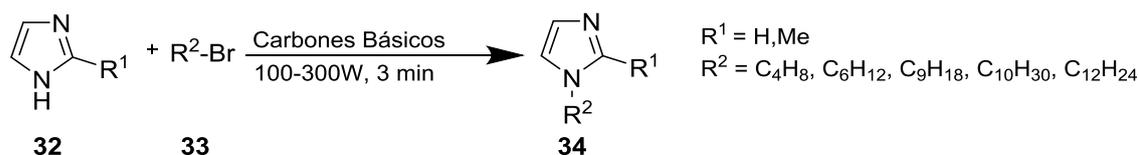
En nuestro grupo, *López-Sanz et al* [55] han empleado dos series diferentes de carbones microporosos modificados químicamente, con propiedades ácidas, y diferencias importantes en cuanto a sus parámetros texturales, activos en la síntesis de heterociclos nitrogenados *vía* condensación de Friedländer. Del estudio realizado cabe destacar: i) la fácil preparación de los carbones a partir de materiales de carbón comerciales, y, ii) su acidez modulable en función del tratamiento ácido llevado a cabo. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que tanto la porosidad como y la elevada S_{BET} en los carbones funcionalizados con grupos $-\text{SO}_3\text{H}$, son importantes factores que probablemente controlan la regioselectividad de la reacción de formación de quinolinas.

En esta misma línea de actuación, *Godino-Ojer et al* [56] han descrito recientemente una serie de materiales híbridos de carbón, que contienen MgO soportado, capaces de catalizar eficientemente la síntesis de heterociclos nitrogenados tales como quinolinas, naftiridinas y acridonas. Estos materiales de carbón básicos se pueden considerar un alternativa sostenible a las sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos amino. Además, teniendo en cuenta nuestro interés en el conocimiento de los mecanismos de reacción, hemos descrito por primera vez el mecanismo de reacción de la condensación de Friedländer entre 2-amino-5-cloroarilaldehidos **29** y AAE u otros compuestos dicarbonílicos **30**, en presencia de MgO, especie catalítica activa predominante en este caso (**Esquema 8**).



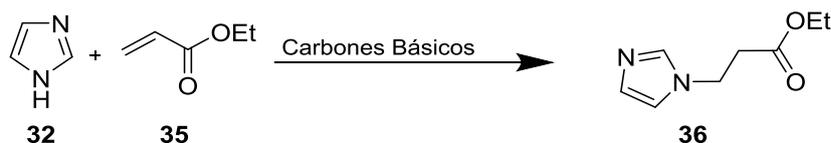
Esquema 8. Condensación de condensación de Friedländer entre diferentes 2-amino-arilaldehídos y distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Por otra parte, en nuestro grupo se ha investigado ampliamente el uso de carbones alcalinos, tales como óxidos de metales alcalinos soportados sobre el carbón comercial Norit, como catalizadores selectivos, bajo irradiación microondas (MW) o incluso activación con ultrasonidos, en la *N*-alquilación de imidazol, y compuestos relacionados, con diferentes bromuros de alquilo, conduciendo a los correspondientes derivados de imidazol (**34**), compuestos con importantes propiedades farmacológicas (**Esquema 9**) [27,57-62].



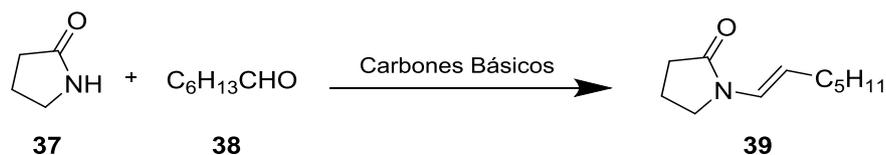
Esquema 9. *N*-alquilación de imidazol catalizada por carbones básicos bajo irradiación microondas.

Bañares y col [63,64] describieron, por primera vez, la monitorización *in situ*, en tiempo real, de la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano y la adición de Michael de imidazol a acrilato de etilo (AE, **35**), catalizada por carbones básicos y otros sólidos porosos ácidos, mediante espectroscopia Raman (**Esquema 10**); se trata de una metodología no invasiva capaz de proporcionar información, a nivel molecular, sobre los mecanismos de reacción y las posibles especies intermedias que se producen durante el proceso.



Esquema 10. Adición de Michael de imidazol y AE catalizada por carbones básicos.

Finalmente, *Calvino-Casilda et al* [65] han descrito la síntesis selectiva de la lactama **39** a partir de 2-pirrolidinona **37** y 1-heptanal **38**, promovida por carbones básicos – Na-Norit, Cs-Norit y el carbón mixto NaCs-Norit –, en ausencia de disolvente y bajo MW. En este caso los autores observaron un aumento considerable en el rendimiento de la reacción en comparación con los resultados obtenidos mediante activación térmica convencional (70% en tan solo 5 min frente 50% después de 1h de tiempo de reacción) (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntesis de la lactama **39** a partir de 2-pirrolidinona **37** con 1-heptanal **38** por activación MW en presencia de carbones básicos.

Por último, cabe mencionar que las arcillas son un tipo de sistemas catalíticos porosos ampliamente estudiados en la síntesis de compuestos de Química Fina aunque también en la preparación de compuestos heterocíclicos con propiedades farmacológicas. En la presente Memoria, en los apartados que se muestran a continuación, se recogen algunos de los aspectos más relevantes sobre las arcillas y también a cerca de los materiales híbridos inorgánico-organicos de silicio, concretamente sobre las sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos, LIs, ambos sistemas catalíticos activos en la síntesis de compuestos heterocíclicos de interés.

1.4.1.- Arcillas como catalizadores heterogéneos

Las arcillas son un tipo de minerales empleados por el hombre desde los principios de la humanidad debido, fundamentalmente, a su gran abundancia en la corteza terrestre y su distribución a nivel mundial y, sobre todo, a su bajo coste. Estos materiales se han empleado y se emplean en la fabricación de utensilios que utilizamos diariamente, en la elaboración de materiales de construcción, en obras artísticas, en escritura, entre otras aplicaciones.

Las arcillas son minerales cristalinos constituidos por silicatos laminares hidratados; concretamente, estos materiales pertenecen a la familia de los *filosilicatos*. Se trata de sólidos cristalinos con un tamaño de partícula muy pequeño que varía entre 150 y menos de 1 μm , en su forma coloidal. Tanto el tamaño de partícula como sus altas áreas

superficiales dependen de las condiciones de cristalización y, por tanto, de su estructura y composición química.

En general, estos minerales se caracterizan por estar formados por láminas de sílice tetraédrica, organizadas en forma hexagonal, condensadas con capas octaédricas. Las capas *tetraédricas* se componen de tetraedros de sílice en los que cada uno de ellos comparte tres vértices con otros tetraedros contiguos, mientras que el cuarto vértice de cada tetraedro, perpendicular a la capa, lo comparten con un octaedro de la capa octaédrica. Las capas *octaédricas* están formadas por octaedros que comparten aristas, constituidos por un catión central – Mg^{2+} o Al^{3+} – y OH^- y O^{2-} en los vértices. Estas capas pueden ser de distintos tipos dependiendo del grado de ocupación de los huecos octaédricos: i) *trioctaédricas* cuando la ocupación es total o ii) *dioctaédricas* en el caso de que la ocupación sea dos tercios de los huecos octaédricos (**Figura 8**) [66].

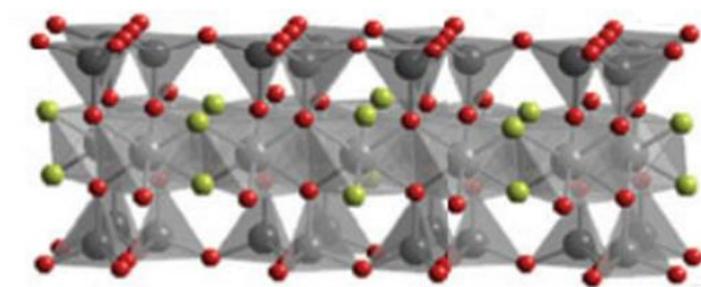


Figura 8. Lámina de una arcilla formada por dos capas tetraédricas y una octaédrica (TOT).

Una forma sencilla de clasificar las arcillas es en función de la disposición de las capas tetraédricas y octaédricas. De este modo, las unidades estructurales de las arcillas se pueden clasificar en:

- i) Estructuras OT o 1:1, que presentan capas tetraédricas y octaédricas alternantes; este es el caso del grupo de las *caolinitas*.
- ii) Estructuras TOT o 2:1, formadas por un sándwich de una capa octaédrica entre dos capas tetraédricas; un ejemplo estas arcillas lo constituye el grupo de las *esmeclitas*.

- iii) Estructuras 2:1:1, que presentan una disposición en la que tres unidades estructurales TOT alternan con una capa de brucita; este es el caso de la *clorita* [67].

Generalmente, los huecos tetraédricos de las arcillas están ocupados por cationes Si^{4+} , aunque es habitual la sustitución isomórfica de Si^{4+} por Al^{3+} . Los huecos octaédricos en las capas trioctaédricas están ocupados a menudo por cationes Mg^{2+} ; en este caso también es bastante común la sustitución isomórfica de cationes Mg^{2+} por otros cationes divalentes como es el caso de los cationes Fe^{2+} o Ni^{2+} o monovalentes tales como Li^+ . En el caso de arcillas dioctaédricas, los huecos octaédricos están ocupados fundamentalmente por cationes Al^{3+} y en las estructuras 2:1 es frecuente la sustitución isomórfica por otros cationes trivalentes tales como Fe^{3+} o Cr^{3+} , o por otros cationes divalentes, entre ellos Mg^{2+} o Fe^{2+} . Como consecuencia de estas sustituciones isomórficas se produce un defecto de carga produciéndose cierta carga negativa laminar que es compensada por cationes hidratados que se disponen entre las láminas en el espacio interlaminar. Los cationes interlaminares más frecuentes son cationes monovalentes o divalentes, entre ellos Na^+ y K^+ y Mg^{2+} y Ca^{2+} (**Figura 9**).

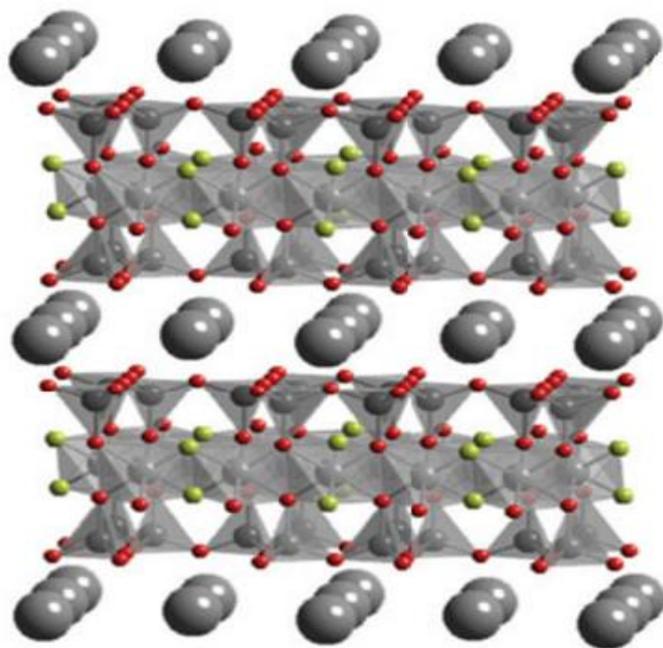


Figura 9. Representación de la estructura general de una arcilla TOT y los cationes interlaminares.

Tabla 2. Clasificación de las arcillas [67].

Tipo de Capa	Grupo (X=Carga)	Geometría	Minerales
1:1	Caolín/ serpentina (X≈0)	Caolines (dioctédrica) Sepertinas (trioctáedricas)	Caolinita, dickita, nacrita, crisotilo, antigorita
2:1	Talco/ pirofilita (X≈0)	Talcos (trioctaédrica) Pirofilitas (dioctaédrica)	Talco, profilitas, pimelita
2:1	Esmectita (X≈0,2-0,6)	Montmorillonitas (trioctaédrica) Saponitas (dioctaédricas)	Saponitas, montmorillonitas, hectoritas, sauconitas
2:1	Vermiculita (X≈0,6-0,9)	Vermiculitas dioctaédricas y trioctaédricas	Vermiculitas dioctaédricas y trioctaédricas
2:1	Mica (X≈1-2)	Micas y micas frágiles dioctaédricas y trioctaédricas	Biotita, moscovita, clintonita, margarita
2:1:1	Clorita (X≈variable)	Cloritas dioctaédricas y trioctaédricas	Clinocloro, chamosita, sudoita, nimita
2:1	Sepiolitas/ palygorskita		Sepiolita, loughlinita, palygorskita
capas invertidas			

Otra de las clasificaciones de los silicatos laminares es en función tanto de sus características estructurales como de su composición química. En la **Tabla 2** se recoge la clasificación aceptada para las arcillas naturales. Los *filosilicatos hidratados* se clasifican en siete grupos en función de: i) de la disposición de las capas tetraédricas y octaédricas que los constituyen, como ya se ha comentado, ii) la magnitud de la carga neta (x) por fórmula unidad y, iii) el tipo de cationes interlaminares que compensan el exceso de carga.

Las arcillas se caracterizan por ser materiales ácidos, presentar gran capacidad de hinchamiento por hidratación y de intercambio iónico. En general, las arcillas presentan sitios ácidos tanto de Brönsted como de Lewis. Los centros ácidos de Brönsted están constituidos por grupos hidroxilo terminales y los átomos de oxígeno que forman puentes, mientras que los sitios de ácidos de Lewis son los cationes Al^{3+} que sustituyen a los cationes Si^{4+} en las láminas tetraédricas [68]. Los cationes interlaminares también contribuyen a la acidez de las arcillas, entre ellos los protones o cationes polarizantes. Cuanto mayor es la electronegatividad de M^+ , mayor es la fuerza de los sitios ácidos generados. La fuerza ácida de las arcillas puede variar entonces por intercambio de los cationes interlaminares o por tratamiento de las mismas con ácidos. Además, las arcillas presentan defectos en su superficie y bordes laminares que contribuyen a una disminución de la acidez de Brönsted y/o Lewis.

Como ya se ha comentado, las arcillas absorben agua entre sus láminas lo que conlleva la separación laminar haciendo que la arcilla se hinche. Para que el hinchamiento sea eficaz, la energía liberada por la solvatación de los cationes y/o la lámina debe ser suficiente para vencer las fuerzas de atracción – enlaces de hidrógeno – existentes entre las láminas adyacentes. Así pues, el grado de hinchamiento de una arcilla se puede determinar midiendo la separación interlaminar mediante difracción de rayos X en polvo (XRD) [69]. En arcillas con estructura 1:1 (OT), el agua forma enlaces de hidrógeno fuertes con los grupos hidroxilo de las capas octaédricas hidrofílicas, permitiendo que se produzca el hinchamiento. Sin embargo, la capacidad de hinchamiento de las arcillas con estructura 2:1 (TOT) depende de la solvatación de los cationes interlaminares y de la carga laminar; las arcillas con estructura 2:1 y baja carga laminar tienen muy baja concentración de cationes interlaminares y, por lo tanto, con capacidad de hinchamiento baja. Por el contrario, las arcillas que tienen cargas laminares muy elevadas presentan

fuerzas electrostáticas que mantienen unidas las capas aniónicas alternantes y los cationes interlaminares, evitando de ese modo el hinchamiento. Por otra parte, las arcillas que contienen cationes interlaminares monovalentes se hinchan con mayor facilidad; por el contrario, al aumentar la carga, con cationes divalentes, trivalentes, y polivalentes, disminuye la capacidad de hinchamiento.

La sustitución isomórfica por otros cationes de valencia inferior – Si^{4+} por Al^{3+} , Al^{3+} por Mg^{2+} y/o Fe^{+} o en ocasiones Mg^{2+} por Li^{+} – conduce a una carga residual negativa en la red que se equilibra con otros cationes. Esta carga se puede equilibrar si se realiza el intercambio catiónico de los cationes de la red por otros de mayor valencia.

1.4.1.1.- Minerales del grupo de la *esmeclita*

Las arcillas del grupo de la *esmeclita* tienen una estructura laminar TOT o 2:1, dioctaédrica o trioctaédrica, y presentan sustituciones isomórficas que originan una carga laminar negativa inferior a 1,2 por fórmula unidad. Los espaciados interlaminares están en el rango de 10-15 Å, que dependen tanto de la naturaleza del catión intercambiable como de la humedad relativa.

Entre las *esmeclitas dioctaédricas* más estudiadas destaca la *montmorillonita*. Su elevada capacidad de intercambio catiónico así como sus buenas propiedades de hinchamiento permiten preparar una amplia diversidad de formas catalíticamente activas. Las *montmorillonitas* tienen una fórmula ideal: $(\text{M}_x^+)_{\text{ex}}[(\text{Si}_8)_t(\text{M(III)}_{4-x}\text{M(II)}_x)_o\text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{x-}$ y la carga laminar está localizada en los huecos octaédricos.

En el presente trabajo se ha estudiado la modificación química de una *esmeclita trioctaédrica*, una *saponita*, con la carga laminar localizada en los huecos tetraédricos y de fórmula ideal: $(\text{M}_x^+)_{\text{ex}}[(\text{Si}_{8-x}\text{Al}_x)_t(\text{M(II)}_4)_o\text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{x-}$

En ambas *esmeclitas* M^+ es el catión intercambiable presente en el espacio interlaminar y M(II) y M(III) son cationes no intercambiables divalentes y trivalentes coordinados octaédricamente – Li^+ , Mg^{2+} , y Al^{3+} –, respectivamente, y la carga interlaminar está comprendida entre $0.5 < x < 1,2$.

La **Figura 10** muestra la estructura ideal de estas dos *esmeclitas*, *montmorillonita* y *saponita*, en la que se observan las dos capas tetraédricas y la capa central octaédrica unidas entre sí por oxígenos comunes a las capas, formando la lámina 2:1. Ambas

presentan una estructura TOT. Sin embargo, mientras que la *montmorillonita* es dioctaédrica y el catión de los octaedros es Al^{3+} , la *saponita* es trioctaédrica y el catión de los octaedros es principalmente Mg^{2+} , aunque pueden contener Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} o Fe^{3+} y más raramente Li, Cr, Mn, Ni, Cu o Zn. Así, las *montmorillonitas* presentan un defecto de carga en la capa octaédrica, mientras que en las *saponitas* el defecto de carga se encuentra en la tetraédrica.

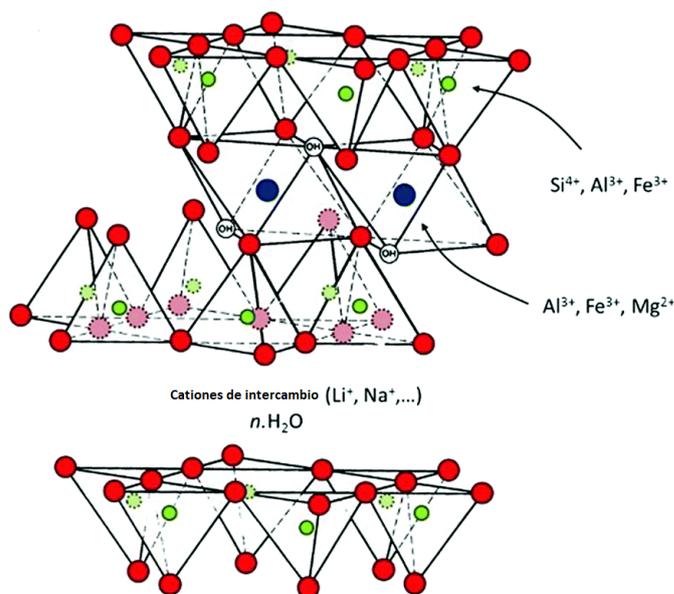


Figura 10. Estructura ideal de *montmorillonita* y *saponita*.

En algunos casos, las láminas que constituyen las *saponitas* no son eléctricamente neutras, debido a las sustituciones de unos cationes por otros de distinta carga; estas sustituciones isomórficas dan lugar a cargas libres. Entre los cationes más frecuentes están los alcalinos o alcalinotérreos – Na^+ , K^+ y Mg^{2+} , Ca^{2+} –. En este caso, el balance de carga se mantiene por la presencia de cationes hidratados en el espacio interlaminar o de diferentes especies entre dos láminas consecutivas.

Las características texturales de las arcillas son factores determinantes en la aplicación de estos materiales porosos en catálisis. Estas propiedades se ven afectadas considerablemente por la composición química de las arcillas y su tamaño de partícula. De forma general, la S_{BET} en las arcillas disminuye al aumentar el tamaño de partícula, lo que implica que el área superficial externa es la única accesible en la que tienen lugar los procesos catalíticos. Los valores experimentales obtenidos están en el rango de 50-150 m^2/g y son significativamente inferiores a los calculados para partículas constituidas por

una lámina individual ($800 \text{ m}^2/\text{g}$ para partículas de $2 \mu\text{m}$). Ello se debe principalmente a que dichas láminas se encuentran apiladas entre sí formando agregados.

Las arcillas son un tipo de sistemas porosos muy estudiados en catálisis [70-72]; su aplicación como catalizadores en procesos industriales data de los años 30. Más concretamente, se comenzaron a utilizar en el craqueo térmico de hidrocarburos en 1931. A partir de los años 70, el empleo de estos minerales en procesos catalíticos de cracking se incrementó considerablemente, por lo que el desarrollo de nuevos métodos para incrementar su actividad experimentó un espectacular progreso. En los últimos años, el uso de arcillas en procesos catalíticos se ha incrementado notablemente, constituyendo un grupo de materiales con importantes aplicaciones en la industria Química. Es más, arcillas sintéticas o modificadas se están utilizando en procesos industriales, evitando así, en la medida de lo posible, la dependencia de las reservas naturales. Debido a la escasez de las *saponitas* en la naturaleza, aunque varios países, entre ellos España, tiene grandes reservas, la modificación de estas arcillas comenzó más tarde, en los años 90 [73].

Con el fin de optimizar las propiedades de estos sólidos, se han descrito diferentes metodologías para estabilizar la estructura de las arcillas, naturales o sintéticas, como son los tratamientos térmicos, ácidos, impregnaciones y pilarizaciones [74], que han incrementado su actividad catalítica de manera notable. En el caso concreto de las *esmeclitas*, entre las estrategias más empleadas para aumentar su actividad catalítica se encuentran:

- i) la sustitución isomórfica tanto en las capas tetraédricas como octaédricas.
- ii) el intercambio de los cationes localizados en el espacio interlaminar; habitualmente Na^+ , o Ca^{2+} , por cationes ácidos tales como H^+ , Al^{3+} y Fe^{3+} .
- iii) el tratamiento con ácidos – H_2SO_4 o HCl –. En este caso se produce la eliminación de iones en la capa octaédrica lo que conlleva un incremento de la carga laminar y del volumen de poro.
- iv) dopaje de la superficie de la *esmeclita* con ácidos de Lewis, como por ejemplo con FeCl_3 o nitratos metálicos; en este caso, a menudo se produce la solubilización de estas especies en el medio de reacción.
- v) intercalación de compuestos orgánicos entre ellos complejos metálicos o polioxocaciones inorgánicas capaces de actuar como pilares.

Una de las estrategias más empleadas para aumentar la acidez y/o el área superficial de las arcillas es el pilareamiento. En general, esta técnica consiste en la introducción de clústers de gran volumen, constituidos por sustancias orgánicas o inorgánicas, dentro de la región interlaminar de la arcilla. Cuando las especies intercaladas son polihidroxidaciones metálicas, estos son convertidos a altas temperaturas en clústers de los correspondientes óxidos metálicos lo suficientemente rígidos como para prevenir un colapso estructural. En la bibliografía se han descrito numerosos ejemplos de arcillas pilareadas con hidróxidos y compuestos organometálicos de una gran variedad de elementos químicos, entre ellos Al, Fe, Ni, Ti, Cr, Bi, Zr, U, Mn, V y Nb, originando, después de la calcinación, óxidos estables del catión correspondiente.

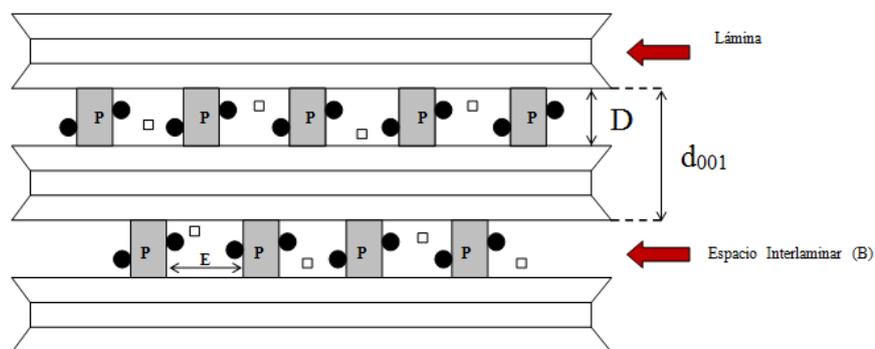


Figura 11. Esquema de una arcilla pilareada.

En la **Figura 11** se recoge esquemáticamente la estructura de una arcilla 2:1 pilareada. Entre las láminas elementales 2:1 aparecen los pilares (P) que mantienen estas láminas separadas a una distancia D . El espaciado basal (d_{001}) es la distancia entre las bases de dos láminas contiguas separadas por los pilares. Como ya se ha comentado, estos pilares son grandes cationes que fueron introducidos en el sólido por intercambio catiónico con los cationes interlaminares naturales de la arcilla. Los cationes interlaminares de la arcilla que no son intercambiados continúan en el espacio interlaminar (B) y se muestran en la **Figura 11** como cationes de intercambio residuales (\square). Los pilares poseen grupos funcionales (\bullet) que les confieren ciertas propiedades catalíticas y están separados por una distancia interpilar (E).

Más concretamente, en el caso de las *esmeclitas* se pueden insertar especies catiónicas voluminosas entre las láminas TOT por intercambio iónico. Tales especies actúan como pilares, manteniendo separadas las láminas TOT (0,3-1,5 nm). De ese modo,

se forman poros, con forma de rendija, entre los pilares y las láminas TOT que dan lugar a un sistema microporoso uniforme bidimensional entre láminas TOT adyacentes. El diámetro de poro viene determinado por la altura de los pilares y la distancia entre los mismos, y se puede diseñar para ajustarse a aplicaciones específicas. Así, las arcillas pilareadas presentan una estructura porosa de gran superficie interna, lo que las convierte en materiales ideales para catalizar selectivamente aquellas reacciones en las que el tamaño de poro del catalizador es un factor determinante. Además, la carga negativa de las capas de silicatos permite la polarización de las moléculas de los reactivos y mejora la actividad del catalizador. La variedad de especies catiónicas voluminosas que se ha usado para preparar *esmectitas pilareadas* es amplia, entre las que se encuentran cationes orgánicos – cationes amonio cuaternario y 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO) – e iones inorgánicos – polioxohidróxidos de aluminio y circonio –. Los pilares de aluminio derivados del polication $[Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}]^{7+}$, Al_{13}^{7+} , o catión de Keggin, son los más empleados (**Figura 12**); poseen una fuerte acidez de Brönsted y conservan una capacidad limitada de hinchamiento. El calentamiento a baja temperatura, $< 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduce a la deshidratación, mientras que la calcinación a alta temperatura, $\sim 450\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduce a la conversión irreversible de los cationes Al_{13}^{7+} en pequeñas partículas de Al_2O_3 que se mantienen entre las láminas TOT de la *esmectita*. Las arcillas pilareadas con Al_{13} poseen estructuras interlaminares rígidas, no hinchables y son microporosas con áreas superficiales moderadas. Es importante mencionar que su acidez de Brönsted es considerablemente inferior a las arcillas precursoras no calcinadas [75].

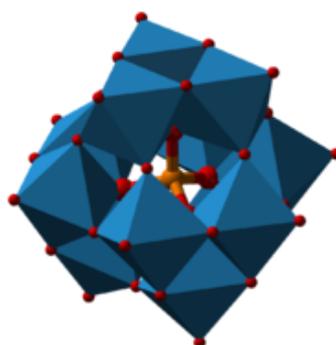


Figura 12. Estructura catión Keggin.

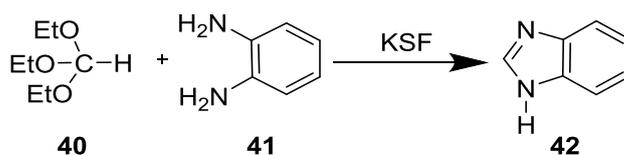
1.4.1.2.- Aplicaciones catalíticas de las arcillas

Los aluminosilicatos, en general, son sistemas catalíticos porosos ácidos con gran utilidad en síntesis orgánica, como ya se ha comentado. Entre ellos, tanto las arcillas

naturales como modificadas han sido muy investigadas por la comunidad científica debido, fundamentalmente, a su versatilidad y, en el caso de las arcillas naturales, a su gran abundancia en la corteza terrestre. Las arcillas del grupo de las *montmorillonitas*, un tipo de *esmeclitas* muy estudiadas, se han descrito como catalizadores en una gran variedad de procesos químicos de interés; se han descrito como catalizadores eficientes en reacciones de alquilación y acilación de Friedel-Crafts, entre sustratos aromáticos y ácidos carboxílicos [76], acetilación de alcoholes, tioles, fenoles y aminas [77], deshidratación de alcoholes [78], condensaciones aldólicas cruzadas [79], reacción de Knoevenagel bajo activación ultrasónica [80], formación de iminas y enaminas [81-83], reacciones de desprotección *N*-BOC [84], reacción de Diels-Alder [85-90], transposición de Beckman [91], en reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C, más concretamente, en la reacción Heck para la síntesis directa de metil cinamatos [92], entre otras reacciones de interés sintético.

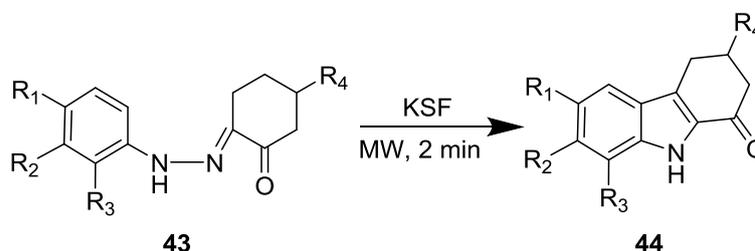
Este tipo de arcillas se han descrito también en la síntesis de sistemas heterocíclicos de especial relevancia. Las metodologías desarrolladas, a menudo, emplean la combinación de diferentes *esmeclitas*, en presencia o ausencia de disolventes, y/o el uso de fuentes alternativas de energía como es el caso de la activación mediante irradiación MW [93]. A continuación, en la presente Memoria, se describen algunos ejemplos de la preparación de compuestos heterocíclicos promovidas por acillas del grupo de la *montmorillonita*.

La montmorillonita comercial, KSF, se ha empleado también en la preparación de bencimidazoles **42**. En este caso, la reacción tiene lugar por reacción de las correspondientes *o*-fenilendiaminas y ortoformiato de etilo, en ausencia o presencia de disolvente (tolueno), bajo activación MW, en tiempos de reacción cortos (**Esquema 12**) [94].



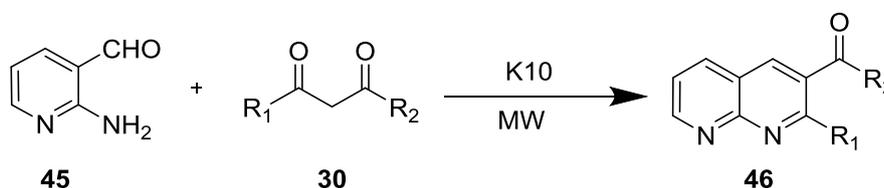
Esquema 12. Preparación de bencimidazoles a partir de *o*-fenilendiaminas y ortoformiato de etilo.

Recientemente, *Chakraborty et al* [95] han sintetizado una serie de 1-oxo-1,2,3,4,-tetrahydrocarbazoles sustituidos **44**, a partir de las correspondientes fenilhidrazonas, en ausencia de disolvente, mediante activación MW y en presencia de la montmorillonita-KSF (**Esquema 13**).



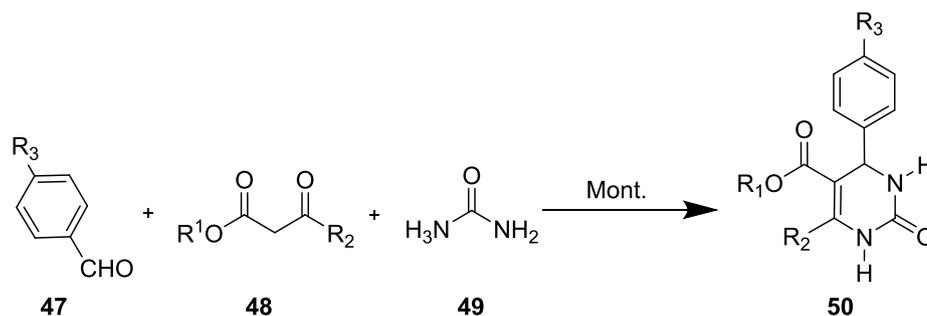
Esquema 13. Síntesis de 1-oxo-1,2,3,4,-tetrahydrocarbazoles sustituidos, **44**, a partir de las correspondientes fenilhidrazonas **43**.

La reacción de Friedländer constituye una de las aproximaciones sintéticas más sencillas empleada en la síntesis de una gran variedad de heterociclos nitrogenados, muchos de ellos con propiedades terapéuticas [96]. En este sentido, *Mogiliah et al.* [97] han descrito la síntesis de 1,8-naftiridinas **46**, por condensación de Friedländer entre 2-aminonicotinaldehído **45** y compuestos carbonílicos, con grupos metilenos activos, promovida por la montmorillonita K 10, y bajo irradiación MW (**Esquema 14**).



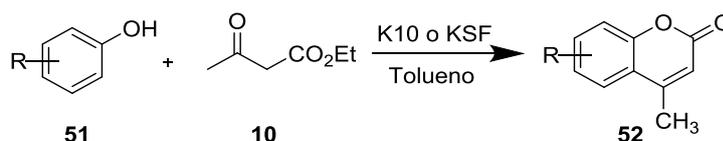
Esquema 14. Síntesis de 1,8-naftiridinas **46**, por condensación de Friedländer, entre 2-aminonicotinaldehído y compuestos carbonílicos

Por otra parte, *Li and Bao* [98] describieron la reacción de Biginelli, reacción de gran importancia para la industria farmacéutica, entre diferentes aldehídos aromáticos **47**, β -cetoésteres **48** y urea **49**, catalizada por la montmorillonita comercial KSF; la reacción se produce en metanol como disolvente, conduciendo a las correspondientes dihidropirimidinas (DHPMs, **50**) con rendimientos excelentes (**Esquema 15**).



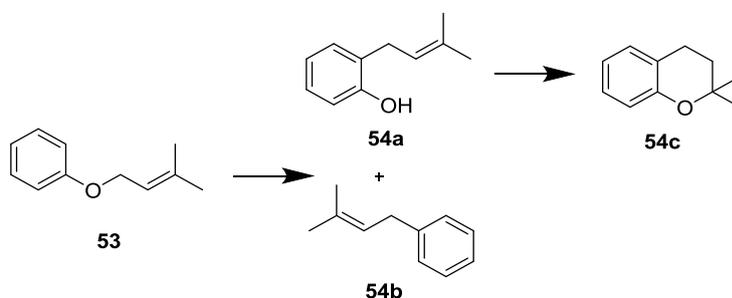
Esquema 15. Reacción de Biginelli entre diferentes aldehídos aromáticos, β -cetoésteres y urea.

Arcillas del grupo de las *montmorillonitas* se han empleado también como catalizadores eficientes para la síntesis de heterociclos oxigenados, entre ellos cumarinas y piranos, compuestos presentes tanto en el esqueleto de muchos productos naturales como de síntesis, muy demandados por la sociedad. En este contexto, *Li et al* [99] describieron la reacción de condensación de Pechman entre fenoles **51** con distinta sustitución en el anillo aromático y AAE (**Esquema 16**).



Esquema 16. Condensación de Pechman entre fenoles y AAE.

Dintzner et al [100] describieron la formación del benzopirano **54** por reacciones en cascada, transposición de Claisen seguida de heterociclación, catalizadas por *montmorillonitas*. En este caso, los productos de partida se transformaron en los compuestos **54a-c**, en una proporción 1:0.7:0.1, en tan solo 30 minutos de tiempo de reacción.



Esquema 17. Transposición de Claisen y posterior heterociclación catalizadas por *montmorillonitas*.

En este mismo sentido, *Pérez-Mayoral et al* [28,101] recientemente han publicado la reacción de hidroxialquilación de alcoholes homoalíficos promovida por la aluminosilicatos, tales como la *montmorillonita* y zeolitas con distinta estructura, topología y composición, conduciendo selectivamente a los correspondientes furanos y/o piranos con excelentes rendimientos.

Existen también algunos ejemplos de reacciones útiles en síntesis orgánica catalizadas por arcillas del grupo de las *saponitas*, aunque en este caso en un número considerablemente inferior. *Kawi et al* [69] sintetizaron y caracterizaron diferentes *saponitas*, que incorporan Mg y/o Ni en las posiciones octaédricas, para la deshidratación de isopropanol. Los autores observaron que la arcilla que contiene únicamente Ni, con sitios ácidos de Bronsted y de Lewis, catalizó eficientemente la reacción, mientras que su análoga de Mg, con sitios ácidos de Lewis exclusivamente, resultó totalmente inactiva. En este mismo sentido, *Kooli et al* [102] describieron una nueva familia de *saponitas* activadas con ácidos que actúan como catalizadores en la deshidratación de 1-pentanol. En este caso, la activación con ácidos conduce a materiales con propiedades texturales muy diferentes a las arcillas de partida en los que la estructura laminar es destruida. El comportamiento catalítico observado indicó que algunos de los centros ácidos de Bronsted en estos materiales no son capaces de catalizar la reacción de deshidratación.

Recientemente, *Mata et al* [103] estudiaron una nueva familia de *saponitas* pilareadas conteniendo Cr, sintetizadas empleando diferentes metodologías, activas en la reacción de oxidación de propeno. Finalmente, *Martín-Aranda et al* [104] investigaron la reacción de condensación de Knoevenagel, catalizada por *saponitas* dopadas con metales alcalinos y bajo activación ultrasónica.

La reacción de condensación de Knoevenagel [105], y más concretamente la reacción de condensación aldólica, tal y como como veremos en los resultados que se muestran en esta Tesis Doctoral, constituyen las reacciones más importantes para la formación de enlaces C-C, a menudo implicadas en la preparación de muchos compuestos heterocíclicos de especial interés.

1.4.2.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos

1.4.2.1.- Líquidos iónicos: un tipo especial de catalizadores bifuncionales

Hasta el siglo XIX el único medio de reacción para llevar a cabo procesos químicos en disolución era el agua, siendo la solubilidad de los diferentes reactivos en medio acuoso uno de los factores determinantes en la reacción. Con la aparición de los disolventes orgánicos se inicia el estudio de reacciones que, hasta ese momento, estaban vetadas por la insolubilidad de determinados reactivos en agua. Más tarde surgieron otros disolventes de última generación, como el amoniaco líquido, los fluidos supercríticos o incluso los compuestos perfluorados, que permitieron introducir nuevos procesos de fabricación y mejorar los ya existentes.

Actualmente, el empleo de disolventes en la industria Química e industrias relacionadas es muy habitual. De hecho, ya en el año 1991, tan solo la fabricación de los disolventes más empleados ascendió a 26 millones Ton/año; entre los 10 productos químicos más desechados, 5 de ellos fueron disolventes – metanol, tolueno, xileno, metiletilcetona, y diclorometano – lo que se correspondería, en términos económicos, con un importe de más de 687 millones de libras [106].

El desarrollo y selección del disolvente adecuado para un determinado proceso han sido siempre motivos de preocupación para los investigadores ya que, en general, los disolventes se utilizan en grandes cantidades, lo que conlleva, además de contaminación ambiental, riesgos y problemas de seguridad. Muchos de los disolventes empleados durante décadas son altamente inflamables y, en algunos casos, explosivos. Desde el punto de vista de la salud, la mayoría de los disolventes tienen efectos neurotóxicos y por ejemplo los disolventes halogenados – tetracloruro de carbono, percloroetileno y cloroformo – se consideran agentes carcinogénicos.

Todas estas consideraciones junto con la preservación de nuestro planeta han hecho que la comunidad científica busque alternativas menos contaminantes y ecológicas. En este contexto, surgen los líquidos iónicos (LIs), una familia de compuestos orgánicos no volátiles, empleados inicialmente como disolventes verdes no convencionales, y actualmente muy utilizados en muchos procesos industriales.

Los LIs, como su nombre indica, son compuestos orgánicos iónicos, líquidos a temperatura ambiente, conocidos como disolventes de diseño; más concretamente, se trata de sales con un punto de fusión por debajo 100 °C.

1.4.2.1.1.- Composición y propiedades de los líquidos iónicos

Uno de los primeros ejemplos de LIs, el nitrato de etilamonio **55**, fue descrito por Walden en 1914 (**Figura 13**) [107]. Más tarde, en las décadas de los años 70 y 80, se desarrollaron nuevas familias de LIs constituidas por sales de alquil-imidazolio y cationes piridinio, y haluros o aniones tetrahalogenoaluminatos **56** [108], con aplicación como electrolitos en baterías (**Figura 13**). En este contexto, la investigación de LIs basados en cloroaluminatos de gran número de cationes heterocíclicos ha presentado gran interés debido a su gran número de aplicaciones en áreas muy diversas. Sin embargo, estos LIs son inestables en presencia de humedad.

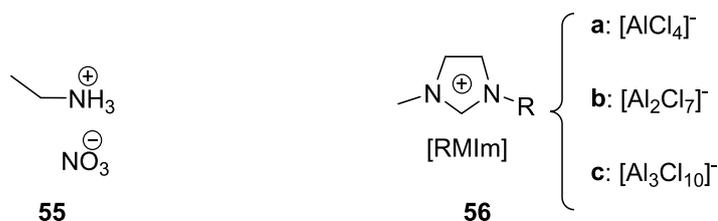


Figura 13. Estructuras de **55** el primer LI descrito y **56** LIs basados en cloroaluminatos.

Más tarde, en los años 90, *Wilkes y col* [109] describieron un grupo de LIs estables sustituidos con aniones tetrafluoroborato o hexafluorofosfato; este autor [110] ha revisado recientemente algunos detalles históricos sobre el descubrimiento y aplicaciones de los LIs. A partir de entonces, comenzó un crecimiento espectacular en el número de publicaciones relacionadas con el desarrollo de nuevos LIs y sus aplicaciones. En la literatura se han publicado muchos artículos de revisión sobre la síntesis, caracterización y aplicaciones de este tipo de compuestos [111-114].

Tal y como se ha comentado, los LIs son compuestos orgánicos iónicos constituidos por un catión, a menudo sistemas heterocíclicos, y un anión. La mayor parte de estos cationes son compuestos heterocíclicos nitrogenados aromáticos, mientras que los aniones suelen estar constituidos por diferentes elementos químicos. Entre los LIs descritos se encuentran aquellos formados por sales de amonio, fosfonio, imidazolio, piridinio, tiazolio, y triazolio y una amplia variedad de aniones, tales como haluros,

tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, triflato, triflimido, dicianimido, entre otros. Sin embargo, los LIs más conocidos son sistemas formados sales de 1-alkil-3-metilimidazolio y de *N*-butilpiridinio.

En la **Figura 14** se recogen algunos de los diferentes cationes y aniones que por combinación dan lugar a gran número de LIs [114].

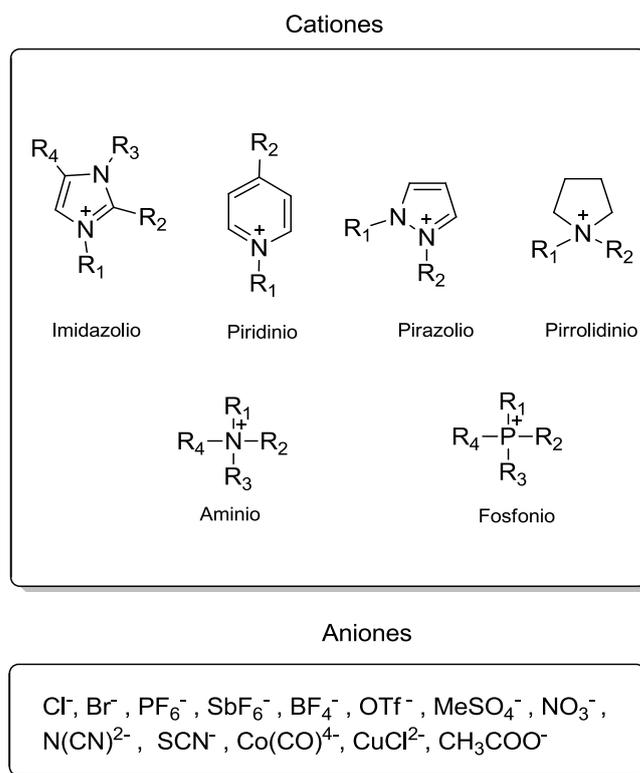


Figura 14. Diferentes aniones y cationes que configuran los LIs.

Entonces una de las palabras que caracteriza a los LIs es *diversidad*; la gran diversidad de cationes y aniones que por combinación dan lugar a los diferentes LIs, diversidad en los métodos de preparación y purificación utilizados, diversidad de propiedades y aplicaciones, entre otras muchas.

Dependiendo de la naturaleza de sus componentes, cationes y aniones, los LIs presentan diferentes propiedades tanto físicas como químicas. Algunas de las propiedades más importantes de este tipo de compuestos y la relación con su estructura se muestran en la **Figura 15**.

Teniendo en cuenta el gran número de aplicaciones de los LIs resulta difícil generalizar las propiedades de este tipo de compuestos; tanto es así que investigadores

líderes en este campo tienen tendencia a hablar de las diferencias que existen entre los distintos LIs en vez de sus similitudes.

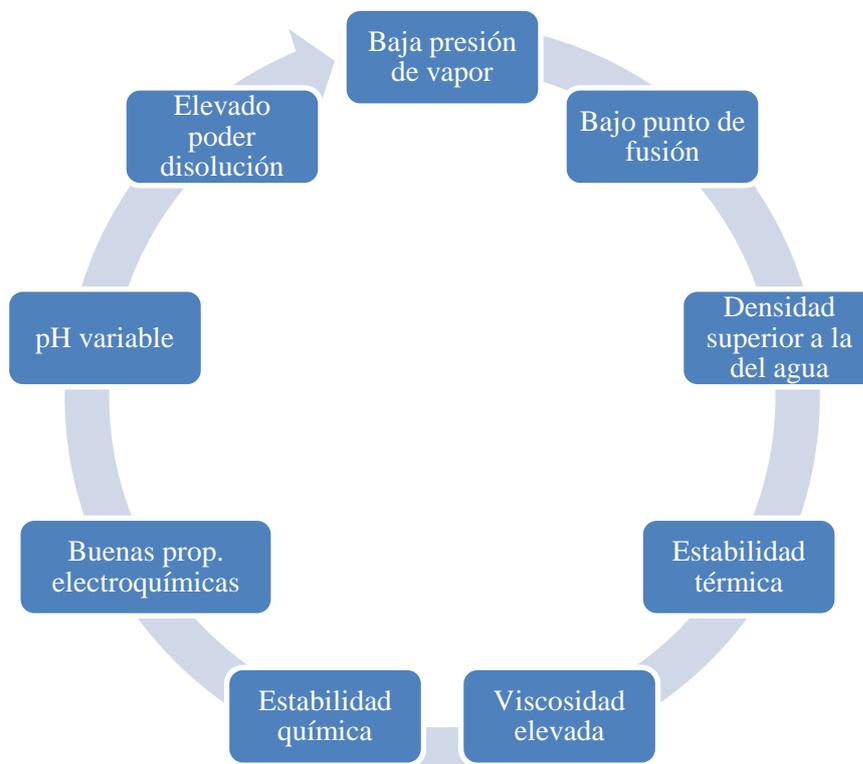


Figura 15. Propiedades de los LIs.

De hecho, algunas de las propiedades descritas para este tipo de compuestos son ahora motivo de controversia; entre ellas, sus propiedades electroquímicas, estabilidad térmica, sobreestimadas en el pasado, volatilidad y polaridad [115]. Las técnicas de caracterización de más alta resolución han permitido una mejor cuantificación de impurezas, que afectan a las propiedades físico-químicas de los LIs y, por lo tanto, un mayor conocimiento de los LIs como medios de reacción. Sin embargo, existen un grupo de propiedades genéricas aceptadas para los LIs [116]; algunas de ellas se detallan a continuación:

- i) Se trata de *compuestos totalmente iónicos con un P. F. inferior a 100 °C*. Este límite de temperatura debería tomarse con precaución ya que la presencia de impurezas afectaría considerablemente al P. F.
- ii) *Volatilidad*. Debido a su naturaleza iónica, estos *compuestos presentan muy baja presión de vapor, en estado líquido*, propiedad que los diferencia de los disolventes convencionales. En la mayoría de los casos, no es posible

determinar con exactitud el P.E. de los LIs ya que este tipo de compuestos descomponen a baja temperatura.

La presión de vapor de los LIs, a temperaturas y presiones moderadas, es tan pequeña que pueden considerarse compuestos no volátiles. Uno de los problemas ambientales que presenta el empleo de disolventes orgánicos es su elevado poder contaminante, en forma de emisiones a la atmósfera, debido a su presión de vapor. Con el empleo de LIs, en lugar de disolventes orgánicos, se evita la contaminación atmosférica debido a la enorme diferencia de volatilidades entre estos dos tipos de disolventes.

- iii) *No-inflamabilidad.* Una amplia mayoría de LIs descritos se consideran *compuestos no volátiles y no inflamables*. De hecho, son estas propiedades las que les convierten en alternativas verdes a la mayoría de los disolventes orgánicos volátiles.
- iv) *Estabilidad térmica y química.* La temperatura de descomposición aproximada de gran número de LIs, determinada por termogravimetría, es 350 °C.
- v) *Conductividad.* La conductividad de los LIs está comprendida entre 0.1 y 20 mS cm⁻¹; de ahí su aplicación como disolventes y en reacciones electroquímicas. Los LIs basados en sales de imidazolio presentan conductividades más altas que las correspondientes sales de amonio.
- vi) *Densidad* [117]. Los LIs son generalmente más densos que los disolventes volátiles o incluso el agua (1-1.6 g cm⁻³).
- vii) *Viscosidad.* La viscosidad de los LIs es relativamente alta comparada con los disolventes convencionales (66 to 1110 cP a 20–25 °C).
- viii) *Polaridad.*
- ix) *Toxicidad y biodegradabilidad* [118-119]. A menudo se dice que los LIs son compuestos no tóxicos y biodegradables; sin embargo esta aseveración es poco realista. Los LIs comúnmente usados no son compuestos fácilmente biodegradables.
- x) *Tensión superficial.* Los LIs presentan tensiones superficiales moderadas en comparación con los disolventes orgánicos [120].

Teniendo en cuenta la gran diversidad estructural de LIs, debería ser posible diseñar y sintetizar el LIs más apropiado con las propiedades adecuadas para cada proceso.

En la **Figura 16** se resumen las familias y nuevas generaciones de LIs con propiedades específicas [112].

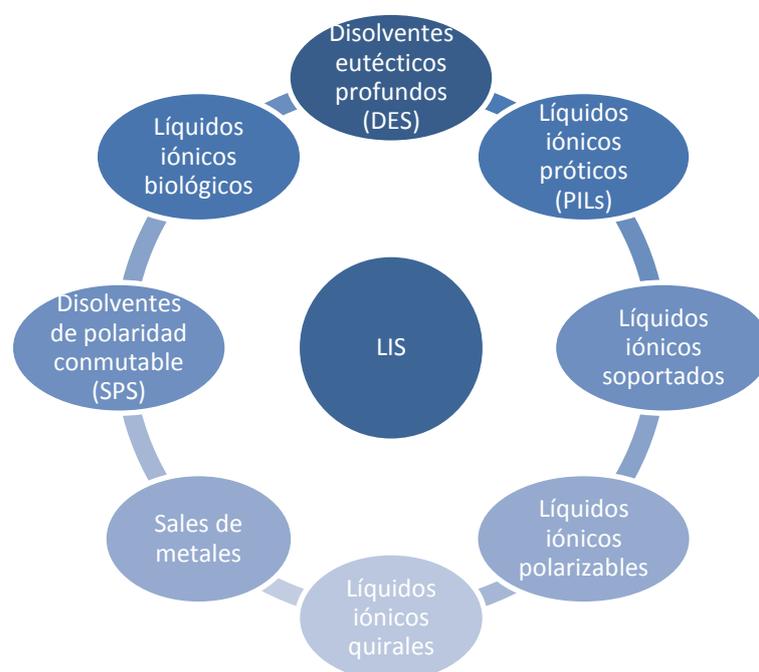


Figura 16. Familias y nuevas generaciones de LIs con propiedades específicas.

El número de LIs sintetizados en las últimas décadas ha crecido casi exponencialmente. Se han desarrollado gran cantidad de este tipo de compuestos, conocidos como LIs multifuncionales, con propiedades químicas sinérgicas, gracias a las posibilidades de combinación y modificación de los distintos cationes y aniones. Muchos de ellos tienen una doble función, como por ejemplo los LIs próticos y los denominados LIs ácidos de Bronsted o Lewis, que pueden actuar como catalizadores ácidos pero también como disolventes. En otro sentido, los LIs que contienen grupos funcionales – fosfato, nitrilo, amino, alquinos, entre otros – pueden utilizarse como ligandos o como soportes para la inmovilización de metales de transición [121], como agentes protectores y como disolventes para la estabilización de partículas metálicas. También se han desarrollado nuevas familias de LIs quirales, con quiralidad en el cation o en el anión, con aplicación como disolventes o incluso como agentes inductores de quiralidad. El desarrollo de LIs hidrofílicos/hidrofóbicos, de LIs que presenten menor viscosidad y de LIs más estables son todavía retos pendientes. En este sentido, la sustitución de aniones por otros, tales como $[\text{NTf}_2]^-$ and $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$, y de grupos *N*-alquilo, en el anillo de

imidazol, por grupos éter más flexibles, se consideran buenas estrategias sintéticas para el desarrollo de nuevos LIs con menor viscosidad y con menor P. F (**Figura 17**).

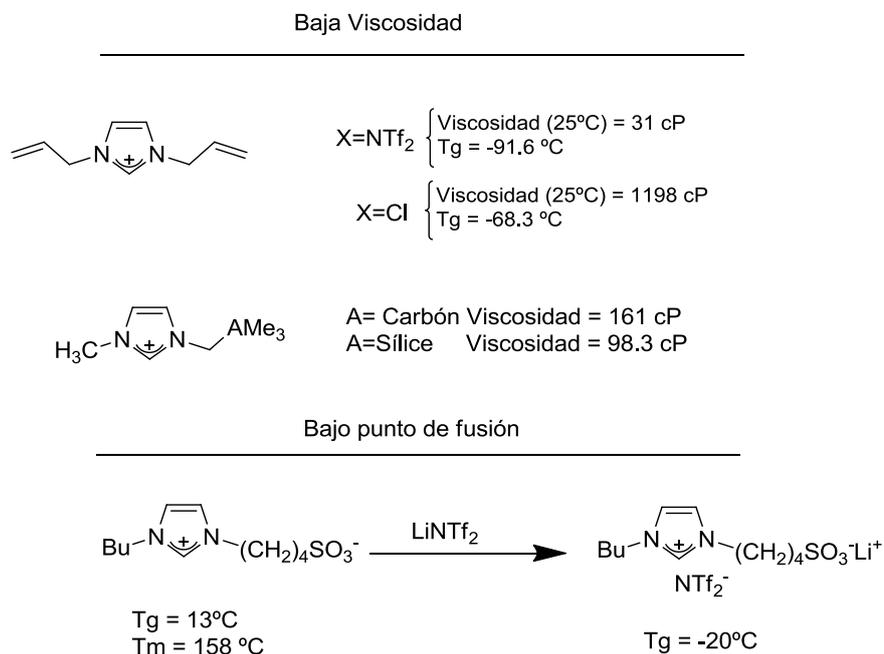


Figura 17. LIs con diferentes propiedades.

Como ya se ha comentado, existe un interés creciente en el desarrollo de nuevos LIs más estables. Es de sobra conocido que la hidrólisis de los aniones PF_6^- y BF_4^- genera HF, por lo que este tipo de LIs, a menudo, se emplean como medios de reacción de procesos que tienen lugar en medio ácido. En este mismo sentido, la activación del C(2)-H del anillo de imidazol, para dar lugar a carbenos *N*-heterocíclicos, en medio básico, se ha estudiado muy extensamente [122]. Dicha activación se puede evitar por introducción de un grupo $-\text{CH}_3$ [123] o por un grupo $-\text{S}-$ [124] en la posición 2 del esqueleto heterocíclico.

También se han descrito LIs con propiedades biológicas mejoradas; tal es el caso del LI descrito por *Rogers y col* [125] denominado lidocaina docusato (LD, **57**) (**Figura 18**), un LI, a temperatura ambiente, hidrofóbico con propiedades anestésicas que presenta mayor estabilidad térmica, diferente solubilidad que el hidrocloreuro de lidocaína.

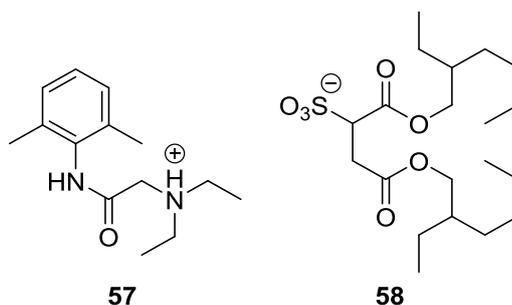


Figura 18. LD y LIs compuesto por biomateriales.

Por otro lado, tanto el coste como las propiedades de biodegradabilidad son factores que también afectan al desarrollo de nuevos LIs. En este contexto, se han descrito LIs compuestos enteramente por biomateriales **58** [126].

Los llamados disolventes profundamente eutécticos, a menudo formados por una gran variedad de sales de amonio cuaternarias y ácidos carboxílicos, podrían considerarse como un tipo especial de LIs. De hecho, propiedades físico-químicas tales como viscosidad, conductividad y tensión superficial son similares a las de los LIs. Sin embargo tal consideración es motivo de controversia. En este sentido, *Abbott et al* [127] describieron una familia de disolventes eutécticos biodegradables y de fácil preparación, constituida por la combinación de cloruro de colina y diferentes ácidos carboxílicos, con unas propiedades que dependen tanto del número de funciones ácidas, de la sustitución y de la composición de la mezcla.

1.4.2.1.2.- Síntesis de líquidos iónicos

Una de las estrategias sintéticas más habituales para la síntesis de LIs consiste en i) la preparación inicial del catión, ii) seguida del intercambio del anión según las necesidades específicas. En muchas ocasiones, el primer paso es suficiente para obtener el producto deseado, ya que es fácil encontrar un precursor del anión que pueda a la vez, mediante adición, generar el catión. En otras ocasiones, el catión que se necesita es comercial y, por lo tanto, tan solo sería necesario llevar a cabo el intercambio aniónico (**Figura 19**).

La preparación de los cationes que posteriormente constituirán los LIs, se puede llevar a cabo por protonación con un ácido o por cuaternación de una amina o fosfina, mediante la reacción con haluros de alquilo (**Esquema 18**).

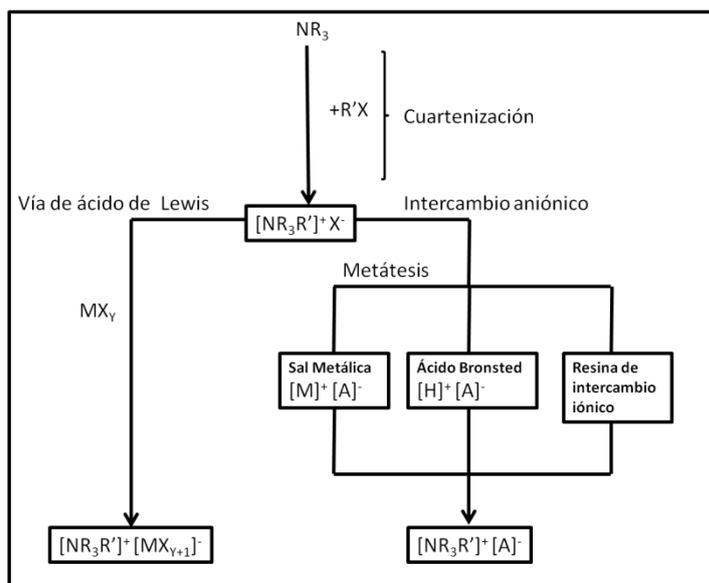
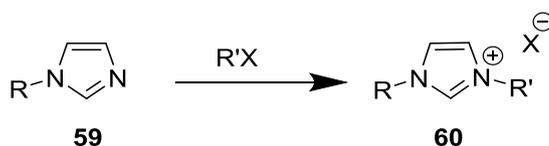


Figura 19. Estrategias sintéticas para la preparación de LIs.



Esquema 18. Reacción de cuaternación de imidazoles.

Por otro lado, las reacciones de intercambio iónico pueden ser de tres tipos:

✓ Reacción con ácidos de Lewis

Es la estrategia que se utilizó durante las primeras etapas del desarrollo de los LIs. En términos generales, el tratamiento de haluros de sales cuaternarias de naturaleza orgánica con ácidos de Lewis conduce a la formación de más de una especie aniónica dependiendo de las proporciones relativas de $[\text{R}'\text{R}_3\text{N}]^+[\text{X}]^-$ y MX_Y (**Ecuación 1**); se trata de una reacción exotérmica en el caso de los cloroaluminatos, aunque también se han descrito LIs con otros ácidos de Lewis como es el caso de BCl_3 , CuCl , SnCl_2 , FeCl_3 .



✓ Reacción de metátesis

Implica el intercambio de un anión por otro de mayor interés, mediante el empleo de distintas sales, que suelen ser sales de plata (**Ecuación 2**). Este proceso conduce,

en general, a LIs muy estables y de alta pureza, teniendo como desventaja los residuos sólidos generados.



✓ Reacciones ácido-base

Consiste en el tratamiento de la sal cuaternaria con un ácido (**Ecuación 3**).



✓ Resinas de intercambio aniónico

Este método consiste en el empleo de resinas y a menudo se utiliza en procesos a gran escala conduciendo al producto deseado con alta pureza y estabilidad.

1.4.2.1.3.- Líquidos iónicos como catalizadores

En los últimos años se ha incrementado el uso de LIs como catalizadores en la síntesis de compuestos orgánicos, tal y como lo demuestran el número de artículos científicos publicados sobre el tema [128]. Entre los LIs más estudiados destacan los formados por sales de imidazolio. En la **Figura 20** se muestran los diferentes sitios de interacción de los LIs con estructura catiónica en forma de sales de imidazolio. Estos LIs presentan una organización estructural supramolecular en forma de redes poliméricas tridimensionales, en las que cationes y aniones están conectados por enlaces de hidrógeno [129]. Todas estas posibles interacciones hacen que estos LIs, aunque no presenten grupos funcionales adicionales, puedan actuar, en algunos casos, como catalizadores incluso duales.

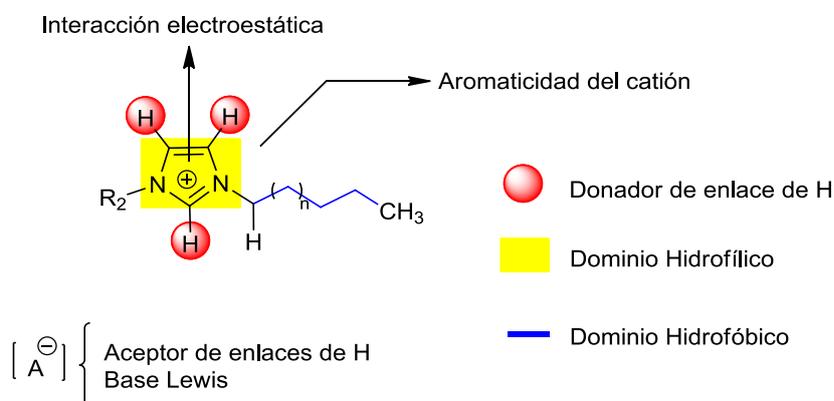


Figura 20. Sitios de interacción de los LIs con estructura catiónica en forma de sales de imidazolio.

En general, los LIs debido a sus propiedades únicas son candidatos excelentes en el desarrollo de nuevas tecnologías catalíticas más limpias [130-133]. De hecho se han descrito numerosas familias de LIs con aplicación en campos de investigación muy diferentes, entre ellos i) conversión de biomasa en presencia de LIs, ii) producción catalítica de productos de Química Fina, iii) procesos catalíticos sobre LIs soportados.

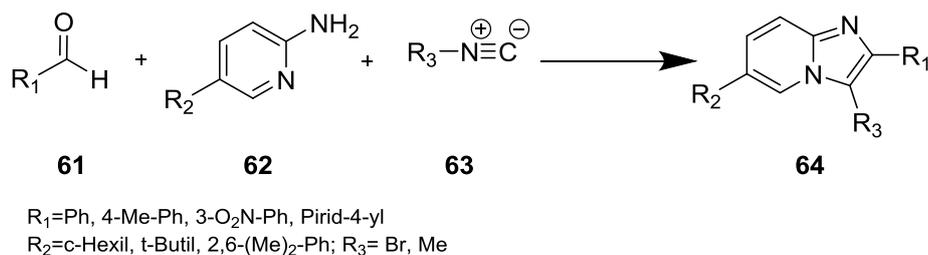
En este apartado se hará especial hincapié en el empleo de LIs como catalizadores en la síntesis de productos de Química Fina, más concretamente de compuestos heterocíclicos de interés.

Se ha estimado que la combinación de diferentes cationes y aniones podrían dar lugar teóricamente a 10^{18} LIs posibles diferentes; por lo tanto, de entre todos ellos, debería ser posible el diseño y optimización de sus propiedades para su uso en un proceso catalítico determinado [134].

La síntesis de productos de alto valor añadido en presencia de LIs es, recientemente, un campo de investigación muy activo. El uso de LIs en procesos catalíticos presenta considerables ventajas en comparación con las metodologías tradicionales. A menudo, las reacciones en presencia de LIs transcurren en condiciones suaves de reacción, en tiempos de reacción más cortos, y con alto rendimiento y selectividad. Además estos procedimientos se caracterizan por ser extremadamente simples, fácil separación del catalizador de los productos de reacción y la posibilidad de reutilizar el catalizador [135].

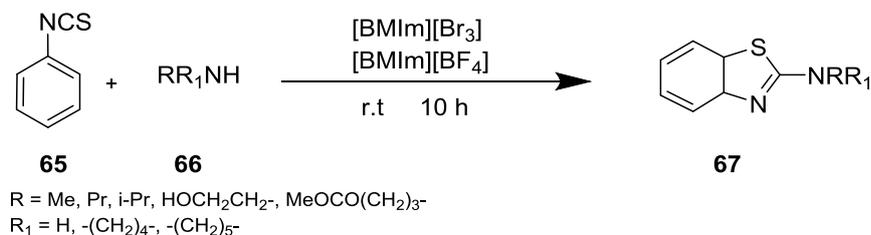
La mayor parte de los medicamentos, pesticidas, insecticidas, entre otros compuestos con actividad biológica, tienen esqueleto heterocíclico que se pueden sintetizar en presencia de LIs [136]. A continuación se presentan algunos ejemplos de compuestos heterocíclicos con propiedades farmacológicas obtenidos usando LIs como catalizadores.

Shaabani et al [137] han desarrollado recientemente una nueva metodología para la síntesis eficiente de 3-aminoimidazo[1,2-a]piridinas **64**, compuestos heterocíclicos con propiedades farmacológicas, que implica la reacción multicomponente entre aldehídos **61**, 2-amino-5-methyl-[Br]piridinas **62** e isocianatos **63**, catalizada por [BMIM]Br, a temperatura ambiente y durante tiempos de reacción cortos (**Esquema 19**).



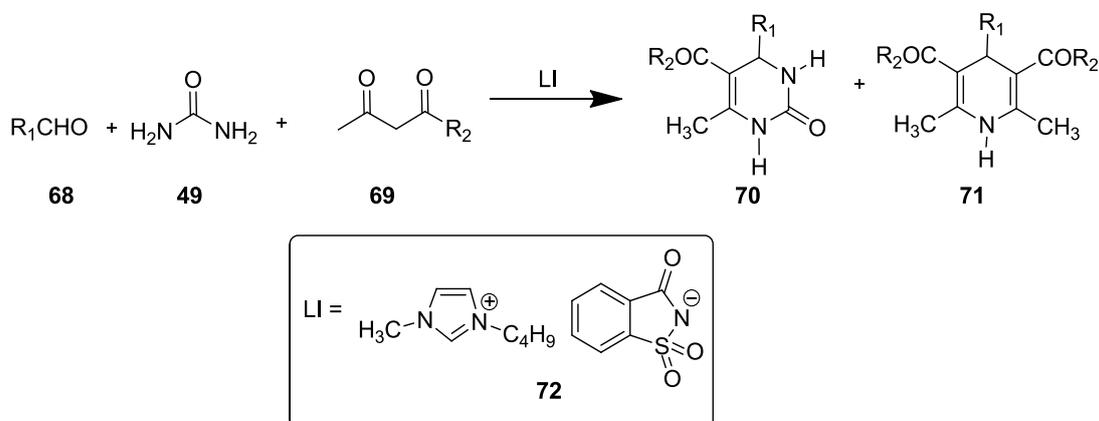
Esquema 19. Síntesis de 3-aminoimidazol[1,2-a]piridinas catalizada por [BMIm]Br.

Por otra parte, *Le et al* [138] sintetizaron una familia de 2-benzotiazoles **67** por reacción entre diferentes isotiocyanatos **65** y aminas secundarias **66** en un proceso catalizado por [BMIM][Br₃] (**Esquema 20**). Los tiazoles, en general, son los principios activos de muchos medicamentos; pueden actuar como antiinflamatorios, antitumorales y antihipertensivos.



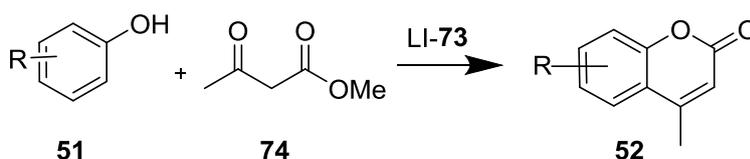
Esquema 20. Síntesis de tiazoles **67** catalítica por LIs.

Ming et al [139] describieron un procedimiento para la obtención de distintas 1,4-dihidropiridinonas **71** y 3,4-dihidropirimidinonas **70**, a través de las reacciones de Hantzsch y de Biginelli, respectivamente, empleando un LI no tóxico, sacarinato de 1-*N*-butil-3-methylimidazolio ([BMIm][Sac], **72**) (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis 1,4-dihidropiridinonas **71** y 3,4-dihidropirimidinones **70**, a través de las reacciones de Hantzsch y de Biginelli.

La cumarinas son un tipo de heterociclos oxigenados ampliamente distribuidos en la naturaleza y también en de compuestos de síntesis con gran variedad de actividades biológicas. De hecho, estos compuestos se emplean en la elaboración de medicamentos, fragancias, insecticidas y como aditivos alimentarios. Una de las estrategias sintéticas más empleadas en las síntesis de cumarinas es la reacción de Pechmann a partir de fenoles y ésteres enolizables. En este contexto, LIs también se han explorado como catalizadores de la reacción de Pechmann; este es el caso de [MBsIm][CF₃SO₃] **73**, un LIs ácido con excelente actividad catalítica (**Esquema 22**) [140].



Esquema 22. Síntesis de de cumarinas **52** a través de la reacción de Pechmann.

1.4.2.1.4.- Líquidos iónicos en procesos industriales

La aplicación industrial de los LIs está sobradamente demostrada si se tiene en cuenta el gran número de patentes en las que aparece el término *líquido ionico*. Tal y como ya se ha mencionado en esta Memoria, muchas de estas patentes, y también artículos científicos en revistas especializadas de gran prestigio, describen las múltiples aplicaciones de los LIs en muy diversos ámbitos, por lo que se puede considerar que, en muchos casos, los LIs aportan soluciones a algunos de los problemas de la industria Química. Sin embargo, a pesar de ello el uso de esta tecnología en la industria está todavía por desarrollar sobre todo en el campo de la catálisis. Uno de los aspectos más relevantes a tener en cuenta para la industrialización de los LIs es el escalado para su síntesis, pureza y estabilidad, toxicidad, reciclaje, eliminación o degradación y, desde un punto de vista puramente económico, el precio.

Hoy en día existen algunos procesos industriales en los que se emplean LIs como disolventes, catalizadores, soportes o intermedios de reacción. Es interesante recalcar en este punto los recursos innovadores que pusieron de manifiesto las compañías que accedieron a adentrarse en el diseño de plantas industriales empleando LIs. En la mayoría de los casos, los resultados superan con mucho las expectativas creadas [141].

- ✓ Proceso Basil: implantado por BASF a escala comercial para la obtención de alcoxifenilfosfinas en un sistema bifásico, sin producción de sólidos. En esta

reacción se forma un LI inmisible que se separa de la mezcla y puede volver a utilizarse en el siguiente ciclo del proceso. Este es uno de los más importantes ejemplos del uso de LI a nivel industrial en el cual se producen toneladas de producto con rendimientos del 98%.

- ✓ Proceso Difasol: patentado por el instituto francés del petróleo (IFP). Se basa en la dimerización de alquenos, generalmente propeno y buteno a hexeno y octano utilizando LI como disolvente y un catalizador de níquel. La reacción se lleva a cabo mediante un sistema bifásico en el que los productos se quedan en una segunda fase y se separan fácilmente. El catalizador se queda en la fase del LI.
- ✓ Degussa: utiliza LIs como aditivos en la fabricación de nuevas pinturas, con el objetivo de mejorar el acabado, la apariencia y las propiedades de secado. Esto permite la reducción del uso de sustancias orgánicas volátiles. Otra línea de investigación es el uso de LIs como electrolitos en baterías de litio.
- ✓ Eastmann: lleva a cabo la carbonilación de metanol con monóxido de carbono para obtener ácido acético empleando un catalizador de rodio inmovilizado en un LI.
- ✓ Novartis: emplea LIs como espaciadores de cabeza en cromatografía de gases. El uso de LIs hace posible la cuantificación de analitos con P.E. bajos que quedarían enmascarados si se utilizase un disolvente orgánico convencional.
- ✓ Fluoración (Arkema): los refrigerantes fluoroclorados se obtienen a partir de los clorofluoroclorados por sustitución del cloro mediante reacción con HF y SbCl₅ como catalizador. Para evitar la desactivación reductiva del catalizador Arkema emplea un LI basado en sales de imidazolio con [SbF₆]⁻ como anión, que consigue eliminar los problemas derivados de la desactivación, dando mayor selectividad y estabilidad al proceso.
- ✓ Air Products: ha desarrollado una nueva tecnología de almacenaje de gases que sustituye los materiales sólidos de adsorción a baja presión por LI.

1.4.2.2.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs

La principal limitación del uso de zeolitas en catálisis, materiales típicamente microporosos y los catalizadores más empleados en la industria Petroquímica, se debe fundamentalmente al tamaño de sus canales que pueden impedir la entrada de sustratos voluminosos hacia los centros catalíticos activos para su interacción y, por tanto, la transformación catalítica de aquellos sustratos que dan lugar a moléculas grandes.

Como alternativa a las zeolitas surgen las sílices mesoporosas. La síntesis del primer material mesoporoso de sílicio data del año 1971, descrito en la bibliografía de patentes [142]. El desarrollo de las sílices mesoporosas experimentó un progreso espectacular desde el descubrimiento de la sílice MCM-41 (*Mobile Composition of Matter 41*) por científicos de la Mobil Corporation en 1992 [29]. En este sentido, mientras que los primeros materiales sintetizados consistían en alúminas o sílices puras, con el tiempo se han obtenido nuevas estructuras con composiciones muy variadas [143,144].

Las sílices mesoporosas constituyen un tipo de materiales fascinantes con gran variedad de aplicaciones tecnológicas debido, fundamentalmente, a sus características texturales y morfológicas. De especial relevancia es su aplicación en catálisis; sus propiedades químicas superficiales bien definidas, su elevada área superficial, y el tamaño de sus canales les convierten en catalizadores apropiados para la transformación de moléculas voluminosas [145]. Las sílices mesoporosas en estado “puro”, en general, son sólidos con una acidez débil por lo que, en general, poseen actividad catalítica baja. Por esta razón, se hace necesaria su modificación para la generación de sitios activos, bien mediante la funcionalización de las paredes de sus canales con compuestos orgánicos o inorgánicos, bien mediante la variación en la composición del material mesoporoso durante su síntesis. En general se puede recurrir al uso de dos procedimientos diferentes para la introducción de los centros catalíticos activos: i) en un solo paso, añadiendo la fase activa a la mezcla de reacción usada para preparar el material y ii) post-síntesis, incorporando la fase activa en una etapa posterior a la síntesis del material. La modificación de catalizadores mesoporosos se puede realizar por: i) adición de átomos, como aluminio, estaño o niobio, entre otros, ii) modificación con óxidos metálicos, o iii) por inmovilización de compuestos orgánicos o complejos organometálicos sobre la superficie.

El número de reacciones catalizadas por materiales mesoporosos crece continuamente. Se han estudiado reacciones como conversión de gas de síntesis [146] deshidrogenación oxidativa de alcanos ligeros [147], reacciones de condensación de Knoevenagel y Henry, condensaciones de Claisen-Schmidt [148], transformación de biomasa [149] y acilación [150], entre otras. Tal y como ya se ha comentado en apartados anteriores, en nuestro grupo de investigación hemos descrito recientemente la condensación de Friedländer catalizada por sílices mesoporosas con diferente composición, estructura y porosidad.

Las características estructurales y propiedades de las sílices mesoporosas han sido objeto de numerosos artículos de revisión e incluso textos científicos [151]. *Shiju y Guliants* [152] han revisado la influencia del tamaño, forma, estructura y composición de las nanopartículas del catalizador en reacciones de alquilación, deshidrogenación, hidrogenación y oxidación selectiva en la conversión de hidrocarburos. Este artículo de revisión es un excelente ejemplo de cómo la actividad catalítica de las sílices mesoporosas en reacciones orgánicas puede verse afectada por estos factores, mostrando así la importancia y las futuras tendencias de los materiales nanoestructurados en la QV.

La inmovilización de LIs sobre materiales mesoporosos es un área de gran interés y en desarrollo; el empleo de LIs soportados sobre sílices mesoporosas facilita la separación del catalizador de la mezcla de reacción, además de poder emplear una menor cantidad de LI [153]. El proceso de inmovilización de los LIs sobre materiales de sílice se puede llevar a cabo mediante dos aproximaciones sintéticas: i) mediante la formación de enlaces covalentes, empleando el método sol-gel, en un solo paso, o por posterior modificación del soporte silíceo previamente preparado, o bien ii) por fisorción del LIs por impregnación convencional del soporte.

Cheng et al [154] han descrito recientemente una nueva familia de LIs **75-76**, constituidos por sales de triazolio unidos covalentemente a la sílice mesoporosa SBA-15, como catalizadores altamente eficientes y reciclables en la fijación de CO₂ a epóxidos (**Figura 19 y Esquema 23**).

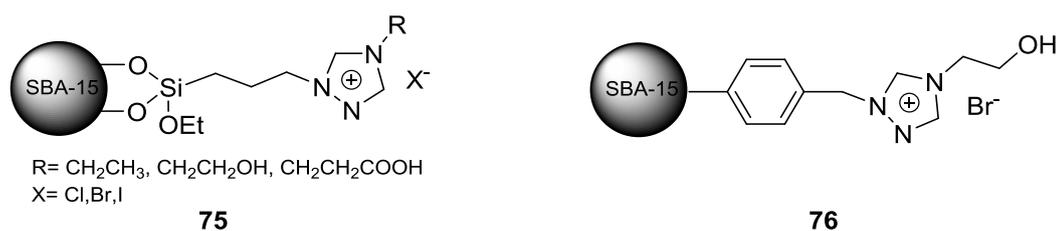
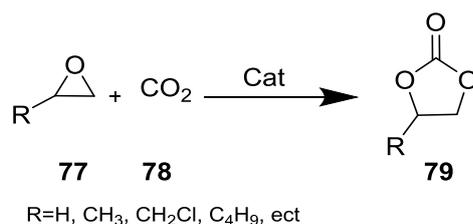
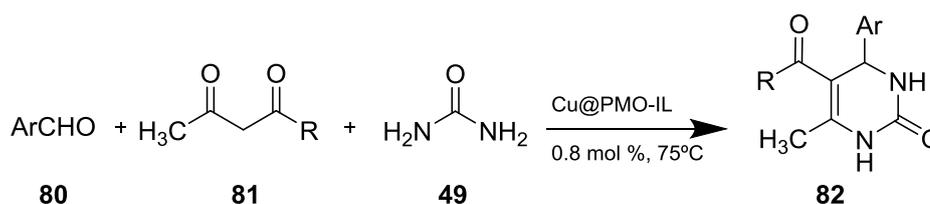


Figura 19. LIs soportados en SBA-15.

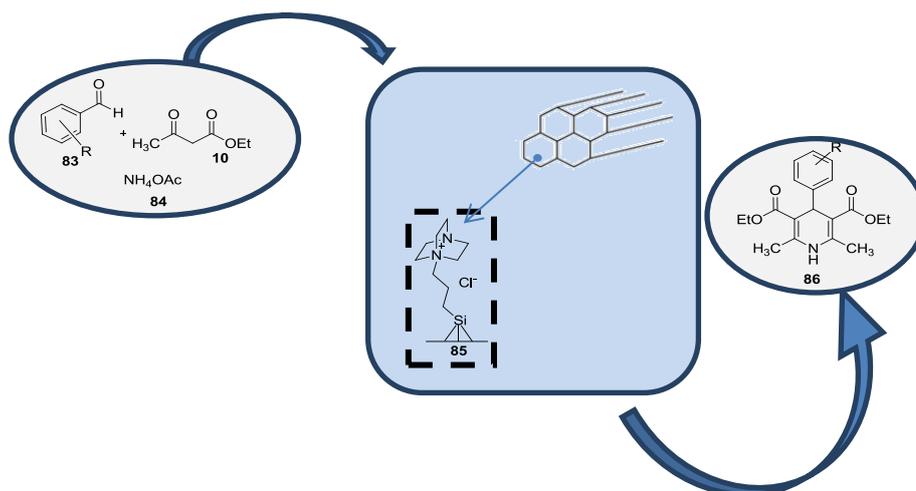


Esquema 23. Fijación de CO₂ a epóxidos catalizada por LIs.

Mucho más recientemente, *Elhamifar et al* [155] han descrito la síntesis de una gran variedad de dihidropirimidinonas **82**, por reacción de Biguinnelli, entre diferentes aldehídos aromáticos, acetoacetato de alquilo y urea (**Esquema 24**), catalizada por sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs y modificadas con $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. La metodología descrita se caracteriza por: i) la reacción tiene lugar en ausencia de disolvente a temperaturas moderadas y en tiempos de reacción cortos, ii) fácil separación de los productos de reacción y alta pureza de los mismos, y ii) alta estabilidad y durabilidad de los catalizadores empleados.



Esquema 24. Síntesis de dihidropirimidinonas **82** por reacción de Biguinnelli.

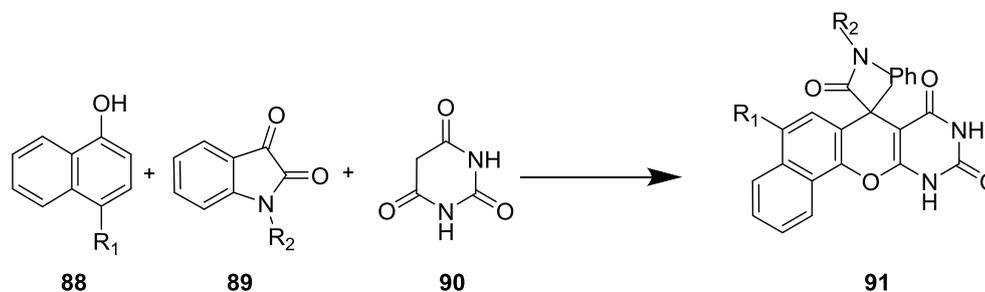


Esquema 25. Aplicación de SBA-DABCO **85** como catalizador básico mesoporoso para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas **86**.

En este mismo sentido, *Kiasat et al* [156] han preparado una sílice mesoporosa básica, cloruro de *n*-propil-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano-SBA-15 (SBA-DABCO, **85**) activa en la síntesis eficiente de 1,4-dihidropiridinas (**Esquema 25**).

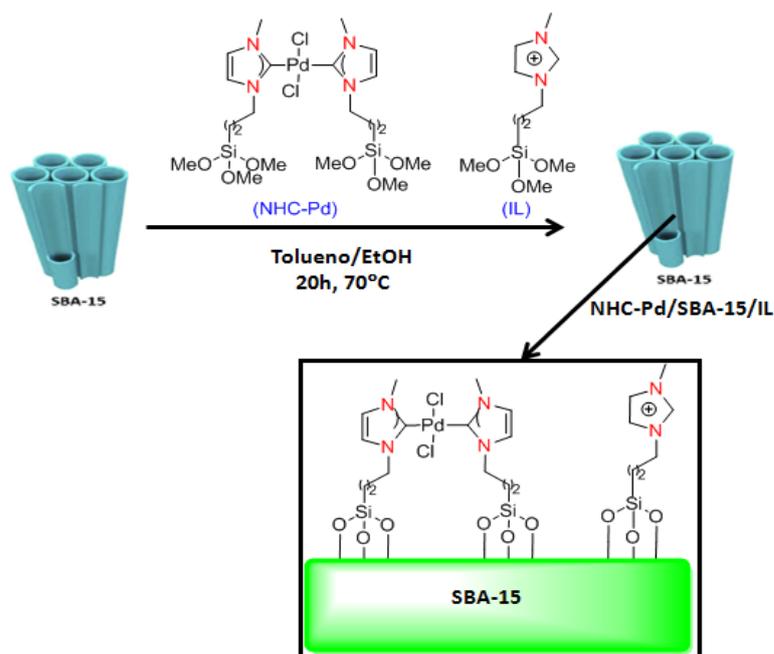
En la actualidad, existe un interés creciente por el estudio de nuevos sistemas de gran complejidad estructural constituidos por nanopartículas metálicas, además de la correspondiente sílice mesoporosa y LIs, que puedan actuar como catalizadores. En este contexto, *Kefayati y col* [157] recientemente han desarrollado una nueva serie de

composites magnéticos, basados en la sílice MCM-41, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{MCM-41-SO}_3\text{H}@\text{[HMIm][HSO}_4\text{]}$ **87**, como nanocatalizadores magnéticos, que se pueden separar fácilmente del crudo de reacción, para la síntesis de sistemas heterocíclicos complejos, espiro[benzocromeno[2,3-d]pirimidin-indolinas **91** (**Esquema 26**).

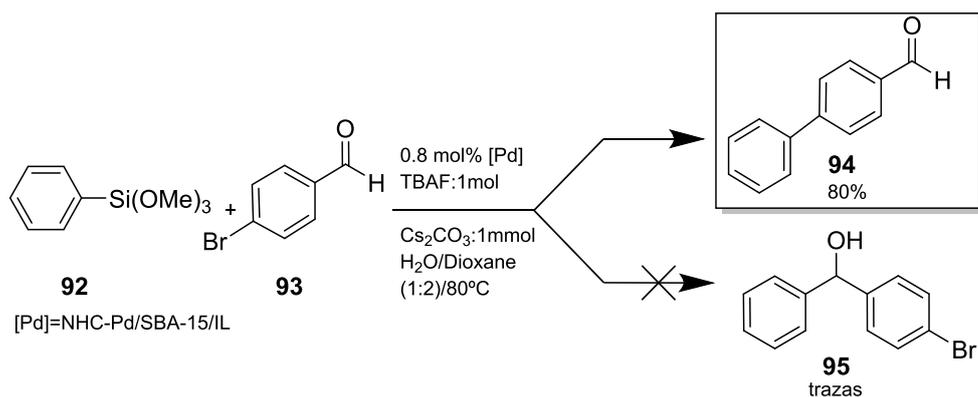


Esquema 26. Síntesis de espiro[benzocromeno[2,3-d]pirimidin-indolinas **91**.

Rostamnia et al [158] prepararon nuevos complejos de Pd inmovilizados sobre las paredes de SBA-15/LI (NHCPd@SBA-15/LI) como catalizadores quimioselectivos y eficientes en la reacción de Hiyama. En estos materiales el Pd está coordinado a los carbonos heterocíclicos formados a partir de LIs inmovilizados sobre SBA-15 (**Esquema 27**). *Karimi y col* [159] han propuesto este mismo tipo de materiales como catalizadores eficientes y reusables en la reacción de acoplamiento Suzuki–Miyaura en medio acuoso (**Esquema 28**).



Esquema 27. Complejos de Pd inmovilizados sobre las paredes de SBA-15/LI.



Esquema 28. Reacción Suzuki–Miyaura, en medio acuoso.

Un ejemplo reciente de complejos de Ru, conteniendo sales de amonio cuaternarias, inmovilizado sobre sílices mesoporosas, activos en la reacción de metátesis de olefinas, es el descrito por *Skowerski y col* [160] (**Figura 20**). Los autores observaron que la actividad del catalizador aumenta a medida que se incrementa el tamaño de los canales de la sílice que soporta la fase activa, siendo SBA-15 el soporte más eficiente.

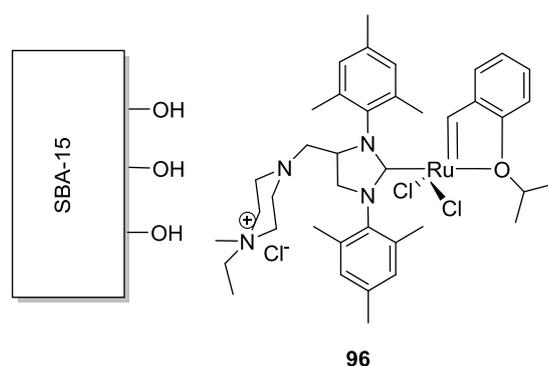


Figura 20. Complejos de Rutenio con sales de amonio cuaternarias **96** inmovilizado sobre sílices mesoporosas.

1.5.- Sistemas heterocíclicos de interés

Los compuestos heterocíclicos están presentes en gran variedad de productos naturales y compuestos sintéticos con interesantes propiedades farmacológicas [161]. Los compuestos heterocíclicos tienen aplicación en medicina, agricultura y en muy diferentes áreas de la Química; a menudo se usan en el desarrollo de sensores y baterías, en química combinatoria y supramolecular e incluso en catálisis [162]. De particular interés son los LIs, en muchos casos compuestos heterocíclicos de interés para la industria farmacéutica, ya que pueden actuar como disolventes verdes e incluso como catalizadores [112].

Más concretamente, los heterociclos nitrogenados y oxigenados son compuestos esenciales para la vida; están presentes en algunos aminoácidos naturales, vitaminas, hormonas y enzimas, como ya se ha mencionado.

En la presente Memoria, en los apartados siguientes, se dará una visión general sobre la alquilación de heterociclos nitrogenados, concretamente de pirazol, y la obtención de cromenos, dos tipos de reacciones muy empleadas en Química Fina.

1.5.1.- Alquilación de pirazol

La alquilación de pirazol es una reacción, sobradamente conocida, muy útil en la obtención de productos de Química Fina o de compuestos intermedios, de especial relevancia en la industria farmacéutica y agroalimentaria. Por lo general, la reacción de alquilación tiene lugar entre pirazol y un derivado halogenado o alcohol, empleando cantidades estequiométricas o incluso en superiores, de bases fuertes (NaOH o NaNH₂) o ácidos, respectivamente. A menudo, para el aislamiento de los productos de reacción, en estas condiciones de reacción, es necesario llevar a cabo etapas de hidrólisis, en las que se forman grandes cantidades de sales inorgánicas.

Más concretamente, la alquilación de pirazol es una aproximación sintética muy empleada en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica. La *Oxotremorine* **97** [163] (**Figura 21**) es un fármaco con propiedades muscarínicas¹ que contiene un anillo pirrólico alquilado, y que fue descubierto en 1960. Desde entonces, con el fin de mejorar su actividad, se han llevado a cabo diversas modificaciones estructurales sobre su esqueleto; una de ellas se representa en la **Figura 21**. Los alquilpirazoles **98**, distintamente sustituidos, mantienen la actividad muscarínica, y se podrían emplear en el tratamiento de enfermedades tan comunes como el Alzheimer y otras relacionadas con la salud mental [164].

Por otra parte, los *N*-alilpirazoles **100** son intermedios en la síntesis de compuestos con propiedades terapéuticas. Este, por ejemplo, reacciona con aminas primarias y secundarias **101**, dando lugar a 1,3- y 1,4-diaminas sustituidas **103-104** con excelentes conversiones en presencia de un catalizador de rodio (**Esquema 29**) [165]. También se ha

¹ La muscarina imita las acciones estimuladoras de la acetilcolina sobre los músculos lisos y glándulas. La acetilcolina está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Su función, al igual que la otros neurotransmisores, es mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso

demostrado la acción anestésica y como agente antiarrítmico² de algunos derivados de la lidocaína **105**³, en los que el grupo amino es reemplazado por un anillo del pirazol **106** (Figura 22) [166].

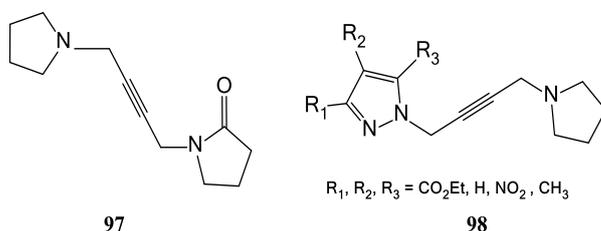
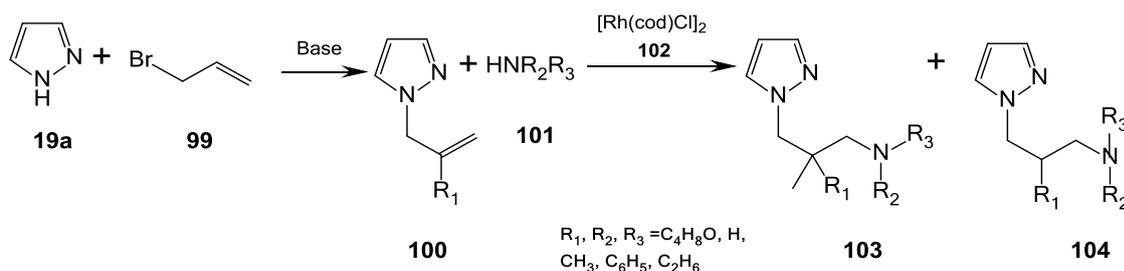


Figura 21. Compuestos con propiedades muscarínicas.

Otro ejemplo interesante es la preparación de *N*-alquil-3,5-pirazoles, importantes sustratos para la síntesis de antiinflamatorios y agentes antitumorales [167].



Esquema 29. Síntesis de 1,3- y 1,4-diaminas **103-104** de interés farmacológico.

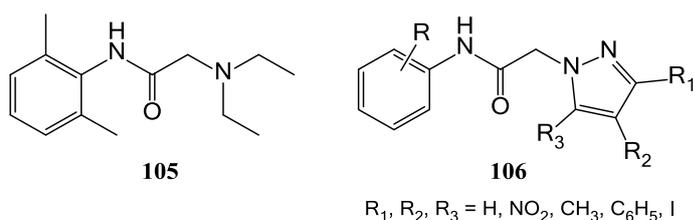


Figura 22. Compuestos derivados de la lidocaína.

Una alternativa mucho más simple, más económica y menos contaminante a la utilización de estas bases o ácidos fuertes, en general, es el uso de catalizadores heterogéneos. En la bibliografía están descritos algunos ejemplos de este tipo de catalizadores empleados en la reacción de alquilación de pirazol con bromuro de bencilo;

² Los **agentes antiarrítmicos** son un grupo de medicamentos que se usan para suprimir o prevenir las alteraciones del ritmo cardíaco

³ La **lidocaína** o **xilocaína** pertenece a una clase de fármacos llamados anestésicos locales, del tipo de las amino amidas, entre otros se encuentran la Dibucaína, Mepivacaína, Etidocaína, Prilocaína, Bupivacaína

tal es el caso de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ [168] o CsF -Celita [169]. En este mismo contexto, también se ha descrito la alquilación de pirazol con alcoholes sobre zeolitas [170]. De igual modo, se han obtenido excelentes resultados en la alquilación de aminas, utilizando Al_2O_3 -OK como catalizador, dando lugar a las correspondientes aminas sustituidas con conversiones superiores al 70% [171].

En este sentido, en nuestro grupo de investigación se ha descrito, por primera vez, la alquilación de pirazol catalizada por sólidos mesoporosos básicos que contienen centros catalíticos de muy diversa naturaleza, como se ha comentado. La reacción tiene lugar tanto en presencia de aluminosilicatos modificados con Cs, (Cs)Al-SBA-15, como en presencia de sílices del tipo MCM-41 funcionalizadas con grupos amino diferentemente sustituidos. La metodología desarrollada se ha extendido a la reacción de alquilación de aminas, concretamente de iminodiacetato de dietilo; así fue posible sintetizar los compuestos intermedios precursores de los complejos de Gd(III), que pueden actuar como agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética, IRM. Además, los resultados obtenidos se racionalizaron mediante cálculos computacionales concluyendo que la reacción de alquilación tiene lugar en una única etapa de reacción, promovida por los sitios básicos en el catalizador, siendo la barrera de activación considerablemente inferior a la calculada para la reacción sin catalizar. La conclusión más importante del estudio realizado es que la reacción de alquilación de pirazol puede tener lugar en condiciones catalíticas.

1.5.2.- Síntesis de cromenos

Los cromenos, también conocidos como benzopiranos, son compuestos orgánicos heterocíclicos que resultan de la fusión de un anillo de benceno a un anillo heterocíclico, concretamente de pirano. En general, los cromenos polisustituidos están presentes en multitud de productos naturales que se encuentran en algunas especies vegetales – *Rutaceae*, *Liliaceae*, *Cyperaceae* y principalmente en ciertas familias de las *Asteraceae* entre otras –. Generalmente, estos compuestos se localizan en tallos y hojas (hasta un 5% en peso) de las plantas y en menor medida en las raíces; a menudo presentan un amplio rango de actividades biológicas, entre ellas, propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas, antioxidantes, antileishmaniasis, antitumorales, antihipertensivos, anestésicos, antidepresivos, antialérgicas y antihistamínicas, con actividad y efectos sobre el sistema nervioso central.

La vitamina E, indispensable para la vida humana, y algunos cannabinoides contienen en su estructura el esqueleto de benzopirano (**Figura 23**).

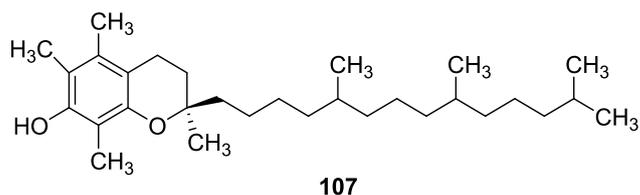
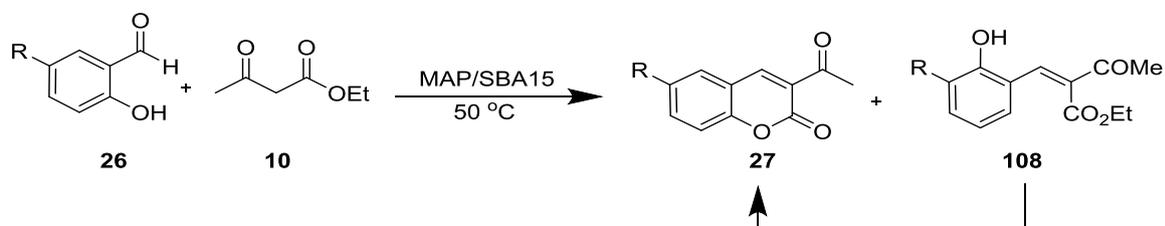


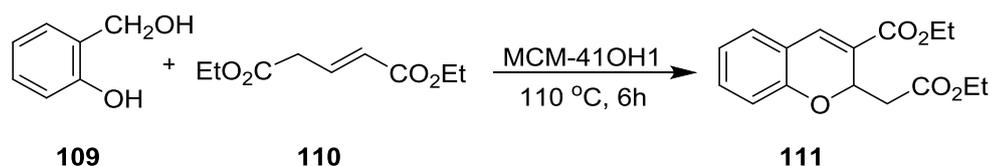
Figura 23. Estructura molecular de la vitamina E.

Recientemente, *Aider et al* [42] han desarrollado una nueva metodología para la síntesis de cumarinas, 2*H*-cromen-2-onas, a partir de diferentes 2-hidroxibenzaldehidos **26** y AAE **10** en una reacción catalizada por una serie de sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos amino de distinta naturaleza. En nuestro grupo describimos, además, un estudio teórico basado en la metodología DFT en el que se demostró que el grupo amino en el metilaminopropil/SBA-15 actúa como un catalizador dual ácido-base en la primera etapa de la reacción, la reacción aldólica entre reactivos. El estudio experimental realizado demuestra que la reacción de formación de cumarinas, en nuestro caso, tiene lugar por reacción de Knoevenagel seguida de una etapa de lactonización de **108** no catalizada (**Esquema 30**).



Esquema 30. Síntesis de cumarinas **27** a partir de 2-hidroxibenzaldehídos **26** y AAE **10**.

I. Rodriguez et al [172,173] describieron la síntesis selectiva del cromeno **111**, a partir de alcohol bencílico **109** y 2-pentenedicarboxilato de dietilo **110**, en un proceso catalizado por MCM-41 funcionalizado con sales de amonio cuaternarias (**Esquema 31**). La reacción tiene lugar por reacción de Knoevenagel seguida de adición de Michael intramolecular en condiciones suaves de reacción.



Esquema 31. Síntesis selectiva de cromenos **111** a partir de **109** y 2-pentenedicarboxilato de dietilo **110**.

1.5.3.- Síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos a través de reacciones multicomponente

Los 2-amino-4*H*-cromenos son un tipo especial de cromenos con diferentes actividades biológicas, entre ellas actividad antimicrobiana, antiviral, mutagenica, antiproliferativa, antitumoral y, además, útiles en la elaboración de formulaciones cosméticas y pigmentos [174]. Estos compuestos se sintetizan, generalmente, a través de reacciones multicomponente (RMC) [175].

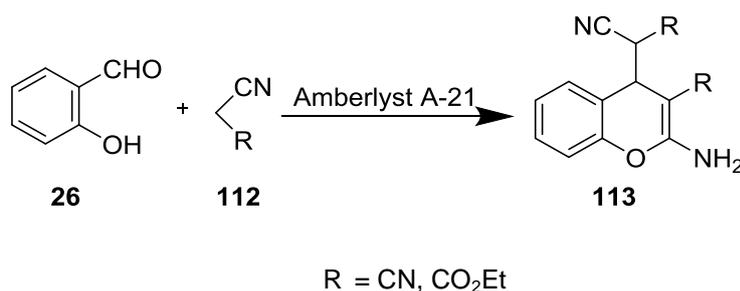
Las RMC resultan de la combinación de tres o más reactivos, que co-existen en la misma mezcla de reacción, capaces de reaccionar a través de reacciones consecutivas, en condiciones de reacción suaves, dando lugar, exclusivamente, a un único producto de reacción. Su utilización en síntesis orgánica y química médica permite la preparación de moléculas de gran complejidad estructural, en una operación sencilla, por lo que se consideran rutas de reacción altamente eficientes. En general, se caracterizan por ser procesos rápidos, convergentes, de alta economía atómica y elevada formación de enlaces dando lugar a gran diversidad molecular. En estas reacciones los reactivos de partida necesariamente tienen que ser compatibles entre ellos y no experimentar reacciones irreversibles alternativas conducentes a la formación de productos secundarios [176].

Las RMC constituyen aproximaciones sintéticas atractivas, muy eficientes en síntesis total; con el uso de RMC se minimizan los costes en cuanto a materias primas y tiempos de reacción se refieren ya que, al contrario que la síntesis lineal multi-etapa, permiten la obtención de compuestos altamente funcionalizados sin necesidad de sintetizar cada compuesto intermedio de forma independiente. Entre las RMC más importantes se encuentran la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos *vía* reacción de Mannich, dihidropirimidinonas por reacción de Biginelli, tetrahydroquinolinas por reacción de Povarov y modificaciones, y 2-amino-4*H*-cromenos, entre otras.

Las RMC presentan gran interés tanto desde el punto de vista académico como industrial; así pues, su uso en síntesis combinatoria, en combinación con las técnicas de screening empleadas para la determinación del potencial terapéutico de compuestos,

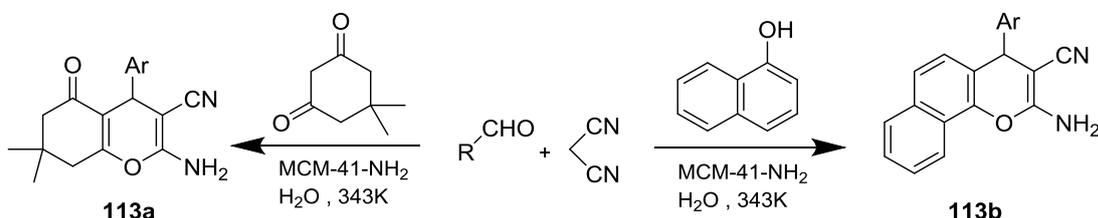
constituye una herramienta fundamental y una aproximación sintética muy poderosa que emplea la industria farmacéutica para el desarrollo rápido de medicamentos generando, así, gran número de moléculas orgánicas bioactivas pequeñas e incluso productos naturales [177,178].

En este sentido, Amberlyst A-21 se ha descrito como un catalizador barato y reutilizable, que trabaja bajo condiciones de reacción suaves, para la síntesis de los 4*H*-cromenos **113**, a partir de 2-hidroxibenzaldehídos **26** y cianoacetato de etilo (CAE) o malononitrilo en presencia de etanol [179].



Esquema 32. Síntesis de los cromenos **113** catalizada por Amberlyst A-21.

En este mismo sentido, *Mirza-Aghayan et al* [180] describieron recientemente la síntesis de diferentes 2-amino-4*H*-cromenos, en medio acuoso, a través de RMC, promovida materiales MCM-41 modificados con grupos amino. La metodología desarrollada permite la utilización de condiciones suaves de reacción, la preparación de los productos con buen rendimiento, en tiempos de reacción relativamente cortos y la reutilización del catalizador sin pérdida de actividad (**Esquema 33**). La reacción es general para un gran número de aldehídos aromáticos sustituidos conduciendo a los correspondientes cromenos con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes.



Esquema 33. Síntesis de 2-amino-tetrahydro-4*H*-cromeno y 2-amino-4*H*-benzo[*h*]cromenos.

La preparación de cromenos se ha llevado a cabo también en presencia de un catalizador reusable basado en la estructura de SBA-15, modificado con grupos triazina (**114**, **Figura 24**) y en ausencia de disolvente [181]. En este caso, el catalizador se preparó

a partir de SBA-15 funcionalizado con grupos 3-mercaptopropilo, previamente sintetizado, por reacción de Click tiol-eno con 2,4,6-trialiloxi-1,3,5-triazina.

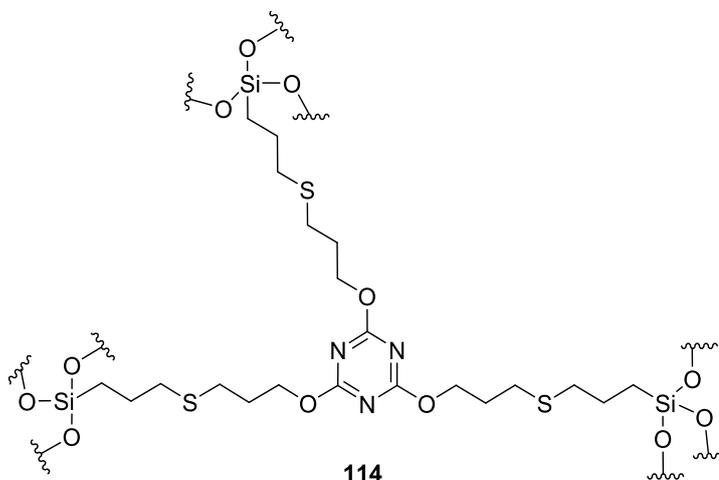
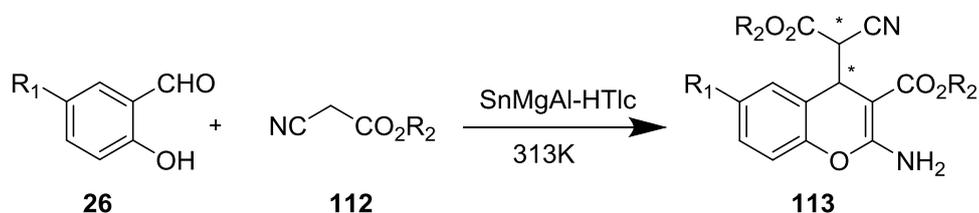


Figura 24. Estructura de SBA-15 funcionalizada con grupos triazina.

Constantino et al [182] llevaron a cabo la síntesis de los cromenos **113** por reacción entre diferentes 2-hidroxibenzaldehídos y diferentes cianoacetatos, catalizada por MgAl-hidrotalcitas dopadas con SnO₂. En este caso, la reacción tiene lugar en ausencia de disolvente, y bajo condiciones suaves de reacción, conduciendo a los cromenos **113** con buenos rendimientos aunque durante tiempos de reacción prolongados.



Esquema 34. Síntesis de 4H-cromenos catalizada por SnMgAl-HTlc.

1.6.- Química computacional

Históricamente, la Química Computacional surge como una evolución de la Química teórica, desarrollada con soporte informático, con el objetivo de investigar el comportamiento de la materia a nivel molecular mediante computación.

El objetivo principal de la química computacional es predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos. Adicionalmente, la química

computacional ofrece información útil para racionalizar o interpretar tendencias y enunciar relaciones de estructura actividad. Para ello, la química computacional emplea una variada gama de técnicas teóricas y hardware en constante desarrollo y mejora. La naturaleza del modelo molecular de interés y la del problema o propiedad a estudiar condicionan la selección de método(s) a utilizar [183].

La implementación y aplicación de esta técnica, nos permite investigar múltiples propiedades y comportamientos moleculares, como son:

- *La geometría molecular*: además de distancias y ángulos de enlace, es posible caracterizar la estructura de todo tipo de moléculas y macromoléculas.
- *La energía de todo tipo de especies Químicas*, incluyendo intermedios, estados de transición, estados excitados, etc.
- *Propiedades termodinámicas*.
- *Reactividad Química*: la reactividad de una especie es un ejemplo de propiedad genuinamente Química que puede cuantificarse en forma de índices de reactividad con la ayuda de la Química Computacional. Además, al permitir determinar la geometría y la estabilidad relativa de intermedios y estados de transición, posibilita la caracterización de mecanismos de reacción.
- *Propiedades espectroscópicas, eléctricas y magnéticas*.
- *Las propiedades físicas de las fases condensadas y materiales*.

1.6.1.- Superficies de Energía Potencial (SEP)

Los métodos computacionales se basan en el cálculo de las *Superficies de Energía Potencial* (SEP) de las moléculas. La superficie de energía potencial es la envoltura de las fuerzas de interacción entre átomos de una molécula, es decir, es la representación de la energía como una función de variables de posición. Por tanto, de la SEP se puede derivar información estructural y Química de la molécula. Así, conoceremos el valor del gradiente de la energía $g(E)$ (variación de la energía potencial del sistema respecto a las coordenadas nucleares del sistema) y de la matriz hessiana H (dada por la derivada segunda de la energía respecto de las coordenadas internas). Los diferentes métodos computacionales actualmente disponibles difieren en el modo en el cual la superficie se calcula y cómo se derivan las propiedades moleculares de ésta [184].

Una representación real de la SEP necesitaría una superficie multidimensional cuya dimensión se incrementa con el número de variables independientes. Ya que cada átomo tiene tres variables independientes (coordenadas x, y, z), la visualización de una SEP para un modelo multiatómico es imposible. Este inconveniente se solventa al generalizar el problema y examinar para cada átomo solo dos variables independientes.

Los puntos críticos de una SEP son:

- *Mínimo global*: es el estado de energía más baja y nos indica la conformación más estable. Solo existe un mínimo global para cada molécula.
- *Mínimo local*: mínimos distintos del anterior, que constituyen regiones donde un cambio en la geometría en cualquier dirección nos da una geometría de mayor energía. En este caso, el gradiente es nulo y las segundas derivadas de energía respecto a las coordenadas nucleares son positivas.
- *Punto de silla*: es el punto de transición entre dos mínimos de energía. Un punto silla de orden 1 corresponde a un estado de transición y se define como un punto en la SEP en el cual hay un incremento de energía en todas las direcciones excepto una. Las segundas derivadas de energía respecto a las coordenadas nucleares son todas positivas, excepto una negativa, asociada con la coordenada de reacción.

1.6.2.- Métodos de cálculo

Existen diversos métodos de cálculo, caracterizados por el nivel de aproximación matemática para la resolución de la ecuación de Schrödinger. Una de las clasificaciones de los métodos de cálculo más empleadas es la que distingue entre métodos de mecánica molecular, métodos semiempíricos, métodos *ab initio* y métodos basados en el funcional de la densidad (**Tabla 3**).

1.6.2.1.- Métodos de Mecánica Molecular (MM)

Estos métodos se basan en la mecánica clásica y representan una molécula como un conjunto de esferas de diferentes radios y con cargas parciales, unidas por enlaces que se pueden imaginar cómo muelles. Así, describen la energía de una molécula como una contribución de vibraciones de tensión (E_r), de flexión (E_θ) y de torsión (E_ω), así como de interacciones electrostáticas (E_{coul}) y de van der Waals (E_{vdw}) (**Ecuación 4**).

$$E = E_r + E_\theta + E_\omega + E_{coul} + E_{vdw} \quad (4)$$

Cada uno de estos términos contiene parámetros empíricos, por lo que la calidad de los resultados a que dan lugar depende de la calidad de los parámetros empleados.

Los distintos modelos de mecánica molecular disponibles difieren en el número y naturaleza específica de los términos que incorporan, así como en los detalles de su parametrización. La forma funcional y parametrización, constituyen lo que se denomina *campo de fuerza* [185].

Hay limitaciones importantes de los modelos de mecánica molecular. En primer lugar, se limitan a la descripción de las geometrías de equilibrio. En segundo lugar, no revelan nada acerca de las distribuciones de electrones en las moléculas. Finalmente, los campos de fuerza disponibles en la actualidad no se han parametrizado para formas de no equilibrio, en particular, estados transición de reacción.

Tabla 3. Diferentes métodos en Química Computacional [188]

Método	Fundamento	Rango de aplicación	Ventajas	Desventajas
Mecánica molecular	Potenciales de interacción	1-10 ⁵ átomos	Gran rapidez	Aplicabilidad limitada
Ab Initio	Ecuación de Schrödinger y Función de Onda	1-10 ² átomos. Todas las propiedades	Exactitud y precisión controlable	Lentos y complicado de utilizar
Semiempíricos	Ecuación de Schrödinger y Función de Onda o Teorema de Kohn-Sham y densidad electrónica	1-10 ⁴ átomos. Todas las propiedades	Rápido, fáciles de usar, fiables en moléculas orgánicas	Errores nos sistemáticos. Escasa fiabilidad en moléculas con metales
Teoría del funcional de la densidad (DFT)	Teorema de Kohn-Sham y densidad electrónica	1-10 ³ átomos. Todas las propiedades	Más rápido que ab initio	Exceso de métodos DFT disponibles. No hay pautas de mejora

1.6.2.2.- Métodos de Mecánica Cuántica

Los métodos basados en la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones. El estudio de propiedades de un sistema poliatómico en un estado estacionario se concentra en resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (**Ecuación 5**). En esta ecuación diferencial de valores propios, H es el operador hamiltoniano asociado a la energía del sistema de electrones y núcleos, $\Psi(r,R)$ es la función de onda que describe el estado del sistema (todas las coordenadas de electrones (r) y núcleos (R)) y E es la energía total del sistema en dicho estado. El hamiltoniano del sistema contiene términos de movimiento y atracción-repulsión entre las diferentes partículas que lo componen. De este modo, se incluyen términos asociados a la energía cinética de núcleos y electrones, repulsión entre núcleos, atracción entre núcleos y electrones y repulsión interelectrónica.

$$\hat{H}(R, r) \cdot \Psi(R, r) = E(R, r) \cdot \Psi(R, r) \quad (5)$$

Esta ecuación sólo puede resolverse de forma analítica para sistemas muy sencillos, por lo que es necesaria la introducción de numerosas aproximaciones.

La aproximación de Born-Oppenheimer (aproximación adiabática) simplifica el problema separando los movimientos nuclear y electrónico basándose en que la masa de los núcleos es miles de veces mayor que la de los electrones, con lo que aquéllos se moverán mucho más lentamente. De esta forma, el movimiento electrónico se circunscribe en el campo creado por una geometría nuclear determinada, con lo que es posible plantear el hamiltoniano como suma de un término electrónico y otro nuclear, permitiendo resolver la ecuación electrónica de Schrödinger en primer lugar y después la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear. Matemáticamente:

$$H = \sum_{i=1}^N \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{A=1}^M -\frac{Z_A}{r_{iA}} \right] + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

siendo N el número de electrones, Z la carga nucleares, M campo de cargas nucleares e i,j son los electrones en cada capa.

Nótese que el primer término de la ecuación (6) corresponde a la energía cinética del electrón, el segundo es el potencial de atracción entre un electrón y un núcleo núcleo y el tercero corresponde a la interacción entre dos electrones. De esta manera, la energía

total del sistema E se obtiene al sumar la energía electrónica E_e con una constante de repulsión nuclear dependiente de la geometría del sistema (**Ecuación 7**).

$$E = E_e + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (7)$$

Dada la complejidad matemática, existen diversos métodos de cálculo, caracterizados por el nivel de aproximación matemática para la resolución de la ecuación de Schrödinger.

1.6.2.2.1. Métodos *ab initio*

Estos métodos resuelven de modo aproximado la ecuación de Schrödinger para obtener la energía y la función de onda electrónicas del sistema de interés. Se denominan *ab initio* porque no emplean otra información empírica que no sea la de las constantes físicas fundamentales (h , e , ...) [183].

La teoría de Hartree-Fock (HF) se ha establecido como el método *ab initio* básico y supone que cada electrón se mueve, independientemente del resto, en un potencial promedio generado por los restantes electrones. La función de onda Ψ se expresa en forma de determinante de Slater. Bajo esta aproximación, se construye un operador mono-electrónico F , tal que mediante la solución de la ecuación (8) se obtenga el conjunto de orbitales ortonormales χ_i que hagan mínima la energía electrónica del sistema para el estado estacionario. El conjunto de funciones monoeléctricas que proporcionan la mejor función de onda se puede obtener haciendo uso del principio variacional, según el cual, cualquier función definida correctamente para un sistema, proporciona un valor esperado de la energía mayor o igual que el valor exacto de la energía del estado fundamental. La aplicación de este principio da lugar a las ecuaciones de Hartree-Fock, en las que intervienen los orbitales atómicos moleculares, sus energías y los operadores de Coulomb e intercambio (operadores J y K). El primero de ellos nos proporciona el potencial de interacción de un electrón con la nube promedio del resto de electrones. El segundo expresa la energía de intercambio electrónico que aparece debido a la asimetría de la función de onda.

$$F = \sum_{i=1}^N \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{A=1}^M -\frac{Z_A}{r_{iA}} \right] + \sum_{j=1}^N (J_i - K_i) \quad (8)$$

$$F \cdot \chi_i = \varepsilon_i \cdot \chi_i \quad (9)$$

Debido a que las soluciones para estas ecuaciones dependen de las funciones que se desea obtener, la resolución de las mismas se lleva a cabo utilizando un método iterativo denominado método del campo autoconsistente (Self-Consistent Field, SCF), que se inicia seleccionando un conjunto de χ_i de partida que se va perfeccionando en la medida que se vayan obteniendo valores mínimos de ε_i .

Sin embargo, el método HF nunca puede dar la energía exacta, ya que la repulsión “instantánea” entre los electrones es sustituida por una repulsión promedio, lo que constituye una aproximación radical. A la diferencia entre la energía exacta y la energía HF se le denomina energía de correlación. Para estimar esta energía de correlación se han desarrollado métodos post-HF, como los métodos Moller-Plesset (MP n), Configuration Interactions (CI), y Coupled-Cluster (CC) [186]. Están organizadas jerárquicamente en términos de su capacidad para describir la correlación electrónica (HF \rightarrow MP2 \rightarrow CCSD \rightarrow CCSD(T) ...) de modo que, en principio, es posible predecir cualquier propiedad molecular con una exactitud controlable. En la práctica, no sólo la implementación, sino también la aplicación de los métodos *ab initio* más exactos puede ser muy complicada, así como requerir hardware de altas prestaciones y una gran cantidad de tiempo de cálculo.

1.6.2.2.2. Métodos semiempíricos (SE)

Otra forma de abordar el problema de la energía de correlación consiste en resolver las ecuaciones anteriores y las integrales que comportan no en forma analítica sino en forma parametrizada. Los métodos semiempíricos (SE) [187] son métodos químico cuánticos, es decir, obtienen la energía y orbitales moleculares, pero lo hacen simplificando los cálculos HF al remplazar valores esperados de la función de onda por formas paramétricas ajustadas estadísticamente empleando grandes conjuntos de datos experimentales (geometrías moleculares y calores de formación) y/o datos teóricos generados por métodos *ab initio* o DFT.

De esta manera, los cálculos SE son casi tan rápidos como los cálculos MM hasta el punto que es posible realizar cálculos SE en sistemas de miles de átomos. Por su naturaleza, la fiabilidad de los métodos SE es baja si se estudian moléculas poco representativas y/o propiedades moleculares que no se han tenido en cuenta en la parametrización. Por lo tanto, el uso satisfactorio de estas técnicas está de nuevo condicionado a la experiencia computacional previa y su validación frente a métodos más exactos.

El método PM3, y su versión más moderna PM6, son formulaciones SE del método *ab initio* HF que gozan de gran aceptación para predecir geometrías y entalpías de reacción de compuestos orgánicos.

1.6.2.2.3. Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad

Los métodos más populares en la Química Computacional son los métodos DFT [216], que abordan el problema de la energía de correlación de manera diferente con un coste computacional no muy elevado. Formulan el problema mecanocuántico de la estructura electrónica en términos de una magnitud observable, la densidad electrónica ρ , en vez de la función de onda polieletrónica Ψ . La consecuencia matemática es que la energía electrónica del sistema pasa a ser un funcional de la densidad, $E[\rho(r)]$. La implementación de los métodos DFT conduce a las ecuaciones de Kohn-Sham (KS), muy semejantes a las ecuaciones HF porque la densidad electrónica se expresa a partir de orbitales moleculares. Además, los cálculos se ejecutan mediante aproximación SCF. Por tanto, en la práctica, un cálculo DFT es muy parecido a un cálculo de OM HF. El principal elemento de la DFT es la densidad electrónica $\rho(r)$ y, en la versión de Kohn-Sham, los orbitales ficticios de una partícula ϕ_j^{KS} [188].

Así, la teoría DFT se basa en el hecho de que la suma de energías de intercambio y de correlación de un gas electrónico uniforme se puede calcular exactamente sabiendo sólo su densidad. En la formulación de Kohn-Sham, la energía electrónica en el estado fundamental, E , se describe como una suma de la energía cinética, E_T , energía de interacción electrón-núcleo, E_V , la energía de Coulomb, E_J , y la energía de correlación-intercambio, E_{xc} (**Ecuación 10**). Excepto E_T , todos los componentes dependen de la densidad total de electrones.

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{xc} \quad (10)$$

Existe un número amplísimo de métodos DFT, muchos disponibles en los programas de cálculo más conocidos. Esta sobreabundancia de métodos DFT se debe al hecho de que la forma analítica del funcional de correlación-intercambio, $E_{XC}[\rho]$, es desconocida. Por eso, existen tantos funcionales DFT como aproximaciones a $E_{XC}[\rho]$ propuestas. Cabe destacar que muchos métodos DFT son en cierto modo semiempíricos, pues los correspondientes funcionales E_{XC} contienen uno o varios parámetros ajustados a datos experimentales.

La ventaja de los métodos DFT es que si el funcional $E_{XC}[\rho]$ se comporta bien para el problema a estudiar, entonces son métodos eficientes y fiables, mucho más rápidos que los métodos *ab initio* más sofisticados. Por esta razón, los métodos DFT son la opción por defecto en Química Computacional para simular todo tipo de sistemas moleculares. Los métodos DFT disponibles se pueden agrupar en función de la sofisticación y desarrollo (**Tabla 4**).

No obstante, las desventajas de los métodos DFT deben tenerse presentes a la hora de utilizarlos:

- La dificultad en seleccionar el funcional más adecuado.
- La imposibilidad de refinar sistemáticamente los resultados de los métodos DFT, como sí que es posible con los métodos *ab initio*.
- Los errores sistemáticos de muchos funcionales, como es la carencia total o parcial de energía de dispersión (que juega un papel clave en los materiales de carbono).

En la práctica, tanto la experiencia computacional acumulada como la validación frente a resultados experimentales o *ab initio* son necesarias para escoger el funcional DFT más adecuado. Para la simulación de materiales de carbono, el funcional B3LYP, el cual rinde geometrías, propiedades espectroscópicas y energías termoQuímicas razonablemente precisas para compuestos orgánicos, ha sido el más popular seguido de otros funcionales como PBE, M06, PW91, B97D, etc. De este modo, el modelo B3LYP se define como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-z)E_x^{LSDA} + zE_x^{HF} + b\Delta E_x^B + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (11)$$

En esta expresión, las constantes z , b y c toman los valores 0.20, 0.72 y 0.81, respectivamente, valores idénticos a los del método híbrido B3PW91 (**Ecuación 11**). De

entre los funcionales híbridos modernos, B3LYP es el más popular hasta la fecha, debido a que su rendimiento y exactitud son suficientemente buenos en la mayoría de cálculos, teniendo en cuenta la curiosidad de que los tres parámetros empíricos que emplea no fueron optimizados.

Tabla 4. Clasificación y ejemplos de funcionales disponibles.

Método	Dependencia	Funcionales
LDA	P	VWN
GGA	ρ, ∇	HCTH, PBEPBE, BPW91, BLYP, OLYP, mPWPW91, mPWPBE, mPWLYP
Híbridos	$\rho, \nabla\rho$ +HF	TPSSh, HCTHhyb, mPW1LYP, mPW1PW91, mPW3PBE, O3LYP, B1B95, B1B95, B3PW91, PBE1KCIS, PBEh1PBE, X3LYP, B3LYP
Meta-GGA	$\rho, \nabla\rho, \tau$	M06L, VSXC, TPSS, τ -HCTH, BB95, PBEKCIS, N12, MN12L
Dispersión corregida (meta-híbrido, doble híbrido, Coulomb atenuado, etc.)	$\rho, \nabla\rho, \tau$ +HF	M06, xB97, cam-B3LYP, LC-xPBE, LC-BLYP, B2PLYP, M11, N12SX, MN12SX

ρ = densidad; $\nabla\rho$ = gradiente de densidad; τ =energía cinética; HF=intercambio Hartree-Fock

1.6.3.- Conjunto de funciones de base

Ante la imposibilidad de utilizar un conjunto infinito de funciones de base, hecho que permitiría obtener la solución exacta dentro del procedimiento de cálculo escogido, en la práctica se utilizan conjuntos finitos de funciones de base normalizadas. A la hora de elegir las funciones debe tenerse en cuenta tanto el tipo de funciones escogidas como su número [189].

Los principales tipos de funciones de base empleados son:

- *Funciones de Slater (STO, Slater-Type Orbitals)*, definidos por la ecuación (12):

$$\chi = N r^{n-1} e^{-ar} Y \quad (12)$$

donde N es la constante de normalización, r es el radio del orbital, α es el exponente del orbital, Y corresponde al armónico esférico y $n = 0, 1, 2, \dots$ es un número cuántico principal efectivo.

Fueron las primeras que se utilizaron para desarrollar los orbitales atómicos debido a que los orbitales hidrogenoides $1s, 2p, 3d, \dots$ son de este tipo. Estas funciones presentan como gran inconveniente el ser poco manejables, ya que no permiten una resolución analítica y rápida de las integrales [194].

- *Funciones Gaussianas (GTO, Gaussian-Type Orbitals) (Ecuación 13).*

$$\chi = Nr^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y \quad (13)$$

La diferencia básica entre la función de Slater y la función gaussiana está en el término exponencial, que en la función gaussiana se encuentra elevado al cuadrado. Esta diferencia supone como ventaja que la multiplicación de dos gaussianas es otra gaussiana centrada entre las dos anteriores y que sus integrales también resultan ser gaussianas. La desventaja es que representan los orbitales peor que las funciones de Slater. Ello conlleva que, para obtener una misma descripción, se requiera un número mayor de funciones en el caso de las funciones gaussianas. Una solución de compromiso es el empleo de gaussianas contraídas, construidas como combinación lineal de las GTO originales (gaussianas primitivas) de forma que se aproxime, por ejemplo, a una STO.

Atendiendo a la complejidad del conjunto de funciones que describen los orbitales atómicos, se puede realizar la siguiente clasificación:

- un conjunto de funciones de base mínimo contiene el mínimo número de funciones de base necesarias para cada átomo, es decir, una función para cada orbital atómico que pertenezca a las capas ocupadas en el estado fundamental del átomo correspondiente; por ejemplo: STO-3G. El empleo de bases mínimas da lugar a resultados poco satisfactorios. Para solucionar este problema, se emplean bases con un número mayor de funciones que se pueden construir aumentando el número de funciones que se utilizan

para representar los orbitales de las capas ocupadas o haciendo uso de funciones con número cuántico “ l ” superior al de los orbitales de valencia del átomo, como vemos en los siguientes conjuntos de funciones de base.

- En los *conjuntos de base Doble Zeta (DZ), Triple Zeta (TZ), ..., N-tuple Z*, se aumenta el tamaño de la base reemplazando cada función del conjunto mínimo por N funciones.
- En los *conjuntos de base de valencia desdoblada (Split-valence)*, cada orbital atómico de valencia está descrito por N funciones de base (DZ, TZ, ...) y cada orbital interno por la única función de base. Por ejemplo, en la base 6-31G, cada orbital interno está descrito por una función gaussiana contraída que es combinación lineal de 6 gaussianas primitivas y cada orbital atómico de valencia está formado por dos gaussianas contraídas de 3 primitivas y 1 primitiva, respectivamente. En general, los conjuntos de base de valencia desdoblada, ofrecen una mejor descripción de las propiedades moleculares que los conjuntos de funciones de base mínimos y siguen siendo suficientemente pequeñas como para ser ampliamente aplicables. A pesar de esto, los conjuntos de base de valencia desdoblada no ofrecen una descripción exacta de las energías moleculares relativas y tampoco resultan adecuadas para su empleo en métodos multiconfiguracionales. La inclusión de funciones adicionales de polarización en estos conjuntos de base, da lugar a una mejora en el cálculo de las propiedades moleculares, debido a la inclusión de un conjunto de gaussianas de segundo orden equivalentes a un conjunto de cinco funciones d puras. Por tanto, podemos decir que el conjunto de base 6-31G* ofrece una representación adecuada de compuestos con elementos pertenecientes a la primera y segunda fila de la Tabla Periódica.
- Los conjuntos con *funciones de base polarizadas* contienen funciones con un momento angular mayor del requerido para la descripción de cada átomo, permitiendo así cambiar la forma del orbital. Por ejemplo, la base 6-31G** añade funciones de tipo d sobre los átomos pesados (Li-Cl) y de tipo p sobre el hidrógeno.
- Hay conjuntos de base que incluyen *funciones difusas*. Estas son funciones de tipo s y p cuya extensión espacial es mucho mayor que las que

participan en la descripción de los orbitales de valencia. Por ejemplo, la base 6-31+G** añade funciones difusas sobre los átomos pesados. Un segundo “+” indica la adición de funciones difusas también sobre los átomos de hidrógeno.

Los conjuntos de funciones de base sobre los que hemos hablado hasta ahora fueron introducidos por Pople. En estos conjuntos de funciones, los exponentes y los coeficientes de la contracción de las bases se optimizaron sin tener en cuenta los efectos de la correlación electrónica. Sin embargo, dichas funciones se emplean a menudo en cálculos post-HF en los que sí se consideran los efectos de la correlación electrónica. Para superar esta contradicción, se han construido diversos conjuntos de funciones de base, entre los que cabe destacar los desarrollados por Dunning y col. [190] (cc-pVDZ, cc-pVTZ, ...), diseñados para su uso en métodos de cálculo que incluyen correlación electrónica. La adición de funciones difusas polarizadas y no polarizadas da las series aumentadas aug-cc-pVDZ, ..., adecuadas para cálculos de correlación en aniones y especies con enlace de hidrógeno [189-191].

2.- Objetivos

El objetivo general de esta Tesis Doctoral se centra en el desarrollo de nuevas metodologías, de reducido impacto medioambiental, para la síntesis de sistemas heterocíclicos, o intermedios clave en su preparación, de especial relevancia para la industria farmacéutica.

Entre los objetivos específicos se encuentran:

1. Estudiar una nueva familia de arcillas de carácter básico activas en la alquilación de pirazol.

1.1. *Síntetizar y caracterizar una nueva serie de saponitas básicas.*

La síntesis de los catalizadores se llevará a cabo a partir de una saponita natural, saponita de Cabañas (Toledo, España). A continuación se llevará a cabo la pilarización de la saponita siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.

Las saponitas básicas objeto de estudio se prepararán a partir de la saponita pilareada por impregnación con disoluciones de distinta concentración de Cs_2CO_3 y $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cs}$ empleando el método de impregnación húmeda incipiente.

Los sólidos preparados se caracterizarán mediante la determinación de sus características texturales por adsorción/desorción de N_2 , su estructura mediante Difracción de R-X (XRD) y su composición por Espectroscopia de Emisión Óptica con Fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP OES).

1.2. *Estudiar su actividad catalítica.*

La reacción escogida para probar las saponitas básicas sintetizadas es la alquilación de pirazol con distintos bromuros de alquilo – bromuro de alilo, bromuro de propargilo y bromo acetato de etilo – en presencia de diferentes disolventes – DMF, o acetonitrilo, ACN –. Se estudiará, además, la influencia de la temperatura y la cantidad de catalizador en la reacción. Finalmente se realizarán ensayos de reutilización del catalizador.

2. Estudiar una nueva familia de sílices mesoporosas, funcionalizadas con LIs, activas en la preparación de cromenos.

2.1. Estudiar la actividad catalítica de LIs, en fase homogénea, en la síntesis de cromenos a través de RMC.

Se probarán tres LIs comerciales – metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y acetato de 1-metil-3-butylimidazolium – y 3-*n*-propanosulfonato de butylimidazolium, sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en la literatura, en la RMC entre CAE y 2-hidroxibenzaldehído, en ausencia de disolvente, y a diferentes temperaturas de reacción. Además, se llevará a cabo un estudio de la influencia de la cantidad de catalizador empleada.

2.2. Estudiar computacionalmente la RMC para la síntesis de cromenos catalizada por LIs en fase homogénea.

El mecanismo de la reacción se estudiará mediante cálculos computacionales empleando el programa Gaussian 09 y metodología DFT. Se evaluarán diferentes rutas mecanísticas posibles y examinarán propiedades estructurales, energéticas y electrónicas de cada punto estacionario. Se analizarán en detalle los efectos que el LI ejerce en el curso de la reacción por comparación con el estudio del mecanismo en ausencia de LI.

2.3. Monitorizar in situ en tiempo real la RMC de formación de cromenos mediante Espectroscopia Raman.

La reacción se controlará continuamente por espectroscopia Raman con una sonda de inmersión instalada en un sistema Perkin-Elmer estación de Raman 400F utilizando 100 mW de infrarrojo cercano línea de excitación 785 nm. Los espectros se adquirirán de forma continua; cada espectro constará de 6 acumulaciones de 10 s.

2.4. Sintetizar y caracterizar las sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos.

Se preparará diferentes LIs inmovilizados sobre una sílice mesoporosa, concretamente SBA-15. Para ello, se preparará el soporte silíceo, de acuerdo

con métodos descritos en la bibliografía, que posteriormente se hará reaccionar con la correspondiente sal de imidazolio.

Los materiales sintetizados se caracterizará por adsorción física de N₂

2.5. Estudiar la actividad catalítica de sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs en la síntesis de cromenos.

Las sílices mesoporosas sintetizadas se ensayarán en la RMC entre CAE y 2-hidroxibenzaldehído, en ausencia de disolvente, a temperatura de reacción seleccionada, optimizando tanto las condiciones de reacción como la cantidad de catalizador.

3.-Resultados y Discusión

3.1. Estudio de una nueva familia de arcillas de carácter básico activas en la alquilación de pirazol.

3.1.1. Síntetizar y caracterizar una nueva serie de saponitas básicas.

La síntesis de los catalizadores a estudiar se ha llevado a cabo a partir de una saponita natural, saponita de Cabañas (Toledo, España). El mineral fue, en primer lugar, purificado por dispersión en agua. A continuación, la saponita purificada, SA, fue sometida a un proceso de pilarización siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía [192,193]. El polication empleado es conocido como Al_{13}^{7+} , $(AlO_4Al_{12}(OH)_{24}(H_2O)_{12})^{7+}$, con estructura de Keggin, en el que el átomo de Al, situado en el centro del cluster, está coordinado a cuatro oxígenos en disposición tetraédrica.

La saponita pilareada, SAP, se empleó como soporte para la preparación de las saponitas impregnadas con sales de Cs; se prepararon diferentes saponitas por impregnación de SAP con disoluciones de Cs_2CO_3 , SAP-Cn, y CH_3CO_2Cs , SAP-An, respectivamente, siendo $n = 0,25$ ó $1,25$ expresado en % CsO_2 teórico.

Las determinación de las características texturales de las saponitas sintetizadas, así como su estructura y composición se llevó a cabo por adsorción/desorción de N_2 , Difracción de R-X (XRD) y por Espectroscopia de Emisión Óptica con Fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP OES), respectivamente.

3.1.1.1.- Análisis químico y formula estructural

La composición Química de las muestras sintetizadas, determinada por ICP OES, se expresan, para una mejor comparación, en base seca y se han calculado teniendo en cuenta que la suma de todos los óxidos metálicos presentes es del 100% (**Tabla 5**). En el caso de las muestras SAP se puede observar que la composición de Al_2O_3 se duplica, en comparación con SA, debido principalmente a la incorporación del catión Al_{13}^{7+} en la capa de cationes de cambio, siendo la cantidad fijada de Al_2O_3 , en todas las muestras, de aproximadamente el 9,2%. Por otra parte, en todos los casos, se observó una disminución de % CaO y MgO con respecto a SA, tal y como era de esperar. Es

Tabla 5. Composición Química de cada una de las saponitas sintetizadas.

Catalizador	%Peso (Base seca)									
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	MnO	CaO	Na ₂ O	K ₂ O	TiO ₂	Cs ₂ O
SA	59.010	6.250	1.990	31.250	0.110	0.490	0.060	0.600	0.230	
SAP	55.121	15.430	1.842	26.591	0.109	0.037	0.061	0.573	0.237	
SAP-A0.25	54.999	15.169	1.834	26.565	0.107	0.080	0.103	0.596	0.235	0.313
SAP-A1.25	54.196	15.306	1.831	26.380	0.106	0.037	0.087	0.582	0.234	1.240
SAP-C0.25	54.908	15.283	1.852	26.696	0.108	0.031	0.073	0.586	0.236	0.228
SAP-C1.25	54.187	15.292	1.824	26.322	0.107	0.037	0.073	0.575	0.236	1.346

Tabla 6. Fórmulas estructurales de las saponitas objeto de estudio.

Fórmula Química
SA $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{5.409}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.184}\text{Ti}_{0.021})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.064}\text{Na}_{0.014}\text{K}_{0.094}\text{Mg}_{0.307})$
SAP $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.603}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.170}\text{Ti}_{0.022})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.015}\text{K}_{0.090}\text{Mg}_{0.261}(\text{Al}_{13})_{0.180})$
SAP-A0.25 $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.613}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.170}\text{Ti}_{0.022})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.011}\text{Na}_{0.025}\text{K}_{0.094}\text{Mg}_{0.262}(\text{Al}_{13})_{0.176})\cdot 0.019 \text{Cs}(\text{CH}_3\text{COO})$
SAP-A1.25 $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.624}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.171}\text{Ti}_{0.022})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.021}\text{K}_{0.092}\text{Mg}_{0.262}(\text{Al}_{13})_{0.181})\cdot 0.075 \text{Cs}(\text{CH}_3\text{COO})$
SAP-C0.25 $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.632}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.171}\text{Ti}_{0.022})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.004}\text{Na}_{0.017}\text{K}_{0.092}\text{Mg}_{0.263}(\text{Al}_{13})_{0.178})\cdot 0.007 \text{CsCO}_3$
SAP-C1.25 $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.619}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.171}\text{Ti}_{0.022})(\text{O}_{20}\text{OH}_4)(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.018}\text{K}_{0.091}\text{Mg}_{0.262}(\text{Al}_{13})_{0.181})\cdot 0.040 \text{CsCO}_3$

importante mencionar que la cantidad de Cs_2O no afecta sustancialmente a la composición química de SAPs y difiere ligeramente de los valores teóricos (0.31 y 1.24% en peso para las muestras de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cs}$, y 0.23 y 1.35% para las de Cs_2CO_3).

La metodología de cálculo de la fórmula estructural se basa en determinar la fórmula de SA, y a partir de esta, construir todas las restantes. Las fórmulas estructurales de cada uno de los catalizadores se presentan en la **Tabla 6**.

3.1.1.2.- Propiedades texturales de las saponitas

Las características texturales de las arcillas sintetizadas se determinaron por adsorción/desorción de N_2 (**Figura 25** y **Tabla 7**). Como se puede observar en la **Figura 25** las isothermas de adsorción de las SAP son del tipo I +II, según la clasificación de la IUPAC, con una histéresis del tipo H3. Este tipo de isoterma es característica de sólidos no-porosos o de adsorbentes macroporosos y representa la adsorción monocapa-multicapa no restringida del adsorbato sobre el adsorbente. La histéresis de tipo H3 se suele relacionar con sólidos que presentan agregados de partículas en forma de placas paralelas, lo que da lugar a poros en forma de rendijas, característica muy particular de las arcillas pilareadas.

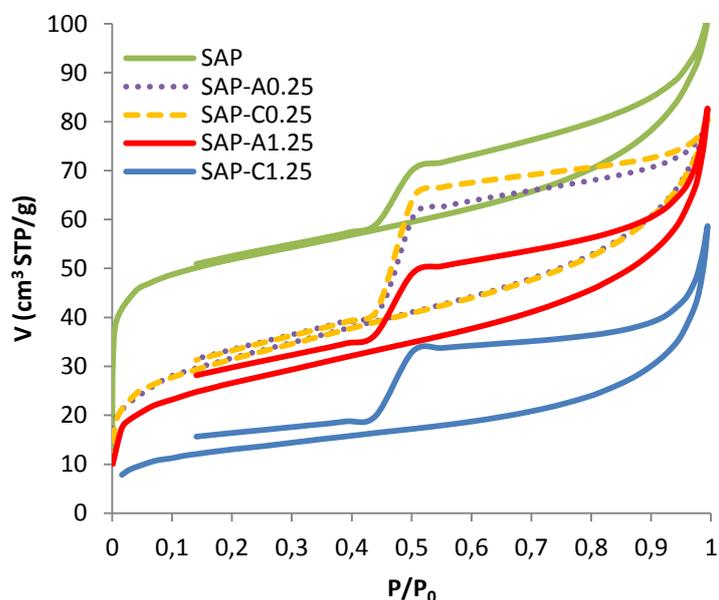


Figura 25. Isothermas de adsorción/desorción de las SAP.

En el caso de las muestras impregnadas con Cs^+ la curva de adsorción/desorción no llega a cerrarse o lo hace a presiones relativas inferiores a 0.4, aumentando la histéresis a medida que se incrementa el contenido de Cs_2O . Este hecho es característico de la

presencia de histéresis a bajas presiones en el caso de los materiales microporosos, debido principalmente a la retención irreversible de las moléculas de N_2 a la entrada de los poros o por hinchamiento de las estructuras.

Los valores de las áreas específicas, S_{BET} , son significativamente mayores que los valores descritos para saponitas naturales ($30-50 \text{ cm}^3/\text{g}$). Esto se debe a que el tamaño de partícula de estas arcillas es relativamente pequeño debido a su evolución sedimentológica.

La impregnación con Cs_2O afecta de manera significativa a S_{BET} de la arcilla. Un aumento de la cantidad de cesio se traduce en una disminución de S_{BET} , siendo el efecto más notable en el caso de SAP-C1.25, debido probablemente a que Cs_2O bloquea el acceso a los microporos. Este hecho se confirma en la contribución de la superficie de microporo a S_{BET} (S_{mic}/S_{BET}) que disminuye desde el 61.2%, en el caso de SAP, hasta un 20.4% en la muestra SAP-C1.25. Debido a un efecto similar, el volumen de microporo, V_{mic} , disminuye a medida que aumenta la cantidad Cs_2O , siendo la contribución en SAP del 40% disminuyendo hasta una media de 25% en el caso de las SAP impregnadas con cesio.

Tabla 7. Propiedades texturales de las SAP sintetizadas.

Catalizador	S_{BET} (m^2/g)	S_{mic} (m^2/g)	V_P (cm^3/g)	V_{BJH} (cm^3/g)	V_{mic} (cm^3/g)	V_{mic}/V_P (%)	d_{BJH} (Å)	d_{mic} (Å)
SAP	177.3	108.5	0.188	0.112	0.077	40.7	57.0	7.0
SAP-C1.25	46.7	9.5	0.113	0.095	0.018	16.1	64.0	11.1
SAP-A1.25	94.7	21.3	0.156	0.118	0.037	23.9	58.7	8.5
SAP-C0.25	111.1	29.3	0.167	0.123	0.044	26.4	44.3	8.3
SAP-A0.25	111.0	30.9	0.160	0.115	0.045	27.9	44.9	8.3

S_{BET} = área superficial específica; S_{mic} = área superficial de microporo determinada por t-plot; V_P = volumen total de poro; V_{mic} y d_{mic} = volumen y diámetro de microporo, respectivamente, calculados por el método Horvath-Kawazoe; d_{BJH} = diámetro de microporo determinado por el método BJH.

3.1.1.3. Difracción de rayos X

Los difractogramas de SAPs impregnadas con sales de cesio, se muestran en la **Figura 26**, presentando las reflexiones típicas de SAP; las asignaciones de los picos a los

diferentes planos de difracción se establecieron en base a los datos descritos en la bibliografía. En general, las muestras impregnadas con sales de cesio muestran unos difractogramas similares al de SAP, manteniendo la estructura laminar, aunque con un menor ordenamiento de átomos, tal y como se deduce por la disminución de intensidad de la reflexión basal, sobre todo en aquellas muestras con mayor contenido en Cs_2O , SAP-C1.25 y SAP-A1.25. Es importante mencionar que no se detectó ningún pico atribuible a fases de Cs, probablemente debido a las pequeñas cantidades de sales precursoras utilizadas en la impregnación. El espaciado basal aumenta desde 13.61 Å en SA (*no se muestra en la Figura 26*) hasta 17.83 Å en SAPs impregnadas (**Tabla 8**).

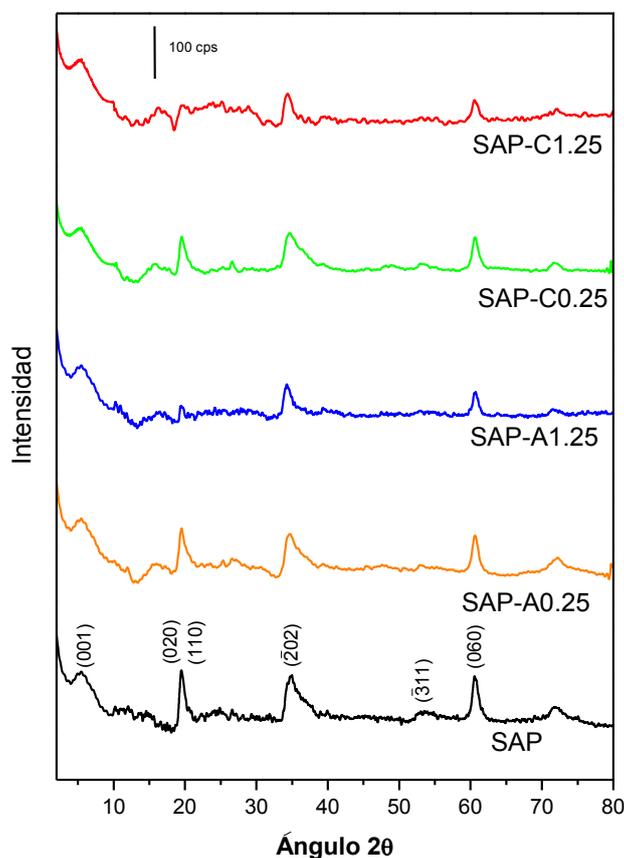


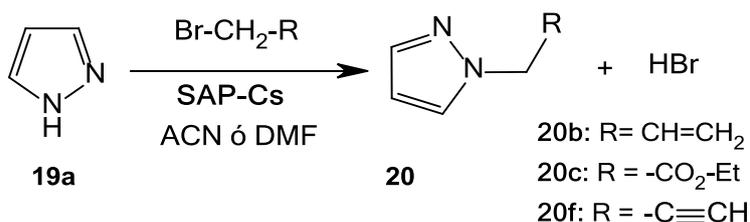
Figura 26. Difractogramas de SAPs sintetizadas.

Tabla 8. Distancia interplanar en las SAPs sintetizadas.

	$d_{(001)}$ (Å)	$d_{(110)}$ (Å)	$d_{(202)}$ (Å)	$d_{(060)}$ (Å)
SAP	17.83	4.53	2.56	1.52
SAP-A0.25	17.75	4.55	2.59	1.52
SAP-C0.25	17.82	4.51	2.58	1.52
SAP-A1.25	17.81	4.54	2.61	1.52
SAP-C1.25	17.84	--	2.60	1.53

3.1.2.- Actividad Catalítica

Las saponitas sintetizadas se ensayaron en la reacción de *N*-alquilación de pirazol con diferentes bromuros de alquilo (**Esquema 35**). Además se estudió la influencia del disolvente empleado y la temperatura de reacción.



Esquema 35. Alquilación de pirazol catalizada con SAPs impregnadas con sales de cesio.

Los valores de conversión de pirazol obtenidos para la alquilación de pirazol con diferentes agentes alquilates y catalizadores, usando un 20% en masa de catalizador con respecto al pirazol de partida, en DMF como disolvente, y a las temperaturas de 65 y 80 °C, se muestran en la **Tabla 9**. En todos los casos estudiados se obtuvieron los correspondientes *N*-alquilpirazoles **20** con rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes, 83-99%, en tiempos de reacción inferiores a una hora, a excepción de C₃H₃Br, el derivado halogenado menos reactivo de entre los estudiados.

Estos resultados contrastan con los descritos en nuestro grupo de investigación, para la alquilación de pirazol con bromoacetato de etilo, en DMF, a 100 °C, catalizada por materiales mesoporosos básicos [37]. Mientras que la reacción de alquilación en presencia de sílices mesoporosas básicas condujo al compuesto **20c** con un 90% de

rendimiento en 2h de tiempo de reacción, la reacción en presencia de SAPs impregnadas con sales de Cs dio lugar a rendimientos similares en condiciones de reacción más suaves y durante tiempos de reacción más cortos.

Tabla 9. Reacción de alquilación de pirazol con diferentes bromuros de alquilo, en DMF.

R-Br	Catalizador	T (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
C₃H₅Br (-CH ₂ -CH=CH ₂)	SAP-C0.25	65	30	88
	SAP-A0.25	65	30	85
	SAP-C1.25	65	30	90
	SAP-A1.25	65	30	83
C₄H₇O₂Br (-CH ₂ -CO ₂ Et)	SAP-C1.25	65	30	91
	SAP-A1.25	65	30	83
	SAP-C0.25	80	15	95
	SAP-A0.25	80	15	91
	SAP-C1.25	80	15	93
	SAP-A1.25	80	15	95
C₃H₃Br (-CH ₂ -C≡CH)	SAP-C1.25	65	60	58
	SAP-A1.25	65	60	66
	SAP-C0.25	80	60	100
	SAP-A0.25	80	60	90
	SAP-C1.25	80	60	99
	SAP-A1.25	80	60	85

Condiciones de reacción: 2 mmol pirazol/4mmol bromuro de alquilo, 2 ml disolvente, 20% catalizador/pirazol.

3.1.2.1.- Efecto de los agentes alquilantes

Los agentes alquilantes utilizados en este trabajo son bromuro de alilo (C_3H_5Br), bromoacetato de etilo ($C_4H_7O_2Br$) y bromuro de propargilo (C_3H_3Br), tal y como se muestra en la **Tabla 9**. La reacción se llevó a cabo en presencia DMF o ACN, que son los disolventes más comúnmente empleados en este tipo de reacciones.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción entre pirazol y C_3H_5Br , en DMF a $65^\circ C$, catalizada por SAP impregnadas con sales de Cs, obteniéndose el *N*-alilpirazol **20b** con excelentes rendimientos, 83-90%, en tan sólo 30 min de tiempo de reacción. En este mismo contexto, se estudió también el comportamiento de otros bromuros de alquilo menos reactivos, $C_4H_7O_2Br$ y C_3H_3Br (**Tabla 9**). Así, la reacción de alquilación de pirazol con $C_4H_7O_2Br$, a $65^\circ C$, catalizada por SAP-C1.25, condujo al correspondiente *N*-alquilpirazol **20c**, con un rendimiento del 91% después de 30 min de tiempo de reacción. Es importante mencionar que en estas condiciones de reacción apenas se observaron diferencias de reactividad entre estos derivados halogenados. Por otra parte, la reacción de pirazol con C_3H_3Br en presencia de SAP-A1.25 o SAP-C1.25, en las mismas condiciones de reacción, dio lugar al compuesto **20f**, con un rendimiento de aproximadamente el 60%, después de 60 min de tiempo de reacción. Teniendo en cuenta estos resultados se puede decir que, en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas, C_3H_3Br es el agente alquilante menos reactivo. Hay que destacar que la alquilación de pirazol con C_3H_3Br , catalizada por SAP impregnadas con sales de Cs^+ , condujo exclusivamente al *N*-propargilpirazol **20f**, no observándose la formación de otros subproductos de reacción [164].

En general, el rendimiento de la reacción mejoró sustancialmente cuando la reacción se llevó a cabo a temperaturas más altas, $80^\circ C$, obteniéndose los correspondientes pirazoles *N*-alquilados **20c,f** casi cuantitativamente en tan sólo 15 y 60 min de reacción, respectivamente.

A la vista de estos resultados se puede afirmar que C_3H_5Br y $C_4H_7O_2Br$, muestran un comportamiento similar, mientras que C_3H_3Br es el agente alquilante menos reactivo. Con el fin de observar alguna diferencia entre ambos agentes alquilantes, la reacción se llevó a cabo en presencia de SAP-C1.25 y SAP-A1.25, utilizando ACN como disolvente y a $65^\circ C$. Así, el perfil cinético que se representa en la **Figura 27** permitió establecer el siguiente orden de reactividad de los agentes alquilantes empleados: $C_3H_5Br > C_4H_7O_2Br$

> C_3H_3Br . Esta misma tendencia se observó cuando la reacción se realizó a temperaturas inferiores, obteniéndose el correspondiente pirazol alquilado **20** aunque, obviamente, con menor rendimiento.

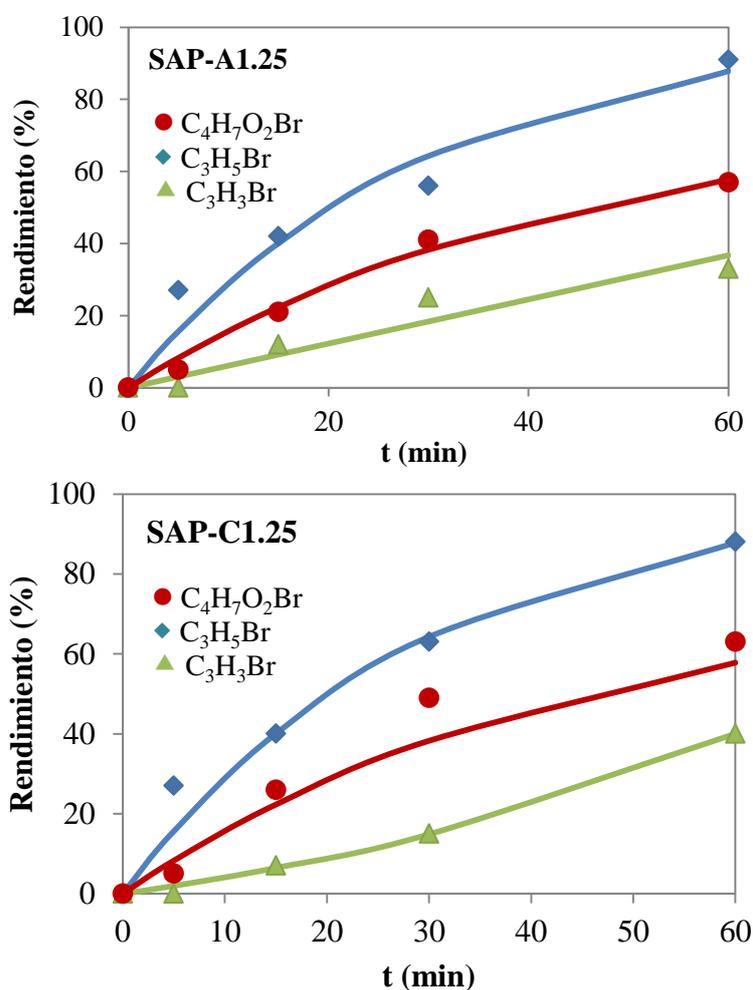


Figura 27. Alquilación de pirazol con distintos agentes alquilantes, en ACN, a 65°C (20% peso catalizador/pirazol).

Este mismo comportamiento también se observó cuando la reacción se llevó a cabo a 65°C, en DMF, a los 30 min de tiempo de reacción (**Figura 28**). En estas condiciones de reacción no se observaron grandes diferencias de reactividad entre C_3H_5Br y $C_4H_7O_2Br$; sin embargo, la reacción en presencia de C_3H_3Br dio lugar al correspondiente *N*-propargilpirazol con rendimientos considerablemente inferiores.

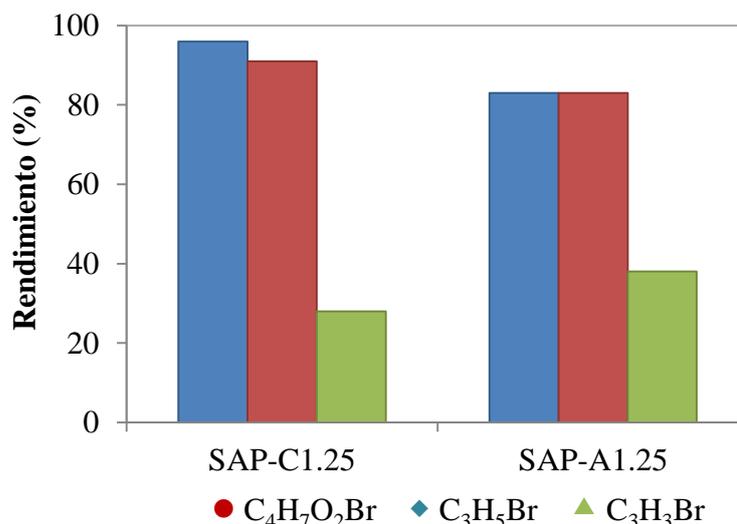


Figura 28. Reacción de alquilación de pirazol con distintos bromuros de alquilo, en DMF, a 65 °C, a 30 min de tiempo de reacción.

Es importante mencionar que en la alquilación de pirazol con $C_4H_7O_2Br$, en presencia de DMF, se observó la aceleración de la reacción, a tiempos de reacción cortos, hecho que podría explicarse por un aumento de carácter electrofílico de $C_4H_7O_2Br$, probablemente debido a la coordinación de los iones Cs^+ con el $-CO_2^-$ en $C_4H_7O_2Br$, en presencia de disolventes polares apróticos como es el caso de DMF [171,194].

En las **Figuras 27** y **28** se puede observar que el comportamiento catalítico de SAP-A1.25 y SAP-C1.25 es similar. En general la reacción catalizada por SAP-C1.25 condujo al correspondiente pirazol alquilado **20** con rendimientos ligeramente superiores a los obtenidos en presencia de SAP-A1.25 a excepción de la reacción con C_3H_3Br . En este caso, el pirazol **20f** se obtuvo con unos rendimientos de 38 y 28%, en los procesos catalizados por SAP-A1.25 y SAP-C1.25, respectivamente, después de 30 min de tiempo de reacción. Aunque las diferencias observadas no son lo suficientemente significativas como para establecer una clara influencia del anión, la distinta reactividad observada podría atribuirse a la diferente coordinación de Cs^+ en función de la naturaleza de los ligandos en su esfera de coordinación; mientras que en SAP-C1.25 los Cs^+ interactúan con CO_3^{2-} , ligandos bidentados, además de con los grupos hidroxilo de la saponita, en el caso de SAP-A1.25, los aniones son monodentados, $CH_3CO_2^-$. Por otra parte, es bien conocido que las sales inorgánicas, en presencia de DMF, forman lo que se denominan cationes desnudos en los que el metal está estabilizado por moléculas de disolvente, aumentando las distancias de coordinación con los ligandos y, por lo tanto, su

reactividad. Así pues, en nuestro caso, el rendimiento observado en la alquilación de pirazol con C_3H_3Br podría deberse a una menor coordinación del Cs^+ con los ligandos $CH_3CO_2^-$ en presencia de DMF.

Por otra parte, la presencia de Cs^+ en SAP estudiadas produce un incremento en el rendimiento de **20** en todas las reacciones de alquilación estudiadas. Sin embargo, el porcentaje de Cs^+ no parece tener un efecto significativo en la reacción. En la **Figura 29** se presentan los valores de rendimiento para cada una de las reacciones de alquilación llevadas a cabo, catalizadas por SAP-A1.25 y SAP-C1.25, como catalizadores representativos, en la que se aprecia un aumento del rendimiento de **20** en el caso de los procesos catalizados por SAP impregnadas con sales de Cs^+ . Tal y como se puede observar en la Figura, SAP cataliza la reacción de alquilación de pirazol incluso cuando se lleva a cabo con el agente alquilante menos reactivo, C_3H_3Br . En este sentido, la basicidad de SAP podría estar asociada a los cationes de cambio en la capa octaédrica – Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ –, mientras que en el caso de SAP impregnadas es debida a la presencia de iones Cs^+ . Este efecto fue observado anteriormente en nuestro grupo de investigación, en el estudio de reacciones de alquilación de pirazol con bromuros de alquilo catalizadas por sólidos mesoporosos del tipo $Cs(Al)SBA-15$ [37]. En este caso, la incorporación de Cs^+ a la estructura de $(Al)SBA-15$ suponía, por una parte, la eliminación de los sitios ácidos de Brønsted y, por otra, la creación de sitios básicos catalizando, así, eficazmente el proceso.

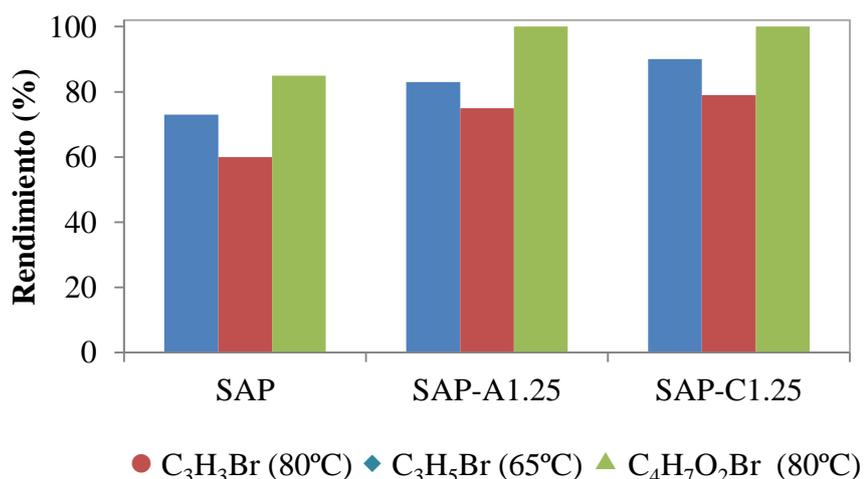
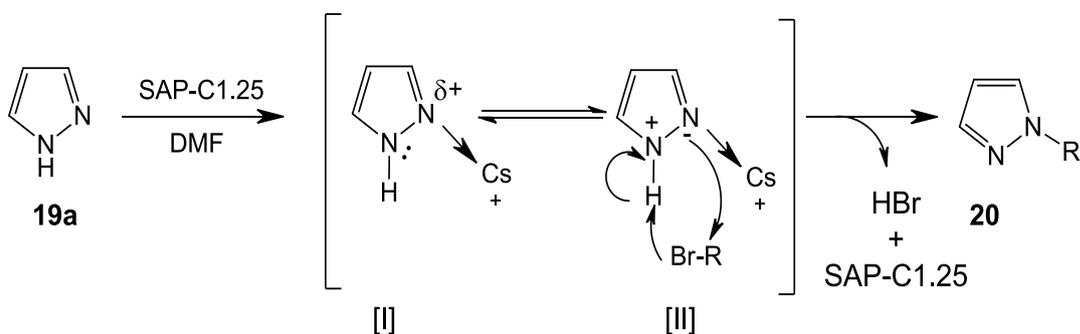


Figura 29. Efecto de la presencia de Cs^+ en SAP en la reacción de alquilación de pirazol con bromuros de alquilo, usando DMF como disolvente, después de 60 min de tiempo de reacción.

Considerando que no existe ningún dato en la bibliografía sobre el mecanismo de alquilación de pirazol, con bromuros de alquilo en presencia de Cs^+ , en el presente trabajo se sugiere un mecanismo tentativo para esta transformación (**Esquema 36**).



Esquema 36. Mecanismo de reacción tentativo para la reacción de alquilación de pirazol con bromuros de alquilo catalizada por SAP-C1.25.

Basándonos en las suposiciones de *Salvatore et al* [194] y *Dijkstra et al* [195], para la *N*-alquilación de aminas en presencia de $\text{Cs}(\text{OH})$ o Cs_2CO_3 , se puede considerar que el Cs^+ en SAP impregnadas podría coordinarse con el N-2 del pirazol dando lugar a una especie intermedia (I) la cual evolucionaría a (II); seguidamente, se produciría la reacción de sustitución nucleófila del intermedio (II) con el bromuro de alquilo conduciendo al *N*-alquilpirazol correspondiente con pérdida de ácido bromhídrico. Así, las diferencias observadas entre SAP-A1.25 y SAP-C1.25 podrían deberse a las diferencias de basicidad de los aniones CH_3CO_2^- y CO_3^{2-} .

3.1.2.3.- Efecto del disolvente

Es de sobra conocido que las reacciones de alquilación en disolventes no próticos polares, como es el caso de la DMF, transcurren más rápidamente que cuando se emplean disolventes no próticos apolares, como ACN. En nuestro caso, el empleo de ACN permitió establecer el orden de reactividad de los agentes alquilantes empleados, anteriormente comentado.

Aunque ya se ha hecho referencia, de manera muy sucinta, al efecto que produce la utilización de ambos disolventes en la reacción que estamos estudiando, en la **Figura 30** se presentan los resultados obtenidos cuando la reacción se llevó a cabo con los catalizadores SAP-C1.25 y SAP-A1.25. El uso de DMF en vez de ACN, como ya se ha mencionado, produjo la aceleración de la reacción en todos los casos estudiados, siendo esta mucho más acusada en el caso del agente alquilante menos reactivo, $\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$. Estos

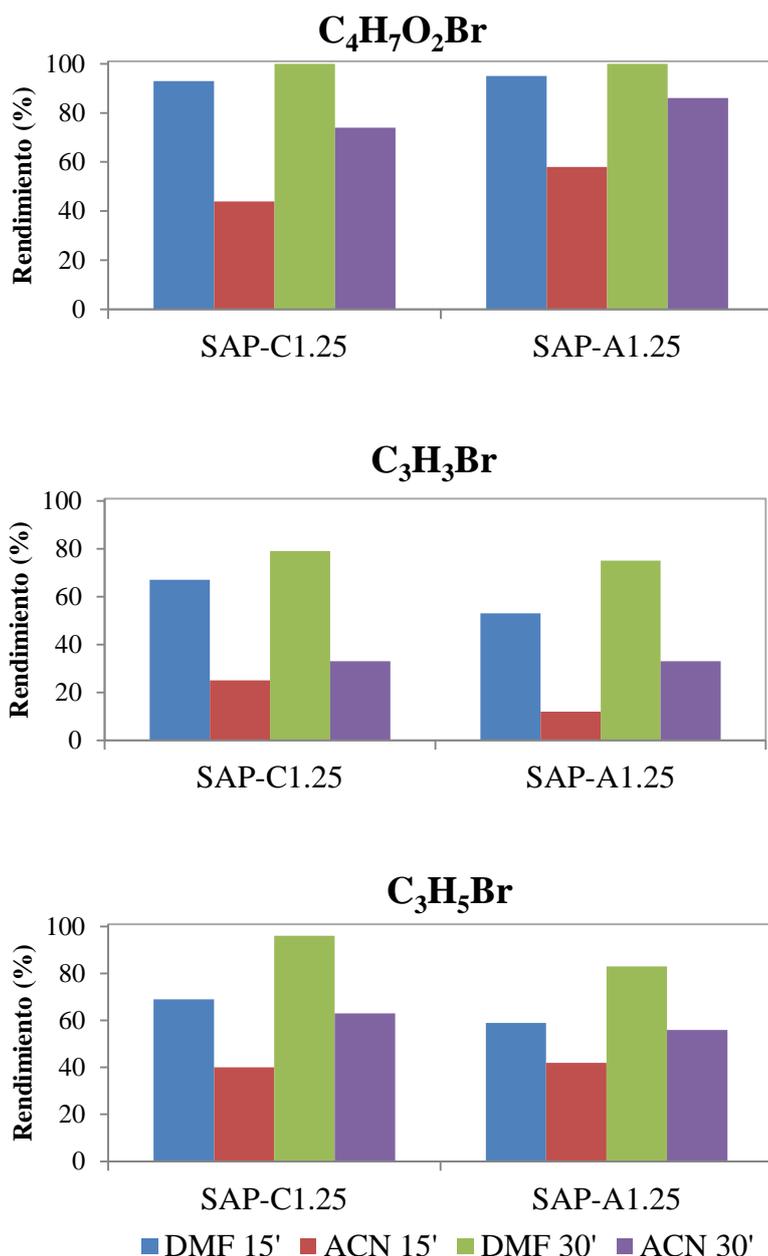


Figura 30. Influencia del disolvente en la alquilación de pirazol con diferentes bromuros de alquilo a diferentes temperaturas ($C_4H_7O_2Br$ a $80^\circ C$, los restantes a $65^\circ C$).

resultados están de acuerdo con los obtenidos por otros autores en los que la utilización de sales de cesio en reacciones de alquilación, generalmente de aminas, en presencia de DMF como disolvente, da lugar a los correspondientes productos de alquilación con mejores rendimientos [196].

3.1.2.4.- Efecto de la temperatura

La temperatura es uno de los factores más determinantes en la velocidad de reacción y por ello, en el presente trabajo, se ha estudiado su influencia en la reacción de

alquilación de pirazol catalizada por SAP impregnadas con sales de Cs^+ y en presencia de distintos disolventes.

Tal y como era de esperar, el rendimiento de **20** aumenta con la temperatura en todos los casos estudiados. En la **Tabla 10** se recogen, a modo de ejemplo, los resultados de la actividad catalítica para la reacción de alquilación de pirazol con $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, el agente alquilante menos reactivo, catalizada por SAP-A1.25 y SAP-C1.25, en presencia de DMF, a las temperaturas de 65 and 80 °C, a diferentes tiempos de reacción. Es importante mencionar que cada catalizador opera de forma diferente en función de la temperatura empleada. En este sentido, mientras que la reacción en presencia de SAP-A1.25 condujo a los mayores rendimientos del compuesto **20f** a 65 °C, al aumentar la temperatura de la reacción, 80 °C, SAP-C1.25 resultó ser el catalizador más activo.

Tabla 10. Alquilación de pirazol con $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, a diferentes temperaturas, utilizando DMF como disolvente.

Catalizador	Temperatura (°C)	Conversión (%)			
		Tiempo (min)			
		5	15	30	60
SAP-C1.25	65	6	21	28	58
	80	40	67	79	100
SAP-A1.25	65	9	30	38	66
	80	29	53	75	85

Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, la reacción también se llevó a cabo a temperaturas considerablemente más bajas, a temperatura ambiente, obteniéndose el correspondiente pirazol **20** con rendimientos inferiores. Así, la reacción entre pirazol y $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$ catalizada SAP-C1.25, en DMF, condujo a **20f** con un rendimiento de tan solo el 4 y 22% a los 60 y 180 min de tiempo de reacción, respectivamente. La comparación de los resultados obtenidos, en este caso, puso de manifiesto la importancia que tiene la activación de la reacción con la temperatura.

Este mismo comportamiento se observó para otros agentes alquilantes (**Figura 31**). En el caso de la reacción catalizada en presencia de $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$, el incremento en el

rendimiento de **20c** fue considerablemente superior cuando la reacción se llevó a cabo en ACN en presencia de SAP-A1.25.

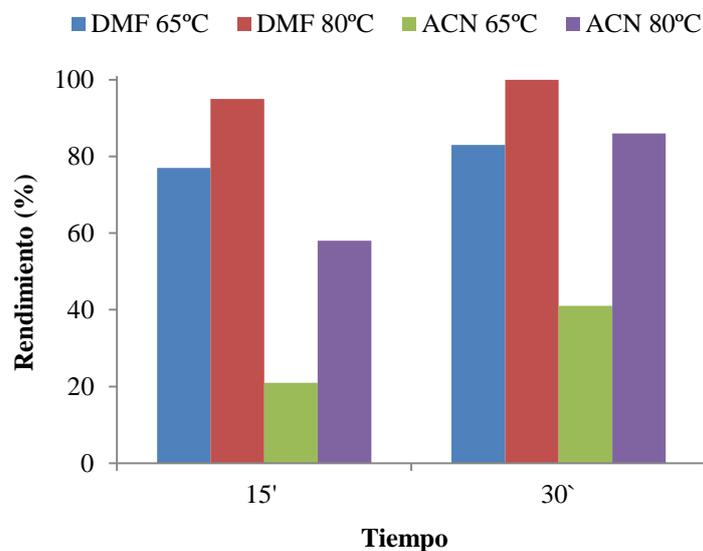


Figura 31. Influencia de la temperatura en la alquilación de pirazol con $C_4H_8O_2Br$ usando SAP-A1.25 como catalizador.

3.1.2.5.- Reutilización del catalizador

Uno de los aspectos más importantes, desde los puntos de vista ambiental y económico, es la posibilidad de reutilizar el catalizador. En este sentido se llevó a cabo la reutilización del catalizador, durante varios ciclos consecutivos, en la reacción de alquilación de pirazol con C_3H_3Br , catalizada con SAP-C1.25, a 80 °C y empleando DMF como disolvente. Al igual que en las reacciones anteriores, se mantuvo en todo momento una relación del 20% en peso de catalizador con respecto al pirazol de partida. En la **Figura 32** se muestra cómo el rendimiento decrece en cada uno de los ciclos de reutilización – en el segundo ciclo prácticamente se pierde el 50% de la actividad –, indicando que el catalizador se envenena parcialmente debido a la formación de HBr durante la reacción de alquilación.

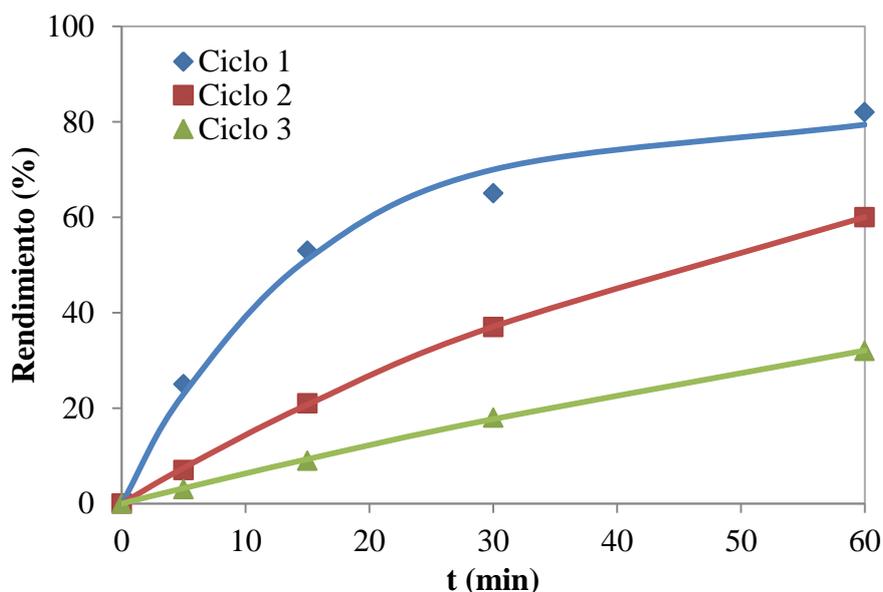


Figura 32. Reutilización de SAP-C1.25 en la reacción de alquilación de pirazol con C_3H_3Br , a $80\text{ }^\circ\text{C}$, en DMF.

3.2.- Estudio de una nueva familia de sílices mesoporosas funcionalizadas con anillos de imidazolio activos en la preparación de cromenos

3.2.1.- Estudio de la actividad catalítica de LIs, en fase homogénea, en la síntesis de cromenos a través de RMC

Tal y como ya se ha comentado en apartados anteriores, las RMC son de gran utilidad en la industria farmacéutica en la producción selectiva y eficiente de moléculas bioactivas de gran complejidad estructural. La combinación de RMC junto con el uso de LIs, actuando como disolventes y/o como catalizadores, constituye además una metodología ecológica de reducido impacto ambiental para la síntesis de compuestos heterocíclicos [197,198].

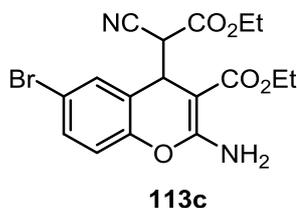
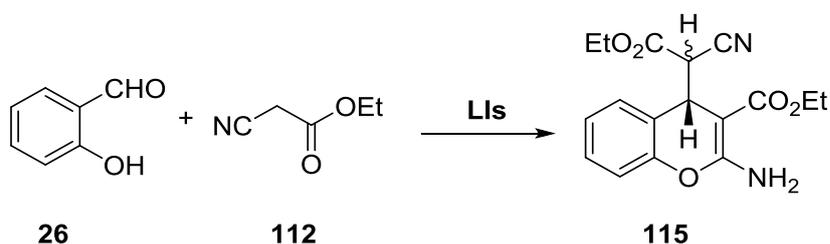


Figura 33. 2-Amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromen-3-carboxilato de etilo **113c**, compuesto de interés farmacológico.

Los 2-amino-4H-cromenos son compuestos heterocíclicos de gran interés terapéutico. Concretamente, el 2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromen-3-carboxilato de etilo (**113c**) es conocido como un antagonista de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 para superar la resistencia de los fármacos en los procesos cancerosos [199].

En este sentido, el diseño de nuevas metodologías eco-compatibles y eficientes para la síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos y derivados es un reto pendiente de gran importancia. Los métodos desarrollados hasta la fecha, a menudo, requieren el uso de sistemas catalíticos complejos de elevado coste y tiempos de reacción prolongados. En este contexto, en la presente Memoria, se describe una nueva metodología eficiente, y de reducido impacto medioambiental, para la síntesis de este tipo de heterociclos que usa LIs como catalizadores del proceso. Para ello, se ha investigado el comportamiento catalítico de diferentes LIs en la RMC modelo entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE y un LI (**Esquema 37**).



Esquema 37. Síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos **115** a partir 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs.

Los LIs seleccionados **116-119** están constituidos por sales de imidazolio, concretamente el esqueleto de 3-butil-1-metilimidazolio, y diferentes aniones (**Figura 34**).

Mientras que los LIs **116-117** y **119** son compuestos comerciales que se diferencian exclusivamente en el anión, el LI **118**, que muestra el catión imidazolio unido covalentemente a un grupo de propilsulfonato, se preparó a partir de 1-butilimidazol por reacción con γ -sultona siguiendo el método descrito por *Yoshizawa et al* [200] (**Esquema 38**).

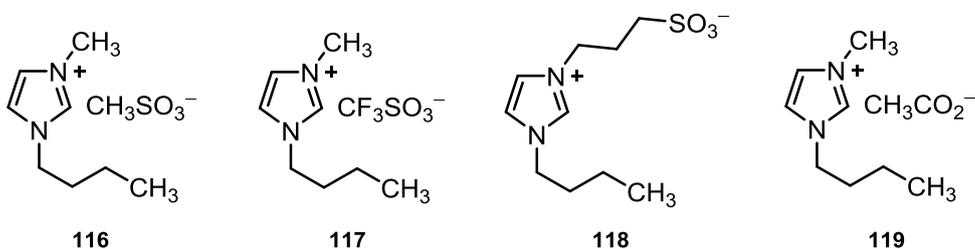
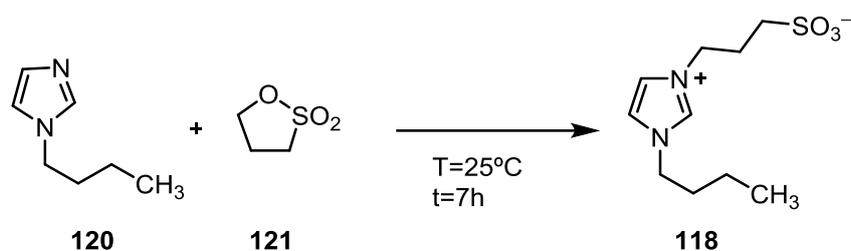


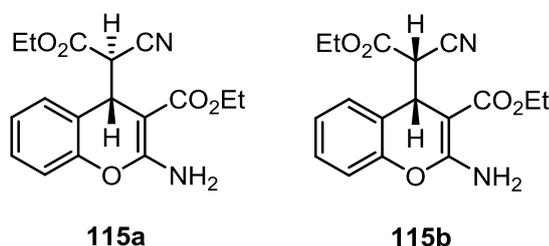
Figura 34. LIs utilizados **116-119** como catalizadores en la síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos **115**.



Esquema 38. Síntesis de LI-118.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído y CAE, a 30 °C, en ausencia de disolvente, en presencia de cantidades catalíticas de **116** (20% en peso con respecto a la cantidad de 2-hidroxibenzaldehído) recuperándose los reactivos de partida y catalizador inalterados después de tiempos de reacción prolongados (**Esquema 37**). Es importante resaltar que, en este caso, e incluso cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura superior, 60 °C y en presencia de mayor cantidad de catalizador, 30%, se observó la formación del cromeno **115** tan solo en forma de trazas.

A continuación, se llevó a cabo la reacción en presencia del LI **117**, a 60 °C, en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas. En este caso, sorprendentemente se observó la transformación total de reactivos en productos, en tan solo 10 min de tiempo de reacción (**Tabla 11**). El análisis detallado del crudo de reacción obtenido, mediante ^1H RMN, puso de manifiesto la formación exclusiva de mezclas diastereoméricas de los cromenos **115a/115b**, en una proporción 1.8:1, en forma de pares de enantiómeros *RS,SR* y *RR,SS*, respectivamente. En este caso, el isómero mayoritario, el compuesto **115a** (*eritro*), se obtuvo con un 64% de rendimiento debido probablemente a su mayor estabilidad termodinámica [201] (*ver estudio computacional*).



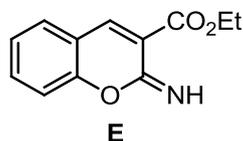
Esquema 39. Estructura de los diastereoisómeros **115**.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la reactividad observada es dependiente de la naturaleza del anión en los LIs empleados, por lo que el anión podría jugar un papel importante en la formación de los cromenos **115**.

Tabla 11. Síntesis de cromenos **25** a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs.

Catalizador	Catalizador (%)	T (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	115a (%)	115b (%)
LI-117	20	60	10	100	64	36
LI-118	20	60	120	46	14	8
LI-117	20	45	120	98	62	35
LI-117	30	45	5	100	55	31
LI-118	10	45	120	74	46	25

Siguiendo esta misma línea de actuación, se investigó el comportamiento catalítico de **LI-118**, obteniéndose los compuestos **115** con un rendimiento total del 46% cuando la reacción se realizó a 60 °C, en presencia de 20% de catalizador, después de 2h de tiempo de reacción. En este caso, se observó también la formación de un nuevo producto, con 24% de rendimiento, cuyas señales en el espectro ^1H RMN no se corresponden con las de los productos de reacción **115** (**Tabla 11**). El análisis detallado del espectro ^1H RMN del crudo de reacción obtenido mostró, además de las señales correspondientes a la mezcla de cromenos **115**, señales adicionales a $\delta = 8,11$ (s), 7.5–6.9 (m), 4.38 (c), y 1.39 (t), que se podrían asignar a grupos $-\text{CH}=\text{C}$, H aromáticos, $\text{O}-\text{CH}_2$, y CH_3 , respectivamente; dichas señales podrían corresponder al compuesto **E** (ver **Esquema 45**), intermedio más probable en la formación de los cromenos **115** (**Figura 35**).

**Figura 35.** Posible intermedio en la formación de los cromenos **115**.

A la vista de estos resultados, a continuación, se investigó la reacción en presencia del LIs **117** (20%) a una temperatura inferior, 45 °C, obteniéndose los cromenos **115** con rendimiento casi cuantitativo (98%), después de 2h de tiempo de reacción, siendo el isómero **115a** el compuesto mayoritario (62%) (**Tabla 11**).

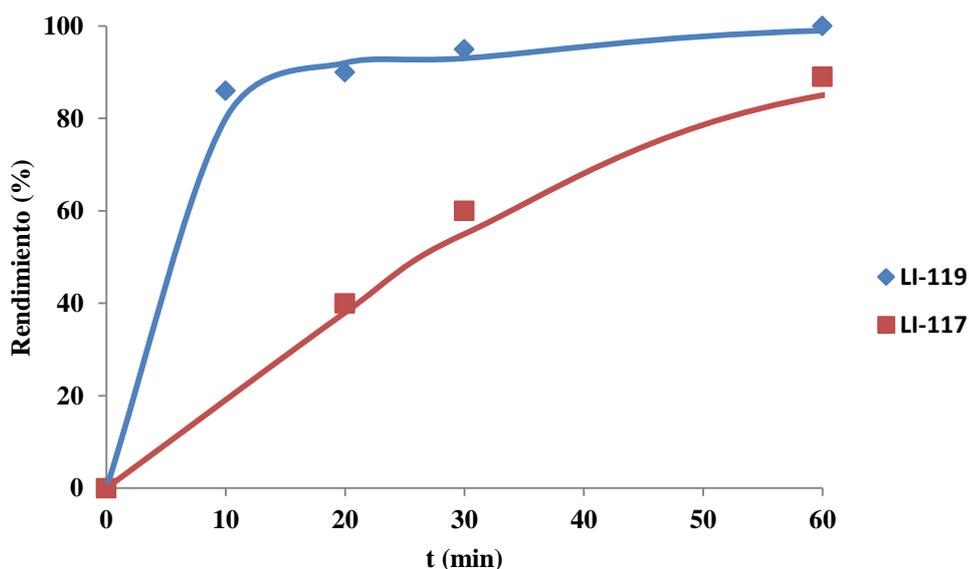


Figura 36. Rendimiento total de **25** vs tiempo para la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LIs **117** y **119** (20% en peso), en ausencia de disolvente, a 45 °C.

Finalmente, el LI-119, compuesto por el catión 1-butil-3-metilimidazolio y el anión CH_3CO_2^- , se ensayó en la reacción objeto de estudio en las condiciones anteriormente mencionadas (**Figura 36**). Así, mientras que la reacción en presencia de LI-117 condujo a un rendimiento total de **115** del 84% después de 1h de tiempo de reacción, la reacción catalizada por LI-119 dio lugar a la mezcla de cromenos **115** con rendimiento similar en tan solo 10 min de tiempo de reacción. Incluso empleando cantidades inferiores de catalizador, 10% en peso, a la temperatura de 30 °C, se obtuvo la conversión total de reactivos en productos en tan solo 20 min de tiempo de reacción. Estos resultados pusieron de manifiesto que el anión en los LIs investigados, claramente, está implicado en la reacción de formación de cromenos **115** y, por lo tanto, la basicidad del anión juega un papel importante en el curso de la reacción.

Por último, se realizó un estudio sobre la influencia de la cantidad de catalizador, LI-117, utilizando diferentes porcentajes en peso, en la RMC investigada. En este sentido, la reacción tiene lugar incluso cuando se utilizan pequeñas cantidades de LI-117 (5 % en peso), aunque en este caso el rendimiento total de **115** fue considerablemente inferior.

Por el contrario, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de cantidad superiores de LI-117, 30% en peso, se observó la transformación casi instantánea de los reactivos en la mezcla de cromenos **115** (**115a/115b** 55:31), junto con la aparición de un

nuevo producto de reacción (14%), que podría corresponder a la estructura **E**, tal y como ya se ha comentado anteriormente (**Tabla 11, Figura 37**).

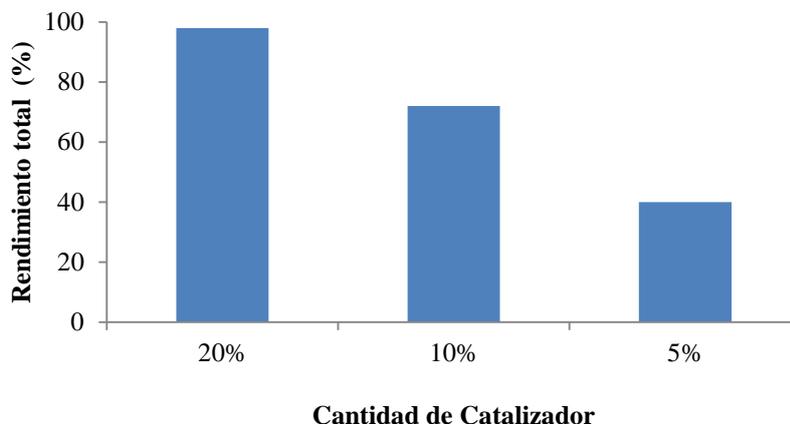
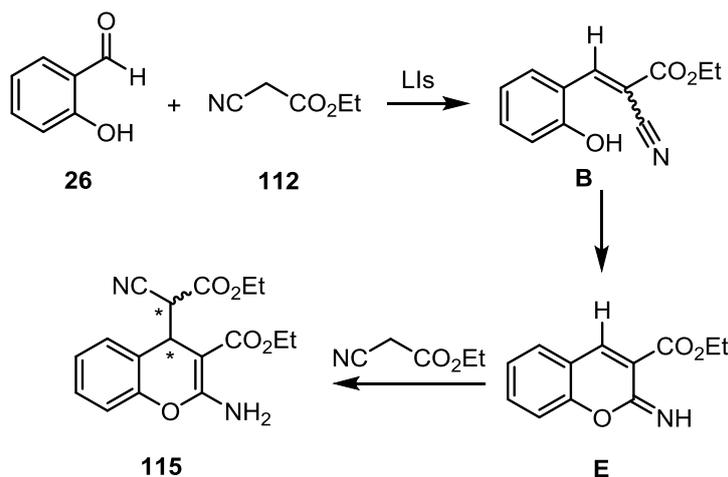


Figura 37. Efecto de la cantidad de catalizador en la reacción entre el 2-hidroxibenzaldehído y CAE catalizada por LI-117, en ausencia de disolvente, a 45 °C, después de 2 h de tiempo de reacción.

A la vista de los resultados obtenidos, se podría pensar que la reacción de formación de cromenos **115**, en presencia de los LIs investigados, podría tener lugar por condensación de Knoevenagel inicial entre 2-hidroxibenzaldehído y CAE, en su forma enólica, seguida de una etapa de heterociclación para dar lugar al iminocromeno **E**, compuesto intermedio más probable, detectado por ^1H RMN; la posterior reacción de adición de Michael de una nueva molécula de CAE a **E** conduciría finalmente a la mezcla de cromenos **115** (**Esquema 40**).



Esquema 40. Posible mecanismo de reacción implicado en la síntesis de los cromenos **115** a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE.

Con el fin de confirmar las hipótesis planteadas y racionalizar los resultados obtenidos se decidió se llevar a cabo un estudio computacional, mediante cálculos teóricos, que se detalla en el *apartado 3.2.2* de la presente Memoria.

3.2.2.- Estudio computacional de la síntesis de cromenos catalizadas por LIs en fase homogénea

3.2.2.1.- Tautomería ceto-enólica del reactivo CAE

El CAE forma fácilmente su enolato (proton en α “muy” ácido, $pK_a=9$), con la ventaja de que no autocondensa, dado que sus carbonos insaturados son malos electrófilos.

Como compuesto carbonílico con protones en la posición α , el reactivo CAE **112** puede existir en forma cetónica o enólica (**Esquema 41**).



Esquema 41. Equilibrio de tautomería del reactivo CAE.

El tautomerismo ceto-enólico es uno de los fenómenos de prototropía más ampliamente estudiados para justificar la reactividad química y actividad biológica de numerosos compuestos. Este equilibrio ceto-enólico depende de la polaridad del medio en el que se encuentra. Así, se han llevado a cabo numerosos estudios del efecto del disolvente en compuestos carbonílicos [202,203] y β -dicarbonílicos [204] considerando diferentes disolventes orgánicos. En el caso del compuesto relacionado más ampliamente estudiado, acetilacetona, numerosos estudios experimentales [205-209] sugieren el predominio de la forma enol, tanto más cuanto menor es la polaridad del disolvente, mientras que en disolventes muy polares, como agua, parece preferente la forma ceto [210]. Los estudios computacionales confirman el predominio de la forma enol incluso de una manera más acusada [211-214]. No obstante, esta preferencia se debe en parte, además de al disolvente, temperatura y sustituyentes, a la estabilidad que aporta el puente de hidrógeno intramolecular en la forma enol entre el alcohol y el grupo carbonilo en posición β , en un sistema conjugado π acíclico [215].

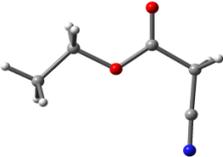
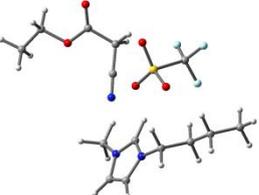
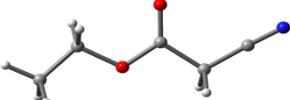
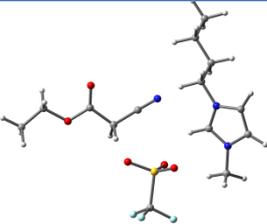
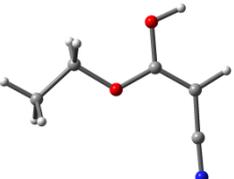
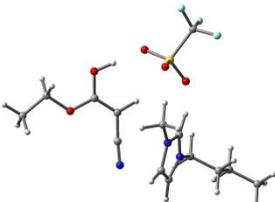
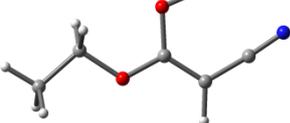
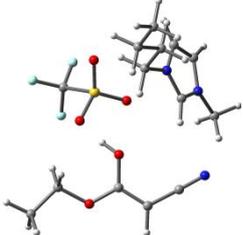
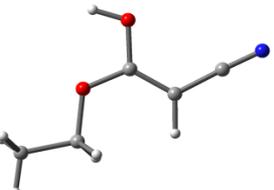
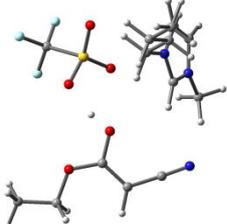
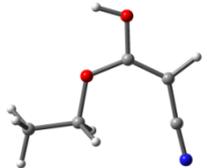
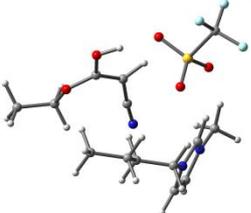
Aunque resultados computacionales similares se han descrito para el AAE [216], las observaciones experimentales en compuestos 1,3-dicarbonílicos asimétricos han indicado que la forma enol sólo es detectada en proporciones menores al 10% [217]. En

el caso del AAE, se ha descrito la formación del tautómero enol como minoritario en disolventes apolares y, aún menor, en polares [218].

En el caso del CAE que nos ocupa, en este trabajo se ha realizado un estudio del equilibrio en fase gas considerando los posibles conformeros *sin* y *anti/cis-* y *trans-*, en presencia de LI-117, cuyas estructuras optimizadas se muestran en la **Tabla 12**. Los resultados indican que en fase gas la forma mayoritaria sería la forma cetónica (Ceto-*anti*). En ninguno de los isómeros del tautómero enol se observa la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte que establezca de manera clara la estructura, como en los casos referenciados de acetilacetona y similares; únicamente se detecta un enlace de hidrógeno débil en el conformero **Enol-cis2** (O-HO=2.149 Å) y **Enol-trans2** (O-HO=2.151 Å), mientras que en **Enol-trans** no puede considerarse ni como enlace débil (N-HO=2.731 Å).

Sin embargo, existen pocos estudios sobre el equilibrio tautomérico de compuestos β-dicarbonílicos en presencia de LIs [219,220]. En un disolvente orgánico, la reactividad de una molécula está relacionada con la ‘polaridad’ del disolvente, generalmente expresada por la permitividad, ε. Por el contrario, en LIs, la determinación de la polaridad resulta compleja y para ello se han propuesto diferentes escalas.

Tabla 12. Diferencias de energía de libre (en kcal/mol) entre la formas tautómeras ceto y enol del reactivo CAE en ausencia y presencia de LI-117 (M06-2X/6-311+G(3d,2p)//B3LYP/6-31+G(d,p)).

Estructura	ΔG_{REL}	Estructura	ΔG_{REL}
Ceto-anti 	0.0		2.1
Ceto-sin 	0.5		0.0
Enol-cis 	18.8		6.8
Enol-trans 	15.6		5.2
Enol-trans2 	17.1		2.8
Enol-cis2 	16.5		5.4

Así, se han considerado varios parámetros, como acidez de enlace de hidrógeno (α), basicidad de enlace de hidrógeno (β), polaridad/polarizabilidad (π^*), y presión cohesiva (δ^2), para correlacionar y predecir datos experimentales de reactividad aplicando el esquema multiparamétrico clásico de Abboud–Kamlet–Taft [221-223].

Recientemente, se ha propuesto que la naturaleza del anión en un LI domina la termodinámica del equilibrio ceto-enólico [224]. Así, cuanto mayor sea la basicidad (expresado mediante el parámetro β , en el esquema Abboud–Kamlet–Taft) y capacidad del anión para actuar con aceptor de enlace de hidrógeno, mayor es la estabilización de la forma enol, lo que implica una entalpía más favorable aunque menor entropía debida a la reorganización molecular.

Considerando el conformero más estable de cada forma ceto y enólica y los gráficos de potencial calculados (**Figura 38**), se pueden proponer las siguientes interacciones con el LI-117: i) el catión imidazolio interaccionaría, por formación de enlace de hidrógeno del protón ácido en C2, con el grupo nitrilo, ii) mientras que el anión TfO⁻ interaccionaría con los H metilénicos en la forma cetónica o con el protón hidroxílico de la forma enol.

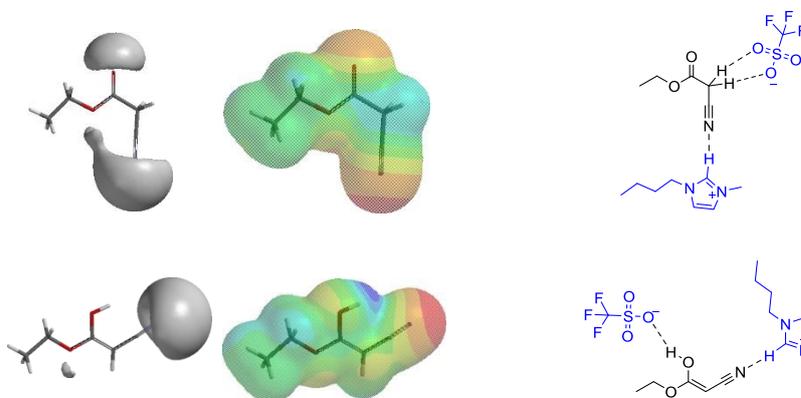


Figura 38. Gráficos de potencial calculados sobre el conformero más estable de las formas ceto y enólica, y consiguiente propuesta de interacciones más favorables con LI-117.

Si bien en el caso de las interacciones que implican al anión TfO⁻, las estructuras optimizadas coinciden con las propuestas a partir de los gráficos de potencial (**Tabla 12**), el protón ácido del catión imidazolio tiende a interaccionar más fuertemente con el anión del LI. Los valores de energía libre calculados indican que el efecto de estas interacciones alteran de manera notable el equilibrio ceto-enólico, dando lugar a una menor diferencia de energía libre entre ambas formas tautoméricas, $\Delta G=2.8$ kcal/mol. Este valor implica una distribución de Boltzman de tautómeros ceto/enol=99.1/0.9 (a 298 K). Además, en la

estructura optimizada del conformero enol más estable, **Enol-trans2** (Tabla 12), se observa que el protón ácido se encuentra parcialmente transferido al anión de LI-117 ($O\dots H=1.022$, $TfO^-\dots H=1.545$ Å), lo que conlleva la activación del reactivo como nucleófilo.

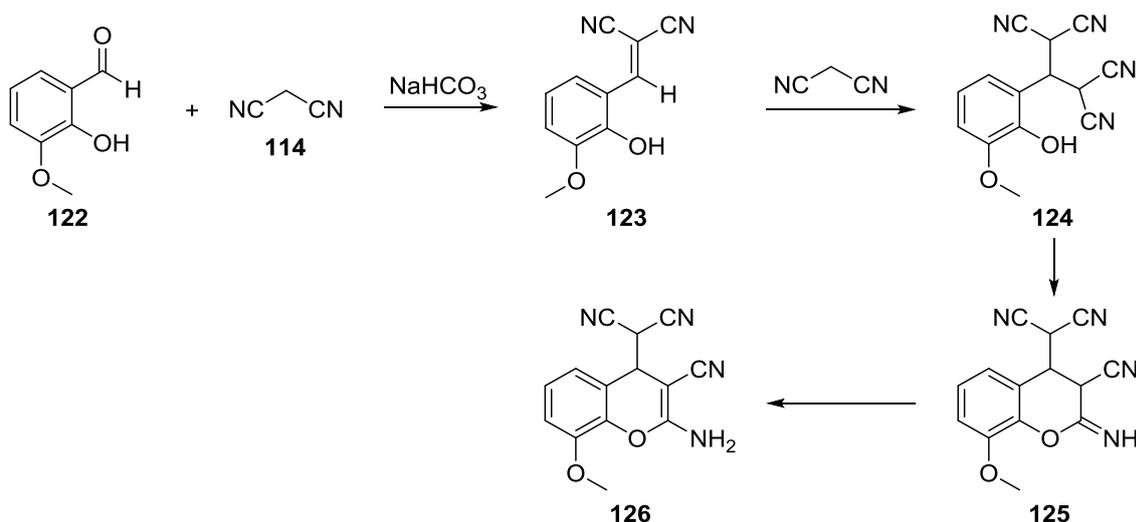
3.2.2.2.- Mecanismo de reacción

Como ya se ha mencionado, la síntesis de cromenos y sus derivados ha sido objetivo de numerosos grupos de investigación debido a sus implicaciones y posibilidades biológicas. Entre las metodologías publicadas destacan las que emplean 2-hidroxibenzaldehído y enolatos (o sus equivalentes) [225]. En el caso de los 2-amino-4*H*-cromenos, la síntesis se ha abordado desde diversas aproximaciones en las últimas décadas [226-231]. Sin embargo, estos métodos muestran diversos grados de éxito y numerosas limitaciones, como la exigencia de sistemas catalíticos complejos y costosos, tiempos de reacción prolongados y procesos complicados.

La condensación de Knoevenagel constituye un método importante en la síntesis de diversos heterociclos, como derivados de cumarinas con un sustituyente carboxilo en posición 3 [232], cromenos [233,234], y 2-amino-cromenos [235-239], de tal manera que se ha asumido como evento inicial en reacciones entre un aceptor carbonílico y un resto metilénico en α de un carbonilo, activado convenientemente por una base [240], o aminas en cantidad catalítica o cuantitativa.

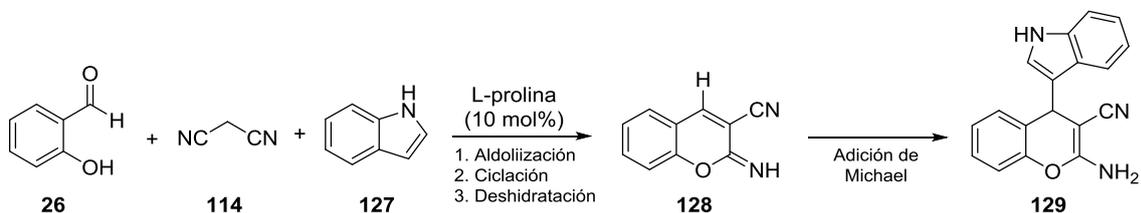
En este mismo proceso de síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos a partir de 2-hidroxibenzaldehído y malononitrilo, iniciado por Na_2CO_3 o $NaHCO_3$, o una amina, *Costas y col.* [241] propusieron que el mecanismo de reacción consistía en la condensación inicial de Knoevenagel entre reactivos, que en exceso de malononitrilo iría seguida de adición de Michael para formar **124** (Esquema 42). Entonces, se propuso una etapa final de heterociclación intramolecular para justificar la formación de 2-aminocromenos **126**.

Alternativamente, se ha propuesto la condensación inicial de Knoevenagel de aldehídos aromáticos, seguida de heterociclación intramolecular en la síntesis de 2-amino-4*H*-cromenos en LIs basados en sales de imidazolio, [242-244] y heterociclos relacionados [245], y en otros LIs [246,247].



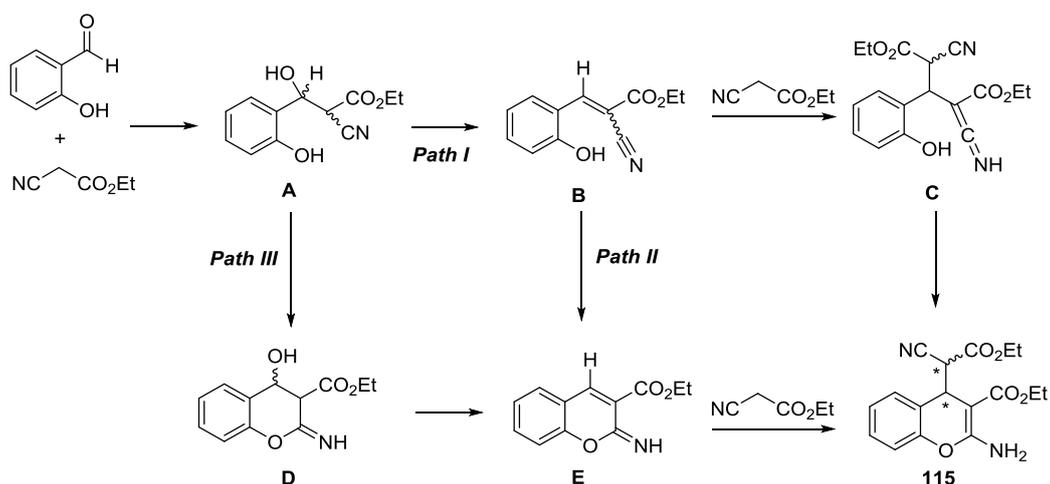
Esquema 42. Síntesis de 2-aminocromenos publicada por *Costas y col.*

Por otro lado, *Shanthy y col* [248] emplearon L-prolina como catalizador en esta RMC y propusieron un mecanismo *via* condensación aldólica, seguida de ciclación intramolecular y deshidratación para formar el 2-iminocromeno **128** (**Esquema 43**). Una etapa final de adición de Michael conduciría al 2-aminocromeno **129**. Esta misma secuencia de pasos fue propuesta por *Yang y col* [249] más tarde para el mecanismo de formación de 2-aminocromenos relacionados.



Esquema 43. Síntesis de 2-aminocromenos publicada por *Shanthy y col.*

Con estos precedentes, en este trabajo se proponen tres posibles rutas para la obtención de **115**. Por un lado, se propone la condensación de Knoevenagel como evento inicial (**Esquema 44, path I**), para rendir **B**, que podría evolucionar *via* adición de Michael seguida de ciclación intramolecular, o bien a través de ciclación y posterior reacción de Michael (**Esquema 44, path II**). Alternativamente, una ciclación intramolecular tras aldolización, seguida de deshidratación y adición final de tipo Michael podría también conducir a **115** (**Esquema 44, path III**).



Esquema 44. Rutas alternativas para la formación de **115**.

A continuación se va a estudiar el perfil de energías de las tres rutas posibles. Este análisis se ha realizado en ausencia y en presencia de **LI-117** con el fin de evaluar su efecto como catalizador. También se ha tenido en cuenta el posible papel de moléculas de agua como catalizadores bifuncionales ácido-base en los pasos de transferencia de protón.

3.2.2.2.1- Mecanismo en ausencia de LI

- Ruta I

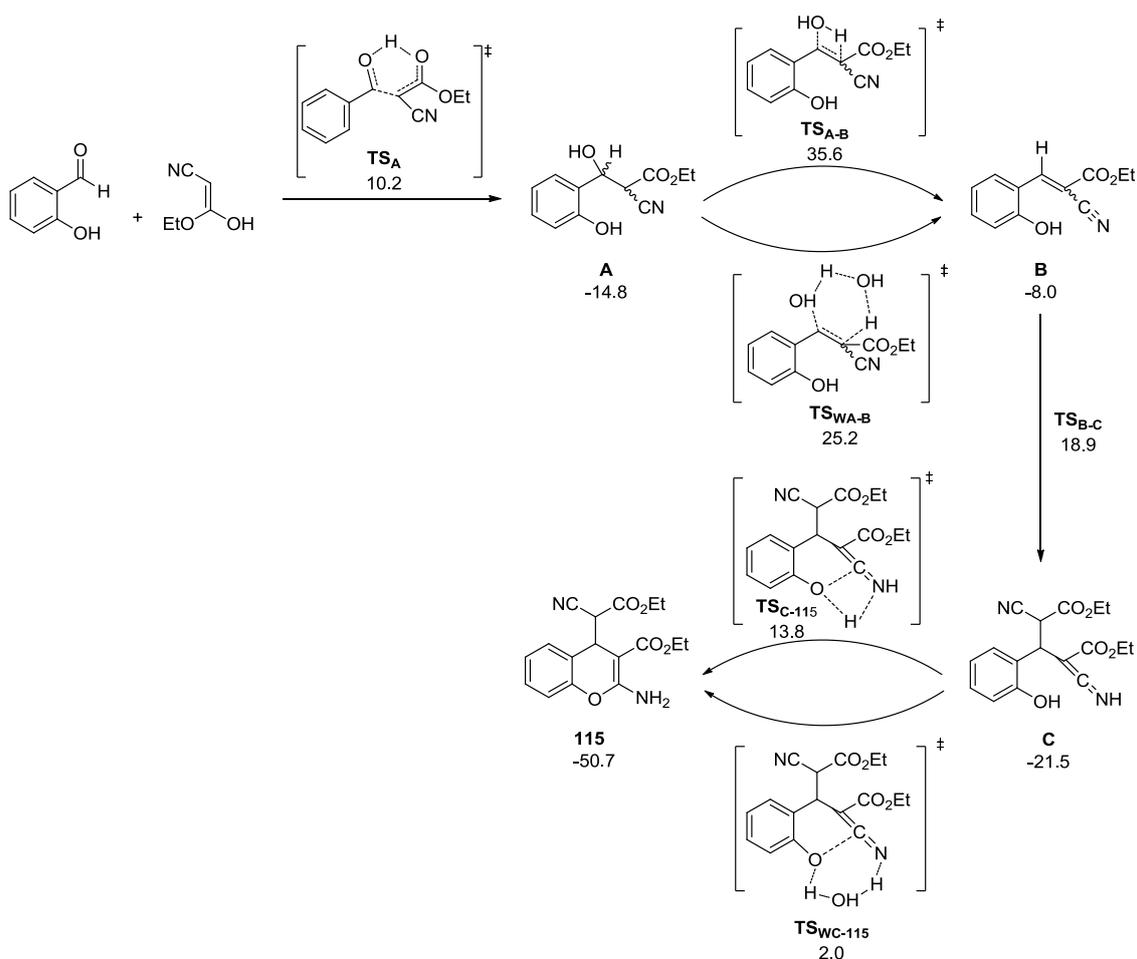
La formación de **A** tiene lugar a través de **TS1_A** (**Esquema 45, Figura 39**). El CAE reacciona, en su forma enólica, por ataque nucleófilo sobre el aldehído, de manera tal que en la estructura de transición **TS1_A** ya se puede observar la incipiente piramidización del carbono carbonílico del aldehído por rehibridación $sp^2 \rightarrow sp^3$ debido al ataque nucleófilo (distancia C-C = 2.367 Å). Simultáneamente, tiene lugar la transferencia de protón desde el enol para estabilizar la carga negativa que se genera sobre oxígeno del carbonilo del aldehído (distancia H-O_{aldehído} = 1.148 Å). La deshidratación de **A** para rendir **B** puede transcurrir a través de **TS_{A-B}**, estructura cíclica de cuatro eslabones, y por tanto, tensionada como lo demuestra su alta energía ($\Delta G^\ddagger = 35.6$ kcal/mol), o bien puede transcurrir asistida por una molécula de agua, *via* **TSw_{A-B}**. En este caso, se observa una estructura cíclica de seis eslabones en la que las transferencias intermoleculares de protón transcurren de manera menos tensionada y con una cinética más favorable ($\Delta G^\ddagger = 25.2$ kcal/mol). Este efecto catalítico de una molécula de agua ha sido descrito en la bibliografía en numerosos procesos de deshidratación [250,251].

El producto de condensación de Knoevenagel, **B**, puede sufrir una adición de Michael de una segunda molécula de $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ para formar **C**. En la correspondiente estructura de transición, $\text{TS}_{\text{B-C}}$, se observa ya la parcial formación del enlace C-C (1.970 Å). Además, se aprecia la inicial migración de protón desde el grupo OH del nucleófilo enol hacia el nitrógeno del grupo $-\text{CN}$ ($\text{O-H}=1.054$, $-\text{CN-H}=1.614$ Å) en esta estructura, cuya evolución conduce a **C**.

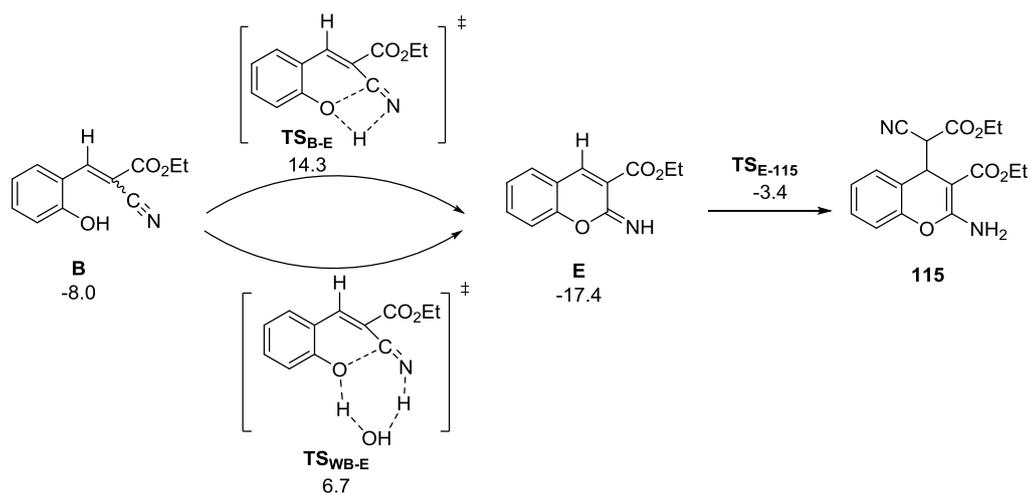
Finalmente, una ciclación intramolecular conduciría a **115** según la ruta **I** propuesta. Esta etapa puede ocurrir a través de $\text{TS}_{\text{C-115}}$ por ataque nucleófilo del hidroxilo fenólico sobre el C del grupo imino. En esta etapa se aprecia, además de la avanzada formación del enlace O-C (1.504 Å), la transferencia de protón desde el alcohol (1.123 Å) hacia el grupo imino (1.506 Å), que se completa en la estructura optimizada de **115**. Parece lógico suponer que esta migración, *via* TS cíclica de cuatro eslabones, puede tener lugar de manera más favorable asistida por una molécula de agua. Así, la correspondiente estructura de transición, $\text{TS}_{\text{WC-115}}$, muy temprana, implica una energía libre de activación 11.8 kcal/mol más baja que el proceso sin asistencia de agua. Este efecto catalítico de moléculas de agua [252] en procesos de ciclación intramolecular ha sido descrito previamente por otros autores [253,254]. La molécula de agua constituye un puente que conecta donador y aceptor relajando así la energía requerida para acercar ambos extremos a distancias efectivas de reacción.

- Ruta II

Se puede proponer que la ciclación y formación de **E** a partir de **B** (Esquema 46 y 47) puede transcurrir análogamente que en el caso de **C** a **115**: i) bien directamente (*via* $\text{TS}_{\text{B-E}}$), ii) o bien con la asistencia de una molécula de agua (*via* $\text{TS}_{\text{WB-E}}$) (Figura 40). En el primer caso, mientras que la migración de protón al N se encuentra muy avanzada (1.089 Å), la formación del nuevo enlace C-O es sólo incipiente (2.635 Å). Por el contrario, la asistencia de una molécula de agua conduce a eventos más sincrónicos. Los resultados indican que, como era de esperar, el segundo caso transcurre con una energía libre relativa 7.6 kcal/mol menor que el primer caso.



Esquema 45. Formación de **115** siguiendo la ruta I, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.



Esquema 46. Formación de **115** siguiendo la ruta II, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.

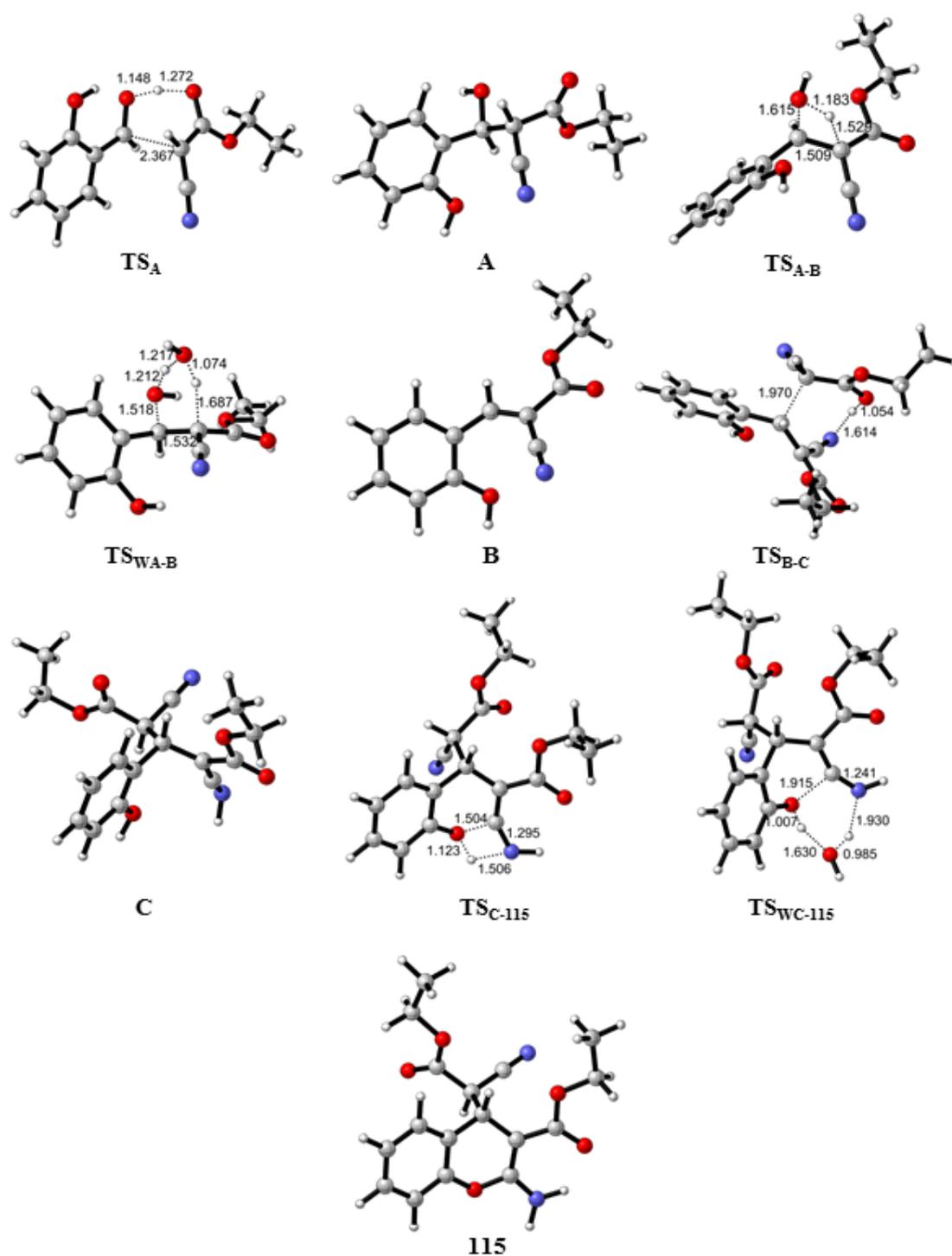


Figura 39. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta I. Las distancias más importantes se muestran en Å.

La adición de Michael de la segunda molécula de reactivo sobre el iminocromeno **E** conduce directamente al cromeno **115**. Esta etapa transcurre a mediante TS_{E-115} en donde se observa que la migración de protón desde el reactivo donador hasta el grupo imino se encuentra más avanzada ($=N(H)\dots H$ 1.153 Å) que la formación del enlace C-C (3.282

Á). Esta etapa es cinética ($\Delta G^\ddagger = -3.4$ kcal/mol) y termodinámicamente ($\Delta G_{(1)} = -50.7$ kcal/mol) muy favorable.

- Ruta III

La formación de **D** transcurre a través de la TS_{A-D} (Figura 41). En esta estructura, el oxígeno fenólico actúa como nucleófilo atacando el carbono del grupo ciano, mientras que el protón del grupo OH es transferido al N del grupo ciano para estabilizar la carga positiva que se genera sobre él, lo que conduce a la formación del grupo imino, $C=NH$, y el bicyclo. Esta etapa puede suceder alternativamente por asistencia de una molécula de agua, que actúe como catalizador bifuncional ácido-base sobre los centros reactivos alcohol y grupo ciano, de manera análoga a lo visto en la ciclación de **C** a **115** y de **B** a **E**. Desde un punto de vista energético, la etapa sin catalizar supone una barrera de energía libre, $\Delta G^\ddagger = 36.6$ kcal/mol, 14.4 kcal/mol más alta que la etapa catalizada por agua, puesto que transcurre a través de una estructura de transición más tensionada.

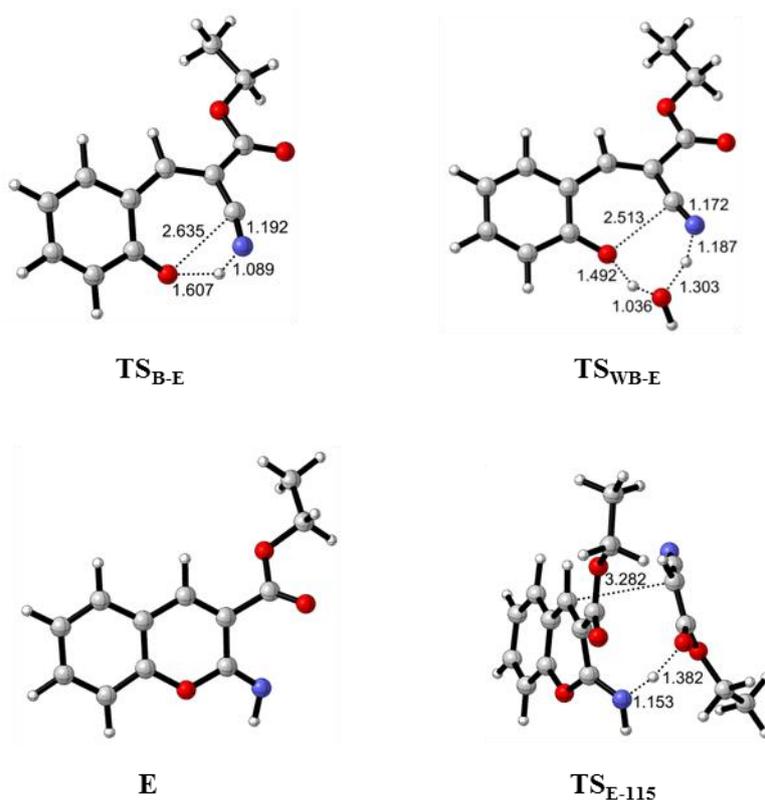
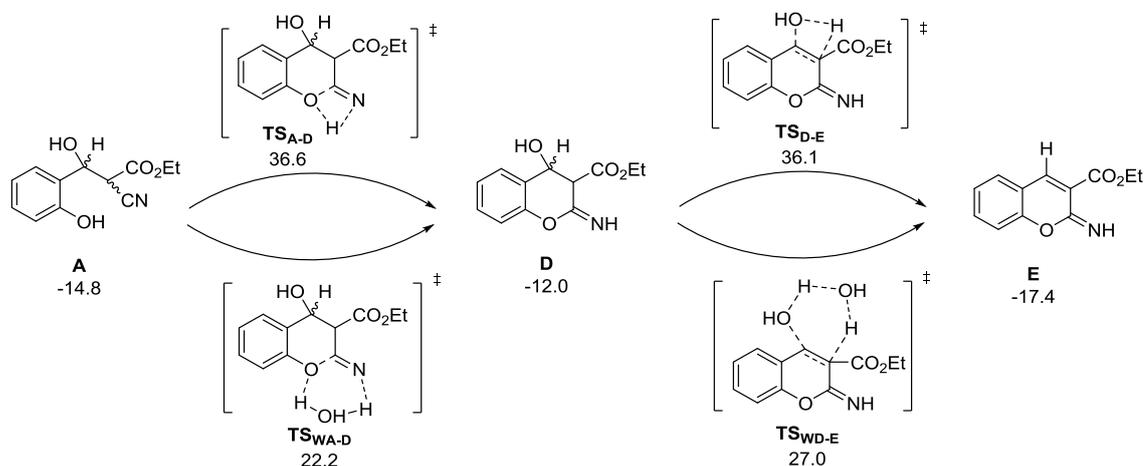


Figura 40. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta II. Las distancias más importantes se muestran en Å.

La deshidratación de **D** conduce a **E**, en un proceso que puede tener lugar intramolecularmente, por formación de agua mediante abstracción de protón por el grupo

OH, o bien intermolecularmente catalizada por una molécula de agua. deshidratación térmica transcurre a través de $\text{TS}_{\text{D-E}}$ (C-OH = 1.729, C-H = 1.446, HO-H = 1.228 Å), que implica una energía de activación 9.1 kcal/mol más elevada que la deshidratación asistida, la cual tiene lugar via $\text{TS}_{\text{WD-E}}$ (C-O = 1.557, C-H = 1.624, HO-H = 1.226 Å).



Esquema 47. Formación de E siguiendo la ruta III, en ausencia de LI. Los valores relativos de energía libre de cada estructura, ΔG , se muestran en kcal/mol.

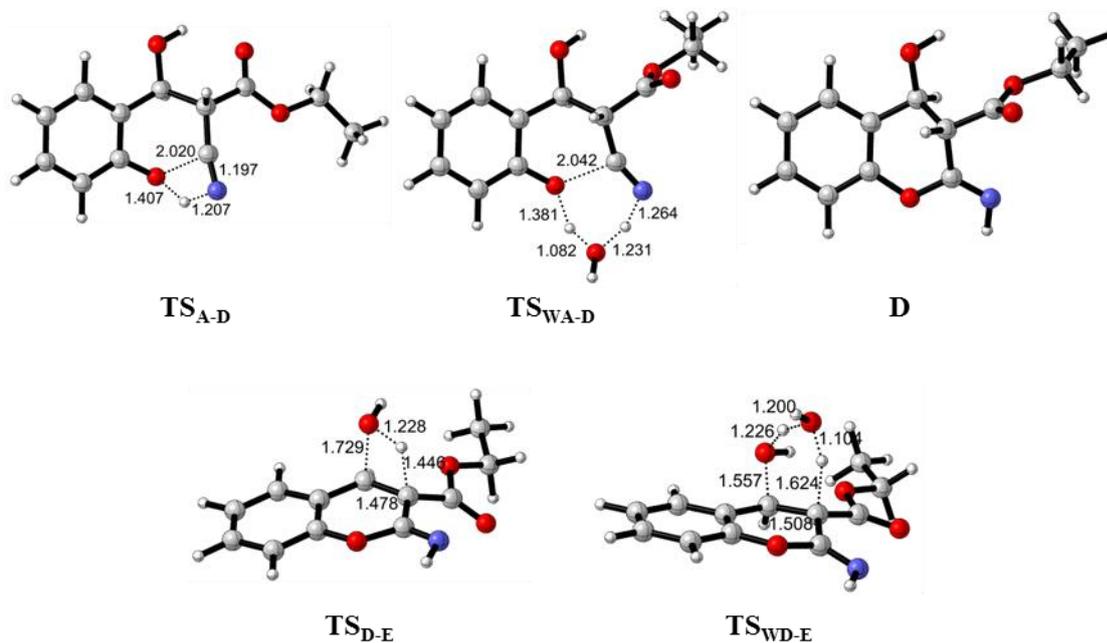


Figura 41. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta III. Las distancias más importantes se muestran en Å.

En suma, los resultados sugieren que el proceso energéticamente más favorable en ausencia de LI tendría lugar a través de la ruta II, que implica condensación de

Knoevenagel, seguido de heterociclación y adición de Michael, con asistencia de agua que actuaría como catalizador.

3.2.2.2.2.- Mecanismo en presencia de LI

Se ha observado que la reactividad y selectividad en una variedad de reacciones orgánicas son diferentes en presencia de LIs que en disolventes orgánicos [136,255,256]. Además, la velocidad de reacción y la selectividad del producto se ven influidas por la naturaleza del LI utilizado [257].

Los LIs son capaces de generar una presión interna y promover la asociación de reactivos durante la activación del proceso [258]. Así, los LIs son muy adecuados como medios de reacción para RMC [197] en donde la entropía de la reacción se reduce en el estado de transición [259]. Recientemente, se ha publicado una revisión que hace especial hincapié en el efecto sinérgico del uso combinado de MCR y LIs para la construcción de heterociclos [198].

Se han descrito reacciones de tres componentes, 2-hidroxibenzaldehído, malononitrilo y tiofenoles, en [BMIM]BF₄, que condujeron a 4*H*-cromenos con buenos rendimientos [260]. Se observó que el [bmim]BF₄ intervendría con un doble papel de catalizador y disolvente, reduciendo drásticamente el tiempo de reacción y mejorando el rendimiento del producto a temperatura ambiente. Sin embargo, el uso de otros LIs, [BMIM]PF₆ y [BMIM]OH, no condujo a buenos rendimientos.

El mecanismo sugerido en la bibliografía en presencia de LIs en procesos relacionados indica que la reacción transcurre a través de la condensación inicial de Knoevenagel [261-263]. En la síntesis RMC de 2-aminocromenos, en presencia de [BMIM][PF₆] [264] y en [BMIM][OH] [265], se ha propuesto la condensación de Knoevenagel, seguida de adición y ciclación (ruta I). La ruta I también ha sido propuesta en la síntesis relacionada de pirido[2,3-*d*]pirimidinas en [(NH₄)₂HPO₄] (DAHP) [298]. Por otra parte, la ruta II ha sido defendida recientemente en la síntesis de 2-aminocromenos en [NBu₄][Val] [266].

Wang y col [243] sintetizaron 2-amino-4*H*-cromenos a partir de 2-hidroxibenzaldehído y malononitrilo o CAE en varios LIs, de entre los cuales [BMIM][OH] proporcionó los mejores rendimientos. Sobre la base de cálculos DFT propusieron la ruta II como posible mecanismo, si bien no evaluaron caminos de reacción alternativos.

El papel que juega el LI en la reacción no es claro, pero se ha propuesto que el catión imidazolio (como ácido de Lewis) polariza el enlace C=O activando el aldehído a través del protón ácido en C-2 [267-269]. El orbital aceptor (LUMO) en la molécula de 2-hidroxibenzaldehído se puede describir con un orbital electrófilo π -antienlazante (π^*) cuyo lóbulo mayor aparece localizado sobre el carbono carbonílico (**Figura 42**). La formación del enlace de hidrógeno con el catión imidazolio conlleva una reducción en la energía del orbital de 2.73 eV, lo que debería implicar una mayor reactividad y reducción en la barrera de energía en el proceso de ataque del nucleófilo.

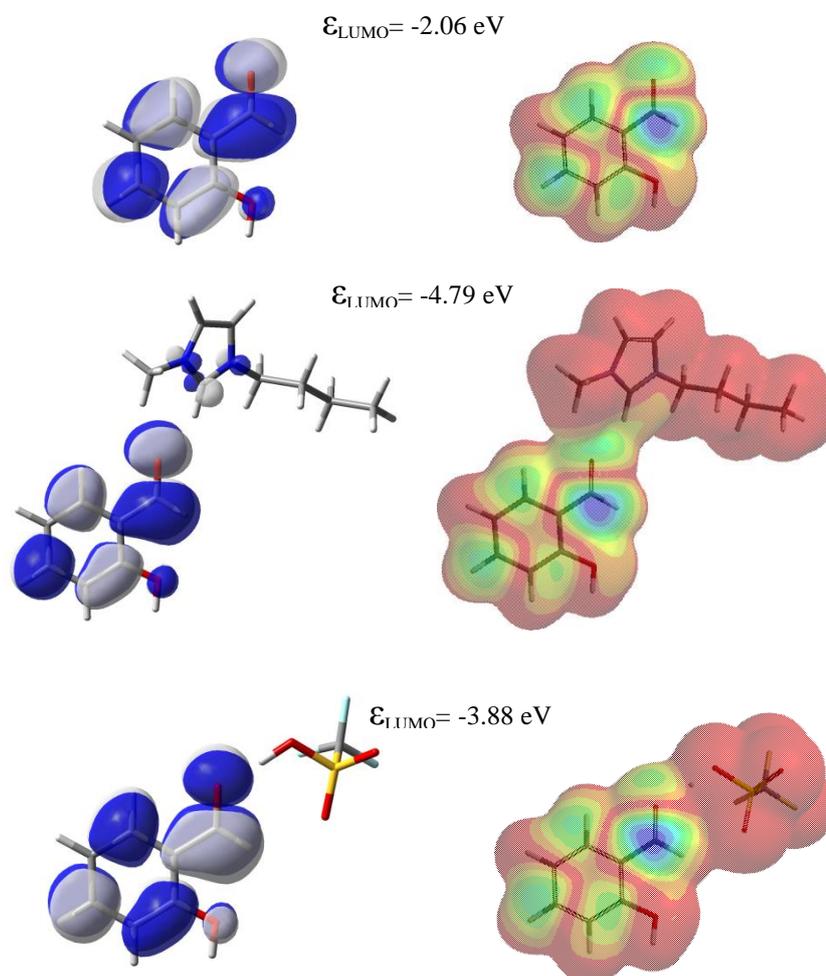


Figura 42. Orbital aceptor (LUMO, 0.02 au) y mapa del orbital aceptor (0.002 electrons/au³) calculado sobre el reactivo salicilaldehído aislado (superior) e interaccionando con el catión imidazolio mediante enlace de hidrógeno (medio), o con la especie TfOH (inferior).

Por otro lado, también se puede proponer que la especie TfOH, generada por abstracción de protón del reactivo nucleófilo, cianacetato de etilo, active el carbonilo aceptor y establezca el posterior intermedio **A** por migración de protón. De hecho, en este caso, se observa una reducción en la energía del orbital LUMO de 1.82 eV.

- Ruta I

Considerando las observaciones anteriores, se propuso una etapa de aldolización, común para las tres posibles rutas I-III, en la que el LI maximizara las interacciones favorables y facilitara la migración de protón y formación del enlace C-C (**Figura 43**).

Mientras que el primer modelo no condujo a un camino productivo, en la estructura de transición (**TS_{A-LI}**) localizada a partir del modelo 2 (**Figura 43**), para la formación del aldol **A_{LI}**, se observa una reorganización en la que el catión del LI estabiliza el nucleófilo atacante mediante formación de enlace de H (1.959 Å). Simultáneamente, la especie TfOH, generada en un proceso sin barrera de activación del cianacetato de etilo pero con una penalización energética de 16.3 kcal/mol, cede su protón ácido al carbonilo del aldehído, de manera que estabiliza la carga negativa que se genera sobre el oxígeno por ataque del nucleófilo (**Figura 44**).

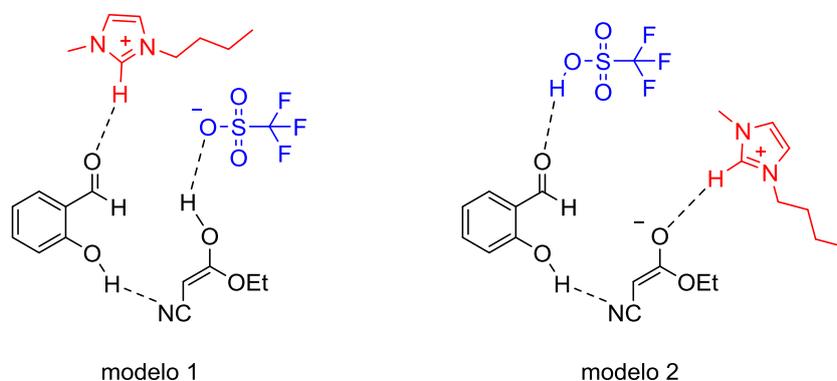


Figura 43. Modelos de interacciones propuestas entre los reactivos y el **LI-117**.

Es destacable que mientras la formación del enlace C-C es sólo incipiente en **TS_{A-LI}** (C-C=2.748 Å, orden de enlace Wiberg (WBO)=0.1442), la transferencia de H es casi completa (-O...H=1.041, -SO...H=1.463 Å, WBO=0.4997 y 0.1740). Este hecho puede verse gráficamente en la imagen de densidad a nivel de enlace (0.1 e/au³) calculada para **TS_{A-LI}** (**Figura 45**).

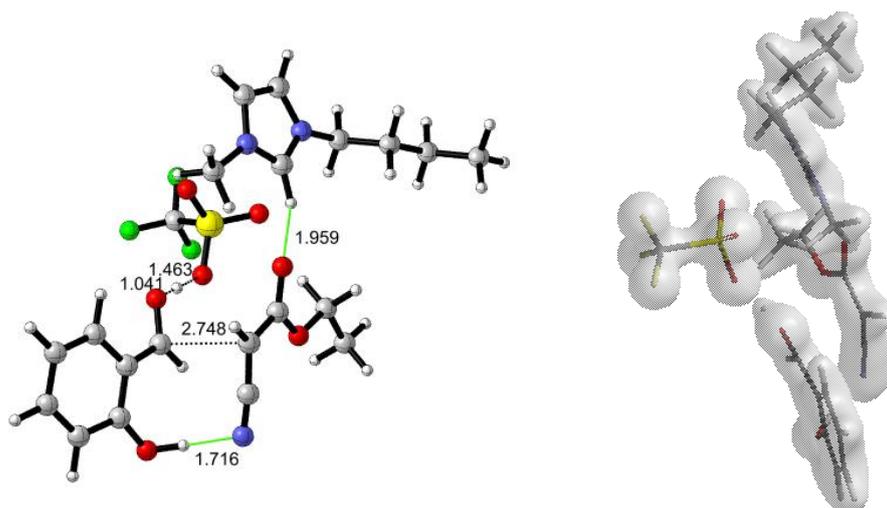


Figura 44. Estructura optimizada TS_{A-LI} y gráfico de densidad electrónica computado a nivel de enlace (0.1 e/au^3).

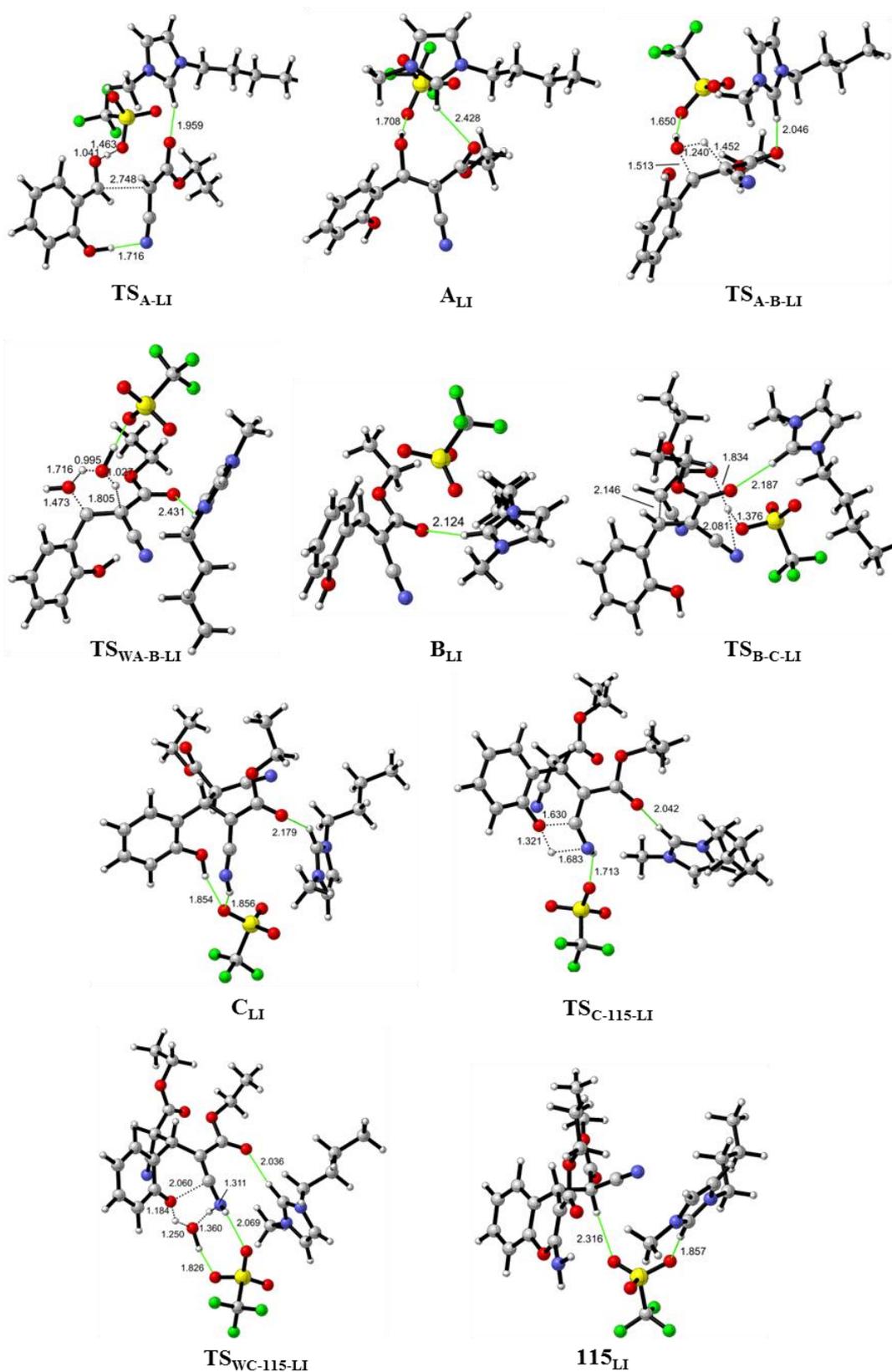


Figura 45. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta I en presencia de **LI-117**. Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde.

Los cálculos IRC, Intrinsic Reaction Coordinate, confirman que esta TS conduce a **A_{LI}**, que muestra la formación completa de los enlaces C-C y O-H, y en donde se observa un enlace de hidrógeno entre el alcohol formado y el anión CF_3SO_3^- (1.708 Å), así como entre el carbonilo y el catión imidazolio (2.428 Å). En este sistema se optimizan las interacciones electrostáticas intermoleculares, como sugiere el mapa de potencial electrostático computado sobre **A** en ausencia de LI (**Figura 46**).

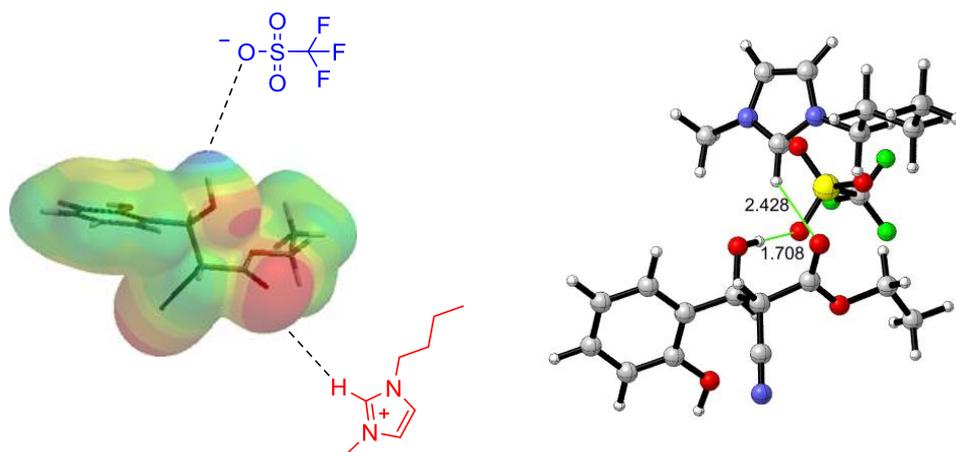


Figura 46. Mapa de potencial electrostático computado sobre el intermedio **A** (0.002 electrons/au³) en ausencia de LI que sugiere las posibles interacciones con el LI (izquierda). Estructura optimizada de **A_{LI}** (en presencia de LI, donde se observa la formación de enlaces de hidrógeno, en verde; derecha).

Como era de esperar con estas observaciones, esta etapa inicial transcurre con una energía de activación menor ($\Delta G^\ddagger=6.8$ kcal/mol) y resulta más exotérmica ($\Delta G=-22.1$ kcal/mol) que en ausencia de LI debido a la estabilización que ejerce el catión y anión del LI.

Tal como se ha analizado para el proceso en ausencia de LI, la deshidratación de **A_{LI}** a **B_{LI}** puede transcurrir asistida por una molécula de agua. Así, los cálculos confirman una energía de activación menor en presencia de agua (**TS_{WA-B-LI}**, $\Delta G^\ddagger=18.2$ kcal/mol) que en su ausencia (**TS_{A-B-LI}**, $\Delta G^\ddagger=28.9$ kcal/mol). Esta diferencia de energía de ~10 kcal/mol es similar a la calculada en ausencia de LI. A nivel estructural, el efecto más notable del LI es que el anión TfO^- establece un enlace de H con la molécula de agua asistente a expensas de la previa interacción de éste con el aldol.

Una vez obtenido el producto de condensación de Knoevenagel (**B_{LI}**), puede tener lugar una adición de tipo Michael de una segunda molécula de CAE sobre el C- β del intermedio α,β -insaturado. En la estructura de transición, **TS_{B-C-LI}**, se observa la incipiente formación del enlace C-C (2.146 Å), así como enlace de hidrógeno del catión

imidazolio con el carbonilo del éster (2.187 Å). El anión TfO⁻ actúa de puente facilitando la migración de protón (1.376 Å) desde el reactivo dicarbonílico (1.834 Å) al N del grupo -CN (2.081 Å). Estas interacciones estabilizan la estructura de transición, reduciendo la barrera de energía para la etapa de formación de **C_{LI}** respecto al proceso en ausencia de LI, como indican los valores calculados ($\Delta G^\ddagger=7.8$ vs 18.9 kcal/mol). Los cálculos IRC realizados revelan que **TS_{B-C-LI}** conduce a **C_{LI}** con un descenso de energía potencial que acompaña la progresiva transferencia de protón al grupo nitrilo para formar un resto imido, que interacciona mediante enlace de hidrógeno con el anión triflato (1.856 Å).

Finalmente, la ciclación intramolecular de **C_{LI}** rinde el cromeno **115**. Esta etapa puede transcurrir sin moléculas adicionales o puede tener lugar asistida por una molécula de agua, que facilita la migración de protón simultáneamente a la formación del enlace C-O, entre el grupo OH aromático y el resto imino. En el primer caso, la formación del enlace C-O se encuentra más avanzada que en el segundo caso (1.630 Å en **TS_{C-115-LI}** vs 2.060 Å en **TS_{WC-115-LI}**), incluso de manera más acusada a lo observado en ausencia de LI, debido al efecto del catión y anión del LI. De nuevo, el efecto catalítico de la molécula de agua queda reflejado en los valores computados de energía libre de activación de esta etapa ($\Delta G^\ddagger=6.9$ vs 0.5 kcal/mol, para **TS_{C-115-LI}** y **TS_{WC-115-LI}**, respectivamente). Comparando estos valores de activación con los obtenidos en ausencia de LI, se deduce que el efecto de la molécula de agua que asiste la migración de protón durante la ciclación, resulta más importante que el efecto del LI.

- Ruta II

Alternativamente, el producto de condensación de Knoevenagel, **B**, podría sufrir una ciclación intramolecular por ataque nucleófilo del alcohol sobre el grupo ciano para formar **E**. En esta etapa, el enlace C-O se forma simultáneamente a la migración de protón desde el grupo OH hasta el resto nitrilo (**Figura 47**). La estructura de transición en ausencia de agua, **TS_{B-E-LI}**, muestra una distancia C-O larga (2.624 Å) mientras que la migración de protón aparece avanzada hacia la formación del grupo imino (O...H = 1.614 Å, N...H = 1.089 Å). En presencia de agua, la estructura de transición, **TS_{WB-E-LI}**, muestra ambos eventos ligeramente más sincronizados, es decir, formación de enlace C-O más avanzado y formación de enlace N-H menos avanzado que en ausencia de agua. Además, ambas estructuras se asemejan a las calculadas en ausencia de LI. Ello es debido a que el anión del LI, a falta de otros protones ácidos disponibles, interacciona exclusivamente con el catión imidazolio, de tal manera que el LI no ejerce ninguna

acción sobre el sustrato orgánico. Esta ausencia de efecto queda reflejada en los valores de activación calculados para ambas TS, muy similares a los obtenidos en ausencia de LI.

El intermedio E_{LI} formado puede sufrir una adición 1,4 de una segunda molécula de CAE para formar **115**. Este proceso transcurre, via $TS_{E-115-LI}$, de nuevo con asistencia del anión triflato, que facilita la transferencia de protón desde el enol para formar el grupo amino. Simultáneamente, tiene lugar la formación del enlace C-C por ataque del reactivo nucleófilo hasta en aceptor insaturado (2.574 Å).

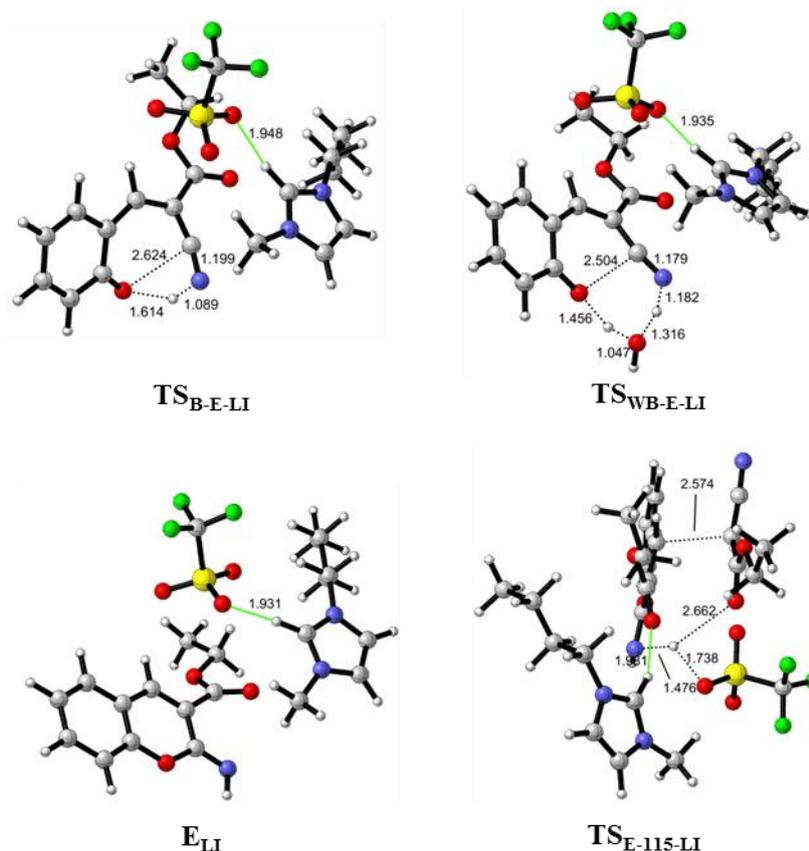


Figura 47. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta II en presencia de LI-117. Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde.

- Ruta III

Finalmente, esta ruta alternativa puede transcurrir a través de TS_{A-D-LI} para formar **D**. En esta estructura de transición, el alcohol fenólico actúa como nucleófilo sobre el carbono del grupo ciano (2.022 Å, **Figura 48**), mientras que el protón del grupo OH es transferido al N del grupo ciano para formar el grupo imino, C=NH, y rendir el biciclo, **D_{LI}**. Esta etapa puede suceder alternativamente asistida una molécula de agua, que actúa como catalizador bifuncional ácido-base, via $TS_{WA-D-LI}$, menos tensionada, con distancias

C...O=2.048 Å y N...H=1.242 Å. Los componentes del LI mantienen las interacciones estabilizantes detectadas en **A_{LI}** en ambas TS por formación de sendos enlaces de hidrógeno en cada caso (1.722 y 2.140 Å, en **TS_{A-D-LI}** y 1.724 y 2.311 Å, en **TS_{WA-D-LI}**). A nivel energético, la etapa de heterociclación sin asistencia de agua implica un valor de energía libre, $\Delta G^\ddagger = 30.9$ kcal/mol, 19.7 kcal/mol más alta que la etapa catalizada por agua. Además, si comparamos con el proceso en ausencia de LI, observamos que el efecto estabilizante del LI, mantenido a lo largo de la etapa, resulta muy importante.

La deshidratación de **D_{LI}** conduce a **E_{LI}**, en un proceso que puede tener lugar también intramolecularmente, por formación de agua mediante abstracción de protón por el grupo OH (**TS_{D-E}**), o bien intermolecularmente catalizada por una molécula de agua (**TS_{WD-E}**). La deshidratación térmica transcurre a través de **TS_{D-E}** (C-OH = 1.537 Å, C-H = 1.446 Å, HO-H = 1.241 Å), que implica una energía de activación 2.4 kcal/mol más elevada que la deshidratación asistida, via **TS_{WD-E}** (C-O = 1.564 Å, C-H = 1.492 Å).

Los valores calculados, resumidos en la **Tabla 13**, sugieren que la formación de **E**, el intermedio más estable, transcurre preferentemente a través del camino III en presencia de LI, es decir, a través de heterociclación seguido por deshidratación; no obstante, el camino II también podría ser una ruta competitiva. Si bien la formación de **E** a partir del **B** es una etapa con una baja barrera, la formación de **B** implica una barrera alta activación.

La presencia del LI conlleva una reducción en las barreras de activación de 3.4-11.0 kcal/mol. El impacto más notable se observa en la etapa de heterociclación de **A** a **D** y posterior deshidratación a **E**. El catión imidazolio forma interacciones a través de H-C (H2) con grupos carbonilo a lo largo de la reacción, como ácido de Lewis. El anión TfO⁻ forma enlaces de hidrógeno adicionales e interacciones electrostáticas con el alcohol aldólico en **A** y en **D**, y promueve la deshidratación a **E**. Este modelo catalítico cooperativo de múltiples enlaces de hidrógeno puede conducir en última instancia a una mayor reactividad [270].

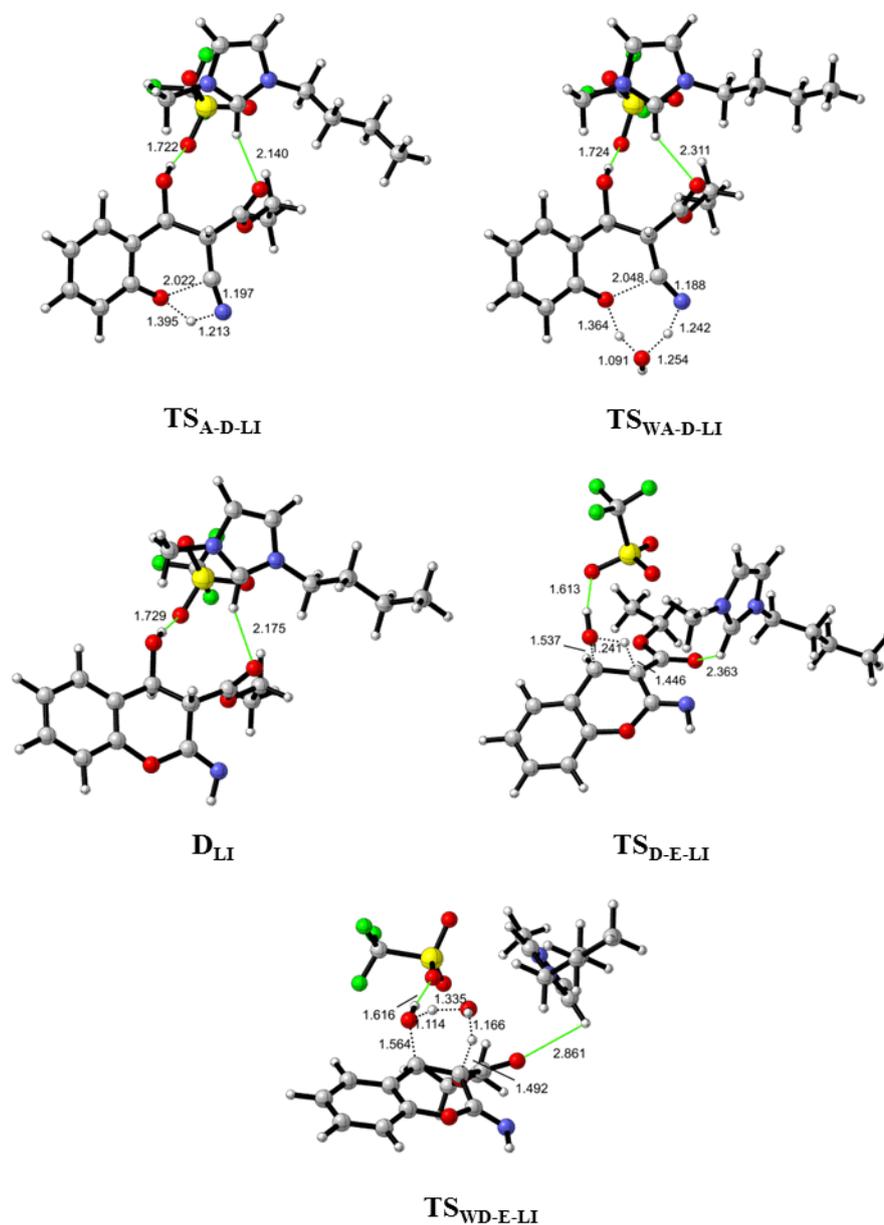
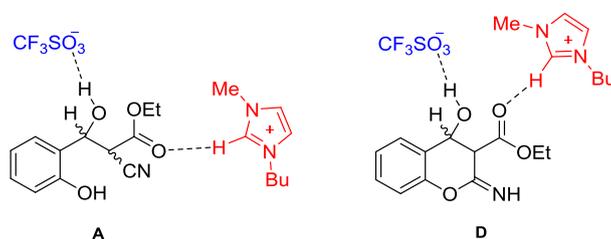


Figura 48. Estructuras optimizadas en la síntesis de **115** siguiendo la ruta III en presencia de LI-117. Las distancias más importantes se muestran en Å, y los enlaces de hidrógeno en verde.



Esquema 48. Interacciones de enlace de hidrógeno del catión imidazolio y el anión TfO⁻ con los intermedios de reacción **A** y **D**.

Tabla 13. Valores calculados de energía de libre (kcal/mol) para las posibles rutas implicadas en la síntesis de **115^a** en ausencia y presencia de LI (M06-2X/6-311+G(3d,2p)//B3LYP/6-31+G(d,p)). Los valores entre paréntesis se refieren a procesos sin asistencia de moléculas de agua.

	Gas			Líquido iónico		
	I	II	III	I	II	III
Reactivos	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS_A	10.2	10.2	10.2	6.8	6.8	6.8
A	-14.8	-14.8	-14.8	-22.1	-22.1	-22.1
TS_{A-B}	25.2 (35.6)	25.2 (35.6)		18.2 (28.9)	18.2 (28.9)	
B	-8.0	-8.0		-20.0	-20.0	
TS_{B-C}	18.9			<i>7.8/8.0</i>		
C	-21.5			<i>-11.8/-11.6</i>		
TS_{C-115}	2.0 (13.8)			0.5 (6.9)/0.2 (6.3)		
TS_{A-D}			22.2 (36.6)			11.2 (30.9)
D			-12.0			-26.0
TS_{D-E}			27.0 (36.1)			16.7 (19.1)
TS_{B-E}		6.7 (14.3)			6.5 (13.6)	
E		-17.4			-27.9	
TS_{E-115}		-3.4			0.7/4.5	
115	-50.7	-50.7	-50.7	-27.1 (-28.2)	-27.1 (-28.2)	-27.1 (-28.2)

a Los valores para la formación del isómero **115b** se muestran en cursiva.

La inspección de los orbitales moleculares implicados en la etapa de ciclación según la ruta III proporciona una explicación razonable para este efecto catalítico. Como se observa en la **Figura 49**, el orbital HOMO de **A** sin y con la presencia de LI es bastante similar, y puede considerarse como el responsable del ataque nucleófilo del oxígeno fenólico sobre el resto nitrilo. Del mismo modo, el LUMO + 1 y LUMO + 3, respectivamente, se pueden ver como el orbital molecular electrófilo π^* sobre el átomo de carbono del nitrilo. La presencia de LI conduce a una reducción significativa de la diferencia HOMO-LUMO ($\Delta\Delta E = 0,25$ eV), lo que se traduce en una barrera de activación significativamente inferior.

Por otro lado, la interacción con el grupo $-\text{SO}_3^-$ promueve de la protonación del alcohol para formar una molécula de agua en la etapa de deshidratación.

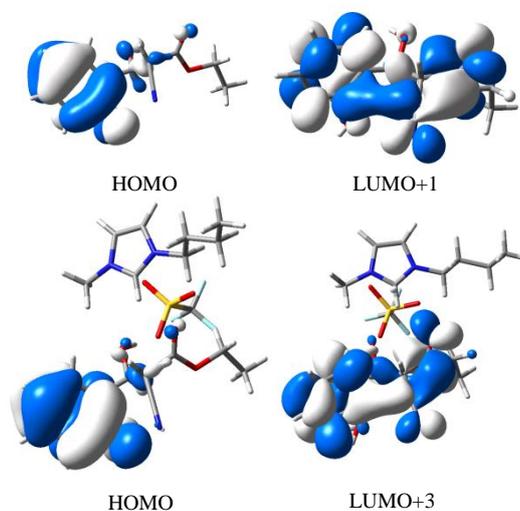


Figura 49. Orbitales moleculares implicados en la etapa de ciclación del intermedio A en ausencia (parte superior) y en presencia de LI (parte inferior).

Como conclusión de este estudio se puede sugerir que, contrariamente al mecanismo más ampliamente aceptado para formar cromenos **115**, a través de condensación de Knoevenagel, la vía de reacción más favorable varía en presencia de LI, y consiste en la condensación aldólica seguida de heterociclación, posterior deshidratación y, finalmente, una adición de tipo Michael.

Como ya se ha comentado, los resultados experimentales obtenidos sugieren la formación del iminocromeno **E** como intermedio de la reacción de formación de los cromenos **115**. Además, la ausencia de señales correspondientes a grupos fenólicos, CH y OH alifáticos, en el espectro ^1H RMN del crudo de reacción, indica que los intermedios **A-D** probablemente no están presentes en la mezcla de reacción. En este sentido, la comparación de los espectros experimental y teóricos de ^1H RMN de **C** y **E** (B3LYP/6-311+G(2d,p)/GIAO) apoya la formación de **E** ($\delta(\text{ppm}) = 8,004, 4,333$ y $1,462$ para **E** vs $8,530, 4,286$ y $1,443$ para **C**). Por lo tanto, tanto los resultados experimentales como teóricos sugieren de forma clara la presencia de 2-imino-2*H*-cromeno **E** como posible especie intermedia en la formación de 2-amino-4*H*-cromenos **115**. De hecho, los cálculos indican que **E** es el intermedio más estable de todos los propuestos, y por tanto, más probable para ser detectado.

3.2.3.- Monitorización *in situ*, en tiempo real, de la formación de cromenos mediante Espectroscopia Raman

La espectroscopía Raman constituye uno de los métodos actuales para el seguimiento *in situ*, en tiempo real, de las reacciones químicas y, por lo tanto, es una herramienta muy poderosa para la detección de los intermedios estables implicados en una reacción química. En el presente trabajo se ha utilizado la monitorización de la reacción de formación de los cromenos **115**, catalizada por LI-**117**, para la confirmación del mecanismo de reacción, experimental y calculado, propuesto.

En primer lugar se realizaron los espectros de Raman para cada uno de los reactivos y catalizador utilizados: 2-hidroxibenzaldehído, CAE y LI-**117** (Figura 50). El 2-hidroxibenzaldehído (**26**) muestra las bandas características de su estructura, como son las bandas de los alcoholes aromáticos (O-H y C-O), anillos de benceno 1,2-disustituídos – vibraciones de flexión y tensión en el plano del grupo CH –, aldehídos aromáticos – C-H balanceo y flexión de C-H –, siendo posible la detección de un enlace de hidrógeno C=O...H-O (tensión C=O), entre otras bandas. En el caso de CAE se observan las bandas características de Raman de los grupos 2-ciano éster (tensión C=O),

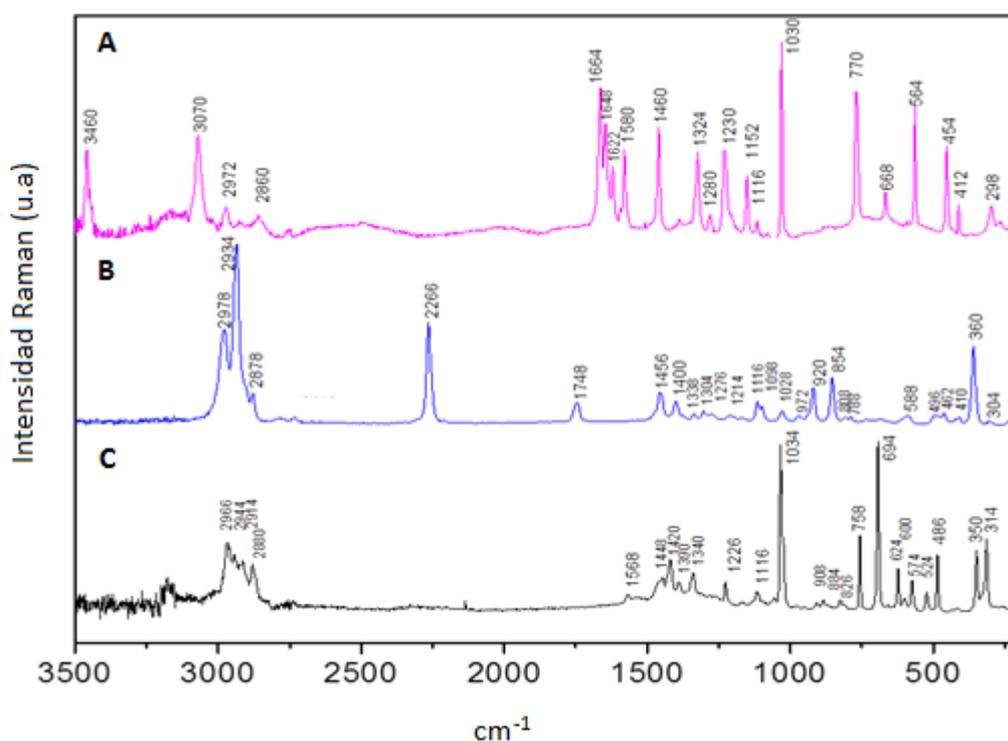


Figura 50. Espectros de Raman reactivos y LI-**117**. A) 2-hidroxibenzaldehído, B) CAE y C) LI-**117**.

ésteres saturados (C-O-C tensión asimétrica) y nitrilos (tensión C-N). En este mismo sentido, LI-117 muestra los picos característicos de los azoles (tensión C=C y C=N), aminas (tensión CH₂), metilo aromático (tensión simétrica y asimétrica CH₃), sulfonatos (deformación SO₂ y tensión simétrica y asimétrica, tensión simétrica y asimétrica SO, tensión S-C) y -CF₃ (tensión y deformación C-F). Como se ha mencionado a lo largo de esta Memoria, la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE puede transcurrir por tres caminos diferentes (**Esquema 44; rutas I-III**). En las **Figuras 51-54** se muestra la monitorización en tiempo real de la reacción llevada a cabo a 45°C, durante 3h de tiempo de reacción empleando un 20% en peso de LI-117 (TfO). El análisis de los espectros muestra que la reacción sigue el camino III preferentemente, ya que no hay evidencias de la formación del intermedio **B** y **C**, debido a la ausencia de las señales correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C-CN y C=C=N. Por el contrario, los resultados obtenidos revelan la formación de los intermedios **A**, **D**, **E** y los cromenos **115 (P)**.

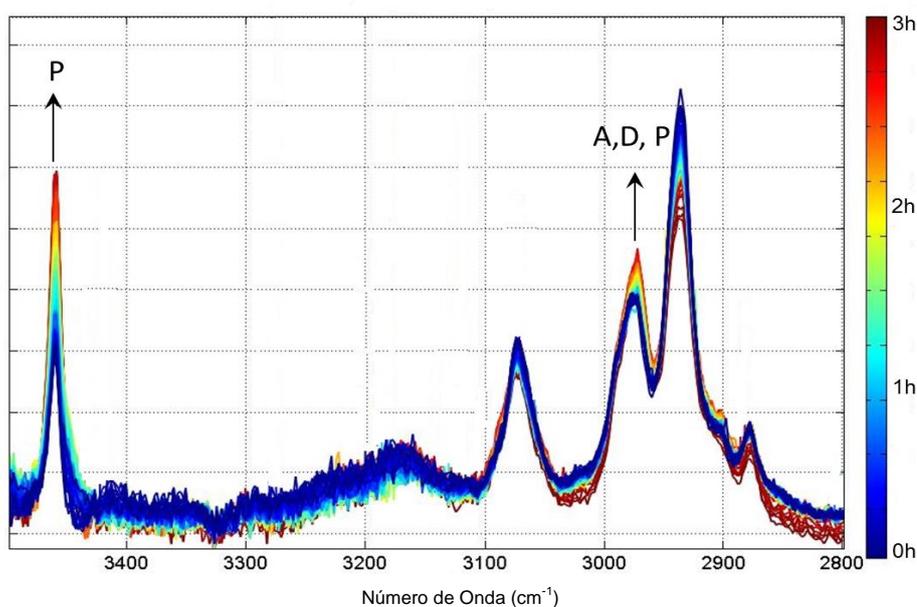


Figura 51. Monitorización in situ, en tiempo real, de la formación de cromenos **115 (P)** y los intermedios **A** y **D**, mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 2800-3400 cm⁻¹).

La aparición de nuevo picos a 2972 cm⁻¹ (tensión asimétrica -CH₃; etanol ésteres), 1738 cm⁻¹ (tensión C=O; 2-ciano éster), 1035 cm⁻¹ (tensión C-O; alcohol secundario insaturado), 634cm⁻¹ (deformación fuera de plano OH), y 532 y 544 cm⁻¹ (deformación en el plano C-C-CN) confirma la formación del intermedio **A**. Algunas de estas vibraciones están presentes también en el compuesto **D**, entre ellas 2972, 1035, y 634 cm⁻¹ y en el producto **115 (P)**, como por ejemplo las señales a 2972 y 1738 cm⁻¹. Otras bandas adicionales confirman también la formación del intermedio **D**; 1598 cm⁻¹

(tensión del ciclo conjugado que contiene C=N), 1583 y 1528 cm^{-1} (flexión NH del grupo funcional imina $>\text{C}=\text{NH}$), 1488 y 592 cm^{-1} (deformación NH). Es importante mencionar que en el intermedio **A** se observó una interacción intramolecular entre el grupo $-\text{OH}$, unido al anillo aromático, y el grupo $-\text{CN}$, tal y como lo demuestra la aparición de una nueva banda, a 2224 cm^{-1} , característica de la vibración del grupo CN (**Figura 55**).

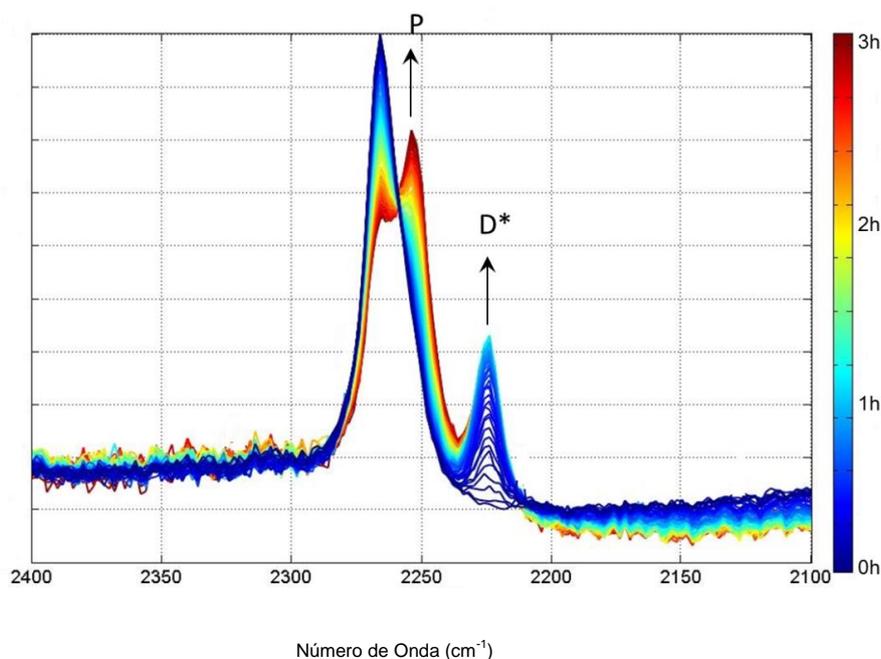


Figura 52. Monitorización *in situ*, en tiempo real, de la formación de cromenos **115** (**P**), mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 2100-2400 cm^{-1}).

En las **Figuras 52 y 54** se muestran las vibraciones Raman características de los cromenos **115**. A continuación se asignan cada una de las bandas observadas:

- ✓ 3460 cm^{-1} , tensión asimétrica del grupo $-\text{NH}_2$,
- ✓ 2972 cm^{-1} , tensión asimétrica de grupos CH_3 , característica de éster etílicos,
- ✓ 2254 cm^{-1} , tensión C-N en 2-ciano-derivados de ácidos alifáticos,
- ✓ 1738 cm^{-1} , tensión C=O en 2-ciano ésteres,
- ✓ 1706, 1722 y 1728 cm^{-1} , tensión C=O en alquil ésteres conjugados,
- ✓ 1598 cm^{-1} , deformación NH_2 ,
- ✓ 1314, 1361 y 1392 cm^{-1} , deformación del grupo $-\text{CH}_2-$,
- ✓ 1264 y 1158 cm^{-1} , =C-N en aminas insaturadas,
- ✓ 962 cm^{-1} , tensión simétrica C-O-C),
- ✓ 700, 720, 730, 742, 786, 792, 804, 838, 856 y 868 cm^{-1} , flexión N-H fuera de

plano en aminas primarias),

- ✓ 532 y 544 cm^{-1} , deformación en el plano C-C-CN,
- ✓ 472 y 296 cm^{-1} , vibraciones de esqueleto del grupo $-\text{CH}_2-$.

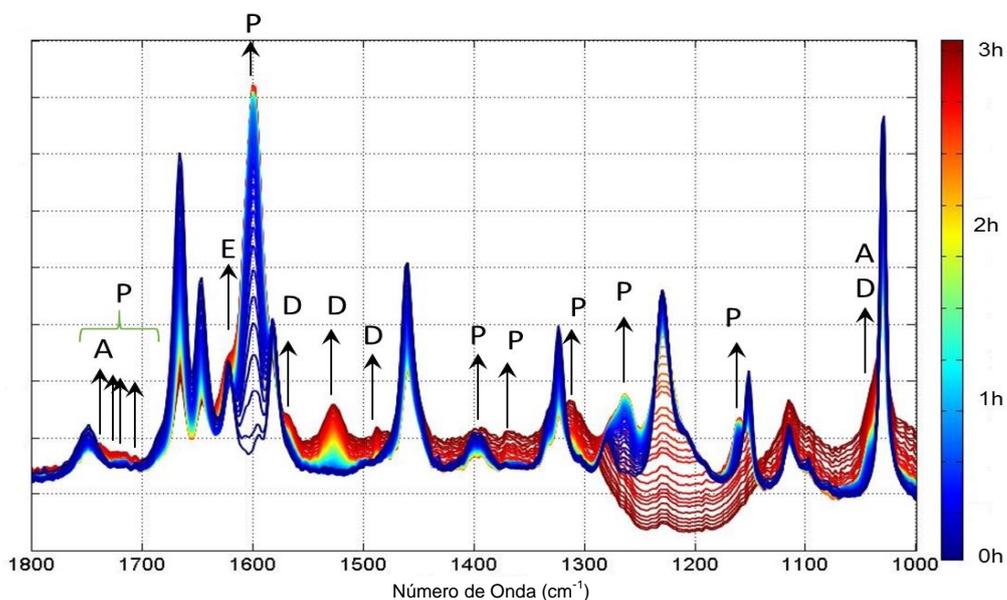


Figura 53. Monitorización *in situ*, en tiempo real, de la formación de crotonos 115 (P), mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 1000-1800 cm^{-1}).

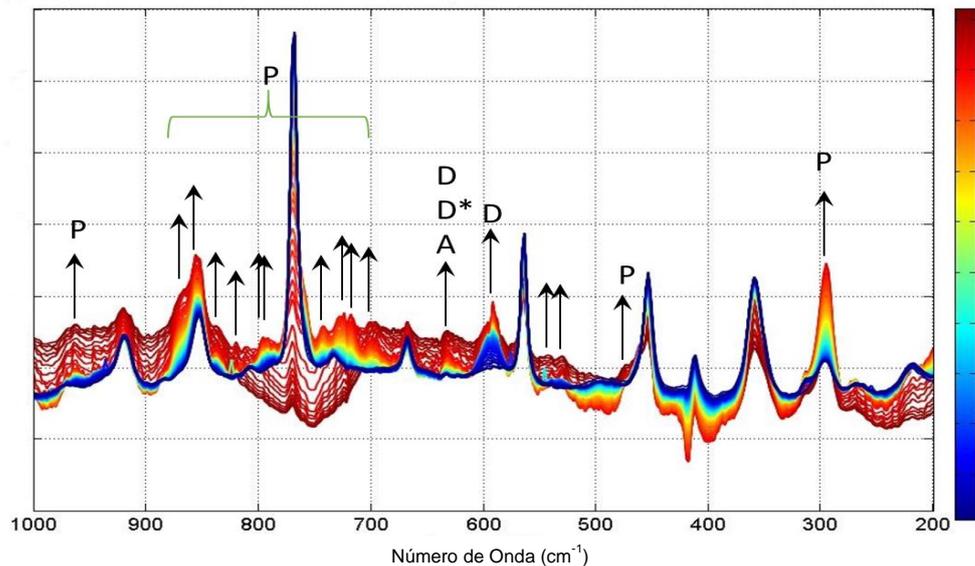


Figura 54. Monitorización *in situ*, en tiempo real, de la formación de crotonos 115 (P), mediante Espectroscopia Raman (región comprendida entre 200-1000 cm^{-1}).

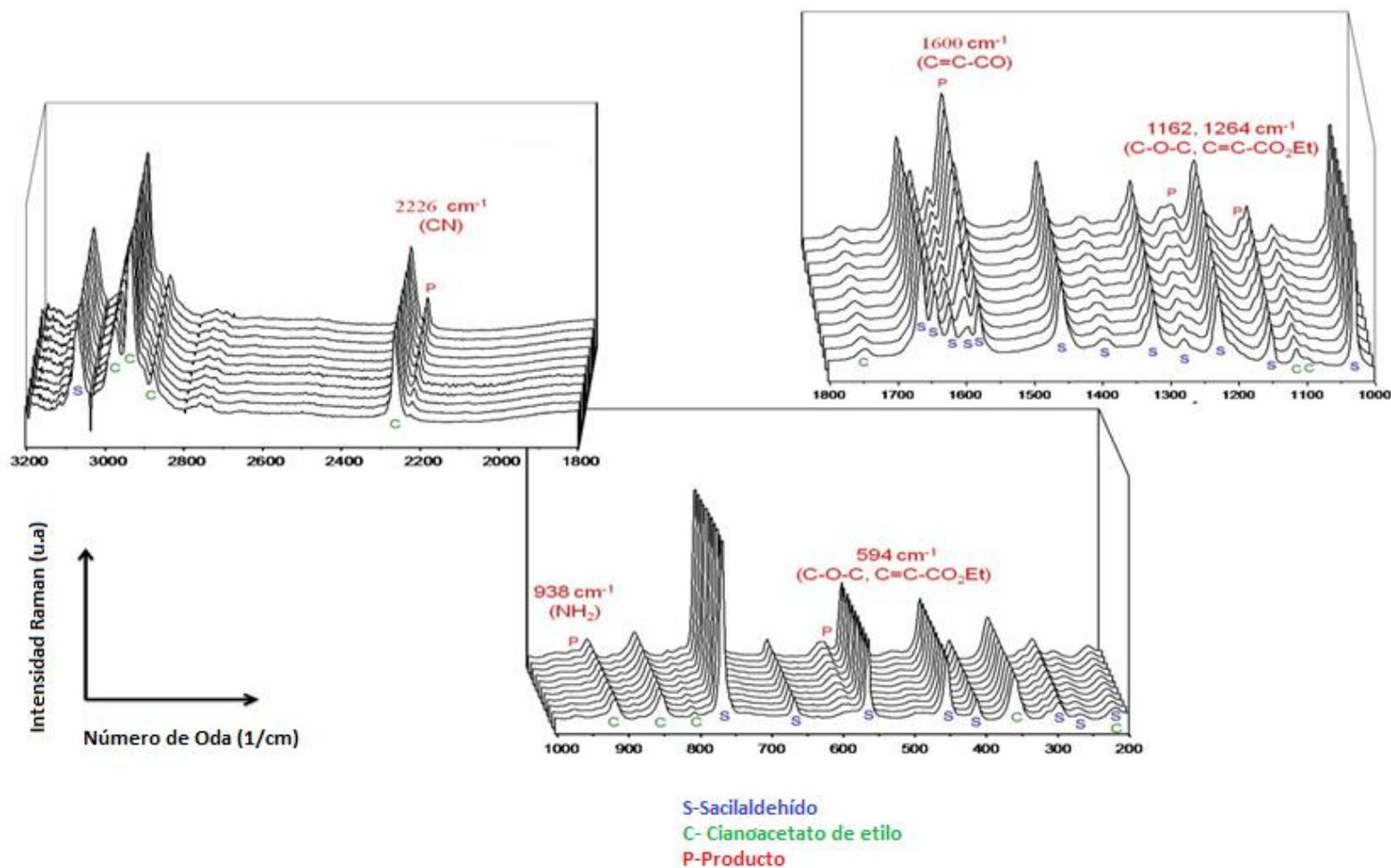
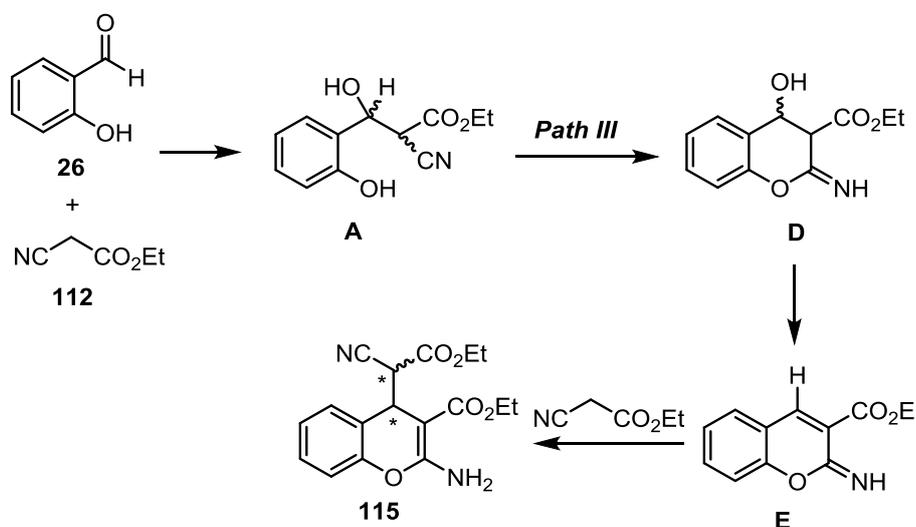


Figura 55. Monitorización *in situ*, en tiempo real, de la formación de cromenos **115** (P), mediante Espectroscopia Raman, catalizada por LI-5, a 45 °C. Los espectros fueron tomados cada 2 minutos durante 20 min de tiempo de reacción.

La única vibración característica del intermedio **E** fue la correspondiente al alqueno conjugado que aparece a 1620 cm^{-1} . Esta vibración es también característica del intermedio **B**. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos, tanto el intermedio **B** como **C** fueron inicialmente descartados. Por lo tanto, a la vista de los resultados experimentales y teóricos se puede concluir que la reacción de formación de cromenos **115** por reacción de 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112** transcurre previsiblemente a través de la ruta III (**Esquema 49**). En la **Figura 55** se representa la aparición de las bandas asignables a los productos de reacción **115** y la desaparición de los reactivos de partida, 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112**.

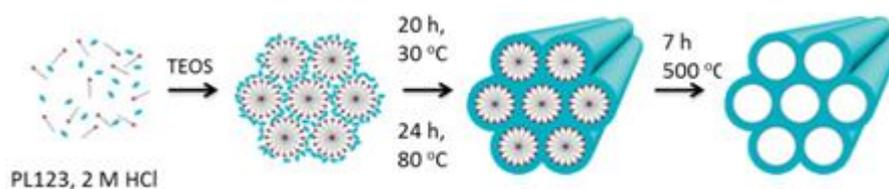


Esquema 49. Ruta reactiva por la que transcurre la formación de cromenos **115** a partir de 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112** catalizada por LI-117.

3.2.4.- Síntesis, caracterización y actividad catalítica de sílices mesoporosas funcionalizadas con líquidos iónicos

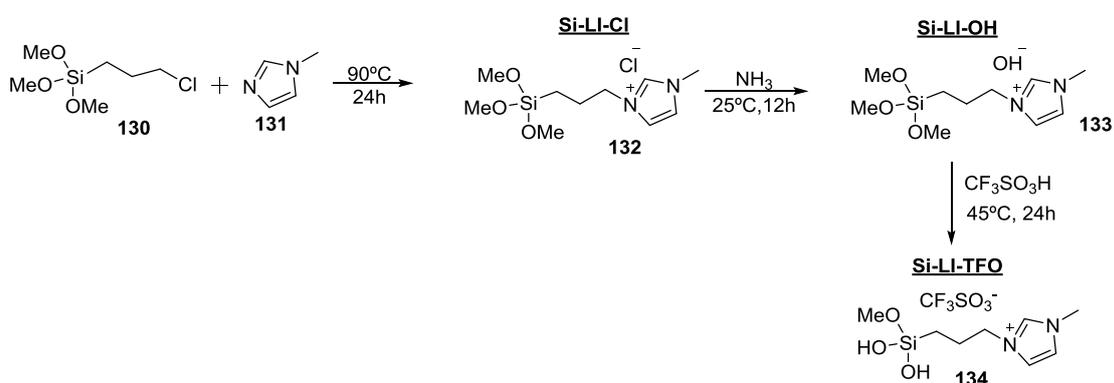
3.2.4.1.- Síntesis y caracterización de la sílice mesoporosa

Otro de los objetivos del trabajo que se presenta en esta Memoria es la heterogenización del LI-117 sobre una sílice mesoporosa, concretamente SBA-15. Para ello, en primer lugar se sintetizó la sílice SBA-15 siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (**Esquema 50**) [271-272].



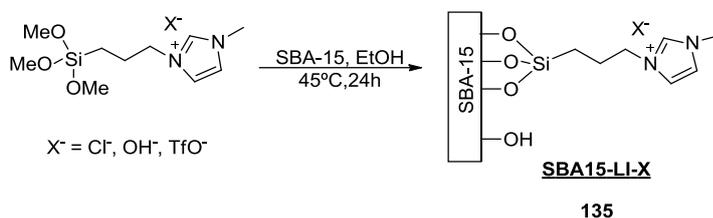
Esquema 50. Síntesis de la sílice mesoporosa SBA-15.

A continuación, se realizó la funcionalización de SBA-15, empleando el método post-síntesis, por reacción con el correspondiente silano, **Si-LI-TFO**, preparado de acuerdo con el **Esquema 51**.



Esquema 51. Preparación de los LIs **Si-LI-X** ($X = \text{Cl}^-$, OH^- , Tfo^-).

Así, la síntesis de **Si-LI-TFO** se llevó a cabo por reacción entre (3-cloropropil)trimetoxisilano y 1-metilimidazol, a 90 °C, durante 24 h, para dar lugar a **Si-LI-Cl**, que por tratamiento con NH_3 , a temperatura ambiente, condujo a **Si-LI-OH**. A continuación, el tratamiento de **Si-LI-OH** con TfoH dio lugar a **Si-LI-TFO**.



Esquema 52. Preparación de SBA-15 funcionalizado con LI.

En este último caso, el análisis del espectro de ^1H RMN del producto obtenido confirmó la hidrólisis parcial de los grupos Si-OMe; más concretamente, tal y como se representa en el esquema, **Si-LI-TFO** contiene tan solo un grupo Si-OMe, lo que muy probablemente dificulte su anclaje a la matriz silíceas. Los correspondientes silanos **Si-**

LI-X fueron finalmente anclados a la sílice SBA-15, tal y como se recoge en el **Esquema 52**.

En la **Tabla 14** se muestran los parámetros texturales de SBA-15/Si-LI-X determinadas por adsorción/desorción de N₂. A modo de ejemplo, en la **Figura 56** se representan las isotermas de adsorción/desorción de N₂ para el soporte silíceo SBA-15 y SBA-15/Si-LI-X (X = OH⁻ y TfO⁻). Tal y como se puede ver en la Figura se trata de isotermas tipo IV, atendiendo a la clasificación establecida por la IUPAC, típica de sólidos mesoporosos. Las isotermas presentan un ciclo de histéresis H1 típico de sólidos porosos que presentan poros cilíndricos abiertos y cerrados.

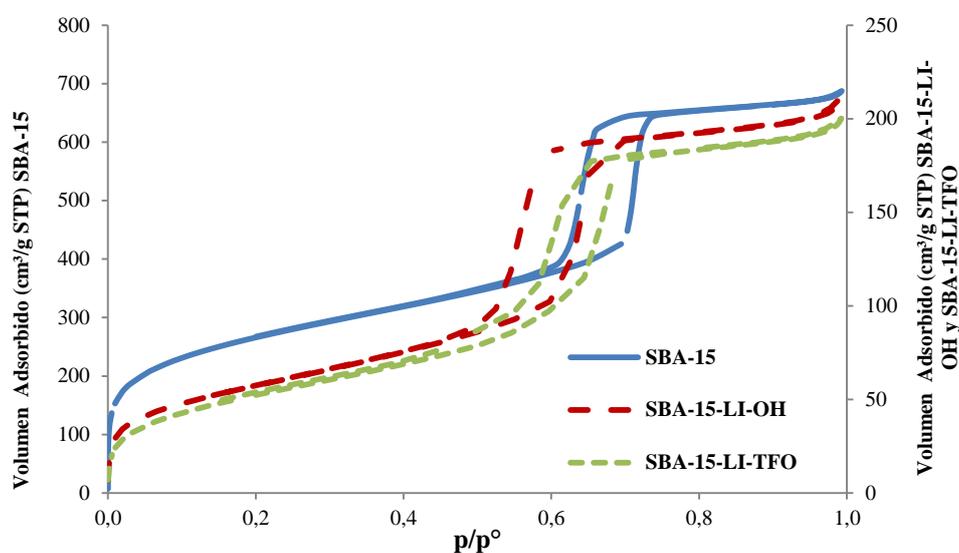


Figura 56. Isotermas de adsorción/desorción de N₂.

La funcionalización de la sílice mesoporosa SBA-15 produce, en todos los casos investigados, una disminución drástica de S_{BET} y de V . Este hecho podría deberse a que la modificación de SBA-15 se produce, principalmente, en la apertura de los canales bloqueándolos parcialmente.

Tabla 14. Parámetros texturales y composición Química de SBA-15/Si-LI-X.

Catalizador	S_{BET}^a (m ² /g)	V^a (m ³ /g)
SBA-15	924.04	0.87
SBA-15/Si-LI-OH	203.04	0.29
SBA-15/Si-LI-TFO	186.23	0.28

S_{BET} , área superficial; V volumen de poro

^a Determinado por el método BJH.

En este mismo sentido, en la **Figura 57** se puede observar la distribución de tamaño de poro para la matriz silicéa SBA-15 y SBA-15/Si-LI-X (X = OH⁻ y TfO⁻). Al igual que en el caso del volumen de poro, se puede ver como el diámetro de mesoporo disminuye considerablemente, de 70 Å para SBA-15 a aproximadamente 53 Å en el caso de SBA-15/Si-LI-OH.

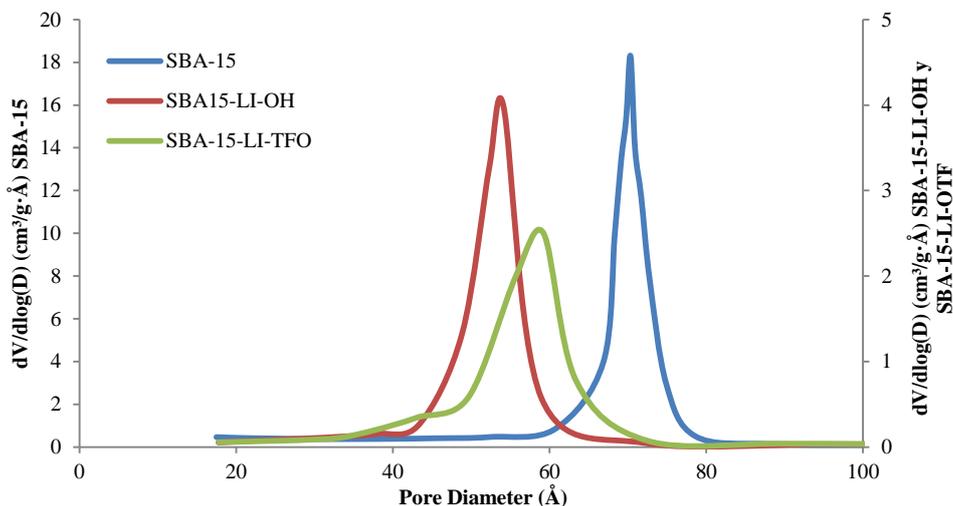


Figura 57. Distribución del tamaño de poro.

3.2.4.2.- Actividad catalítica de SBA-15/Si-LI-X

Los sólidos porosos del tipo SBA-15/Si-LI-X sintetizados se ensayaron en la síntesis de **115** a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, a 45°C, en ausencia de disolvente. En primer lugar se ensayó la reacción en presencia de SBA-15/Si-LI-Cl, empleando un 20% en peso con respecto a la cantidad de 2-hidroxibenzaldehído inicial, no observándose la formación de los cromenos **115** después de tiempos prolongados de reacción.

A continuación se llevó a cabo la reacción de formación de cromenos **115** en presencia de SBA-15/Si-LI-OH, a 45 °C, en ausencia de disolvente, dando lugar a mezclas de los cromenos **115a/115b**, en una proporción 1.8:1, con rendimiento cuantitativo en tan sólo 2h de tiempo de reacción (**Figura 57**). Incluso a tiempos cortos de reacción, 30 y 60 min, los cromenos **115** se obtuvieron con altos rendimientos, aproximadamente del 70 y 80% respectivamente. Es importante mencionar que la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído y CAE, en presencia de SBA-15, en las condiciones anteriormente mencionadas, condujo a la formación de los cromenos **115** en cantidades inferiores al 1% después de tiempos prolongados de

reacción, por lo que los sitios catalíticos activos en el sólido poroso SBA-15/Si-LI-OH estarían constituidos por Si-LI-OH incorporado en la matriz de SBA-15, tal y como era de esperar. En la **Figura 58** se muestran los rendimientos de los cromenos **115** cuando la reacción se realizó en presencia de diferentes cantidades de catalizador. Tal y como se puede observar, la reacción transcurre, incluso, cuando se utilizan cantidades muy inferiores de catalizador, 5%, obviamente obteniéndose los cromenos **115** con rendimientos inferiores.

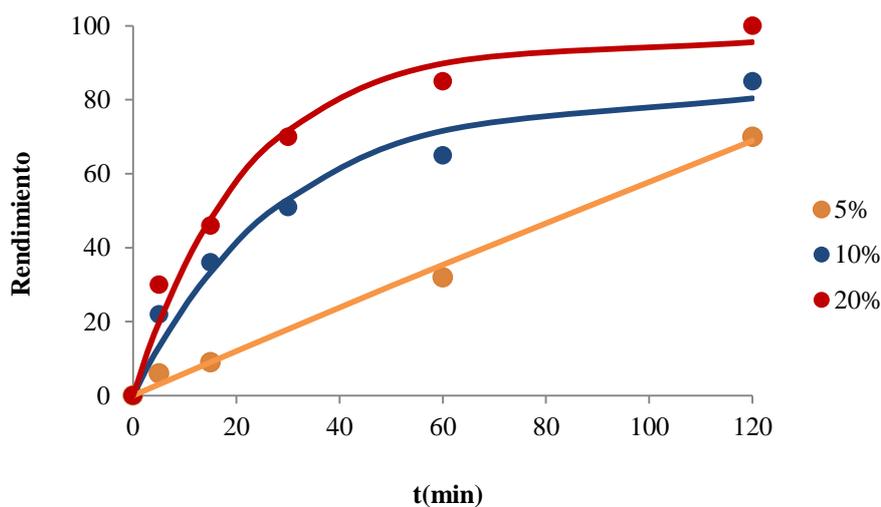


Figura 58. Síntesis de los cromenos **115**, a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, catalizada por diferentes cantidades de SBA-15/Si-LI-OH (% respecto a salcicaldehído), a 45°C, en ausencia de disolvente.

El rendimiento de **115** aumentó cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura superior, 60 °C, como era previsible. En este caso, los cromenos **115** se obtuvieron con rendimientos casi cuantitativos, > 95%, en tan solo 1h de tiempo de reacción, empleando cantidades de SBA-15/Si-LI-OH del 20 y 10%.

En la **Figura 59** se muestra el rendimiento de los cromenos **115**, obtenido a los 30 min de tiempo de reacción, en presencia de SBA-15/Si-LI-OH a diferentes temperaturas. Tal y como se puede observar, la reacción tiene lugar incluso a temperatura ambiente, 25 °C, empleado un 10% de catalizador, conduciendo a los cromenos **115** con un rendimiento del 22%.

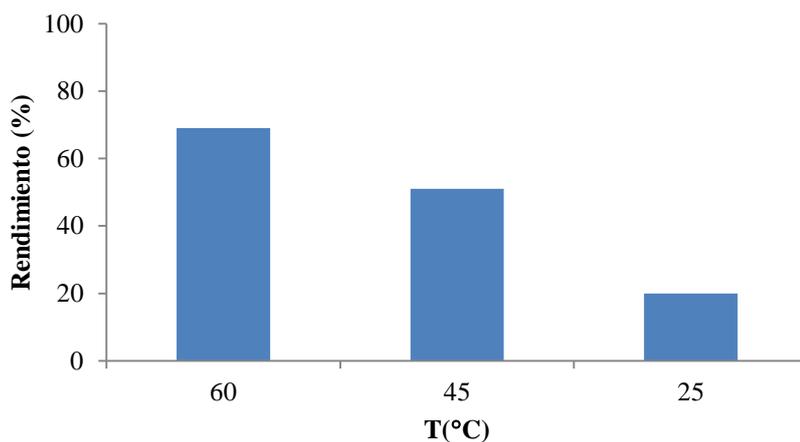
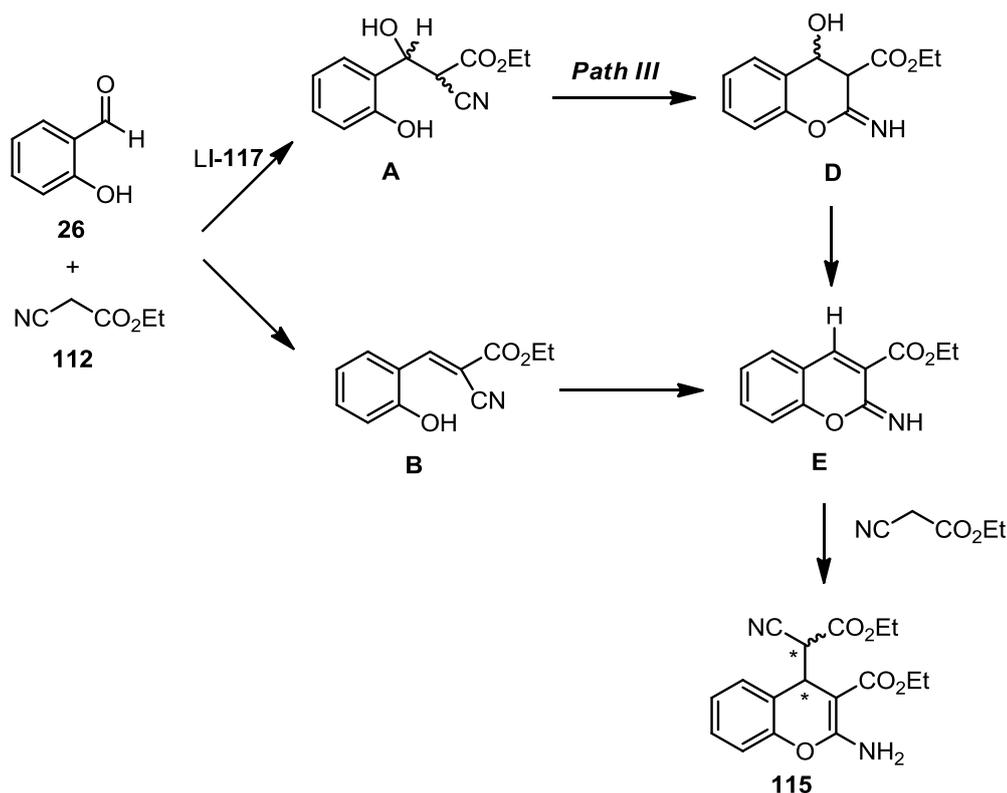


Figura 59. Síntesis de los cromenos **115**, a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, catalizada por SBA-15/Si-LI-OH (10% en peso respecto a 2-hidroxibenzaldehído), a diferentes temperaturas, en ausencia de disolvente.

Finalmente, la reacción se llevó a cabo en presencia de SBA-15/Si-LI-TFO no observándose, sorprendentemente, la formación de los cromenos **115** transcurridas 5 h de tiempo de reacción, recuperándose los reactivos de partida inalterados. En este caso, las muestras analizadas presentaron una coloración roja intensa muy probablemente debida a la presencia de Si-LI-TFO **134** no anclado al soporte SBA-15; si bien en el espectro de ^1H RMN del crudo de reacción no fue posible la detección de las señales correspondientes a **134**. Estos resultados podrían confirmar que **134** podría estar adsorbido en SBA-15 y no enlazado covalentemente, como inicialmente nos habíamos planteado. Así, en principio, la ausencia de reactividad para SBA-15/Si-LI-TFO podría deberse a interacciones tanto de los aniones TfO^- como de los H-2 ácidos del catión imidazolio de los centros catalíticos con los grupos $-\text{OH}$, débilmente ácidos, localizados en las paredes del soporte silíceo o, incluso, con los grupos Si-OH presentes en Si-LI-TFO.

Estos resultados contrastan con los obtenidos en presencia de SBA-15/Si-LI-OH. La diferencia entre ambos catalizadores reside fundamentalmente en el tipo de interacción SBA-15 y Si-LI-X y en la basicidad del anión constituyente de los LIs. En el caso de SBA-15/Si-LI-OH, el anión OH^- presenta gran basicidad de Brønsted por lo que debería jugar un papel fundamental en la abstracción del proton ácido en CAE para la formación del enolato correspondiente. Estos resultados demuestran claramente que el del anión constituyente de los LIs tiene una gran influencia en la reacción, lo que está de acuerdo con los resultados teóricos obtenidos.



Esquema 53. Rutas de reacción entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112** en ausencia y en presencia de LI-**117**.

En resumen, en la presente Memoria se describe un estudio teórico-experimental del mecanismo de la reacción catalítica de formación de los cromenos **115**, a partir de 2-hidroxibenzaldehído y CAE, en la que los centros activos del catalizador están constituidos por LIs constituidos por diferentes sales de 1-butilimidazolio. La reacción tiene lugar tanto en fase homogénea como heterogénea, aunque se han observado diferencias apreciables en su reactividad. En general, tanto el núcleo catiónico como el anión, que constituyen los centros catalíticos activos del catalizador, están implicados en la reacción. En contraste con los estudios descritos en la literatura, nuestros resultados demuestran que la reacción, entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE, sigue dos rutas de reacción diferentes en función de si la reacción se lleva a cabo en ausencia o en presencia de LI. Mientras que la reacción sin LI comenzaría con la reacción de Knoevenagel, la reacción en presencia de los LIs investigados tendría lugar por condensación aldólica inicial entre reactivos, seguida de una etapa de heterociclación con posterior deshidratación. Finalmente, la adición de una segunda molécula de CAE daría lugar a la formación de los cromenos **115** (**Esquema 53**).

4.- Parte Experimental

4.1.- Saponitas como catalizadores

4.1.1.- Preparación de saponitas pilareadas

La arcilla utilizada en este trabajo procede de Cabañas (Toledo, España) y es distribuida por TOLSA (Madrid). Inicialmente, el mineral fue purificado mediante dispersión en agua, decantación y posterior extracción de la fracción con tamaño de partícula inferior a 2 μm . La fórmula estructural de la saponita natural, teniendo en cuenta una celdilla unidad de 22 átomos de oxígeno, es:



4.1.1.1.- Pilarización de SA

La pilarización de SA se llevó a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito por *Lahav et al* [273] y *Bottero et al* [274]. Así, la disolución pilarizante se obtiene por adición de NaOH (1 mol/dm³) a una disolución de AlCl₃·6H₂O empleando una relación molar OH⁻/Al₁₃⁷⁺ de 2,2. Esta disolución se agita durante 24h, hasta que el polícatión Al₁₃⁺ se haya formado. Seguidamente se añade a la arcilla en una proporción de 5 mmol/g_{arcilla} y la suspensión obtenida se mantiene con agitación durante 24h. Posteriormente, se lava mediante diálisis, hasta ausencia de cloruros. El sólido obtenido se separa mediante centrifugación y se seca a 70°C durante 16h. Finalmente, el sólido se calcina a 500°C durante 2h, empleando una velocidad de calentamiento de 1°C/min, obteniéndose la arcilla pilareada (SAP).

4.1.1.2.- Preparación de las SAP impregnadas con sales de Cs⁺

SAP es el soporte empleado para la preparación de dos familias de arcillas básicas por impregnación con Cs₂CO₃ y CH₃CO₂Cs. Así, se prepararon dos SAP diferentes, en cada caso, conteniendo 0,25 y 1,25 % Cs₂O (expresado como cantidad de Cs₂O después de la calcinación del sólido).

- i. **Saponitas con 0,25% Cs₂O.** SAP (10 g) se impregnó con disoluciones de Cs₂CO₃ (28,9 mg) y CH₃CO₂Cs (34,0 mg), respectivamente, en agua y acetona. A continuación, los sólidos resultantes se secaron a 70°C durante 16 h.

- ii. **Saponitas con 1,25 % Cs₂O.** La preparación de estas saponitas se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental ya mencionado en el apartado (i) empleando Cs₂CO₃ (144,5 mg) y CH₃CO₂Cs (170 mg), respectivamente, manteniendo constante la cantidad tanto de agua como de acetona.

Las SAP resultantes e impregnadas con Cs₂CO₃ y CH₃CO₂Cs se denominaron SAP-C y SAP-A, respectivamente, seguidas de un número, 0.25 o 1.25, que representa la cantidad teórica de Cs₂O expresada en porcentaje en peso.

4.1.2.- Caracterización de las saponitas

4.1.2.1.- Adsorción física de N₂

Las propiedades texturales de los materiales sintetizados se estudiaron mediante adsorción física de N₂. Las isotermas de adsorción se midieron empleando un equipo Micromeritics ASAP 2020. El área específica (S_{BET}) y el volumen de microporos (V_{HK}) fueron calculados mediante el método BET y método Horvath-Kawazoe, respectivamente. La superficie externa fue obtenida mediante el método *t*-plot y el volumen total de poro fue calculado a partir de la cantidad de N₂ absorbido a una presión relativa de 0.99.

4.1.2.2.- Difracción de rayos X (DRX)

Los difractogramas de Rayos X de las muestras se registraron en un rango 2θ de 2-80° usando un equipo Seifert C-3000 con radiación Cu-K_α y filtro de níquel, a 40 kV y 30 mA.

4.1.2.2.- Espectrometría de Emisión Óptica de Plasma por Acoplamiento Inductivo (ICP-OES)

El análisis elemental se lleva a cabo mediante Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma por Acoplamiento Inductivo en los Laboratorios Activation (ACTLABS), Ancaster, Ontario, Canada.

4.1.3.- Actividad Catalítica

4.1.3.1.- Reactivos Empleados

Los reactivos empleados en la realización de este trabajo fueron suministrados por Fluka y Alfa Aesar, tal y como se recoge en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Reactivos empleados.

Compuesto	Fórmula	Fabricante	Peso Molecular (g/mol)
Bromuro de Alilo	C ₃ H ₅ Br	Alfa Aesar	121
Bromoacetato de Etilo	C ₄ H ₇ O ₂ Br	Fluka	167
Bromuro de Propargilo	C ₃ H ₃ Br	Fluka	119
Pirazol	C ₃ H ₄ N ₂	Alfa Aesar	68
Dimetilfor-mamida	C ₃ H ₇ NO	Sigma-Aldrich	73.09
Acetonitrilo	CH ₃ CN	SDS	41.05
<i>n</i>-Octano	C ₈ H ₁₈	Fluka	114.22

4.1.3.2.- Evaluación de la actividad catalítica

La reacción escogida para ensayar las SAP sintetizadas fue la *N*-alquilación de pirazol con bromuro de alilo, bromuro de propargilo y bromoacetato de etilo, utilizando DMF o ACN como disolvente.

Procedimiento experimental

A una disolución de pirazol (2 mmol), *n*-octano (0,5 mL) y el bromuro de alquilo correspondiente (4 mmol), en DMF o ACN (2 mL), en un reactor tipo “bach”, se le añadió el catalizador correspondiente (20 % en peso respecto a pirazol), y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante, a 300 rpm, a la temperatura y tiempo que se muestran en las tablas que se describen en el apartado 3.1.2.

Las reacciones se siguieron mediante cromatografía de gases, CG (Agilent 6890 GC; columna HP5, 30 m x 0.32 mm) utilizando *n*-octano como patrón interno; para ello se extrajeron muestras periódicamente que fueron tratadas con DMF o ACN (0,5 mL). A continuación, el catalizador se separó con una jeringa provista de un filtro (Millipore, 0.45 µm HV). Por último, el disolvente y los reactivos en exceso se eliminaron por destilación a vacío a presión reducida. Los tiempos de extracción de las muestras fueron 5, 15, 30, 60 y 120 min

La conversión o rendimientos de la reacción se expresó como el pirazol transformado expresado en %.

4.2.- LIs como catalizadores homogéneos

4.2.1.- Reactivos empleados

Los reactivos empleados en la realización de este trabajo fueron suministrados, en todos los casos, por Alfa-Aesar (**Tabla 16**).

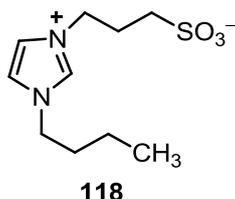
Tabla 16. Reactivos y LIs comerciales utilizados.

Compuesto	Fórmula Química	Fabricante	Peso Molecular (g/mol)
1-Butilimidazol	$C_7H_{12}N_2$	Alfa Aesar	124
γ-Sultona	$C_3H_6SO_3$	Alfa Aesar	122
2-Hidroxi-benzaldehído	C_6H_5CHO	Alfa Aesar	106
Cianoacetato de etilo	$C_5H_7NO_2$	Alfa Aesar	113
Acetato de etilo	CH_3CO_2Et	Alfa Aesar	88,1
Trifluorometanosulfonato de 1-<i>n</i>-butil-3-	$C_9H_{15}F_3N_2O_3S$	Alfa Aesar	288,29
Acetato de 1-<i>n</i>-butil-3-metilimidazolio	$C_{10}H_{18}N_2O_2$	Fluka	198,26
Metanosulfonato de 1-<i>n</i>-butil-3-metilimidazolio	$C_9H_{18}N_2O_3S$	Fluka	234,32

4.2.2.- Síntesis de 3-*n*-propansulfonato de 1-butylimidazolio (LI-118)

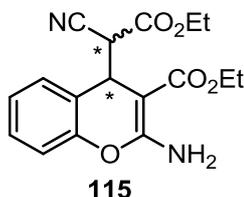
LI-118 fue preparado a partir del 1-butylimidazol y γ -sultona de acuerdo con el procedimiento experimental descrito por *Yoshizawa et al* [200]. A una disolución de 1-butilimidazol (4 g), en CH_2Cl_2 (40 mL), a temperatura ambiente, se le añadió 1,3-propanosulfona (3,9 g), gota a gota y con agitación, durante un tiempo de aproximadamente 30 min. A continuación, la mezcla de reacción de mantuvo con agitación durante 1h a temperatura ambiente. Finalmente el sólido blanco formado se

filtró, se lavó con tolueno (10 mL x 3) y se secó a 50°C, obteniéndose LI-6 (3,86g; 97%).



4.2.3.- Síntesis de 2-amino-4-(1-ciano-2-carboxietil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo (115)

A una disolución de 2-hidroxibenzaldehído **26** (2 mmol) y CAE **112** (4 mmol), en un reactor tipo “bach”, se le añadió el correspondiente LI (20% en peso respecto a **26**) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante, 300 rpm, a la temperatura y tiempo que se muestran en las tablas del apartado 3.2.1. Seguidamente, se extrajeron muestras periódicamente que fueron tratadas con agua (0,5 mL) y extraídas con AcOEt. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a vacío a presión reducida. Los tiempos de extracción de las muestras fueron 15, 30, 60 y 120 min.



^1H RMN(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm)/ 7,50 (0,36H, dd $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,31 (0,36H, m), 7,29-7,26 (0,64H, m), 7,17 (0,36H, m), 7,12-7,06 (3 x 0,64H, m), 7,01 (0,36H, dd $J = 7,8, 1,5$ Hz), 4,72 (0,64H, d $J = 3,6$ Hz), 4,62 (0,36H, d $J = 3,3$ Hz), 4,26 (4 x 0,64H, q $J = 6,9$ Hz), 4,04 (4 x 0,36H, q $J = 7,2$ Hz), 3,99 (0,64H, d $J = 3,6$ Hz), 3,8 (0,36H, d $J = 3,3$ Hz), 1,34 (3 x 0,64H and 3 x 0,36H, t $J = 6,9$ Hz), 1,29 (3 x 0,64H, t $J = 7,2$ Hz), 1,12 (3 x 0,36H, t $J = 7,2$ Hz).

4.2.3.- Monitorización *in situ* en tiempo real mediante Espectroscopia de Raman

La reacción entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112** se realizó en un matraz de fondo redondo, de tres bocas, equipado con un refrigerante de reflujo, en un baño de silicona, con control de temperatura. *En un experimento típico*, a una mezcla de 2-hidroxibenzaldehído **26** (4 mmol) y CAE **112** (8 mmol), a 45 °C, se le añadió LI-117 (20% en peso con respecto a 2) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a la temperatura indicada, durante 3 h.

La reacción se controló periódicamente por espectroscopia Raman empleando una sonda de inmersión instalada en un sistema Perkin-Elmer Raman 400F (100 mW de infrarrojo cercano, línea de excitación 785 nm). Los espectros se adquirieron de forma continua (6 acumulaciones cada 10 s).

4.3.- Sílices mesoporosas funcionalizadas con LIs

4.3.1.- Reactivos empleados

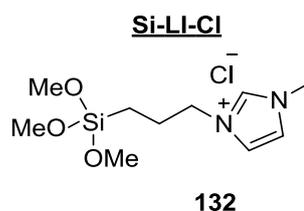
Los reactivos empleados en la realización de este trabajo fueron suministrados por Aldrich y Alfa-Aesar (**Tabla 17**).

Tabla 17. Reactivos utilizados en la síntesis y actividad catalítica de **SBA-15/Si-LI-X**.

Compuesto	Fórmula Química	Fabricante	Peso Molecular (g/mol)
(3-Cloropropil)-trimetoxisilano	$C_6H_{15}ClO_3Si$	Alfa Aesar	199
1-Metilimidazol	$C_4H_6N_2$	Aldrich	82
Ácido trifluorometano-sulfónico	CF_3SO_3H	Aldrich	150
Amoníaco	NH_3	Aldrich	17

4.3.2.- Síntesis de cloruro de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1H-imidazolio (Si-LI-Cl)

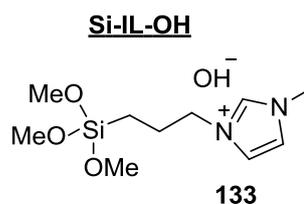
A una disolución de (3-cloropropil)trimetoxisilano (10 mmol), en tolueno (50 mL), se le añadió 1-metilimidazol (10 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a 90°C, durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose **Si-LI-Cl**, en forma de un líquido amarillo viscoso que se emplea en la siguiente etapa sin previa purificación [275].



^1H RMN (D_2O , 300MHz): δ (ppm)/10,05 (1H, s ancho), 7,53 (1H, s ancho), 7,25 (1H, s ancho), 4,00 (2H, t J = 7,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,22 (9H, s), 1,67 (2H, m), 0,29 (2H, t J = 8,4Hz).

4.3.3.- Síntesis de hidróxido de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1H-imidazolio (Si-LI-OH)

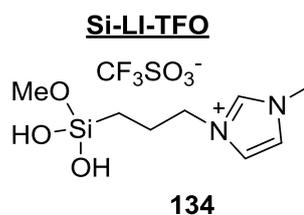
A **Si-LI-Cl** (3,56 mmol) se le añadió NH_3 al 28% (5 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a temperatura ambiente, durante 12 h obteniéndose **Si-LI-OH** que se emplea en la siguiente etapa sin previa purificación.



^1H RMN (D_2O , 300MHz): δ (ppm)/ 7,46 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s ancho), 4,15 (2H, t J = 6,9Hz), 3,85 (3H, s), 3,30 (9H, s), 1,92 (2H, m), 0,48 (2H, m).

4.3.4.- Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1H-imidazolio (Si-LI-TFO)

A **Si-IL-OH** (3,53 mmol) se le añadió TfOH (4,3 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a 45 °C, durante 24h obteniéndose **Si-LI-TFO**, en forma de líquido naranja-rojo viscoso que se emplea en la siguiente etapa sin previa purificación.



^1H RMN (D_2O , 300MHz): δ (ppm)/ 8,51 (1H, s), 7,33-7,27 (2H, m), 4,00 (2H, t J = 6,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,20 (3H, s), 1,69 (2H, m), 0,40 (2H, m).

4.3.5.- Síntesis de SBA-15/Si-LI-X

La sílice mesoporosa SBA-15, que se empleó como soporte de los LIs **Si-LI-X**, se sintetizó siguiendo el procedimiento experimental descrito por *Zhao et al* [281] y *Zukal et al* [282]. Posteriormente, se llevó a cabo la modificación de SBA-15 por reacción con el correspondiente silano **Si-LI-X**, previamente sintetizado. *En un experimento típico*, a una suspensión de SBA-15 (1 g) en EtOH (5 mL) se le añadió **Si-LI-X** (0,76 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a 60 °C durante 24h. A continuación se dejó enfriar, y el sólido resultante se filtró y se lavó con EtOH (5 x 10 mL). Finalmente, el sólido obtenido se secó a 100 °C.

4.3.6. Caracterización de las sílices mesoporosas SBA-15/Si-Li-X

La determinación de los parámetros texturales de las sílices mesoporosas sintetizadas se llevó a cabo mediante adsorción/desorción de N₂ en un equipo ASAP 2020 (Micromeritics).

4.3.7. Actividad catalítica SBA-15/Si-Li-X

A una disolución de 2-hidroxibenzaldehído **26** (2 mmol) y CAE (4 mmol), en un reactor tipo “bach”, se le añadió el correspondiente catalizador (20% en peso respecto a **26**) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante, 300 rpm, a la temperatura y tiempo seleccionados. Seguidamente, se extrayeron muestras periódicamente que fueron tratadas con AcOEt (0,5 mL). Finalmente, el catalizador se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a vacío a presión reducida. Los tiempos de extracción de las muestras fueron 15, 30, 60 y 120 min. Los productos de reacción se caracterizaron por ¹H RMN.

4.4.- Estudios computacionales

Los cálculos de optimización de geometría de las estructuras incluidas en esta Memoria se realizaron con el programa Gaussian09 [276]. Se aplicó la teoría del funcional de la densidad (DFT) en su aproximación de Kohn-Sham, con los funcionales híbridos B3LYP [277-279] (formado por el funcional de intercambio de 3 parámetros de Becke y el funcional de correlación desarrollado por Lee, Yang y Parr) y el conjunto de bases de Pople y colaboradores [280] 6-31+G(d,p), con bases doble- ξ y funciones de polarización y difusas. Las geometrías optimizadas fueron caracterizadas como mínimos o estados de transición de acuerdo con el número de autovalores negativos de la matriz Hessiana. En algunos casos, se siguieron las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC)

[281] desde los estados de transición usando un método de integración de segundo orden, [282] para verificar las conexiones entre reactivos y productos. Las energías del punto cero (ZPVE) y correcciones térmicas (a 298 K y 1 atm) a la energía se estimaron mediante cálculos termoquímicos basados en las frecuencias calculadas. Posteriormente, se realizaron cálculos de energía sobre las estructuras optimizadas, mediante el funcional M06-2X [283,284] (funcional desarrollado por Zhao y Truhlar que mejora considerablemente el tratamiento de las interacciones débiles) y el conjunto de bases triple- ξ , 6-311+G(3d,2p), con el fin de estimar valores más precisos.

Los gráficos de propiedades moleculares fueron construidos con GaussView [285] y Spartan'10 [286] sobre las estructuras optimizadas al mismo nivel de la optimización. Las figuras de las estructuras optimizadas se realizaron con el programa de visualización CYLview [287].

5.- Conclusiones

5.1.- Síntesis de *N*-alquil-pirazoles catalizada por saponitas con carácter básico

En este trabajo se describe, por primera vez, una nueva familia de arcillas con carácter básico activas y selectivas en la *N*-alquilación de pirazol. Entre las conclusiones más importantes destacan:

- i. La impregnación de SAP con sales de Cs^+ produce una disminución del área específica y volumen de microporo, probablemente debido al bloqueo de los microporos en la estructura de los sólidos.
- ii. La impregnación de SAP con sales de Cs^+ no altera la estructura laminar de SAP aunque conlleve un menor ordenamiento de los átomos de la capa.
- iii. SAP impregnadas con sales de Cs^+ son catalizadores muy eficientes en la reacción de alquilación de pirazol con diferentes agentes alquilantes, obteniéndose el correspondiente *N*-alquilpirazol con 100% de rendimiento, a tiempos de reacción relativamente bajos, de 30 a 60 min.
- iv. El Cs_2O juega un papel importante en la actividad catalítica de los sólidos investigados. Sin embargo, el tipo de sal de Cs^+ , empleada en la impregnación de SAP y el contenido de Cs_2O , no condujo a grandes diferencias en el rendimiento de la reacción.
- v. El orden de reactividad de los agentes alquilantes investigados depende de la naturaleza del disolvente utilizado; mientras que en presencia de DMF $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ resultó ser el bromuro más reactivo – $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br} > \text{C}_3\text{H}_5\text{Br} > \text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$ –, este orden de reactividad se invirtió, en el caso de los dos agentes alquilantes que presentaron mayor reactividad, cuando se utilizó ACN – $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br} > \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br} > \text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$ –. Este hecho podría deberse a la diferente coordinación de Cs^+ en función del disolvente empleado.
- vi. La reacción catalizada por SAP impregnadas con sales de Cs^+ , en presencia de DMF como disolvente, condujo, en todos los casos estudiados, a los mejores resultados en la reacción de *N*-alquilación de pirazol.
- vii. La temperatura empleada juega un papel fundamental en la conversión, incrementándose el rendimiento de la reacción al aumentar la temperatura, tal y como era de esperar.

5.2.- Líquidos iónicos como catalizadores: síntesis de cromenos biológicamente activos

- i. Los LIs-**117-119** son catalizadores eficientes en la síntesis de 2-amino-4H-cromenos **115**, a través de RMC entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112**, en ausencia de disolvente y en condiciones suaves de reacción.
- ii. Los cromenos **115** se obtuvieron, en todos los casos investigados, en forma de mezclas diastereoméricas *anti/syn*, en una proporción de aproximadamente 3:2, en la que el isómero *anti* es el diastereoisómero más estable termodinámicamente.
- iii. Los LIs más activos fueron aquellos formados por los aniones CF_3SO_3^- y CH_3CO_2^- , y entre ellos el LI-**119** que contiene el anión CH_3CO_2^- , lo que demuestra que el anión constituyente de los LIs tiene influencia en el transcurso de la reacción.
- iv. Los LIs investigados presentaron interesantes propiedades ácido-base. Aunque tales propiedades no son inmediatamente visibles, los estudios teóricos realizados sugieren que tanto el catión imidazolio como el anión están implicados en el curso de la reacción, actuando como donores y aceptores de enlace de hidrógeno, respectivamente.
- v. El mecanismo más ampliamente aceptado en la síntesis de los cromenos **115**, a través de RMC, comienza con la condensación de Knoevenagel. Nuestros resultados teórico-experimentales sugirieron un mecanismo dependiente de las condiciones de reacción. Así, nuestros datos confirmaron este proceso como evento inicial en ausencia de LI. Seguidamente, tendría lugar una etapa de heterociclación, y una etapa final de adición de Michael, como secuencia de etapas más favorable.
- vi. Por el contrario, según nuestro estudio computacional, en presencia de LI-**117**, la reacción entre 2-hidroxibenzaldehído **26** y CAE **112** tiene lugar de manera energéticamente más favorable siguiendo otra ruta alternativa, debido al efecto del catión y anión del LI sobre las estructuras de transición e intermedios de reacción. Así, el proceso transcurriría preferentemente por condensación aldólica inicial, seguida de heterociclación, posterior deshidratación y, finalmente, la adición de Michael de otra molécula de CAE **112** para dar lugar a los cromenos **115**.

- vii. La heterogenización de los LIs **Si-Li-X** ($X = \text{Cl}^-$, OH^- , TfO^-) se llevó a cabo por reacción entre los silanos **Si-Li-X**, previamente preparados y el soporte silíceo SBA-15. En general, todas las sílices investigadas presentan una disminución en S_{BET} y V , probablemente, debido a que la funcionalización tiene lugar en la abertura de los canales produciéndose el bloqueo parcial de los mismos.
- viii. Las sílices mesoporosas SBA-15/**Si-Li-X** (Cl^- y TfO^-) resultaron inactivas en la reacción entre **26** y CAE **112**; en el caso de SBA-15/**Si-Li-TFO**, la ausencia de reactividad observada podría deberse a la interacción de TfO^- y H-2, centros catalíticos activos en el caso del LI **117**, o bien con los grupos $-\text{OH}$ en SBA-15 o bien con los grupos $-\text{OH}$ presentes en **Si-Li-TFO**.
- ix. La única sílice mesoporosa SBA-15/**Si-Li-X** activa en la formación de los cromenos **115** fue SBA-15/**Si-Li-OH** lo que pone de manifiesto que la basicidad del anión en los **Si-Li-X** investigados juega un papel importante en la reacción.

6.- Bibliografía

- [1] M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text, Principles and Concepts of Green Chemistry*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, **2004**.
- [2] J. H. Clark, *Green Separation Processes*. In: *Green Chemistry for Sustainable Development*. [ed.] J. G. Crespo C. A. M. Afonso. Weinheim: Wiley-VCH, **2005**.
- [3] J. R. G3nizalez Velasco, J. A. G3nizalez Marcos, M. P G3nizalez Marcos, J. I. Gutierrez Ortiz, M.A. Gutierrez Ortiz, *Cin3tica Qu3mica Aplicada*, Ed. S3ntesis, **1999**.
- [4] S. Ege. *Qu3mica Org3nica: estructura y reactividad* Revert3, **1998**.
- [5] F. Alexander Pozharskii, A. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, second ed., John Wiley & Sons, **2011**.
- [6] B. D. Roth, *Prog. Med. Chem.* **2002**, 40, 1–22.
- [7] D. W. Bartlett, J. M. Clough, J. R. Godwin, A. A. Hall, M. Hamer, B. Parr-Dobrzanski, *Pest. Manag. Sci.* **2002**, 58, 649–662.
- [8] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2011**.
- [9] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**.
- [10] L. D. Quin, J. Tyrell, *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**.
- [11] A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, J. A. Joule, V. V. Zhdankin, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2010**.
- [12] R. S. Crees, M. L. Cole, L. R. Hanton, C. J. Sumby, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 1712–1719.
- [13] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4365.
- [14] K. S. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniewska, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 603-619.
- [15] E. P3rez-Mayoral, V. Calvino-Casilda, M. Godino, A. J. L3pez-Peinado, R. M. Mart3n-Aranda In: *Porous catalytic systems in the synthesis of bioactive heterocycles and related compounds*, **2015**, 15, 377-408.
- [16] E. P3rez-Mayoral, E. Soriano, R. M. Mart3n-Aranda, F. J. Maldonado-H3dar, In: *Mesoporous Catalytic Materials and Fine Chemistry. Comprehensive Guide for Mesoporous Materials. Volume 1: Synthesis and Characterization* M.

Aliofkhazrae (Ed.) Nova Science Publishers, Inc., Series: Materials Science and Technologies, **2015**.

- [17] W. Vermeiren, J.-P. Gilson, *Top. Catal.* **2009**, 52, 1131-116.
- [18] M. Bejblová, N. Žilková, J. Čejka, *Res. Chem. Intermediat.* **2008**, 34, 439-454.
- [19] P. Misaelides, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2011**, 15, 144, 15-18.
- [20] P. Li, F. H. Tezel, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2007**, 98, 94-101.
- [21] H. Wakita, Y. Tachibana, M. Hosaka, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2001**, 46, 237-247.
- [22] S. Wang, Y. Peng, *Chem. Eng. J.* **2010**, 156, 11-24.
- [23] A. Corma, A. Martinez, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2005**, 157, 337-366.
- [24] M. G. Clerici, *Top. Catal.* **2000**, 13, 373-386.
- [25] C. Martínez, A. Corma, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 1558-1580.
- [26] C. Gutiérrez-Sánchez, V. Calvino-Casilda, E. Pérez-Mayoral, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, M. Bejblová, J. Čejka, *Catal. Lett.* **2009**, 128, 318-322.
- [27] L. Costarrosaa, V. Calvino-Casilda, S. Ferrera-Escuderoa, C.J. Durán-Valle, R.M. Martín-Aranda, *Appl. Surf. Sci.* **2006**, 252, 6089-6092.
- [28] E. Pérez-Mayoral, I. Matos, I. Fonseca, J. Čejka, *Chem. A Eur. J.* **2010**, 16, 12079-12082.
- [29] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, 359, 710-712.
- [30] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10834-10843.
- [31] R. M. Martín-Aranda, J. Čejka, *Top. Catal.* **2010**, 53, 141-153.
- [32] A. Taguchi, F. Schüth, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2005**, 77, 1-45.
- [33] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Froba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3216-3251.
- [34] A. Sayari, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1840-1852.
- [35] E. P. Mayoral, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, P. Ballesteros, A. Zukal, J. Čejka *Top. Catal.* **2009**, 52, 148-152.

- [36] D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, M. Ziolek, I. Sobczak, *Catal. Today* **2009**, 142, 283 – 287.
- [37] I. Matos, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zúkal, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Čejka, *Chem Eng. J.* **2010**, 171, 377- 383.
- [38] F. Domínguez-Fernández, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Bek, R. M. Martín Aranda, A. J. López Peinado, J. Cejka, *Chem Cat Chem* **2009**, 1, 241-243.
- [39] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, D. Procházková, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Top. Catal.* **2010**,53,1430-1437.
- [40] A. Smuszkiewicz, J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolek, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 378, 38-46.
- [41] A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, I. Sobczak, M. Ziolek, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, *Catal. Today* **2013**, 218-219, 70-75.
- [42] N. Aider, A. Smuszkiewicz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, R. M. Martín-Aranda, D. Halliche, S. Menad, *Catal. Today* **2014**, 227, 215-222.
- [43] D. Farrusseng, S. Aguado, C. Pinel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7502–7513.
- [44] A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 711–717.
- [45] A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. García, *Chem. Commun.* **2012**, 11275–11288.
- [46] A. Dhakshinamoorthy, M. Opanasenko, J. Cejka, H. Garcia, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2509–2540.
- [47] E. Pérez-Mayoral, J. Cejka, *ChemCatChem* **2011**, 3, 157-159.
- [48] E. Pérez-Mayoral, Z. Musilová, B. Gil, B. Marszalek, M. Položij, P. Nachtigall, J. Čejka, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 4046-4044.
- [49] M. Polozij, E. Pérez-Mayoral, J.Cejka, J. Hermann, P. Nachtigall *Catal. Today* **2013**, 204, 101-107.
- [50] P. Serp, J. L. Figueiredo, *Carbon materials for catalysis*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2009**.
- [51] F. Rodriguez-Reinoso, *Carbon*, **1998**, 36, 159-175.
- [52] A. J. Bird, in: A. B. Stiles (Ed.), *Catalyst Supports and Supported Catalysts*, Butterworths, Boston, **1987**.

- [53] W. M. T. M. Reimerink, in: Adsorption and its Applications in Industry and Environmental Protection, vol I: Applications in Industry, Elsevier, **1999**.
- [54] L. R. Radovic, C. Sudhakar, H. Marsh, E.A. Heintz, F. Rodríguez-Reinoso (Eds.), Introduction to Carbon Technologies, University of Alicante Press, Alicante, Spain, **1997**.
- [55] J. López-Sanz, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, D. Omenat-Morán, C. Durán, R. M. Martín-Aranda, I. Matos y I. Fonseca, ChemCatChem **2013**, 5, 3736–3742.
- [56] M. Godino-Ojer, A. J. López-Peinado, R. M. Martín Aranda, J. Przepiórski, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, ChemCatChem **2014**, 6, 3440-3447.
- [57] V. Calvino-Casilda, R.M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, Environ. Prog. Sustain. Energy **2011**, 30, 469-475.
- [58] S. Ferrera-Escudero, E. Perozo-Rondón, V. Calvino-Casilda, B. Casal, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, C. J. Durán-Valle, Appl. Catal. A **2010**, 378, 26-32.
- [59] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, Catal. Lett. **2009**, 129, 281-286.
- [60] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, M. Bejblová, J. Cejka, Appl. Catal. A Gen. **2008**, 338, 130-135.
- [61] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, R. M. Martín-Aranda, S. Ferrera-Escudero, C. J. Durán-Valle, Carbon **2004**, 42, 1363-1366.
- [62] V. Calvino-Casilda, A. J. López-Peinado, J. L. G. Fierro, R. M. Martín-Aranda, Appl. Catal. A **2003**, 240, 287-293.
- [63] V. Calvino Casilda, E. Pérez-Mayoral, M. A. Bañares, E. Lozano Diz, Chem. Eng. J. **2010**, 161, 371-376.
- [64] V. Calvino Casilda, M. A. Bañares, Catal. Today **2012**, 187, 191-194.
- [65] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, Appl. Catal. A **2011**, 398, 73-81.
- [66] R. S. Verma. Tetrahedron **2002**, 58, 1235-1255.
- [67] R. T. Martin, S. W. Bailey, D. D. Eberl, D. S. Fanning, Clays Clay Miner. **1991**, 39, 333-335.
- [68] A. Vaccari, Appl. Clay Sci. **1999**, 14, 161-198.
- [69] S. Kawi, Y. Z. Yao, Micropor. Mesop. Mater. **1999**, 33, 49-59.

- [70] C. H. Zhou, *Appl. Clay Sci.* **2011**, 53, 87–96.
- [71] G. Nagendrappa, *Appl. Clay Sci.* **2011**, 53, 106–138.
- [72] N. Kaur, D. Kishore, *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 991–1015.
- [73] M. Suárez, E. Romero, C. Santiago, J. M. Martín Pozas, *Geogaceta* **1999**, 26, 103-106.
- [74] J. H. Clark, C. Rhodes, *Clean Synthesis Using Porous Inorganic Solid Catalysts and Supported Reagents*, RSC Clean Technology, **2000**.
- [75] D. F Shriver, P. W. Atkins, C. H. Langford, *Química Inorgánica*, Reverté **1998**.
- [76] B. Chiche, A. Finielis, C. Gauthier, J. Geneste, D. Piock, *J. Mol. Catal.* **1987**, 42, 229.
- [77] T. S. Li; A. X. Li, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 123-132.
- [78] J. A Ballantine, M. Davies, I. Patel, J. H. Purnell, M. Rayanakorn, *J. Mol. Catal.* **1984**, 26, 37-56.
- [79] D. Rocchi, J. F. González, J. C. Menéndez, *Molecules* **2014**, 19, 7317-7326.
- [80] J. T. Li, C. Y. Xing, T. S. Li, *J. Chem. Tech. Biotech.* **2004**, 79, 1275–1278.
- [81] B. P. Bandgar, P. P. Wadgaonkar, *Synth. Commun* **1997**, 27, 2069-2074.
- [82] R. S. Varma, R. Dahiya, *Synlett* **1997**, 1245-1246.
- [83] B. Rechsteiner, F. Texier-Boullet, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5071-5074.
- [84] N. S. Shaikh, A. S. Gajare, V. H. Deshpande, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 385-387.
- [85] P. Laszlo, J. Lucchetti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2147-2188.
- [86] P. Laszlo, J. Lucchetti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4387-4388.
- [87] P. Laszlo, J. Lucchetti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1567.
- [88] J. H. Clark, A. P. Kybett, D. J Macquarrie, S. J. Barlow *Chem Commun* **1989**, 1353.
- [89] P. Laszlo, A. Mathy, *Helv. Chim Acta* **1987**, 70, 557.
- [90] A. Cornelis, A. Gerstmans, P. Laszlo, A. Mathy, I. Ziebh, *Catal. Lett* **1990**, 6, 103-110.

- [91] B. Thomas, S. Prathapan, S. Sugunan, *J. Chem. Research* **2005**, 79, 21–27.
- [92] C. Waterlot, D. Couturier, B. Rigo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 317-319.
- [93] R. S. Varma, *Green Chem.* **1999**, 1, 43-55.
- [94] D. Villemin, M. Hammadi, B. Martin, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2895-2899.
- [95] S. Chakraborty, G. Chattopadhyay, C. Saha, *Indian J. Chem.*; **2011**, 50, 201-206.
- [96] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, M. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652- 2671.
- [97] K. Mogilia, B. Sakram, *Indian J. Chem.* **2006**, 45B, 2749-2750.
- [98] Y. Li, W. Bao, *Chin. Chem. Letters*, **2003**, 14, 993 – 995.
- [99] T. S. Li, Z. H. Zhang, F. Yang, C. Guang, *J. Chem. Research (S)* **1998**, 38–39.
- [100] M. R. Dintzner, K. M. Morse, K. M. McClelland, M. Deborah, M. Coligado, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 79–81.
- [101] E. Pérez-Mayoral, I. Matos, P. Nachtigall, M. Položij, I. Fonseca, D. Procházková, J. Čejka, *ChemSusChem* **2013**, 6, 1021- 1030.
- [102] F. Kooli, W. Jones, *Clay Minerals*, **1997**, 32, 633-643.
- [103] G. Mata, R. Trujillano, M. A. Vicente, C. Belver, M. Fernández-García, S. A. Korili, A. Gil, *Appl. Catal. A: Gen* **2007**, 327, 1–12.
- [104] R. M. Martín-Aranda, E. Ortega-Cantero, M. L. Rojas-Cervantes, M. A. Vicente-Rodríguez, M. A. Bañares, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, 80, 234–238.
- [105] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 2596-2619.
- [106] S. Vishwakarma, *Int. J. Basic Sci. Appl. Comp.*, **2014**, 1, 1-4.
- [107] P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci.*, **1914**, 1800.
- [108] J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263–1264.
- [109] J. S. Wilkes, M. J Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 965-967.
- [110] J. S. Wilkes, *Green Chem.*, **2002**, 4, 73-80.
- [111] M. Freemantle, *An introduction to ionic liquids*, RSC Publishing, **2010**.
- [112] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, 373, 1–56.

- [113] P. Wasserscheid (Ed), *Ionic Liquids in Synthesis*, Second Revised Ed., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.
- [114] A. Mohammad, M. Inamuddin (Eds.), *Green Solvents II: Properties and Applications of Ionic Liquids, Properties and Applications in Chemistry*, Springer-Verlag GmbH, Netherlands, **2012**.
- [115] M. J. Earle, J. Esperanca, M. A. Gilea, J. N. C. Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren, *Nature* **2006**, 439, 831-834.
- [116] S. Zhang, N. Sun, X. He, X. Liu, X. Zhang, *J. Phys. Chem.* **2006**, 35, 1475-1518.
- [117] R. A. Mantz, P. C. Trulove, en: P. Wasserscheid, T. Welton (Eds.), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, **2005**.
- [118] M. Smiglak, W. M. Reichert, J. D. Holbrey, J. S. Wilkes, L. Y. Sun, J. S. Thrasher, K. Kirichenko, S. Singh, A. R. Katritzky, R. D. Rogers, *Chem. Commun.*, **2006**, 2554-2556.
- [119] X. Wang, C. A. Ohlin, Q. Lu, Z. F. Fei, J. Hu, P. J. Dyson, *Green Chem.* **2007**, 9, 1191-1197.
- [120] W. Martino, F. Fernández de la Mora, Y. Yoshida, G. Saito, J. Wilkes, *Green Chem.* **2006**, 8, 390-397.
- [121] D. M. Chisholm, J. S. McIndoe, *Dalton Trans.* **2008**, 3933-3945.
- [122] D. Bourissou, O. Guerret, F.P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39-91.
- [123] T. Ramnial, S. A. Taylor, M. L. Bender, B. Gorodetsky, P. T. K. Lee, D. A. Dickie, B. M. McCollum, C. C. Pye, C. J. Walsby, J. A. C. Clyburne, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 801-812.
- [124] A. I. Siriwardana, I. R. Crossley, A. A. J. Torriero, I. M. Bugar, N. F. Dunlop, A. M. Bond, G. B. Deacon, D. R. MacFarlane, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4676-4679.
- [125] W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis, R. D. Rogers, *New J. Chem.* **2007**, 31, 1429-1436.
- [126] Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekikawa, H. Ohno, *Green Chem.* **2007**, 9, 1155-1157.
- [127] A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9142-9147.
- [128] Q. Zhang, S. Zhang, Y. Deng, *Green Chem.* **2011**, 13, 2619-2637.

- [129] M. Deetlefs, C. Hardacre, M. Nieuwenhuyzen, A.A.H. Padua, O. Sheppard, A.K. Soper, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 12055-12061.
- [130] R. D. Rogers, K. R. Seddon *Ionic liquids: industrial applications for green chemistry*, American Chemical Society, **2002**.
- [131] P. J. Dyson, T. J. Geldbach, *Metal catalysed reactions in ionic liquids*, Springer Science & Business, **2005**.
- [132] T. Welton, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459–2477.
- [133] D. B. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catal. Today* **2002**, 74,157–189.
- [134] M. J. Earle, S. P. Katdare, K. R. Seddon, *Org. Lett.* **2004**, 6, 707–710.
- [135] R. Ballini, *Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals*, RSC Green Chemistry Series, **2009**.
- [136] M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015–2050.
- [137] A. Shaabani, E. Soleimani, A. Maleki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3031–3034.
- [138] Z. G. Le, J. P. Xu, H. Y. Rao, M. Ying, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1123–1124.
- [139] L. Ming, W. S. Guo, L. R. Wen, Y. F. Li, H. Z. Yang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 258, 133–138.
- [140] Y. L. Gu, J. Zhang, Z. Y. Duan, Y. Q. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 512–516.
- [141] E. García Bernal, A. P. de los Ríos, F. J. Hernández Fernández, A. Larrosa-Guerrero, A. Ginestá, S. Sánchez Segado, L. J. Lozano, C. Godínez, *Aplicaciones de los líquidos iónicos en la industria Química*, Departamento de Ingeniería Química y Ambiental. Universidad Politécnica de Cartagena.
- [142] V. Chiola, J. E. Ritsko, C. D. Vanderpool, US Patent 3556725, **1971**.
- [143] B. Huang, C. H. Bartholomew, S. J. Smith, B. F. Woodfield, *Micropor. Mesop. Mater.* **2013**, 165, 70-78.
- [144] C. Márquez-Alvarez, N. Žilková, J. Pérez-Pariente, J.Čejka, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **2008**, 50, 222-286.
- [145] L. T. Burness, *Mesoporous Materials: Properties, Preparation and Applications*, New York, NovaScience Publishers, **2007**.
- [146] A. Martínez, G. Prieto, *Top. Catal.* **2009**, 52, 75-90.

- [147] T. V. M Rao, Y. Yang, A. Sayari, *J. Mol. Catal. A* **2009** 301, 152-158.
- [148] S. E Park, E. A Prasetyanto, *Top. Catal.* **2009**, 52, 91-100.
- [149] O.C. Navarro, A. Corma, S Iborra, *Top. Catal.* **2009**, 52, 304-314.
- [150] M. Bejblová, D. Procházková, J. Čejka, *ChemSusChem* **2009**, 2, 486-499.
- [151] C. Martínez, A. Corma, *Coord. Chem. Rev.* **2011** 255, 1558-1580.
- [152] N. R. Shiju, V. V. Guliants, *Appl. Catal. A* **2009**, 356, 1-17.
- [153] G. E. Romanos, O. C. Vangeli, K. L. Stefanopoulos, E. P. Kouvelos, S. K. Papageorgiou, E. F. Favvas, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2009**, 120, 53-61.
- [154] W. Cheng, X. Chena., J. Suna, J. Wanga, S. Zhanga, *Catal. Today* **2013**, 200, 117– 124.
- [155] D. Elhamifar, F. Hosseinpoor, B. Karimi, S. Hajati, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2015**, 204, 269–275.
- [156] A. R. Kiasat, J. Davarpanah, *Catal. Commun.* **2015**, 69 179–182.
- [157] H. Kefayati, A. Kohankar, N. Ramzanzadeh, S. Shariati, S. J. Bazargard, *J. Mol. Liq.* **2015**, 209, 617–624.
- [158] S. Rostamnia, H. G. Hossieni, E. Doustkhah, *J. Organomet. Chem.* **2015**, 791, 18-23.
- [159] B. Karimi, D. Elhamifar, J. H. Clark, A. J. Hunt *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8047 – 8053.
- [160] J. Pastva, K. Skowerski, S. J. Czarnocki, N. Žilková, J. Čejka, Z. Bastl Hynek Balcar, *ACS Catal.* **2014**, 4, 3227–3236.
- [161] F. A. Pozharskii, A. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, second ed., John Wiley & Sons, **2011**.
- [162] J. Dinges, C. Lamberth, *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2012**.
- [163] C. Tang, A. F. Castoldi, L. G. Costa, *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1993**, 29, 1047–1054.
- [164] M. I. Rodriguez-Franco, I. Dorronsoro, A. Badia, J. E. Banos, *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 7, 339-346.
- [165] T. Rische, P. Eilbrach, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1915-1920.

- [166] M. Iovu, C. Zalaru, F. Dumitrascu, C. Draghici, E. Cristea, *Il Farmaco* **2000**, *55*, 362-368.
- [167] V. Montoya, J. Pons, V. Branchadellm, J. Ros, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12377-12385.
- [168] F. Matloubi, S. Maryam, G. Rezanejade, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3599-3607.
- [169] S. Hayat, A. Rahman, M. I. Choudhary, W. Schumann, E. Bayer, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9951-9957.
- [170] Y. Ono, Y. Izawa, Z. H. Fu, *Catal. Letters* **1997**, *47*, 251-253.
- [171] M. B. Gawandea, S. S. Deshpandea, J. R. Satama, R. V. Jayaram, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 576-582.
- [172] I. Rodriguez, S. Iborra, A. Corma, F. Rey, J. L. Jordá, *Chem. Commun.* **1999**, *7*, 593-594.
- [173] I. Rodriguez, S. Iborra, F. Rey, A. Corma, *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, 194-195, 241-252.
- [174] G. P. Ellis, I. M. Lockhart, en: G. P. Ellis (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Chromenes, Chromanones, and Chromones*, vol. 31, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 1-1196.
- [175] B. B. Toure, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.
- [176] J. Zhu, H. Bienayme, Eds. *Multicomponent Reactions*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2005**.
- [177] R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.
- [178] C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80.
- [179] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, M. K. Gupta, I. Prathap, S. K. Pandey, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2208-2211.
- [180] M. Mirza-Aghayan, S. Nazmdeh, R. Boukherroub, M. Rahimifard, A. A. Tarlani, M. Abolghasemi-Malakshah, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1499-1507.
- [181] J. Mondal, A. Modak, M. Nandi, H. Uyama, A. Bhaumik, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11306-11317.
- [182] U. Costantino, M. Curini, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, *107*, 16-22.
- [183] D. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, John Wiley & Sons, **2001**.

- [184] A. R. Leach, *Molecular Modelling Principles and Applications*, Addison Wesley Longman, **1996**.
- [185] Allinger, N. L. *Molecular Structure. Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*; Wiley: Hoboken NJ, **2010**.
- [186] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theory and Models*; Wiley: Chichester, **2002**, 191–232.
- [187] J. J. P. Stewart, *Semiempirical Molecular Orbital Methods In Reviews in Computational Chemistry*; K. B. Lipkowitz, B. D. Boyd (Eds.) VCH: New York, **1990**, 45–81.
- [188] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, **1989**.
- [189] J. Bertran Rusca, V. Branchadell Gallo, M. Moreno Ferrer, M. Sodupe Roure, *Química Cuántica. Síntesis*, **2002**.
- [190] T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007-1023.
- [191] R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796-6806.
- [192] N. Lahav, U. Shani, J. Shabtai, *Clays Clay Miner.* **1978**, 26, 107–115.
- [193] J. Y. Bottero, J. M. Cases, F. Fiessinger, J. E. Poirier, *J. Phys. Chem.* **1980**, 84, 2933–2939.
- [194] R. N. Salvatore, A. S. Nagle, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 674-683.
- [195] G. Dijkstra, W. H. Kruizinga, R. M. J. Kellogg, *Org. Chem.* **1987**, 52, 4230-4234.
- [196] T. Rische, P. Eilbrach, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1915-1920.
- [197] G. Yanlong, *Green Chem.* **2012**, 14, 2091-2128.
- [198] N. Isambert, M. M. Sanchez, J. C. Plaquevent, Y. Génisson, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1347-1357.
- [199] G. Liu, R. Zhong, R. Hu, F. Zhang, *Biophys. Rev. Lett.* **2012**, 7, 121–134.
- [200] M. Yoshizawa, M. Hirao, K. Ito-Akita, H. Ohno, *J. Mater. Chem.* **2001**, 11, 1057-1062.
- [201] M. K. Kokila, K. A. Nirmala, A. Puttaraja, M. V. Kulkarni, N. C. Shivaprakash, *Acta Crystallogr.* **1992**, C48, 1619-1622.

- [202] E. D. Raczynska, K. Duczmal, M. Darowska, *Vibrat. Spectrosc.* **2005**, 39, 37–45.
- [203] N. González-Rivas, A. Cedillo, *Comp. Theor. Chem.* **2012**, 994, 47–53.
- [204] J. K. Mukhopadhyaya, S. Sklenak, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6856–6867.
- [205] M. Tanaka, T. Shono, K. Shinra, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 3190–3194.
- [206] B. L. Zhang, F. Mabon, M. L. Martin, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, 6, 367–373.
- [207] H. J. Harries, G. Parry, J. Burgess, *Inorg. Chim. Acta* **1978**, 31, 233–236.
- [208] A. Grushow, T. J. Zielinski, *J. Chem. Educ.* **2002**, 79 (6), 707–714.
- [209] S. Karabulut, H. J. Namli, *Mol. Struct.* **2012**, 1024, 151–155.
- [210] J. W. Bunting, J. P. Kanter, R. Nelander, Z. Wu, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1305–1311.
- [211] P. Cabral do Couto, B. J. Costa Cabral, J. A. M. Simoes, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 419, 486–491.
- [212] S. H. Bauer, C. F. Wilcox, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 279, 122–128.
- [213] V. V. Sliznev, S. B. Lapshina, G. V. Girichev, *J. Struct. Chem.* **2006**, 47, 220–231.
- [214] N. V. Belova, H. Oberhammer, N. H. Trang, G. V. Girichev, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5412–5419.
- [215] V. Lacerda Jr., M. G. Constantino, G. V. J. da Silva, A. C. Neto, C. F. Tormena, *J. Mol. Struct.* **2007**, 828, 54–58.
- [216] I. E. Charif, S. M. Mekelleche, D. Villemin, *J. Theor. Comput. Chem.* **2010**, 9, 1021–1032.
- [217] S. Markovi, J. Gurevi, M. Vukosavljevi, Z. Petrovic, *Russ. J. Phys. Chem. A* **2013**, 87, 2207.
- [218] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanism*, 5th Ed., Springer Science + Business Media, LLC, Charlottesville, Virginia, **2007**.
- [219] G. Angelini, C. Chiappe, P. De Maria, A. Fontana, F. Gasparrini, D. Pieraccini, M. Pierini, G. J. Siani, *Org. Chem.* **2005**, 70, 8193–8196.
- [220] M. J. Earle, B. S. Engel, K. R. Seddon, *Aus. J. Chem.* **2004**, 57, 149–150.
- [221] M. J. Kamlet, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 377–383.

- [222] M. J. Kamlet, J. L. Abboud, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6027–6038.
- [223] M. J. Kamlet, J. L. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877–2887.
- [224] R. Zappacosta, A. Di Crescenzo, P. Di Profio, A. Fontana, G. Siani, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2333–2338.
- [225] I. B. Masesane, Z. Y. Desta, *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2166–2175.
- [226] M. A. Kulakarni, V. R. Pandurangi, U. V. Desai, P. P. Wadgaonkar, *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 745–752.
- [227] S. R. Kolla, Y. R. Lee, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 226–237.
- [228] M. Rajasekhar, K. U. M. Rao, C. S. Sundar, N. B. Reddy, S. K. Nayak, C. S. Reddy, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 854–858.
- [229] B. Das, P. Balasubramnyam, G. C. Reddy, N. Salvanna, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1347–1350.
- [230] M. Curini, F. Epifano, S. Chimichi, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3497–3499.
- [231] P. Jayashree, G. Shanthi, P. T. Perumal, *Synlett* **2009**, *6*, 917–920.
- [232] A. M. Song, X. B. Wang, K. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1755–1758.
- [233] N. Majumdar, N. D. Paul, S. Mandal, D. de Bruinand W. D. Wulff, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2329–2366.
- [234] B. C. Raju, G. Saidachary, J. A. Kumar, B. Sridhar, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 248–253.
- [235] G. Yang, C. Luo, X. Mu, T. Wang, X.-Y. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5880–5882.
- [236] M. N. Elinson, A. I. Ilovaisky, V. M. Merkulova, P. A. Belyakov, A. O. Chizhov, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4043–4048.
- [237] K. Kumaravel, G. Vasuki, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1945–1947.
- [238] S. N. Murthy, B. Madhav, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3649–3653.
- [239] J. M. Doshi, D. Tian, C. Xing, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7731–7739.
- [240] A. K. Bose, M. S. Manhas, M. Ghosh, V. S. Raju, K. Tabei, Z. Urbanczyk-

- Lipkowska, *Heterocycles* **1990**, 30, 741-744.
- [241] M. Costa, F. Areias, L. Abrunhosa, A. Venancio, F. J. Proença, *Org. Chem.* **2008**, 73, 1954-1962.
- [242] A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, O. Khaledian, V. Khakyzadeh, M. Darestanifarahani, M. H. Beyzavi, H. G. Kruger, *Chem. Eng. J.* **2014**, 248 122-127.
- [243] Y. Wang, Y. Wu, Y. Wang, L. Dai, *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 1709-1714.
- [244] B. C. Ranu, S. Banerjee, S. Roy, *Indian J. Chem. B* **2008**, 47, 1108-1112.
- [245] A. A. Esmaili, R. Hosseinabadi, M. Razi, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, 186, 2267-2273.
- [246] L. Chen, Y. Q. Li, X. J. Huang, W. J. Zheng, *Heteroat. Chem.* **2009**, 20, 91-94.
- [247] S. Balalaie, M. Sheikh-Ahmadi, M. Bararjanian, *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1724-1728.
- [248] G. Shanthi, P. T. Perumal, U. Rao, P. K. Sehgal, *Indian J. Chem.* **2009**, 48B, 1319-1323.
- [249] G. Yang, C. Luo, X. Mu, T. Wang, X. Y. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5880-5882.
- [250] N. Akiya, P. E. Savage, *AIChE Journal*, **1998**, 44, 405-415.
- [251] H. Takahashi, S. Hisaoka, T. Nitta, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 363, 80-86.
- [252] Q. Zhang, R. Bell, T. N. Truong, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 592-599.
- [253] S. Hirao, K. Kobiro, J. Sawayama, K. Saigo, N. Nishiwaki, *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 82-85.
- [254] S. Catak, G. Monard, V. Aviyente, M. F. Ruiz-Lopez, *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 8354-8365.
- [255] M. Haumann, A. Riisager, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1474-1497.
- [256] J. C. Plaquevent, J. Levillain, F. Guillen, C. Malhiac, A. C. Gaumont, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5035-5060.
- [257] N. D. Khupse, A. Kumar, *Indian J. Chem.* **2010**, 49A, 635-648.
- [258] J. Ranke, S. Stolte, R. Stormann, J. Arning and B. Jastorff, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2183-2206.
- [259] J. Khurana, D. Magoo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4777-4780.

- [260] S. Kanakaraju, B. Prasanna, S. Basavoju, G. V. P. Chandramouli, *J. Mol. Struct.* **2012**, 1017, 60-64.
- [261] H. R. Shaterian, S. Noura, *RSC Adv.* **2014**, 4, 60543–60547.
- [262] P. P. Salvi, A. M. Mandhare, A. S. Sartape, D. K. Pawar, S. H. Han S. S. Kolekar, *C. R. Chim.* **2011**, 14, 878–882.
- [263] M. S. Rao, B. S. Chhikara, R. Tiwari, A. N. Shirazi, K. Parang, A. Kuma, *Chem. Biol. Interf.* **2012**, 2, 6, 362-372.
- [264] K. Gong, H. L. Wang, D. Fang Z. L. Liu, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 650-653.
- [265] S. Abdolmohammadi, S. Balalaie, *Int. J. Org. Chem.* **2012**, 2, 7-14.
- [266] U. C. Rajesh, D. D. S. Rawat, *RSC Adv.* **2014**, 4, 41323-41330.
- [267] R. P. Swatloski, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Green Chem.* **2003**, 5, 361-363.
- [268] A. Aggarwal, N. L. Lancaster, A. R. Sethi, T. Welton, *Green Chem.* **2002**, 4, 517–520.
- [269] J. Ross, J. L. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4900–4906.
- [270] W. Li, J. Huang, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 400-406.
- [271] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024–6036.
- [272] A. Zukal, H. Sikloá, J. Cejka, *Langmuir* **2008**, 24, 9837–9842.
- [273] N. Lahav, U. Shani, J. Shabtai, *Clays Clay Miner.* **1978**, 26, 107–115.
- [274] J. Y. Bottero, J. M. Cases, F. Fiessinger, J. E. Poirier, *J. Phys. Chem.* **1980**, 84, 2933–2939.
- [275] W. Bian, B. Yan, N. Shi, F. Qiu, L.L. Lou, B. Qi, S. Liu, *Mater. Sci. Eng.* **2012**, 32 364–368.
- [276] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J.

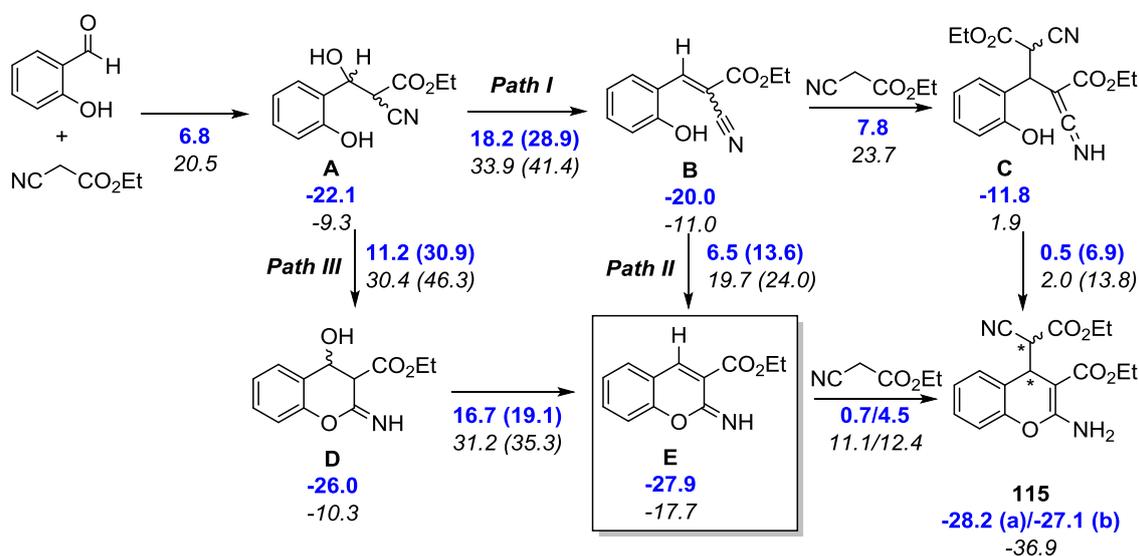
Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

- [277] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
- [278] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- [279] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.
- [280] R. Dithfield, W. J. Hehre, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724–729.
- [281] K. Fukui. *Acc.Chem. Res.* **1981**, 14, 363–368.
- [282] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523-5527.
- [283] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157-167.
- [284] Y. Zhao, D. G. Truhlar. *Theor.Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–224.
- [285] GaussView, Versión 5, R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, **2009**.
- [286] Spartan'10, Wavefunction, Inc. Irvine, CA.
- [287] CYLview, 1.0.561b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, Canadá, **2009**.

ADDENDA: cálculo de efectos de solvatación

En la presente Memoria hemos incluido solamente los resultados computados en fase gaseosa, aunque también se llevaron a cabo cálculos para estimar los efectos de solvatación con dos modelos continuos de solvatación implícita: PCM y SMD.

Sin embargo, los resultados con PCM (Esquema S1) condujeron a altas barreras de activación, lo que sugiere etapas de reacción poco probables en las condiciones experimentales. Estos resultados pueden deberse a la incapacidad de estos modelos continuos para describir los efectos de los LIs como solventes.

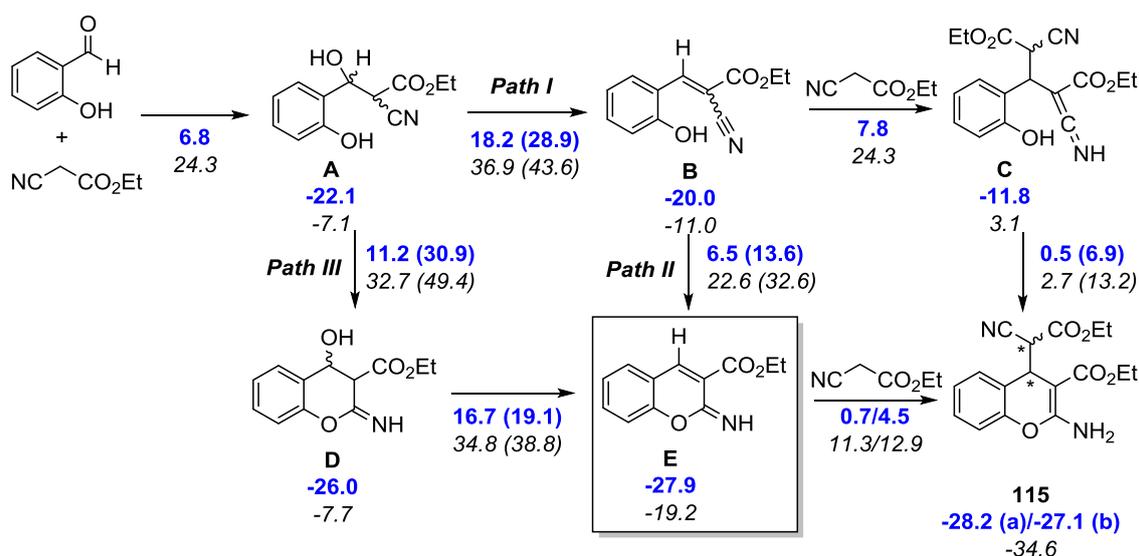


Esquema S1. Cálculo de las diferencias de energía libre en solución (M06-2X/6-311+G(3d, 2p)/PCM), en kcal/mol) de los posibles caminos de reacción en la formación de cromenos 115. Los resultados en disolución se muestran en cursiva, y en fase de gas en azul. Los resultados sin la asistencia de una molécula de agua se muestran entre paréntesis.

Como indican Cramer, Truhlar, et al en su artículo "Quantum Mechanical Continuum Solvation Models for Ionic Liquids" (J. Phys. Chem. B **2012**, 116, 9122) "el desarrollo de modelos precisos para la predicción de energías libres de solvatación sigue siendo un objetivo importante". En este trabajo, sugirieron el modelo continuo SMD para predecir la energía libre de solvatación en líquidos iónicos, con la inclusión de varios parámetros solventes macroscópicos en los inputs. Por lo tanto, se aplicó este modelo para nuestras estructuras en fase gaseosa, con los siguientes descriptores para el LI:

eps = 13.2, epsinf = 2.05636, HBondAcidity = 0.263, HBondBasicity = 0.374, SurfaceTensionAtInterface = 32.82

Desafortunadamente, estos resultados (Esquema S2) también condujeron a barreras notablemente altas.



Esquema S2. Cálculos de las diferencias de energía libre en solución (M06-2X/6-311+G(3d, 2p)/SMD), en kcal/mol) de los posibles caminos de reacción en la formación de cromenos 115. Los resultados en disolución se muestran en cursiva, y en fase de gas en azul. Los resultados sin la asistencia de una molécula de agua se muestran entre paréntesis.

Sin embargo, la inclusión implícita de los efectos del solvente a través de ambos modelos de solvatación PCM y SMD llevaron a las mismas conclusiones que los resultados en fase gaseosa, a saber, i) E es la especie intermedia más estable, y su formación se lleva a cabo preferentemente a través de ruta III, via heterociclación seguido de deshidratación; y ii) el mayor impacto del LI se encuentra en la etapa de heterociclación del A al D y posterior deshidratación a E.

Es bien sabido que la inclusión de moléculas de disolvente explícitas en los cálculos mecano-cuánticos conduce a mejores resultados que los modelos implícitos continuos, principalmente en disolventes polares. Sin embargo, requiere tareas de cálculo intensivo.

Por todas estas razones, creemos que los resultados mostrados en esta Memoria, en fase de gas, con la presencia explícita de un par de iones de LI, para describir las probables interacciones principales entre soluto y disolvente, constituye un enfoque práctico para el estudio del mecanismo de reacción y obtención de conocimientos sobre el papel de la LI como catalizador.

ANEXO I: Artículos publicados relacionados con la Tesis



Research paper

Cesium-saponites as excellent environmental-friendly catalysts for the synthesis of *N*-alkyl pyrazoles

Jacinto Velasco^a, Elena Pérez-Mayoral^a, Guiomar Mata^b,
María Luisa Rojas-Cervantes^{a,*}, Miguel A. Vicente-Rodríguez^b

^a Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Facultad de Ciencias, UNED, Paseo Senda del Rey 9, 28040-Madrid, Spain

^b Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, Plaza de la Merced, s/n, 37008-Salamanca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 October 2010

Received in revised form 31 May 2011

Accepted 2 June 2011

Available online 22 September 2011

Keywords:

Heterogeneous catalysis

Alkaline clay mineral

N-Alkyl pyrazoles

ABSTRACT

An easy and efficient procedure for the synthesis of *N*-alkyl pyrazoles is reported. The reaction is carried out by alkylation of pyrazole with three different alkyl bromides using acetonitrile or dimethylformamide as solvents and different pillared saponites impregnated with cesium as catalysts. The best experimental condition was the use of DMF at 80 °C, the pillared saponite impregnated with cesium carbonate being the most active catalyst. *N*-Alkyl pyrazoles, which are key intermediates in the synthesis of pharmacologically active compounds, are obtained in almost quantitative yield at very short reaction times. The loading of cesium slightly affected the conversion values.

© 2011 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

In the last decade, the development of heterogeneous catalysis emerges as an active area of special relevance in the industry, the main advantage being the minimization in the production of wastes and hence avoiding the environmental damage (Arends et al., 2007). In this context, basic solids and therefore base-catalyzed reactions constitute a scarcely explored field which offers possibilities for selective production of fine chemicals (Calvino-Casilda et al., 2009; Domínguez-Fernández et al., 2009; Hattori, 2001; Hölderich et al., 1988; Sheldon and Downing, 1999; Weitkamp et al., 2001). Different solids such as zeolites (Hölderich and Hetmann, 1997), hydrotalcites (Corma et al., 1992), alkaline-substituted clays (Corma and Martín-Aranda, 1991; Martín-Aranda et al., 2005), modified oxides (Martín-Aranda et al., 1994; Pines and Stalick, 1977) or carbons (Costarrosa et al., 2006; Rubio-Gómez et al., 1999) have been employed as active and selective catalysts in this type of reactions.

Preparation of pillared clays (PILC) is a generally tedious process which involves two main steps (Bergaya et al., 2006). A first intercalation step is by ion exchange reaction with polycations already obtained by polymerization of metallic multivalent cation. Second step is calcination of the final washed and dried intercalated solids. However, the excellent textural properties of PILC allow their use as supports of active phases, and sometimes, as catalysts themselves, in several catalytic reactions (Gil et al., 2000, 2008).

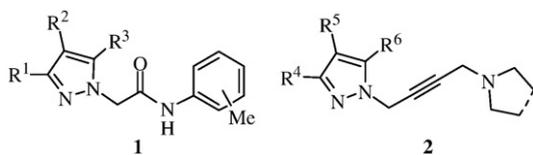
N-alkyl pyrazoles are important key intermediates in the synthesis of pharmacologically active compounds. Thus, the lidocaine analog **1** (Iovu et al., 2000) and alkynyl pyrazoles **2** (Rodríguez-Franco et al., 2002) (Scheme 1) exhibiting local anesthetic and muscarinic properties, respectively, are prepared using a synthetic approach consisting of the alkylation of pyrazole.

The traditional synthetic strategies used for the preparation of *N*-alkyl pyrazoles are the formation of the heterocyclic ring from 1,3-dicarbonyl compounds and substituted hydrazines or *via* alkylation of the pyrazole ring using alkyl halides in basic medium (Gilchrist, 1992) often employing stoichiometric amounts of strong bases. Concerning to the alkylation of pyrazole with halides, as a wide scope methodology, different basic-supported catalysts such as CsF-Al₂O₃ and KOH-Al₂O₃ (Branco et al., 1999), CsF-Celite (Hayat et al., 2001) and KF-Al₂O₃ (Moghaddank et al., 2006), have been reported. More recently different mesoporous materials, (Cs)Al-SBA-15 and DEAPTS/MCM-41 (where DEAPTS denotes diethylaminopropylsilyl groups) have been reported (Matos et al., 2010) as the first basic modified molecular sieves catalyzing the *N*-alkylation of pyrazole.

Considering the large experience of our research group in the use of different basic solids catalyzing fine chemical reactions, among others, clay minerals containing cesium tested in Michael addition (Martín-Aranda et al., 1997, 2002) and Knoevenagel condensation (Martín-Aranda et al., 2005), we are interested in using related clay minerals for the alkylation of the pyrazole ring. Based on that, in this paper we report the synthesis and characterization of several pillared saponites impregnated with cesium and the assessment of their catalytic activity in the preparation of different *N*-alkyl pyrazoles, particularly *N*-propargyl pyrazole, as precursor of compound **2**.

* Corresponding author. Tel.: + 34 1 398 7352; fax: + 34 1 398 8378.

E-mail address: mrojas@ccia.uned.es (M.L. Rojas-Cervantes).



Scheme 1. General formulae of pharmacologically active lidocaine analog (1) and alkynyl pyrazoles (2).

2. Experimental

2.1. Preparation of the catalysts

The raw clay mineral used in this work was a saponite (Sap) from Cabañas (Toledo, Spain), kindly supplied by TOLSA (Madrid, Spain). This clay mineral was purified by dispersion in water, careful decantation and extraction of the fraction with particle size smaller than 2 μm . From the results of chemical analysis (see Table 1), the structural formula of purified saponite, on the basis of a unit cell, 22 oxygen atoms, was found to be $(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{5.716}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.184}\text{Ti}_{0.021})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.064}\text{Na}_{0.014}\text{Mg}_{0.307}\text{K}_{0.094})$. The cation exchange capacity (CEC) was 0.99 meq/g, the basal spacing 1.36 nm and the BET specific surface area 169 m^2/g .

Sap was intercalated with aluminum polycations, according to the experimental procedure reported by Lahav et al. (1978) and Bottero et al. (1980). First, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (*Panreac, purissimum*) was dissolved in water and hydrolysed with 1 mol/dm³ NaOH (*Panreac, purissimum*), at an $\text{OH}^-/\text{Al}^{3+}$ mole ratio equal to 2.2. The resulting solution was left under vigorous stirring for 24 h so that aluminum polycation (Al_{13}) was formed, and then added to a clay mineral dispersion, using a mmol $\text{Al}^{3+}/\text{g}_{\text{clay}}$ ratio of 5. The slurry was aged under stirring for 24 h, and then washed by dialysis until absence of chloride. The intercalated solid was separated by centrifugation and dried at 70 °C for 16 h. Finally, it was heated at 1 °C/min up to 500 °C in an oven and calcined for 2 h. The results of chemical analysis for PSap are also included in Table 1.

The alumina-pillared solid, PSap, was considered as reference pillared clay mineral and used as the support for the preparation of the catalysts by incipient wetness impregnation. Two different Cs content were considered, 0.25 and 1.25% Cs_2O (referred to the final dried solids). For the preparation of 0.25% Cs_2O solids, 10 g of PSap were impregnated with solutions containing 28.9 mg cesium carbonate (Cs_2CO_3 , Aldrich, 99.9%) and 34.0 mg cesium acetate (CsCH_3COO , Aldrich, 99.9%), dissolved in water and acetone, respectively. The resulting solids were dried using the same experimental conditions as for PSap, as above mentioned. For the preparation of 1.25% Cs_2O catalysts, the amount of the precursor salts was obviously multiplied by five times, the amount of solvents remaining constant, and the rest of the process being the same than for the described series. The impregnated PSap is named as PSap-Car or PSap-Ac (Car and Ac

denoting cesium carbonate or acetate, respectively), followed by a number (0.25 or 1.25) which is the theoretical mass% Cs_2O loading.

2.2. Characterization of the samples

The textural characterization of all samples was accomplished by nitrogen adsorption. The adsorption isotherms for N_2 at -196 °C were measured with the aid of a Micromeritics ASAP 2010 equipment. The specific surface area and the micropore size distribution were calculated by the BET method and the Horvath-Kawazoe method, respectively (Gregg and Sing, 1991). The external surface area was obtained by the *t*-plot method, and the total pore volume was calculated from the amount of nitrogen adsorbed at a relative pressure of 0.99 (Gregg and Sing, 1991).

The X-ray powder diffraction patterns between 2 and 80° of 2 θ were obtained using a Seifert C-3000 diffractometer with filtered $\text{Cu-K}\alpha$ radiation operated at 40 kV and 30 mA, over non-oriented powder samples.

Elemental analysis of the solids was carried out by inductively coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP OES) at Activation Laboratories Ltd., Ancaster, Ontario, Canada.

2.3. N-Alkylation procedure

A solution of pyrazole (2 mmol) and the corresponding alkyl bromide (4 mmol) in 2 mL of solvent, dimethylformamide or acetonitrile (DMF and ACN, respectively, hereafter) was heated at the reaction temperature, and the catalyst was added (20 wt.% catalyst/pyrazole). Subsequently, the reaction mixture was maintained under stirring, at the same temperature, during the reaction time shown in Tables 3–5.

The reaction evolution was followed by GC (Agilent 6890 GC; HP5 column, 30 m 0.32 mm) using *n*-octane as internal standard and the reaction products were characterized by MS.

The used alkyl bromides were ethyl bromoacetate (98%), allyl bromide (99%) and propargyl bromide (97%, 80% w/w in toluene) and purchased from Alfa-Aesar.

The conversion was defined as wt.% of pyrazole converted. The only observed products in all cases were the *N*-alkyl pyrazoles, the selectivity being of 100%.

3. Results and discussion

3.1. Catalyst characterization

The X-ray diffractograms of PSap, and those samples impregnated with cesium, PSap-Ac and PSap-Car (Fig. 1) show all the typical reflections of saponite; the assignment of the peaks to the different diffraction planes being included in Fig. 1. The basal spacing increased from 13.61 Å in the raw clay mineral (not shown in Fig. 1) to 17.83 Å

Table 1
Chemical composition of the different samples, expressed as water-free content, that is, the sum of the metallic oxides being normalized to 100%.

Sample	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	MnO	CaO	Na ₂ O	K ₂ O	TiO ₂	Cs ₂ O	Structural formulae ^a
Sap	59.01	6.25	1.99	31.25	0.11	0.49	0.06	0.60	0.23		$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{5.716}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.184}\text{Ti}_{0.021})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.064}\text{Na}_{0.014}\text{Mg}_{0.307}\text{K}_{0.094})$
PSap	55.12	15.43	1.84	26.60	0.11	0.04	0.06	0.57	0.24		$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.603}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.170}\text{Ti}_{0.022})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.015}\text{Mg}_{0.261}\text{K}_{0.090}(\text{Al}_{13})_{0.180})$
PSap-Ac0.25	55.00	15.17	1.83	26.57	0.11	0.08	0.10	0.60	0.24	0.313	$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.613}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.170}\text{Ti}_{0.022})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.011}\text{Na}_{0.025}\text{Mg}_{0.262}\text{K}_{0.094}(\text{Al}_{13})_{0.176})0.019\text{Cs}(\text{CH}_3\text{COO})$
PSap-Car0.25	54.90	15.29	1.86	26.70	0.11	0.03	0.07	0.59	0.24	0.228	$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.631}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.171}\text{Ti}_{0.022})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.004}\text{Na}_{0.017}\text{Mg}_{0.263}\text{K}_{0.092}(\text{Al}_{13})_{0.176})0.007\text{Cs}_2\text{CO}_3$
PSap-Ac1.25	54.20	15.30	1.82	26.38	0.11	0.04	0.09	0.59	0.24	1.240	$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.624}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.184}\text{Ti}_{0.022})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.021}\text{Mg}_{0.262}\text{K}_{0.092}(\text{Al}_{13})_{0.181})0.075\text{Cs}(\text{CH}_3\text{COO})$
PSap-Car1.25	54.19	15.29	1.83	26.32	0.11	0.04	0.07	0.57	0.24	1.346	$(\text{Si}_{7.238}\text{Al}_{0.762})(\text{Al}_{0.141}\text{Mg}_{4.619}\text{Mn}_{0.011}\text{Fe}_{0.171}\text{Ti}_{0.022})\text{O}_{20}(\text{OH})_4(\text{Ca}_{0.005}\text{Na}_{0.018}\text{Mg}_{0.262}\text{K}_{0.091}(\text{Al}_{13})_{0.181})0.041\text{Cs}_2\text{CO}_3$

^a The amount of Cs^+ incorporated by the impregnation is expressed as moles of the precursors by mol of saponite.

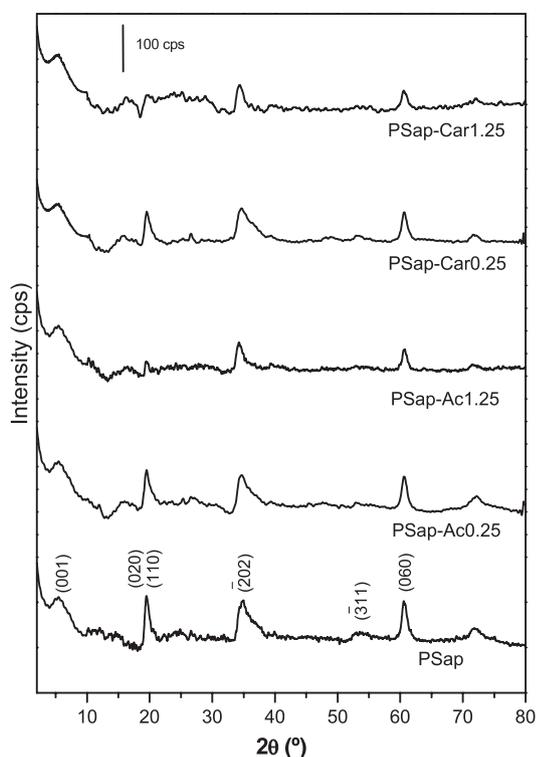


Fig. 1. XRD patterns of the solids.

in the pillared solid. The samples impregnated with cesium salts maintained the layered structure, maintaining also the large basal spacing, close to 18 Å. The in-plane reflections indicated that the layers are not affected by the treatments, although the ordering in the *c*-axis slightly decreased, as deduced from the decrease in the intensity of the basal reflection, especially for samples with higher cesium amounts (PSap-Car1.25 and PSap-Ac1.25). It was also remarkable that no peaks from cesium phases were detected. These observations are logical considering the small amounts of precursor salts used, and the mild conditions of the impregnation treatment.

The chemical compositions of the solids (Table 1) are expressed, for better comparison, as water-free composition calculated considering the sum of the metallic oxides as 100%. The calculated formulas of the solids, expressed as structural formula of the clay, are also included. A strong decrease in the amount of Ca^{2+} was observed for PSap in comparison with the raw clay mineral. This feature confirmed that the incorporation of aluminum was produced by a cation exchange reaction between the polymeric cationic species of this element in the solution and the exchangeable cations in the interlayer space of saponite, mainly Ca^{2+} and in a lower degree, Mg^{2+} . As seen in Table 1, the impregnation with Cs^+ salts did not affect substantially the chemical composition of PSap.

Cs^+ loadings for the impregnated samples, expressed as Cs_2O , were 0.313 and 1.240 wt.% for samples containing acetate, and 0.228 and 1.346 wt.% for those with carbonate. These results were in accordance with the theoretical loading values, 0.25 and 1.25 wt.% for both Cs^+ salts, initially used in the preparation of the solids.

The amount of Al_2O_3 fixed in all samples was around 9.2% (Table 1), which was in good agreement with the amount expected for compensating the CEC of the clay mineral, assuming that this element was majority forming Al^{7+} units (Bergaoui et al., 1995a,b).

The textural parameters of the solids, calculated from data of nitrogen adsorption–desorption are given in Table 2. The isotherms (not shown) were of type I + II from the IUPAC classification, with a hysteresis loop type H3, behavior characteristic of layered materials with slit-like pores. For samples impregnated with Cs^+ , the hysteresis

Table 2
Data from nitrogen adsorption isotherms.

Sample	S_{BET} (m^2/g)	S_{HP} (m^2/g)	V_p (cm^3/g)	V_{mic} (cm^3/g)	d_{mic} (nm)
PSap	177	109	0.188	0.077	70
PSap-Ac0.25	111	31	0.161	0.045	82
PSap-Car0.25	111	30	0.167	0.044	83
PSap-Ac1.25	95	21	0.156	0.037	84
PSap-Car1.25	47	10	0.113	0.018	111

S_{BET} : specific surface area; S_{HP} : micropore surface area determined by *t*-plot; V_p = total pore volume; V_{mic} and d_{mic} : micropore volume and diameter, respectively, calculated by Horvath-Kawazoe method.

loops did not close or closed at relative pressures lower than 0.4. This fact is characteristic of the presence of hysteresis at low pressures in microporous materials, due to the irreversible retention of molecules at entrance of pores or by swelling of the structures. This hysteresis at low pressure was higher when the cesium loading was increased.

The S_{BET} value of the natural saponite was 169 m^2/g , rather higher than the values reported in general for the natural saponites (30–50 m^2/g), which can be attributed to the very small particle size of the clay minerals in Madrid Basin, due to their sedimentary origin (Casal et al., 1997; Prieto et al., 1999; Vicente et al., 1996). Specific surface area increased to 177 m^2/g in the pillared solid. The specific surface area of the solids impregnated with Cs^+ strongly decreased with respect to PSap, especially for samples impregnated with a higher Cs^+ amount. This can be due to the fact that the incorporation of the Cs^+ salts blocked the access to the interlayer microporous region of the support. This circumstance can be corroborated regarding to the value of microporous surface of the samples. Thus, whereas the contribution of this to the total surface area was considerably significant for PSap (around 62%), this was quite lower for the samples impregnated with cesium (around 20–28%). Similarly, the total pore volume of the raw PSap also decreased for impregnated samples, mainly due to the decrease in the micropore volume values (see the V_{mic} values obtained by Horvath-Kawazoe method in Table 2).

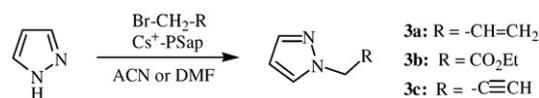
3.2. Catalytic performance

PSap impregnated with Cs^+ were tested as catalysts in the *N*-alkylation of pyrazole with different alkyl bromides. The influence of different parameters such as the alkyl halide, the solvent, and the reaction temperature on the catalytic behavior was studied.

The conversion values measured for the alkylation reactions of pyrazole (Scheme 2) with different alkyl bromides and catalysts (20 wt.% with regard to pyrazole), using DMF as solvent, and at 65 or 80 °C, are given in Table 3. In all the cases, the corresponding *N*-alkyl pyrazoles were obtained with good-excellent yields in range of 83–99%, except for the less reactive alkylating agent, $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$, at the lowest temperature (65 °C). These results contrast with others previously reported by Matos et al. (2010) for the alkylation of pyrazole with ethyl bromoacetate, in DMF at 100 °C, catalyzed by basic mesoporous materials; while the alkylation using those yielded the compound **3b** in around 90% in 2 h, we here report this reaction efficiently catalyzed by cesium-saponites affording **3b** with similar yields, under milder reaction conditions and lower reactions times.

3.2.1. Influence of the alkylating agent

As above mentioned, the employed alkyl bromides were allyl bromide ($\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$), ethyl bromoacetate ($\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$) and propargyl bromide ($\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$), Table 3. The reaction was carried out in the



Scheme 2. Alkylation of pyrazole catalyzed by Cs^+ -PSap.

Table 3
Conversion values (%) for the alkylation of pyrazole with different alkyl bromides and catalysts using DMF as solvent.

R-Br	Catalyst	Temperature (°C)	Time (min)	Conversion (%) ^a
C ₃ H ₅ Br (-CH ₂ -CH=CH ₂)	PSap-Car0.25	65	30	88
	PSap-Ac0.25	65	30	99
	PSap-Car1.25	65	30	96
	PSap-Ac1.25	65	30	83
C ₄ H ₇ O ₂ Br (-CH ₂ CO ₂ Et)	PSap-Car1.25	65	30	91
	PSap-Ac1.25	65	30	83
	PSap-Car0.25	80	15	95
	PSap-Ac0.25	80	15	91
	PSap-Car1.25	80	15	93
	PSap-Ac1.25	80	15	95
	PSap-Car1.25	80	15	95
C ₃ H ₃ Br (-CH ₂ -C≡CH)	PSap-Car1.25	65	60	58
	PSap-Ac1.25	65	60	66
	PSap-Car0.25	80	60	100
	PSap-Ac0.25	80	60	90
	PSap-Car1.25	80	60	99
	PSap-Ac1.25	80	60	85

Reaction conditions: 2 mmol pyrazole, 4 mmol alkyl bromide, 2 mL solvent, 20 wt.% catalyst/pyrazole.

^a The selectivity to *N*-alkylated product is 100%, the yield values to this product being therefore the same as those shown for the conversion.

presence of two different solvents, DMF and ACN as the most widely used solvents for this transformation.

Firstly, we carried out the reaction between pyrazole and allyl bromide in DMF at 65 °C, catalyzed by cesium saponites, yielding *N*-allylpyrazole (**3a**) in 83–99% in only 30 min. In the same context, we tried the pyrazole alkylation using less reactive alkyl bromides such as ethyl bromoacetate and propargyl bromide (Table 3). Thus, the reaction with ethyl bromoacetate at 65 °C, catalyzed by PSap-Car1.25, yielded the corresponding *N*-alkyl pyrazole, pyrazol-1-yl-acetic acid ethyl ester (**3b**), in 91% of conversion for 30 min. It is important to note that using these experimental conditions no significant differences of reactivity for both alkylating agents were found. On the other hand, *N*-propargyl pyrazole (**3c**) was obtained in ca. 60% when using the 1.25% Cs₂O containing samples as catalysts for 60 min, this bromide being a less reactive alkylating agent as expected. Remarkably, the alkylation of pyrazole with propargyl bromide exclusively yielded the *N*-propargyl pyrazole (**3c**), as unique reaction product, avoiding the formation of by-products as reported by others authors (Rodríguez-Franco et al., 2002).

Conversions to both compounds were improved when we carried out the reactions at 80 °C obtaining the corresponding *N*-alkyl pyrazoles **3b** and **3c** in almost quantitative yield in only 15 and 60 min, respectively.

With these results in mind, we can affirm that allyl and ethyl bromoacetate exhibited similar reactive behavior, propargyl bromide being the alkylating agent showing the lowest reactivity. In order to establish some differences between both bromides, allyl and ethyl bromoacetate, we performed the reactions, catalyzed by PSap-Car1.25 and PSap-Ac1.25, in ACN as solvent, at 65 °C. Kinetic profiles showing the reactive behavior in ACN, Fig. 2, indicate that the reactivity order was C₃H₅Br > C₄H₇O₂Br > C₃H₃Br. This circumstance was also observed when the reactions were carried out at room temperature, the conversion obviously being lower.

This activity order was also found at 30 min of reaction time for the alkylation of pyrazole with three different alkyl bromides at 65 °C in DMF (Fig. 3). Under these experimental conditions small or no differences regarding to the reactivity of allyl bromide and ethyl bromoacetate were observed as commented above. It is important to note that when using ethyl bromoacetate and DMF, an acceleration of the reaction at the lowest reaction times was observed, the reactivity order being inverted (C₄H₇O₂Br > C₃H₅Br > C₃H₃Br). This feature could be explained because of an increased electrophilic character for the ethyl bromoacetate probably due to the coordination of Cs⁺ ions with the carboxylic groups in the alkyl bromide when using non protic and polar solvents such as DMF (Dijkstra et al., 1987; Salvatore et al., 2002). Comparison between Figs. 2 and 3 demonstrated that the

catalytic behavior was very similar for both catalysts, conversion values being slightly higher for the catalyst prepared from cesium carbonate. This general trend was, however, inverted when the less active alkylating agent, propargyl bromide, was used at 65 °C in both solvents, DMF and ACN. Thus, the conversion value of pyrazole at 30 min for PSap-Ac1.25 was slightly higher than that for PSap-Car1.25 (38% vs 28%). In any case, the differences observed in the conversion values obtained with both catalysts were not big enough to establish a clear influence of the anion.

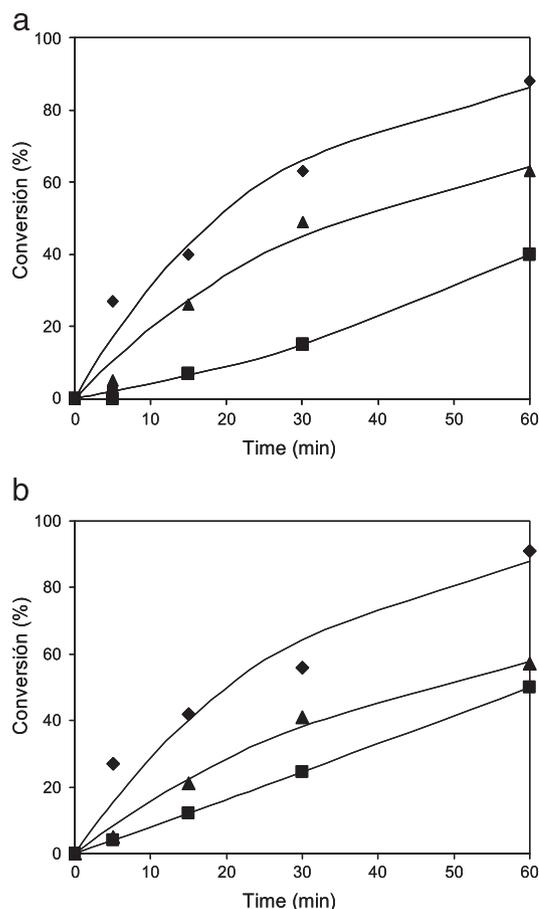


Fig. 2. Alkylation of pyrazole (2 mmol) with different alkyl bromides (4 mmol) at 65 °C using 2 mL of ACN as solvent and 20 wt% catalyst/pyrazole. ♦ C₃H₅Br, ▲ C₄H₇O₂Br, and ■ C₃H₃Br; a) SAP-C1.25 PSap-Car1.25, b) SAP-A1.25 PSap-Ac1.25.

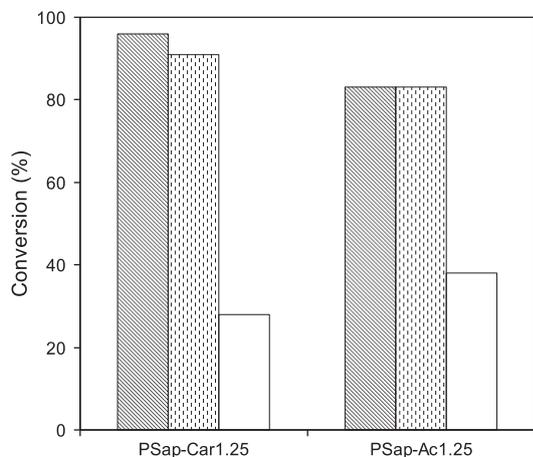


Fig. 3. Conversion values at 30 min for the alkylation of pyrazole (2 mmol) with different alkyl bromides (4 mmol) at 65 °C using 2 mL of DMF as solvent and 20 wt.% catalyst/pyrazole: \square C₃H₅Br, \square C₄H₇O₂Br and \square C₃H₃Br.

The cesium loading did apparently not produce a significant effect on the total conversion for the reaction under study (Table 3). However, the presence of Cs⁺ on PSap-Car1.25 and PSap-Ac1.25, as representative catalysts, produced an increased conversion for the alkylation of pyrazole with propargyl bromide, the least reactive agent, with regard to that for PSap (Fig. 4). Thus, the conversion value for PSap was 70% at 60 min in contrast to ca. 100% obtained with PSap-Car1.25. Obviously, PSap was found to catalyze the pyrazole alkylation but in lesser degree than Cs⁺-saponites, therefore, the Cs⁺ over these catalysts, among others ions, being probably involved in the reaction. The weak basicity of PSap was associated to the exchangeable cations mainly Mg²⁺, and in lower amounts Ca²⁺, Na⁺ and K⁺. However, it was clearly increased when impregnating with Cs⁺ salts. This effect had been previously reported for pyrazole alkylation using Cs(Al)-SBA-15 as useful catalyst (Matos et al., 2010). In this case, the incorporation of cesium in Al-SBA-15 supposed the elimination of some acid sites, Cs(Al)-SBA-15 efficiently catalyzing the process.

Considering that there are not mechanistic data in the literature about the *N*-alkylation of pyrazole with alkyl bromides catalyzed by clay minerals containing Cs⁺, a tentative mechanism for this transformation has been proposed; our suppositions were based in the studies reported concerning to the Cs⁺ effect in the mono *N*-alkylation of amines and other transformations (Dijkstra et al., 1987; Salvatore et al., 2002). In this way, Cs⁺ in PSap-Car1.25, as an example, could be coordinated to N2 of pyrazole producing the intermediate specie **I**, which evolves to **II**; subsequently, nucleophilic

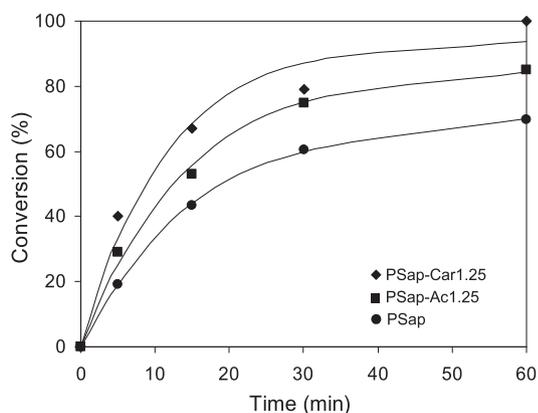
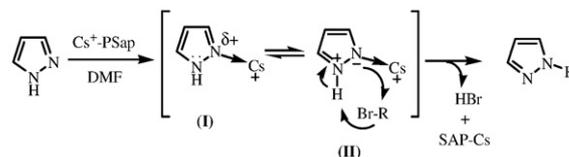


Fig. 4. Effect of the presence of cesium on the alkylation of pyrazole (2 mmol) with propargyl bromide (4 mmol) at 80 °C using 2 mL of DMF as solvent and 20 wt.% catalyst/pyrazole.



Scheme 3. Tentative mechanism for the alkylation of pyrazole catalyzed by Cs⁺-PSap.

substitution of **II** to the alkyl bromide could afford the corresponding *N*-alkyl pyrazole with loss of HBr (Scheme 3). The differences found by using PSap-Car1.25 or PSap-Ac1.25 could be interpreted because of the different basicity properties of carbonate or acetate anions, respectively.

3.2.2. Influence of the solvent

The effect of the solvent used in the reaction, DMF or ACN, on the conversion values of pyrazole was also studied (Fig. 5). The use as solvent of DMF instead of ACN produced an acceleration of the reaction, in a factor comprised between 1.2 and 2.4, this increment being much more noticeable in the case of the least active alkylating agent, the propargyl bromide. As above succinctly mentioned and based on the studies reported by other authors (Dijkstra et al., 1987), the Cs⁺ could be more weakly coordinated to the anions when using DMF, a non protic and polar solvent, therefore, easily interacting with the substrates and producing the acceleration of the reaction and increased conversions values.

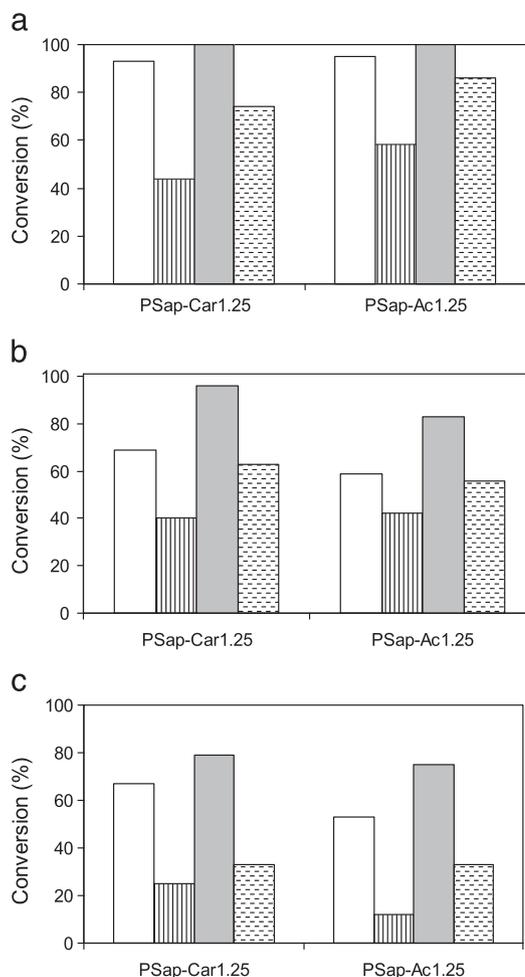


Fig. 5. Influence of the solvent on the conversion values in the alkylation of pyrazole (2 mmol) with different alkyl bromides (4 mmol) at different temperatures; \square DMF 15', \square ACN 15', \square DMF 30', and \square ACN 30'; a) C₄H₇O₂Br, b) C₃H₅Br, and c) C₃H₃Br.

Table 4

Data of the alkylation of pyrazole with propargyl bromide, at different temperatures, using DMF as solvent.

Catalyst	Temperature (°C)	Conversion (%) ^a			
		Reaction time (min)			
		5	15	30	60
PSap-Car1.25	65	6	21	28	58
	80	40	67	79	100
PSap-Ac1.25	65	9	30	38	66
	80	29	53	75	85

Reaction conditions: 2 mmol pyrazole, 4 mmol alkyl bromide, 2 mL solvent, and 20 wt.% catalyst/pyrazole.

^a The selectivity to *N*-alkylated product is 100%, the yield values to this product being therefore the same as those shown for the conversion.

3.2.3. Effect of the reaction temperature

Another parameter which has been modified in the alkylation reaction under study was the reaction temperature. The influence of this parameter on the catalytic behavior was studied employing several catalysts and two different solvents. As an example, Table 4 shows the data of catalytic activity at two temperatures, 65 and 80 °C, for the alkylation of pyrazole with propargyl bromide, using DMF as solvent and PSap-Car1.25 and PSap-Ac1.25 as catalysts. When the temperature increased from 65 to 80 °C the conversion values for the intermediate reaction times were multiplied by a factor of around 3 for PSap-Car1.25 and approximately 2 for PSap-Ac1.25. Similar trend was observed when using ACN as solvent.

The reaction was also carried out at room temperature, but the conversion values reached were very low. Thus, the pyrazole alkylation with propargyl bromide using PSap-Car1.25 and DMF as solvent, took place with only 4% of conversion for 60 min, this last being increased until 22% after 180 min of reaction time. These results demonstrated the importance of the activation of the reaction with the temperature.

The same trend of increasing of the conversion values with the temperature was observed in all cases when other alkylating agents were used, although that was less significant than for the propargyl bromide, as can be deduced from ethyl bromoacetate data (Table 5). This increment was, however, much more noticeable when the solvent used was ACN instead of DMF, as above mentioned and deduced from data in Fig. 6, which displays the conversion values of the alkylation of pyrazole with ethyl bromoacetate using PSap-Ac1.25 as catalyst.

4. Conclusions

The preparation of *N*-alkyl pyrazoles efficiently catalyzed by Cs⁺-saponites is reported. The process took place under milder reaction conditions than those previously reported by us using basic molecular sieves, leading to the corresponding *N*-alkyl pyrazoles with good

Table 5

Data of the alkylation of pyrazole with ethyl bromoacetate, at different temperatures, using DMF as solvent.

Catalyst	Temperature (°C)	Conversion (%) ^a			
		Reaction time (min)			
		5	15	30	60
PSap-Car1.25	65	34	89	91	96
	80	80	93	100	100
PSap-Ac1.25	65	33	77	83	98
	80	88	95	100	100

Reaction conditions: 2 mmol pyrazole, 4 mmol alkyl bromide, 2 mL solvent, and 20 wt.% catalyst/pyrazole.

^a The selectivity to *N*-alkylated product is 100%, the yield values to this product being therefore the same as those shown for the conversion.

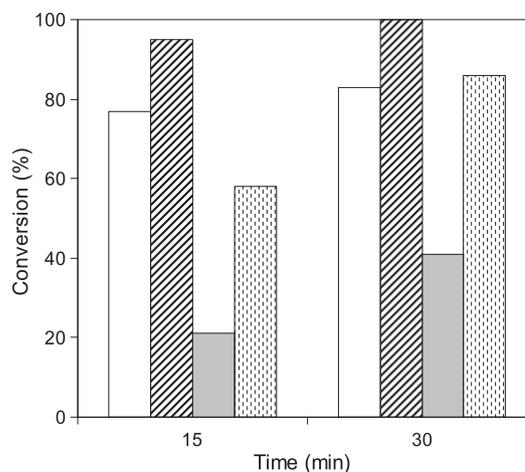


Fig. 6. Influence of the temperature on the conversion values in the alkylation of pyrazole (2 mmol) with ethyl bromoacetate (4 mmol) using PSap-Ac1.25 as catalyst. □ DMF 65 °C, ▨ DMF 80 °C, ▩ ACN 65 °C, and ▪ ACN 80 °C.

yields. The influence of the alkylating agent, the solvent and the reaction temperature on the catalytic activity was studied. The reactivity order by using different alkyl bromides was C₃H₅Br > C₄H₇O₂Br > C₃H₃Br in ACN, whereas that was inverted when using DMF. This circumstance could be probably rationalized in terms of the different coordination properties of Cs⁺ depending on the used solvent. The presence of Cs⁺ in the reported catalysts showed an effect in the alkylation of pyrazole, the conversion values being improved as compared to PSap. The loading of Cs⁺ slightly affected the conversion values. As expected, these conversion values were increased at higher temperatures.

Additionally, the first examples of clay minerals, particularly PSap impregnated with cesium, catalyzing this so much used transformation, are described.

Acknowledgments

Financial support of this work by Spanish Ministry of Science and Innovation and European Regional Development Fund (MAT2007-66439-C02-01 and CTQ2009-10478 Projects) is gratefully acknowledged.

References

- Arends, I., Sheldon, R., Hanefeld, U., 2007. Green Chemistry and Catalysis. Wiley-VCH, Weinheim.
- Bergaoui, L., Lambert, J.F., Frack, H., Suquet, J.L., Robert, J.L., 1995a. a. Al-pillared saponites. Part 3. Effect of parent clay layer charge on the intercalation-pillaring mechanism and structural properties. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 91, 2229–2239.
- Bergaoui, L., Lambert, J.F., Vicente-Rodriguez, M.A., Michot, L.J., Villiéras, E., 1995b. b. Porosity of synthetic saponites with variable layer charge pillared by Al-13 polycations. *Langmuir* 11, 2849–2852.
- Bergaya, F., Aouad, A., Mandalia, T., 2006. Pillared clays and clay minerals. In: Bergaya, F., Theng, B.K.G., Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*. Elsevier, Amsterdam, pp. 393–422.
- Bottero, J.Y., Cases, J.M., Fiessinger, F., Poirier, J.E., 1980. Studies of hydrolyzed aluminum chloride solutions I. Nature of aluminum species and composition of aqueous solutions. *J. Phys. Chem.* 84, 2933–2939.
- Branco, M.W., Cao, R.Z., Liu, L.Z., Ege, G., 1999. Regioselective benzylation of an indazolyl-substituted pyrazole under the influence of inorganic solid supported bases. *J. Chem. Res. (S)*, 274–275.
- Calvino-Casilda, V., Pérez-Mayoral, E., Martín-Aranda, R.M., Zienkiewicz, Z., Sobczak, I., Ziolk, M., 2009. Isomerization of eugenol under ultrasound activation catalyzed by alkali modified mesoporous NbMCM-41. *Top. Catal.* 53, 179–186.
- Casal, B., Merino, J., Ruiz-Hitzky, E., Gutierrez, E., Alvarez, A., 1997. Characterization, pillaring and catalytic properties of a saponite from Vicalvaro. *Clay Miner.* 32, 41–54.
- Corma, A., Martín-Aranda, R.M., 1991. Alkaline-substituted sepiolites as a new type of strong base catalyst. *J. Catal.* 130, 130–137.
- Corma, A., Martín-Aranda, R.M., Fornés, V., Rey, F., 1992. Determination of base properties of hydrotalcites: condensation of benzaldehyde with ethyl acetoacetate. *J. Catal.* 134, 58–65.

- Costarrosa, L., Calvino-Casilda, V., Ferrera-Escudero, S., Durán-Valle, C.J., Martín-Aranda, R.M., 2006. Alkylation of imidazole under ultrasound irradiation over alkaline carbons. *Appl. Surf. Sci.* 252, 6089–6092.
- Dijkstra, G., Kruizinga, W.H., Kellogg, R.M., 1987. An assessment of the causes of the “cesium effect”. *J. Org. Chem.* 52, 4230–4234.
- Domínguez-Fernández, F., López-Sanz, J., Pérez-Mayoral, E., Bek, D., Martín-Aranda, R.M., López-Peinado, A.J., Cejka, J., 2009. Novel Basic Mesoporous catalysts for the Friedländer reaction from 2-aminoaryl ketones: quinolin-2(1H)-ones versus quinolines. *Chem. Cat. Chem.* 1, 241–243.
- Gil, A., Gandía, L.M., Vicente, M.A., 2000. Recent advances in the synthesis and catalytic applications of pillared clays. *Catal. Rev.* 42, 145–212.
- Gil, A., Korili, S.A., Vicente, M.A., 2008. Recent advances in the control and characterization of the porous structure of pillared clay catalysts. *Catal. Rev.* 50, 153–221.
- Gilchrist, T.L., 1992. *Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed. Longman, London.
- Gregg, S.J., Sing, K.S.W., 1991. *Adsorption, Surface Area and Porosity*. Academic Press, London.
- Hattori, H., 2001. Solid base catalysts: generation of basic sites and application for organic synthesis. *Appl. Catal., A* 222, 247–259.
- Hayat, S., Atta-ur-Rahman, Choudhary, M.I., Khan, K.M., Schumann, W., Bayer, E., 2001. *N*-Alkylation of anilines, carboxamides and several nitrogen heterocycles using CsF–Celite/alkyl halides/CH₃CN combination. *Tetrahedron* 57, 9951–9957.
- Hölderich, W.F., Hetmann, G., 1997. Synthesis of intermediate and fine chemicals on heterogeneous catalysts with respect to environmental protection. *Catal. Today* 38, 227–233.
- Hölderich, W.F., Hesse, H., Naumann, F., 1988. Zeolites: catalysts for organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27, 226–246.
- Iovu, M., Zalaru, C., Dumitrascu, F., Draghici, C., Cristea, E., 2000. New substituted 2-(pyrazol-1-yl) *o*-, *m*-, *p*-methylacetanilides with potential local anaesthetic and antiarrhythmic action. Part I. *Il Farmaco* 55, 362–368.
- Lahav, N., Shani, U., Shabtai, J., 1978. Cross-linked smectites; I, synthesis and properties of hydroxy-aluminum-montmorillonite. *Clays Clay Miner.* 26, 107–115.
- Martín-Aranda, R.M., Rojas-Cervantes, M.L., López-Peinado, A.J., de D. López-González, J., 1994. Selective *N*-propargylation of imidazole under microwave irradiation using some magnesium oxides as catalysts. *Catal. Lett.* 25, 385–392.
- Martín-Aranda, R.M., Vicente-Rodríguez, M.A., López-Pestaña, J.M., López-Peinado, A.J., Jerez, A., de D. López-González, J., Bañares-Muñoz, M.A., 1997. Application of basic clays in microwave activated Michael additions: preparation of *N*-substituted imidazoles. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 124, 115–121.
- Martín-Aranda, R.M., Ortega-Cantero, E., Rojas-Cervantes, M.L., Vicente-Rodríguez, M.A., Bañares-Muñoz, M.A., 2002. Sonocatalysis and basic clays. Michael addition between imidazole and ethyl acrylate. *Catal. Lett.* 84, 201–204.
- Martín-Aranda, R.M., Ortega-Cantero, E., Rojas-Cervantes, M.L., Vicente-Rodríguez, M.A., Bañares-Muñoz, M.A., 2005. Ultrasound activated Knoevenagel condensation of malononitrile with carbonyl compounds catalyzed by alkaline-doped saponites. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 80, 234–238.
- Matos, I., Pérez-Mayoral, E., Soriano, E., Zukal, A., Martín-Aranda, R.M., López-Peinado, A.J., Fonseca, I., Cejka, J., 2010. Experimental and theoretical study of pyrazole *N*-alkylation catalyzed by basic modified molecular sieves. *Chem. Eng. J.* 161, 377–383.
- Moghaddank, F.M., DokhTaimooryk, S.M., Ismaili, H., Bardajeeek, G.R., 2006. KF/Al₂O₃-Mediated *N*-alkylation of amines and nitrogen heterocycles and *S*-alkylation of thiols. *Synth. Commun.* 36, 3599–3607.
- Pines, H., Stalick, W.M., 1977. *Base-catalysed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*. Academic Press, New York.
- Prieto, O., Vicente, M.A., Bañares-Muñoz, M.A., 1999. Study of the porous solids obtained by acid treatment of a high surface area saponite. *J. Porous Mater.* 6, 335–344.
- Rodríguez-Franco, M.I., Donrronsoro, I., Badía, A., Baños, J.E., 2002. Synthesis of New 1-(but-2-ynyl) pyrazoles containing a pyrrolidine or diethylamine moiety and their muscarinic properties. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 7, 339–346.
- Rubio-Gómez, J., Martín-Aranda, R.M., Rojas-Cervantes, M.L., de D. López-González, J., Fierro, J.L.G., 1999. Ultrasound enhanced reactions involving activated carbons as catalysts: synthesis of α , β -unsaturated nitriles. *Carbon* 37, 213–219.
- Salvatore, R.N., Nagle, A.S., Jung, K.W., 2002. Cesium effect: high chemoselectivity in direct *N*-alkylation of amines. *J. Org. Chem.* 67, 674–683.
- Sheldon, R.A., Downing, R.S., 1999. Heterogeneous catalytic transformations for environmentally friendly production. *Appl. Catal., A* 189, 163–183.
- Vicente, M.A., Suarez, M., de D. López-González, J., Bañares-Muñoz, M.A., 1996. Characterization, surface-area, and porosity analyses of the solids obtained by acid leaching of a saponite. *Langmuir* 12, 566–572.
- Weitkamp, J., Hunger, M., Rymsa, U., 2001. Base catalysis on microporous and mesoporous materials: recent progress and perspectives. *Microporous Mesoporous Mater.* 48, 255–270.

Imidazolium Sulfonates as Environmental-Friendly Catalytic Systems for the Synthesis of Biologically Active 2-Amino-4*H*-chromenes: Mechanistic Insights

Jacinto Velasco,[†] Elena Pérez-Mayoral,^{*,†} Vanesa Calvino-Casilda,[†] Antonio J. López-Peinado,[†] Miguel A. Bañares,[‡] and Elena Soriano^{*,§}

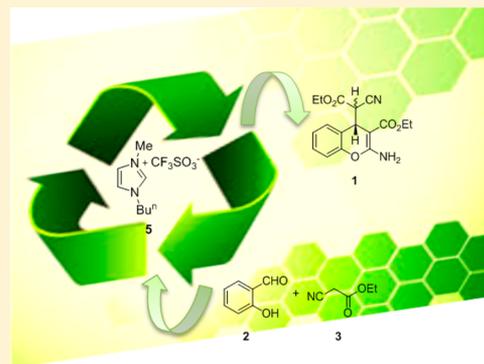
[†]Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación de Distancia, UNED, Paseo Senda del Rey 9, E-28040-Madrid (Spain)

[‡]Catalytic Spectroscopy Laboratory, Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, ICP-CSIC, Marie Curie 2, Cantoblanco, E-28049-Madrid (Spain)

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

Supporting Information

ABSTRACT: Ionic Liquids (ILs) are valuable reaction media extremely useful in industrial sustainable organic synthesis. We describe here the study on the multicomponent reaction (MCR) between salicylaldehyde (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**), catalyzed by imidazolium sulfonates, to form chromenes **1**, a class of heterocyclic scaffolds exhibiting relevant biological activity. We have clarified the reaction mechanism by combining the experimental results with computational studies. The results reported herein suggest that both the imidazolium core and the sulfonate anions in the selected ILs are involved in the reaction course acting as hydrogen bond donors and acceptors, respectively. Contrarily to the most widely accepted mechanism through initial Knoevenagel condensation, the most favorable reaction pathway consists of an aldolic reaction between reagents followed by heterocyclization, subsequent dehydration, and, finally, the Michael addition of the second molecule of ethyl cyanoacetate (**3**) to yield the chromenes **1**.



1. INTRODUCTION

Ionic liquids (ILs) have been extensively studied as green solvents and biosolvents in academic research laboratories and also widely used in industry.^{1,2} In the past decade, the number of publications and patents focused on ILs has exhibited exponential growth. ILs have become highly popular compounds in the scientific community as functional advanced materials due to their unique properties, among these, nonflammability, nonvolatility, increased thermal stability, and high ionic conductivity.³ This type of compounds finds their application in batteries, solar panels, fuel cells, and biomass pretreatments. Furthermore, the low cytotoxicity of ILs makes them interesting compounds for application in biomedicine and biotechnology.⁴ In addition, ILs are found to be extremely useful compounds as environmental reaction media for organic synthesis,⁵ in particular for the synthesis of heterocyclic scaffolds,⁶ even acting as catalytic systems.^{7–9}

Multicomponent reactions (MCRs) combining at least three reactant molecules take place in one pot and often under mild conditions. MCRs occur through cascade processes affording single valuable reaction products with structural complexity. Their use in combinatorial syntheses is considered a powerful tool for the pharmaceutical industry in drug discovery research. MCRs have been also explored in unconventional media, such

as ILs among others.¹⁰ The combination of MCRs within the ILs-based catalytic technologies can be considered as an eco-compatible methodology for the synthesis of heterocyclic compounds that minimizes the environmental impact.¹¹

The 2-amino-4*H*-chromenes and related compounds have been reported as an antagonist for antiapoptotic Bcl-2 proteins to overcome drug resistance in cancer.^{12,13} Furthermore, these compounds can also synergize the anticancer activity of cisplatin for various cancer therapies.¹⁴ Other reported properties includes antimicrobial,¹⁵ antiviral,¹⁶ and central nervous system activity.¹⁷ 2-Aminochromenes were also used as biodegradable agrochemicals and components of many natural products.^{18–20} Moreover, for diversity oriented synthesis, the structure of these bioactive molecules could provide opportunities for drug design in three important regions (the aromatic ring of the benzopyran, substitution at the C2-amine, and the substituted group at the C4 position). Thus, the efficient synthesis of novel series of chromene derivatives is of prime importance.

Received: June 30, 2015

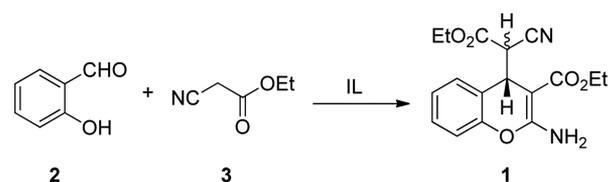
Revised: August 7, 2015

Published: August 24, 2015

Considerable efforts have been made over the past decades for the synthesis of 2-amino-4H-chromenes.^{21–31} However, these methods show varying degrees of success as well as limitations, such as requiring complex and expensive catalytic systems, prolonged reaction times, and complicated operations.

Continuing with our interest in the development of new, environmentally friendly, and efficient catalytic materials and conditions for the synthesis of valuable heterocycles, such as coumarins, quinolones, and chromenes,^{32,33} we communicate herein the first MCR leading to 2-amino-4H-chromenes **1** promoted by imidazolium salts as efficient catalytic systems (Scheme 1).

Scheme 1. Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes 1 from Salicylaldehyde (2) and Ethyl Cyanoacetate (3) Catalyzed by ILs



The reaction mechanism most widely accepted implies an initial Knoevenagel condensation between reagents, and it has been frequently suggested as operative in the synthesis of coumarins,³⁴ chromenes,^{35,36} and 2-amino-chromenes^{14,37,38} by condensation between the acceptor carbonyl and an activated methylenic group.^{39–43} In this sense, Costa et al. proposed the Knoevenagel reaction, followed by a Michael addition and heterocyclization, in the synthesis of 2-amino-4H-chromenes from salicylaldehyde and malononitrile with a base or an amine.⁴⁴ In imidazolium-based ILs, the initial Knoevenagel-then-heterocyclization route has been also proposed in the one-pot synthesis of 2-amino-4H-chromenes^{45–47} from salicylaldehyde and malononitrile, and related heterocycles.^{48–50} In this respect, Wang et al. reported a DFT study of the reaction mechanism following the initial Knoevenagel condensation, but no alternative pathways were evaluated.⁵¹

Aimed to determine the accurate mechanism and understand the role of the IL in the reaction, we present a combined experimental and computational study. The results should show if the IL alters the reaction pathway regarding the IL-free conditions and the impact of the IL ions on the stabilization of key intermediates and transition structures. Furthermore, from a broader perspective, the results can be used in rationalizing many other similar three-component reactions, which belong to the electrophilic alkylation of aromatic aldehydes with two different nucleophiles, one of them an activated methylene derivative.^{52,53}

2. EXPERIMENTAL SECTION

2.1. General. The reactions were followed by TLC chromatography performed on a DC-Aulofolien/Kieselgel 60 F245 (Merck).

The characterization of the reaction products was carried out by ¹H NMR. NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz for ¹H). ¹H chemical shifts (δ) in CDCl₃ are given using internal tetramethylsilane.

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

Synthesis of Butylimidazolium-3-*n*-propanesulfonate (6). IL-6 was prepared from 1-butyl imidazole by reacting with γ -sultone according to the modified experimental protocol reported by Yoshizawa et al.⁵⁴ To the solution of 1-butylimidazole (4 g, 32 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) 1,3-propane sultone (3.9 g, 32 mmol) in toluene (10 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. The resulting white solid was filtered, washed with ethyl acetate (20 mL \times 3), and dried *in vacuo* at 333 K (75%).

Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes (1). In a typical experiment, to a mixture of salicylaldehyde (**2**) (2 mmol) and ethyl cyanoacetate (**3**) (4 mmol) the corresponding IL (20 wt % regarding to salicylaldehyde) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature and during the time shown in Table 1. Subsequently, water (0.5 mL) was added to the reaction mixture and the reaction products were extracted using ethyl acetate. Finally, the solvent was evaporated *in vacuo*.

Ethyl 2-amino-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (**1a/1b** 64:36): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)/ 7.50 (0.36H, dd J = 7.8, 1.5 Hz), 7.31 (0.36H, m), 7.29–7.26 (0.64H, m), 7.17 (0.36H, m), 7.12–7.06 (3 \times 0.64H, m), 7.01 (0.36H, dd J = 7.8, 1.5 Hz), 4.72 (0.64H, d J = 3.6 Hz), 4.62 (0.36H, d J = 3.3 Hz), 4.26 (4 \times 0.64H, q J = 6.9 Hz), 4.04 (4 \times 0.36H, q J = 7.2 Hz), 3.99 (0.64H, d J = 3.6 Hz), 3.8 (0.36H, d J = 3.3 Hz), 1.34 (3 \times 0.64H and 3 \times 0.36H, t J = 6.9 Hz), 1.29 (3 \times 0.64H, t J = 7.2 Hz), 1.12 (3 \times 0.36H, t J = 7.2 Hz).

2.2. Computational Studies. All the calculations reported in this paper were obtained with the Gaussian 09 suite of programs.⁵⁵ Electron correlation was taken into account by using the B3LYP^{56–58} hybrid functional using the standard double- ξ quality plus polarization and diffuse functions 6-31+G(d,p) for all atoms. Reactants and products were characterized by frequency calculations and have positive definite Hessian matrices. Transition-state structures (TSs) show only one negative eigenvalue in their diagonalized force-constant matrices, and their associated eigenvectors were confirmed to correspond to the motion along the reaction coordinate under consideration using the intrinsic reaction coordinate (IRC) method.⁵⁹ Single-point calculations on the optimized geometries were performed to estimate the change in the Gibbs energies using the Truhlar' dispersion-corrected

Table 1. Synthesis of Chromenes 1 from Salicylaldehyde (2) and Ethyl Cyanoacetate (3)

entry	catalyst	catalyst (wt %)	temp (K)	time (min)	conversion (%)	yield to 10 (%)	yield to 1a (%)	yield to 1b (%)
1	IL-5	20	333	10	100	–	64	36
2	IL-6	20	333	120	46	24	14	8
3	IL-5	20	318	120	98	–	62	35
4	IL-5	30	318	5	100	14	55	31
5	IL-5	10	318	120	74	–	49	25

functional M06-2X⁶⁰ and the triple- ξ quality 6-311+G(3d,2p) basis sets.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Because compound **1** is a heterocycle with potential biomedical relevance, we attempted its synthesis by using environmental friendly chemical methodologies. In this sense, we investigated the catalytic behavior of different ILs in the reaction between salicylaldehyde (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**), an MCR where one of the reagents is involved in two successive steps (Scheme 1).

The selected ILs show a 3-butyl-1-methyl imidazolium core accompanied by different sulfonate counterparts (Figure 1).

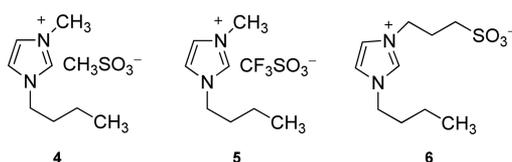


Figure 1. Ionic liquids as catalytic systems for the synthesis of chromenes **1**.

While ILs **4–5** are commercial compounds only differing in the anion nature, IL **6** bears the imidazolium cation covalently bound to the anionic site. IL **6** was prepared from 1-butyl imidazole by reacting with γ -sultone according to the modified experimental protocol reported by Yoshizawa et al.⁵⁴

First, we carried out the reaction between salicylaldehyde (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**), at 303 K, under solvent-free conditions, using catalytic amounts of IL-**4** (20 wt % regarding to salicylaldehyde). Under these experimental conditions, reagents and the catalyst were totally recovered after prolonged reaction times. Even when operating at a higher temperature, 333 K, and using a larger catalyst amount (30 wt %), the formation of the corresponding reaction products was also negligible.

We also tried the reaction using IL-**5** (20 wt %), at 333 K; the total transformation of reagents to products (100% of conversion) was surprisingly observed after only 10 min of reaction time (Table 1; entry 1). The detailed analysis of the reaction crude obtained by ¹H NMR confirmed the sole formation of the diastereomeric mixtures of the chromenes **1a/1b**, in a 1.8:1 ratio, as sets of enantiomers with *RS,SR* and *RR,SS* relative chirality, respectively (Figure 2). The major product



Figure 2. Structure of chromenes **1a** and **1b**.

was the compound **1a** (64%) probably because of its higher thermodynamic stability,⁶¹ as theoretical calculations suggest ($\Delta G_{1a-1b} = -1.0$ kcal/mol, which according to Boltzmann distribution, predicts the **1a/1b** ratio 82:18).

The observed reactivity is then dependent on the anion nature; our results strongly suggest that the anion counterpart in the investigated imidazolium salts plays an important role in the chromenes **1** formation.

Then, we test the IL-**6** in the reaction under study; when operating at 333 K using IL-**6** in 20 wt %, after 2 h of reaction time, the conversion to products was considerably lower (46%) (Table 1, entry 2). In this case, compound **10** being the most probable intermediate species was detected as the major product (24%) probably due to hindrance restrictions.

Having these results in mind, the reaction was investigated at lower temperature, 318 K, catalyzed by IL-**5** (20 wt %). As shown in Figure 3 and Table 1 (entry 3), chromenes **1a,b** were

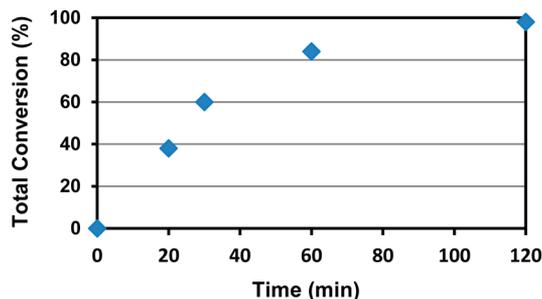


Figure 3. Conversion plot vs time for the MCR between salicylaldehyde (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**) catalyzed by IL-**5**, under solvent-free conditions, at 318 K.

obtained in quantitative yield (98%) after 2 h of reaction time, where compound **1a** also is isolated as the major compound (62%). It should be noted that chromenes **1a,b** were obtained in 84% of chemical yield in only 1 h of reaction time.

Additionally, we considered the influence of the catalyst amount in the MRC under study (Figure 4). The reaction takes place even when using a small amount of the catalyst (5 wt %) although in a notably lower yield as expected.

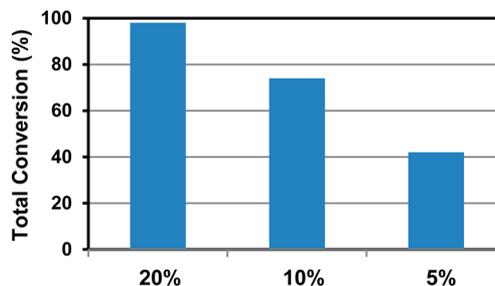
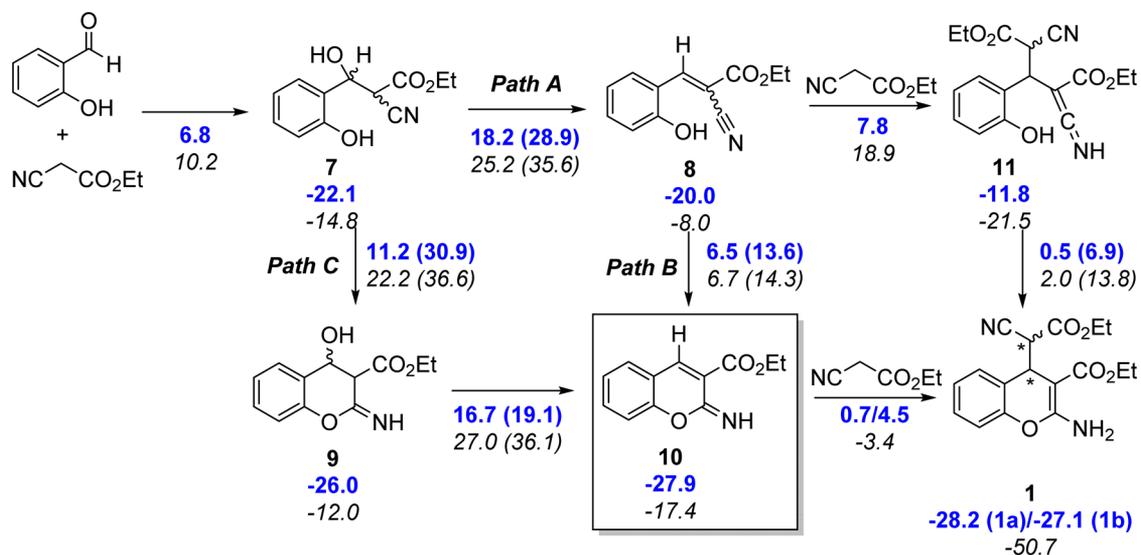


Figure 4. Effect of the catalyst amount in the reaction between salicylaldehyde (**2**) and ethyl cyanoacetate (**3**) catalyzed by IL-**5**, under solvent-free conditions, at 318 K, after 2 h of reaction time.

It is noteworthy that when the catalyst amount was increased to 30 wt %, operating at 318 K, reagents were almost instantaneously transformed into a mixture of chromenes **1** (**1a/1b** 55:31) together with another reaction product (14%) which could probably be a reaction intermediate species (Table 1, entry 4).

As noted above, the Knoevenagel reaction between reagents is frequently assumed as the first step of the reaction. Thus, compounds **7–11** (Scheme 2) would be the intermediate species formed during the reaction. ¹H NMR spectra of the reaction crude showed overlapping signals in the aromatic region at chemical shifts (δ) in the range 7.5–6.9; besides the signals corresponding to chromenes **1**, different signals at 8.11 (s), 4.38 (q), and 1.39 (t) ppm could be assignable to CH=C, O-CH₂, and CH₃ groups, respectively. Additionally, the

Scheme 2. Calculated Free Energy Differences (M06-2X/6-311+G(3d,2p)), in kcal/mol) of the Possible Reaction Pathways in the Formation of Chromenes 1^a

^aThe results computed in the absence of IL are shown in italic, and those in the presence of IL, in bold blue. The results without the assistance of a water molecule are shown in parentheses.

absence of signals corresponding to aliphatic CH and OH phenolic groups indicates that intermediates 7–9 and 11 are probably not present in the reaction mixture. Actually, the theoretical estimation and comparison of the ¹H NMR spectra of 10 and 11 (B3LYP/6-311+G(2d,p)/GIAO) supports the formation of 10.⁶² Therefore, NMR data strongly suggest the presence of the 2-imino-2H-chromene 10 as a possible intermediate species in the formation of 2-amino-4H-chromenes 1.

Therefore, it is reasonable to think that the formation of chromenes 1 could take place through Knoevenagel condensation between salicylaldehyde (2) and compound 3 in its enolic form⁶³ (Scheme 2; path A) followed by heterocyclization to form the iminochromene 10 (Scheme 2; path B). The subsequent Michael addition of the second ethyl cyanoacetate molecule (3) over compound 10 would lead to the observed mixture of chromenes 1. However, the pathway C involving the heterocyclization of intermediate 7 and subsequent dehydration of compound 9 should not be rejected a priori.^{64,65}

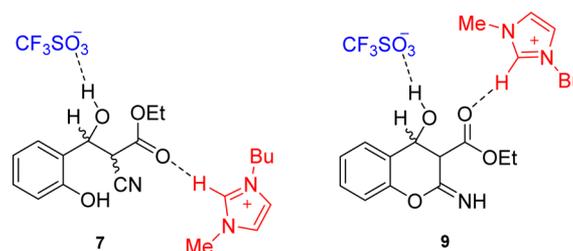
In order to rationalize the reaction mechanism, we undertook a detailed computational analysis. In addition, this study was carried out with and without the presence of the IL in order to assess its effect as a catalyst. We have also taken into account the possible role of water molecules acting as bifunctional catalysts in the proton-transfer steps.^{66–68}

The computed values summarized in Scheme 2 suggest that the formation of 10, by far the most stable intermediate, would preferentially take place via path C through heterocyclization followed by dehydration; path B might also be a competitive route. While formation of 10 from 8 is a low-barrier event, formation 8 implies a high activation barrier.

The assistance of a water molecule acting as a dual acid–base catalyst in the heterocyclization of 7 to form 9 seems critical since it reduces the barrier by nearly 20 kcal/mol, facilitating the proton transfer and the concomitant O–C bond formation. The dehydration steps (to form 8 or 10) are rate-determining steps in paths B and C, respectively.

The role of the IL as the catalyst can be clearly inferred. The presence of the IL 5 decreases the activation barriers by 3.4–11.0 kcal/mol. The highest impact is found for the heterocyclization from 7 to 9 and subsequent dehydration to 10. The IL imidazolium cation forms strong H-bonding interactions through C(H2) with the carbonylic ester group along the reaction as a Lewis acid, while the sulfonate anion forms additional H-bond and electrostatic interactions with the aldolic alcohol in 7 and in 9. There, it promotes the dehydration to 10 (by favoring the protonation by water) (Scheme 3). This multiple H-bonding cooperative catalytic model may lead ultimately to higher activity in the reaction.^{69,70}

Scheme 3. Hydrogen Bond Interactions of the Imidazolium Cation and Sulfonate Anion with the Intermediates 7 and 9



Inspection of the molecular orbitals responsible for the ring closure of path C provides a reasonable explanation for this catalytic effect. As seen in Figure 5, the HOMO of 7 with and without IL is quite similar, and it can be considered as responsible for the nucleophilic attack of the phenolic oxygen to the nitrile moiety. Similarly, the LUMO + 1 and LUMO + 3, respectively, can be viewed as the electrophilic π^* molecular orbital (MO) involving the carbon atom of the nitrile. Strikingly, the presence of the IL leads to a significant reduction of the HOMO–LUMO gap ($\Delta\Delta E = 0.25$ eV), which renders a significant lower activation barrier. On other hand, the interaction with the sulfonic group promotes deprotonation

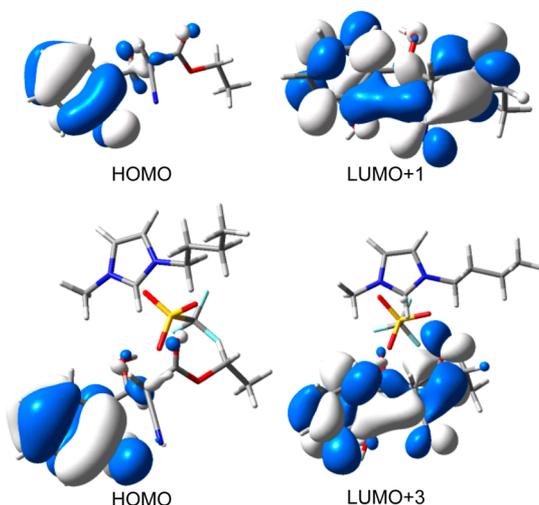


Figure 5. Computed molecular orbitals (B3LYP/6-31+G(d,p)) involved in the ring-closure step of intermediate 7 in absence (top) and in the presence of IL-5 (bottom).

of the leaving alcohol to form a water molecule in the dehydration step.

Disappointingly, the computed barriers in the presence of IL-4 cannot account for the negligible formation of reaction products since they are quite similar to those computed for IL-5 (6.1, 11.0, and 16.9 kcal/mol, to form 7, 9, and 10, respectively). Therefore, the reason for such different behavior must be due to effects in a prior stage to the reaction.

It has been demonstrated^{71–81} that hydrogen bonding is an important structure-forming factor in many pure ionic liquids⁸² and that the degree of interionic interaction is dependent upon the ions of the IL. These interionic hydrogen bonds could significantly affect IL's ability to hydrogen bond to solutes. This might explain the observed anion role on reactivities and selectivities for some reactions.⁸³ It was suggested that the ability of the ILs to form a hydrogen bond with a solute molecule appears to come from one of the ions, but that competition between the solute and the counterion of the ionic liquid weakens this interaction. This has subsequently been reaffirmed by several studies performed by molecular dynamics simulations.⁸⁴

The interaction of IL anions with an imidazolium cation is complex in nature with preferential hydrogen bonding with the most acidic hydrogen in the C2 position. According to our calculations, if we assume the activation of the aldehyde 2 by H-bonding interaction with imidazolium C2(H), a competition between the IL anion and solute for the IL cation is expected. Thus, for any given solute and IL with the same cation, a greater hydrogen-bond-accepting ability of the IL anion leads to a reduction in the imidazolium–solute complex. To summarize, the overall ability of an IL to donate a hydrogen bond to a solute comes from the ability of the cation to act as a hydrogen bond donor, reduced to some degree by the ability of the IL anion to act as a hydrogen bond acceptor.

The activity of the IL anion as a hydrogen bond acceptor can be described by the hydrogen bond basicity (β value) in Kamlet–Taft parameters.^{85,86} Several studies highlight the correlation between the β values and the catalytic activities of ILs.^{2,87}

The β values for imidazolium-based ILs are 0.46 for IL-5⁸⁶ and 0.85 for IL-4.⁸⁸ The introduction of fluorinated groups,

from $[\text{CH}_3\text{SO}_3]^-$ to $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, leads to a decrease in the IL's hydrogen-bond basicity. The low polarizability of the fluorinated groups and their electron-withdrawing effect weaken the hydrogen-bonding ability. According to these β values, $[\text{CH}_3\text{SO}_3]^-$ (IL-4) presents high hydrogen-bond basicity, and thus an expected stronger coordinating ability to the imidazolium C2–H than $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$ (IL-5). This trend is supported by our estimation of the interaction strength of the cation–anion of both ILs, which is 10.3 kcal/mol lower (stronger) for IL-4 than for IL-5. This result agrees with a recent theoretical estimation of interaction energy in the equimolar cation–anion mixture of several ILs.⁸⁹

4. CONCLUSIONS

In summary, we report herein for the first time the environmental-friendly and efficient synthesis of 2-amino-4H-chromenes 1, exhibiting interesting biological properties, catalyzed by 1-butyl-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate (5). Our preliminary studies demonstrated that the nature of the counterpart sulfonate affects the reaction, with IL-5 being the most efficient catalyst. The main advantage of using IL-5 for the synthesis of chromenes 1 relies on its easy separation of the reaction mixture and recycling, exhibiting high activities and selectivities, and operating under mild reaction conditions.

Although the acid–base properties in ILs are often not immediately visible, our theoretical study has suggested that both the imidazolium core and the anion are involved in the reaction course, acting as a hydrogen bond donor and acceptor, respectively. Contrarily to the most widely accepted mechanism through Knoevenagel condensation, the most favorable reaction pathway consists of aldolic condensation followed by heterocyclization, subsequent dehydration, and, finally, a Michael addition to form the chromenes 1. Moreover, the different catalytic activity of these imidazolium-based ILs has been justified in the Kamlet–Taft framework.

■ ASSOCIATED CONTENT

📄 Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b06275.

Cartesian coordinates of the computed structures, estimation of solvent effects with PCM and SMD models, and full ref 55 (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: eperez@ccia.uned.es (E.P.M.).

*E-mail: esoriano@iqog.csic.es (E.S.).

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work has been supported by MICINN (Projects CTQ2009-10478, CTQ2011-27935, CTQ2011-25517, and CTM2014-56668-R).

■ REFERENCES

(1) Plechkova, V. N.; Seddon, K. R. Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123–150.

- (2) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. Ionic Liquids and Catalysis: Recent Progress from Knowledge to Applications. *Appl. Catal., A* **2010**, *373*, 1–56.
- (3) Torimoto, T.; Tsuda, T.; Okazaki, K-i.; Kuwabata, S. New Frontiers in Materials Science Opened by Ionic Liquids. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 1196–1221.
- (4) Liu, G.; Zhong, R.; Hu, R.; Zhang, F. Applications of Ionic Liquids in Biomedicine. *Biophys. Rev. Lett.* **2012**, *7*, 121–134.
- (5) Wasserscheid, P., Welton, T., Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (6) Frizzo, C. P.; Moreira D. N.; Martins M. A. P. *Ionic Liquids: Applications and Perspectives*; Kokorin, A., Ed. In *Ionic Liquids: Applications in Heterocyclic Synthesis*; InTech: 2011, p 27.
- (7) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. Ionic Liquids: Applications in Catalysis. *Catal. Today* **2002**, *74*, 157–189.
- (8) Welton, T. Ionic Liquids in Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459–2477.
- (9) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. Catalysis in Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615–2665.
- (10) Gu, Y. Multicomponent Reactions in Unconventional Solvents: State of the Art. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091–2128.
- (11) Isambert, N.; Sanchez Duque, M. M.; Plaquevent, J.-C.; Génisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. Multicomponent Reactions and Ionic Liquids: A Perfect Synergy for Eco-Compatible Heterocyclic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347–1357.
- (12) Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay. 3. Structure–Activity Relationships of Fused Rings at the 7,8-Positions. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2858–2864.
- (13) Keerthy, H. K.; Garg, M.; Mohan, C. D.; Madan, V.; Kanojia, D.; Shobith, R.; Nanjundaswamy, S.; Mason, D. J.; Bender, A.; Rangappa, B. K. S.; Koeffler, H. P. Synthesis and Characterization of Novel 2-Amino-Chromene-Nitriles that Target Bcl-2 in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. *PLoS One* **2014**, *9*, e107118.
- (14) Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. Structure–Activity Relationship Studies of Ethyl 2-Amino-6-bromo-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (HA 14–1), an Antagonist for Anti-apoptotic Bcl-2 Proteins To Overcome Drug Resistance in Cancer. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7731–7739.
- (15) Khafagy, M. M.; El-Wahab, A. H. F. A.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M. Synthesis of Halogen Derivatives of Benzo[h]chromene and Benzo[a]anthracene with Promising Antimicrobial Activities. *Farmaco* **2002**, *57*, 715–722.
- (16) Smith, W. P.; Sollis, L. S.; Howes, D. P.; Cherry, C. P.; Starkey, D. I.; Copley, N. K. Dihydropyranocarboxamides Related to Zanamivir: A New Series of Inhibitors of Influenza Virus Sialidases. 1. Discovery, Synthesis, Biological Activity, and Structure–Activity Relationships of 4-Guanidino- and 4-Amino-4H-pyran-6-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1998**, *29*, 787–797.
- (17) Eiden, F.; Denk, F. Synthesis and CNS Activity of Pyrane Derivatives 6,8-Dioxabicyclo(3,2,1)octanes. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1991**, *324*, 353–354.
- (18) Sofan, M. A.; Elnagdi, M. H.; El-Taweel, F. M. A. Studies on Cinnamitriles: The Reaction of Cinnamitriles with Cyclopentanone. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 935–936.
- (19) Varma, R. S.; Dahiya, R. An Expedient and Solvent-Free Synthesis of 2-Amino-Substituted Isoflav-3-enes Using Microwave Irradiation. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8038–8041.
- (20) ElAgrody, A. M.; ElHakim, M. H.; Abd El-Latif, M. S.; Fakery, A. H.; El-Sayed, E. S. M.; El-Ghareab, K. A. Synthesis of Pyrano [2,3-d]pyrimidine and Pyrano[3,2-e] [1,2,4]triazolo[2,3-c]pyrimidine Derivatives with Promising Antibacterial Activity. *Acta Pharm.* **2000**, *50*, 111–120.
- (21) Kulkarni, M. A.; Pandurangi, V. R.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. A Practical and Highly Efficient Protocol for Multicomponent Synthesis of β -Phosphonomalonitriles and 2-Amino-4H-chromen-4-yl Phosphonates Using Diethylamine as a Novel Organocatalyst. *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 745–752.
- (22) Kolla, S. R.; Lee, Y. R. Efficient One-pot Synthesis of β -Phosphono Malonates and 2-Amino-4H-chromen-4-ylphosphonate Derivatives by Ethylenediamine Diacetate-Catalyzed Three-Component Reactions. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 226–237.
- (23) Rajasekhar, M.; Rao, K. U. M.; Sundar, C. S.; Reddy, N. B.; Nayak, S. K.; Reddy, C. S. Green Synthesis and Bioactivity of 2-Amino-4H-chromen-4-yl-phosphonates. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 854–858.
- (24) Das, B.; Balasubramnyam, P.; Reddy, G. C.; Salvanna, N. Simple, Efficient, and Catalyst-Free Synthesis of (2-Amino-4H-1-benzopyran-4-yl)phosphonates in Polyethylene Glycol. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1347–1350.
- (25) Curini, M.; Epifano, F.; Chimichi, S.; Montanari, F.; Nocchetti, M.; Rosati, O. Potassium Exchanged Layered Zirconium Phosphate as Catalyst in the Preparation of 4H-Chromenes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3497–3499.
- (26) Jayashree, P.; Shanthi, G.; Perumal, P. T. Indium Trichloride Catalyzed One-Pot Synthesis of New (2-Amino-3-cyano-4H-chromen-4-yl) Phosphonic Acid Diethyl Ester. *Synlett* **2009**, *2009*, 917–920.
- (27) Kalla, R. M. N.; Byeon, S. J.; Heo, M. S.; Kim, I. Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4H-chromen-4-ylphosphonates and 2-Amino-4H-chromenes Catalyzed by Tetramethylguanidine. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10544–10551.
- (28) Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. Solvent-Free Cascade Assembling of Salicylaldehydes and Cyanoacetates: Fast and Efficient Approach to Medicinally Relevant 2-Amino-4H-chromene Scaffold. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 605–610.
- (29) Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Feducovich, S. K.; Nasybullin, R. F.; Gorbunov, S. V.; Stepanov, N. O.; Nikishin, G. I. Electrochemically Induced Chain Transformation of Salicylaldehydes and Alkyl Cyanoacetates into Substituted 4H-Chromenes. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7629–7633.
- (30) Kulkarni, M. A.; Pandit, K. S.; Desai, U. V.; Lad, U. P.; Prakash, P.; Wadgaonkar, P. P. Diethylamine: A Smart Organocatalyst in Eco-Safe and Diastereoselective Synthesis of medicinally Privileged 2-Amino-4H-chromenes at Ambient Temperature. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 689–695.
- (31) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Gupta, M. K.; Prathap, I.; Pandey, S. K. Amberlyst A-21®: An Efficient, Cost-Effective and Recyclable Catalyst for the Synthesis of Substituted 4H-Chromenes. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2208–2211.
- (32) Pérez-Mayoral, E.; Calvino-Casilda, V.; Godino, M.; López-Peinado, A. J.; Martín-Aranda, R. M. Porous Catalytic Systems in the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Related Compounds. In *Biologically Relevant Heterocycles*; Brahmachari, G., Ed.; Elsevier: 2015; Chapter 17, pp 378–403.
- (33) Pérez-Mayoral, E.; Soriano, E.; Martín-Aranda, R. M.; Maldonado-Hódar, F. J. In *Mesoporous Catalytic Materials and Fine Chemistry. Comprehensive Guide for Mesoporous Materials. Vol. 1: Synthesis and Characterization*; Aliofkhaezrae, M., Ed.; Nova Science Publishers, Inc., Series: Materials Science and Technologies: 2015.
- (34) Gupta, A. K.; Kumari, K.; Singh, N.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. An Eco-Safe Approach to Benzopyranopyrimidines and 4H-Chromenes in Ionic Liquid at Room Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 650–653.
- (35) Song, A. M.; Wang, X. B.; Lam, K. S. A Convenient Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids Via Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid with Ortho-hydroxyaryl Aldehydes or Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1755–1758.
- (36) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Raju, V. S.; Tabei, K.; Urbanczyk-Lipkowska, Z. Highly Accelerated Reactions in a Microwave Oven: Synthesis of Heterocycles. *Heterocycles* **1990**, *30*, 741–744.
- (37) Majumdar, N.; Paul, N. D.; Mandal, S.; de Bruin, D.; Wulff, W. D. Catalytic Synthesis of 2H-Chromenes. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2329–2366.

- (38) Raju, B. C.; Saidachary, G.; Kumar, J. A.; Sridhar, B. Facile Synthesis of Substituted Ethyl 2-(Chloromethyl)-2-hydroxy-2H-1-benzopyran-3-carboxylates. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 248–253.
- (39) Yang, G.; Luo, C.; Mu, X.; Wang, T.; Liu, X.-Y. Highly Efficient Enantioselective Three-Component Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes Catalysed by Chiral Tertiary Amine-thioureas. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5880–5882.
- (40) Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Belyakov, P. A.; Chizhov, A. O.; Nikishin, G. I. Solvent-Free Cascade Reaction: Direct Multicomponent Assembling of 2-Amino-4H-chromene Scaffold from Salicylaldehyde, Malononitrile or Cyanoacetate and Nitroalkanes. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4043–4048.
- (41) Kumaravel, K.; Vasuki, G. Four-Component Catalyst-Free Reaction in Water: Combinatorial Library Synthesis of Novel 2-Amino-4-(5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4H-chromene-3-carbonitrile Derivatives. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1945–1947.
- (42) Murthy, S. N.; Madhav, B.; Reddy, V. P.; Nageswar, Y. V. D. One-Pot Synthesis of 2-Amino-4H-chromen-4-yl phosphonate Derivatives Using β -Cyclodextrin as Reusable Catalyst in Water. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3649–3653.
- (43) Han, Y.-F.; Xia, M. Multicomponent Synthesis of Cyclic Frameworks on Knoevenagel-Initiated Domino Reactions. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 379–413.
- (44) Costa, M.; Areias, F.; Abrunhosa, L.; Venancio, A.; Proenca, F. The Condensation of Salicylaldehydes and Malononitrile Revisited: Synthesis of New Dimeric Chromene Derivatives. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1954–1962.
- (45) Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Khaledian, O.; Khakyzadeh, V.; Darestani farahani, M.; Beyzavi, M. H.; Kruger, H. G. Tandem Knoevenagel–Michael–Cyclocondensation Reaction of Malononitrile, Various Aldehydes and 2-Naphthol Over Acetic Acid Functionalized Ionic Liquid. *Chem. Eng. J.* **2014**, *248*, 122–127.
- (46) Ranu, B. C.; Banerjee, S.; Roy, S. A Task Specific Basic Ionic Liquid, [bmIm]OH-Promoted Efficient, Green and One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives. *Indian J. Chem. B* **2008**, *39*, 1108–1112.
- (47) Rao, R.; Chhikara, B. S.; Tiwari, R.; Shirazi, A. N.; Parang, K.; Kumar, A. A Greener Synthesis of 2-Aminochromenes in Ionic Liquid and Evaluation of Their Antiproliferative Activities. *Chem. Biol. Interface* **2012**, *2* (6), 362–372.
- (48) Esmaeili, A. A.; Hosseinabadi, R.; Razi, M. Ionic Liquid Promoted Efficient Three-Component Synthesis of 2-Thioxo-2H-Thiopyrans. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 2267–2273.
- (49) Chen, L.; Li, Y.-Q.; Huang, X.-J.; Zheng, W.-J. N,N-Dimethylamino-Functionalized Basic Ionic Liquid Catalyzed One-Pot Multicomponent Reaction for the Synthesis of 4H-Benzo[b]pyran Derivatives Under Solvent-Free Condition. *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 91–94.
- (50) Balalaie, S.; Sheikh-Ahmadi, M.; Bararjanian, M. Tetra-Methyl Ammonium Hydroxide: An Efficient and Versatile Catalyst for the One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives in Aqueous Media. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1724–1728.
- (51) Wang, Y.; Wu, Y.; Wang, Y.; Dai, L. Experimental and Theoretical Investigation of One-pot Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes Catalyzed by Basic-functionalized Ionic Liquids. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1709–1714.
- (52) Li, M.; Taheri, A.; Liu, M.; Sun, S.; Gu, Y. Three-Component Reactions of Aromatic Aldehydes and Two Different Nucleophiles and their Leaving Ability-Determined Downstream Conversions of the Products. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 537–556.
- (53) Minghao, Li; Zhang, B.; Yanlong, Gu Facile Construction of Densely Functionalized 4H-Chromenes Via Three-Component Reactions Catalyzed by L-proline. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2421–2428.
- (54) Yoshizawa, M.; Hirao, M.; Ito-Akita, K.; Ohno, H. Ion Conduction in Zwitterionic-type Moltensalts and Their Polymers. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 1057–1062.
- (55) Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A. et al. J. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (56) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- (57) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785–789.
- (58) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- (59) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. Reaction Path Following in Mass-weighted Internal Coordinates. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
- (60) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- (61) Kokila, M. K.; Nirmala, K. A.; Puttaraja, A.; Kulkarni, M. V.; Shivaprakash, N. C. Structure of Ethyl 2-(2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4H-chromen-4-yl)-2-cyanoacetate. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1992**, *48*, 1619–1622.
- (62) NMR ^1H estimation (B3LYP/6-311+G(2d,p)/GIAO method): δ (ppm) 8.004, 4.333, and 1.462 for **10** vs 8.530, 4.286, and 1.443 for **11**.
- (63) Earle, M. J.; Engel, B. S.; Seddon, K. R. Keto–Enol Tautomerism as a Polarity Indicator in Ionic Liquids. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 149–150.
- (64) Masesane, I. B.; Desta, Z. Y. Reactions of Salicylaldehyde and Enolates or Their Equivalents: Versatile Synthetic Routes to Chromane Derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2166–2175.
- (65) Shanthi, G.; Perumal, P. T.; Rao, U.; Sehgal, P. K. Synthesis and Antioxidant Activity of Indolyl Chromenes. *Indian J. Chem.* **2010**, *41*, 1319–1323.
- (66) Zhang, Q.; Bell, R.; Truong, T. N. Ab Initio and Density Functional Theory Studies of Proton Transfer Reactions in Multiple Hydrogen Bond Systems. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 592–599.
- (67) Hirao, S.; Kobiro, K.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Nishiwaki, N. Ring Construction Via Pseudo-intramolecular Hydration Using Bifunctional δ -Keto Nitrile. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 82–85.
- (68) Catak, S.; Monard, G.; Aviyente, V.; Ruiz-Lopez, M. F. Reaction Mechanism of Deamidation of Asparaginyl Residues in Peptides: Effect of Solvent Molecules. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8354–8365.
- (69) Li, W.; Huang, J.; Wang, J. Organocatalytic Conjugate Addition Promoted by Multi-Hydrogen-bond Cooperation: Access to Chiral 2-Amino-3-nitrile-chromenes. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 400–406.
- (70) Wang, B.; Yang, S.; Min, L.; Gu, Y.; Zhang, Y.; Wu, X.; Zhang, L.; Elageed, E. H. M.; Wu, S.; Gao, G. Eco-Efficient Synthesis of Cyclic Carbamates/Dithiocarbonylimidates from Cyclic Carbonates/Trithiocarbonate and Aromatic Amines Catalyzed by Ionic Liquid BmimOAc. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3125–3134.
- (71) Linder, T.; Sundermeyer, J. Three Novel Anions Based on Pentafluorophenyl Amine Combined with Two New Synthetic Strategies for the Synthesis of Highly Lipophilic Ionic Liquids. *Chem. Commun.* **2009**, 2914–2916.
- (72) Choudhury, A. R.; Winterton, N.; Steiner, A.; Cooper, A. I.; Johnson, K. A. In situ Crystallization of Low-Melting Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16792–16793.
- (73) Hardacre, C.; Holbrey, J. D.; McMath, S. E. J.; Bowron, D. T.; Soper, A. K. Structure of Molten 1,3-Dimethylimidazolium Chloride Using Neutron Diffraction. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 273–278.
- (74) Avent, A. G.; Chaloner, P. A.; Day, M. P.; Seddon, K. R.; Welton, T. Evidence for Hydrogen Bonding in Solutions of 1-Ethyl-3-methylimidazolium Halides, and its Implications for Room-Temperature Halogenoaluminate(III) Ionic Liquids. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 3405–3413.
- (75) Remsing, R. C.; Wildin, J. L.; Rapp, A. L.; Moyna, G. Hydrogen Bonds in Ionic Liquids Revisited: $^{35/37}\text{Cl}$ NMR Studies of Deuterium Isotope Effects in 1-n-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 11619–11621.
- (76) Berg, R. W.; Deetlefs, M.; Seddon, K. R.; Shim, I.; Thompson, J. M. Raman and ab Initio Studies of Simple and Binary 1-Alkyl-3-

methylimidazolium Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19018–19025.

(77) Turton, D. A.; Hunger, J.; Stoppa, A.; Hefter, G.; Thoman, A.; Walther, M.; Buchner, R.; Wynne, K. Dynamics of Imidazolium Ionic Liquids from a Combined Dielectric Relaxation and Optical Kerr Effect Study: Evidence for Mesoscopic Aggregation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11140–11146.

(78) Gozzo, F. C.; Santos, L. S.; Augusti, R.; Consorti, C. S.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. Gaseous Supramolecules of Imidazolium Ionic Liquids: “Magic” Numbers and Intrinsic Strengths of Hydrogen Bonds. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 6187–6193.

(79) Bini, R.; Bortolini, O.; Chiappe, C.; Pieraccini, D.; Siciliano, T. Development of Cation/Anion “Interaction” Scales for Ionic Liquids through ESI-MS Measurements. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 598–604.

(80) Hunt, P. A.; Kirchner, B.; Welton, T. Characterising the Electronic Structure of Ionic Liquids: An Examination of the 1-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride Ion Pair. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 6762–6775.

(81) Sirjoosingh, A.; Alavi, S.; Woo, T. K. Molecular Dynamics Simulations of Equilibrium and Transport Properties of Amino Acid-Based Room Temperature Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 8103–8113.

(82) Matsumoto, K.; Hagiwara, R. Structural Characteristics of Alkylimidazolium-based Salts Containing Fluoroanions. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 317–331.

(83) Aggarwal, A.; Lancaster, N. L.; Sethi, A. R.; Welton, T. The Role of Hydrogen Bonding in Controlling the Selectivity of Diels–Alder Reactions in Room-Temperature Ionic Liquids. *Green Chem.* **2002**, *4*, 517–520.

(84) Znamenskiy, V.; Kobrak, M. N. Molecular Dynamics Study of Polarity in Room-Temperature Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 1072–1079.

(85) Kamlet, M. J.; Abboud, J. L.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. Linear Solvation Energy Relationships. 23. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, π^* , α , and β , and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877–2887.

(86) For imidazolium ILs, Crowhurst et al. reported later Kamlet–Taft solvent parameters: Crowhurst, L.; Mawdsley, P. R.; Perez-Arlandis, J. M.; Salter, P. A.; Welton, T. Solvent–Solute Interactions in Ionic Liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 2790–2794.

(87) D’Anna, F.; Frenna, V.; Noto, R.; Pace, V.; Spinelli, D. Room Temperature Ionic Liquids Structure and its Effect on the Mononuclear Rearrangement of Heterocycles: An Approach Using Thermodynamic Parameters. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9637–9642.

(88) Lungwitz, R.; Friedrich, M.; Linert, W.; Spange, S. New Aspects on the Hydrogen Bond Donor (HBD) Strength of 1-Butyl-3-methylimidazolium Room Temperature Ionic Liquids. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1493–1499.

(89) Claudio, A. F. M.; Swift, L.; Hallett, J. P.; Welton, T.; Coutinho, J. A. P.; Freire, M. G. Extended Scale for the Hydrogen-Bond Basicity of Ionic Liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 6593–6601.

ANEXO II. Coordenadas cartesianas de las estructuras optimizadas

En ausencia de LI-117

TS_A

6	-4.327034000	0.978860000	0.110381000
6	-4.051138000	-0.300955000	-0.357601000
6	-2.783776000	-0.864413000	-0.157467000
6	-1.785397000	-0.119655000	0.532178000
6	-2.098877000	1.180164000	0.996460000
6	-3.352950000	1.729293000	0.791969000
1	-5.313468000	1.402057000	-0.055658000
1	-4.798248000	-0.887223000	-0.881883000
1	-1.328458000	1.751013000	1.506796000
1	-3.577599000	2.729354000	1.146106000
8	-2.565663000	-2.106911000	-0.634875000
1	-1.669605000	-2.395736000	-0.362439000
6	-0.464506000	-0.646990000	0.764943000
8	-0.191481000	-1.905508000	0.523599000
1	0.173627000	-0.107263000	1.466697000
1	0.897277000	-1.981701000	0.168018000
6	0.877000000	0.231107000	-0.976481000
6	2.037387000	-0.439761000	-0.506127000
6	0.800995000	1.644073000	-1.033077000
8	2.049957000	-1.698343000	-0.288653000
8	3.099263000	0.302639000	-0.197273000
7	0.673197000	2.804818000	-1.036254000
6	4.241854000	-0.353942000	0.421172000
1	3.913614000	-0.820483000	1.354634000
1	4.591106000	-1.143376000	-0.249866000
6	5.295964000	0.710483000	0.652721000
1	4.922491000	1.496503000	1.315357000
1	6.176548000	0.255011000	1.117320000
1	5.601840000	1.170478000	-0.291179000
1	0.224757000	-0.326947000	-1.636936000

A

6	4.415654000	-0.019689000	0.011743000
6	3.654999000	1.138002000	-0.150129000
6	2.273216000	1.046086000	-0.352708000
6	1.639952000	-0.208288000	-0.394340000
6	2.426030000	-1.357653000	-0.238597000
6	3.804029000	-1.275439000	-0.035806000
1	5.486540000	0.063068000	0.171812000
1	4.130280000	2.115993000	-0.119921000
1	1.940437000	-2.328060000	-0.288975000
1	4.392864000	-2.178986000	0.084688000

8	1.489680000	2.157131000	-0.527261000
1	2.005940000	2.957918000	-0.368662000
6	0.139475000	-0.315811000	-0.599378000
8	-0.210469000	-1.381581000	-1.487011000
1	-0.254043000	0.635036000	-0.968034000
1	0.192694000	-1.209149000	-2.348331000
6	-0.613315000	-0.671564000	0.714729000
6	-2.122881000	-0.871691000	0.477316000
6	-0.396137000	0.334000000	1.761003000
8	-2.719925000	-1.873220000	0.800737000
8	-2.671621000	0.201321000	-0.107378000
7	-0.232660000	1.114954000	2.604271000
6	-4.101346000	0.136489000	-0.369719000
1	-4.287675000	-0.712596000	-1.033696000
1	-4.613935000	-0.053118000	0.577699000
6	-4.512045000	1.456440000	-0.991290000
1	-3.984428000	1.629839000	-1.934011000
1	-5.587392000	1.442972000	-1.197106000
1	-4.301080000	2.290715000	-0.315920000
1	-0.238674000	-1.632820000	1.080928000

TS_{A-B}

6	4.225653000	-0.874275000	-0.549052000
6	3.777201000	0.056819000	0.387568000
6	2.410944000	0.184452000	0.654004000
6	1.477929000	-0.623624000	-0.024364000
6	1.955182000	-1.572215000	-0.940815000
6	3.316084000	-1.699443000	-1.214948000
1	5.289348000	-0.958350000	-0.750374000
1	4.485107000	0.687560000	0.919194000
1	1.240796000	-2.204924000	-1.461167000
1	3.661010000	-2.430803000	-1.938158000
8	1.930434000	1.052784000	1.590896000
1	2.560015000	1.769913000	1.744142000
6	0.005403000	-0.483105000	0.150350000
8	-0.360432000	-0.613395000	1.718446000
1	-0.524794000	-1.318373000	-0.303870000
1	-1.198152000	-1.112714000	1.759547000
6	-0.684350000	0.845964000	-0.038519000
6	-2.119132000	0.818541000	-0.375715000
6	0.053066000	1.970859000	-0.519792000
8	-2.774229000	1.721075000	-0.856422000
8	-2.691467000	-0.383931000	0.001669000
7	0.680716000	2.883089000	-0.883206000
6	-4.112403000	-0.511271000	-0.255892000
1	-4.634715000	0.302631000	0.255075000
1	-4.283314000	-0.394348000	-1.329976000
6	-4.554050000	-1.874347000	0.243343000
1	-4.387780000	-1.976801000	1.320929000
1	-5.624617000	-2.004644000	0.054469000

1	-4.018279000	-2.678612000	-0.270974000
1	-0.673246000	0.495461000	1.449889000

TS_{WA-B}

6	4.384861000	-0.561835000	-0.320039000
6	3.725488000	0.514443000	-0.914640000
6	2.331631000	0.580994000	-0.901455000
6	1.571434000	-0.442110000	-0.302879000
6	2.249472000	-1.521879000	0.279145000
6	3.645072000	-1.582444000	0.279037000
1	5.469835000	-0.604332000	-0.330369000
1	4.272522000	1.318844000	-1.395346000
1	1.690594000	-2.350134000	0.701427000
1	4.146767000	-2.432148000	0.731743000
8	1.705247000	1.627879000	-1.548367000
6	0.061056000	-0.362131000	-0.370864000
8	-0.493106000	-1.735752000	-0.036480000
1	-0.240293000	-0.221660000	-1.413013000
1	-1.436629000	-1.648827000	-0.302897000
6	-0.633721000	0.645277000	0.551320000
6	-2.057830000	0.887243000	0.310057000
8	-2.730821000	1.831884000	0.670365000
8	-2.632479000	-0.190829000	-0.371291000
6	-4.054939000	-0.084217000	-0.643563000
1	-4.580873000	0.038639000	0.307160000
1	-4.223915000	0.815949000	-1.240459000
6	-4.484353000	-1.341167000	-1.376723000
1	-4.322297000	-2.235834000	-0.765910000
1	-5.553210000	-1.282512000	-1.606233000
1	-3.941782000	-1.456170000	-2.320564000
1	-0.516948000	-1.760342000	1.175303000
1	-0.668536000	-0.342477000	1.918773000
8	-0.641997000	-1.341988000	2.311127000
1	0.130998000	-1.445171000	2.887634000
1	1.420519000	2.287385000	-0.890504000
6	0.118958000	1.776587000	0.966345000
7	0.793673000	2.676666000	1.286570000

B

6	-4.263707000	-1.025014000	-0.145030000
6	-3.772883000	0.113253000	0.490619000
6	-2.393566000	0.338092000	0.575529000
6	-1.484176000	-0.575253000	-0.008132000
6	-2.011759000	-1.746354000	-0.592320000
6	-3.381148000	-1.969968000	-0.681234000
1	-5.336436000	-1.182865000	-0.203851000
1	-4.457109000	0.828152000	0.941269000
1	-1.318398000	-2.471732000	-1.009494000
1	-3.758839000	-2.867488000	-1.159573000
8	-1.876658000	1.385829000	1.269074000

6	-0.032935000	-0.403782000	-0.018534000
1	0.537738000	-1.324075000	0.074640000
6	0.716879000	0.717643000	-0.195883000
6	2.213750000	0.673221000	-0.172244000
6	0.168077000	2.001838000	-0.515311000
8	2.917248000	1.643522000	-0.370115000
8	2.694200000	-0.559873000	0.097609000
7	-0.273877000	3.031153000	-0.829079000
6	4.140535000	-0.684703000	0.135865000
1	4.540107000	-0.380470000	-0.836028000
1	4.526749000	0.007324000	0.889817000
6	4.466265000	-2.128963000	0.463457000
1	4.070149000	-2.806223000	-0.299401000
1	5.552848000	-2.257527000	0.504161000
1	4.050631000	-2.416056000	1.434081000
1	-2.560614000	2.037010000	1.474688000

TS_{B-C}

6	-4.743642000	0.273298000	-1.119885000
6	-4.341156000	-0.046892000	0.173627000
6	-2.982912000	-0.053132000	0.518745000
6	-2.000083000	0.276019000	-0.440750000
6	-2.443121000	0.603151000	-1.737163000
6	-3.789716000	0.605528000	-2.087411000
1	-5.800567000	0.267887000	-1.368918000
1	-5.079373000	-0.301357000	0.930590000
1	-1.699258000	0.874486000	-2.482998000
1	-4.092714000	0.868724000	-3.095521000
8	-2.569999000	-0.356482000	1.774160000
1	-3.300141000	-0.696851000	2.307800000
6	-0.530064000	0.336092000	-0.182872000
1	-0.059116000	0.902201000	-0.984693000
6	0.110740000	0.686272000	1.080095000
6	1.069741000	1.774507000	1.173955000
6	0.146832000	-0.262478000	2.101755000
8	1.729445000	2.061780000	2.165015000
8	1.164873000	2.498977000	0.007669000
7	0.303242000	-1.240662000	2.743126000
6	2.048196000	3.639658000	0.047020000
1	1.738308000	4.298357000	0.864041000
1	3.065560000	3.299646000	0.267609000
6	1.963584000	4.333125000	-1.300940000
1	0.942499000	4.669632000	-1.505774000
1	2.621402000	5.208848000	-1.308356000
1	2.275359000	3.664920000	-2.110546000
6	-0.845895000	-2.447266000	-0.204986000
6	0.041392000	-1.457799000	-0.762326000
7	-1.589915000	-3.249275000	0.190801000
6	1.440559000	-1.630861000	-0.422335000
1	-0.086025000	-1.367321000	-1.839257000

8	1.904482000	-1.900932000	0.743068000
8	2.297539000	-1.402376000	-1.382511000
6	3.742367000	-1.357206000	-1.093076000
1	4.120250000	-0.690718000	-1.869121000
1	3.879157000	-0.900540000	-0.112013000
6	4.355888000	-2.742205000	-1.182251000
1	4.168568000	-3.192684000	-2.161124000
1	5.439147000	-2.656048000	-1.047052000
1	3.968390000	-3.402115000	-0.402265000
1	1.238281000	-1.804109000	1.553691000

C

6	-0.163950000	4.034617000	0.266877000
6	-0.399366000	3.257241000	1.401462000
6	-0.277967000	1.866466000	1.336000000
6	0.078860000	1.222837000	0.137141000
6	0.306087000	2.029069000	-0.986130000
6	0.190412000	3.419372000	-0.934710000
1	-0.259049000	5.114604000	0.327341000
1	-0.675687000	3.728327000	2.342772000
1	0.572567000	1.545071000	-1.920421000
1	0.372043000	4.013062000	-1.824824000
8	-0.505534000	1.079327000	2.444925000
1	-0.794725000	1.634045000	3.181458000
6	0.240421000	-0.291837000	0.024669000
1	0.479978000	-0.504448000	-1.018364000
6	1.416008000	-0.826443000	0.846544000
6	2.794940000	-0.852906000	0.310139000
6	1.284643000	-1.258809000	2.098221000
8	3.784866000	-1.165441000	0.950371000
8	2.836940000	-0.487587000	-0.993313000
7	1.130706000	-1.794887000	3.179075000
6	4.147127000	-0.503398000	-1.615359000
1	4.805038000	0.168595000	-1.056305000
1	4.555446000	-1.515187000	-1.536683000
6	3.975405000	-0.067854000	-3.058049000
1	3.569106000	0.946464000	-3.118507000
1	4.948416000	-0.077281000	-3.560356000
1	3.305143000	-0.744475000	-3.596789000
6	-0.959668000	-2.495783000	0.146234000
6	-1.095713000	-1.042603000	0.323155000
7	-0.877394000	-3.643744000	-0.008094000
6	-2.207717000	-0.561483000	-0.630370000
1	-1.418793000	-0.855857000	1.350654000
8	-2.045143000	-0.364892000	-1.814089000
8	-3.364797000	-0.408728000	0.030803000
6	-4.532019000	-0.019212000	-0.752665000
1	-5.172423000	0.488872000	-0.029054000
1	-4.211492000	0.688233000	-1.520478000
6	-5.217059000	-1.234786000	-1.355741000

1	-5.501172000	-1.949662000	-0.577835000
1	-6.125456000	-0.916936000	-1.879136000
1	-4.565849000	-1.735570000	-2.076778000
1	1.210387000	-1.225802000	4.022349000

TS_{C-115}

6	4.564771000	-0.895844000	1.483929000
6	4.256550000	-0.200765000	0.311656000
6	2.917591000	-0.021641000	-0.001156000
6	1.858757000	-0.494407000	0.775481000
6	2.202844000	-1.181504000	1.946186000
6	3.539740000	-1.382338000	2.299776000
1	5.603648000	-1.051970000	1.755821000
1	5.032007000	0.184231000	-0.342326000
1	1.411239000	-1.558028000	2.588844000
1	3.780848000	-1.916462000	3.213307000
8	2.553297000	0.646835000	-1.191840000
1	2.983626000	1.583173000	-1.638059000
6	0.417129000	-0.252014000	0.348701000
1	-0.193836000	-0.186831000	1.252587000
6	0.281887000	1.056851000	-0.401126000
6	-0.835223000	1.965506000	-0.260110000
6	1.338470000	1.532214000	-1.143639000
8	-0.926152000	3.057286000	-0.817660000
8	-1.799545000	1.492663000	0.588698000
7	1.826223000	2.531016000	-1.807775000
6	-2.945283000	2.349675000	0.804895000
1	-3.194183000	2.847695000	-0.134955000
1	-3.750036000	1.660735000	1.074935000
6	-2.690871000	3.360904000	1.913875000
1	-1.891406000	4.050400000	1.631136000
1	-3.600000000	3.945530000	2.095568000
1	-2.414625000	2.858409000	2.846678000
6	0.526371000	-1.785888000	-1.684171000
6	-0.143349000	-1.538296000	-0.404681000
7	1.100833000	-2.009401000	-2.667473000
6	-1.663625000	-1.459075000	-0.585612000
1	0.059191000	-2.397749000	0.244322000
8	-2.232554000	-1.114971000	-1.594663000
8	-2.265160000	-1.825511000	0.563421000
6	-3.717977000	-1.751382000	0.601202000
1	-3.945215000	-1.563737000	1.652864000
1	-4.035927000	-0.898191000	-0.001468000
6	-4.347151000	-3.046784000	0.113443000
1	-3.993713000	-3.899502000	0.701340000
1	-5.435939000	-2.985722000	0.219024000
1	-4.116800000	-3.220966000	-0.940862000
1	1.208862000	3.316005000	-1.987549000

TS_{WC-115}

6	4.005862000	-1.756911000	1.854093000
6	3.902061000	-0.875132000	0.775519000
6	2.630905000	-0.478519000	0.378582000
6	1.457131000	-0.908797000	0.990320000
6	1.594730000	-1.782439000	2.075970000
6	2.854351000	-2.205776000	2.506535000
1	4.986540000	-2.086514000	2.181758000
1	4.783965000	-0.518484000	0.253124000
1	0.701107000	-2.130228000	2.587644000
1	2.937260000	-2.883667000	3.350113000
8	2.482642000	0.393094000	-0.718455000
1	3.354012000	0.836479000	-1.107783000
6	0.118576000	-0.421061000	0.472852000
1	-0.587011000	-0.420840000	1.306682000
6	0.217012000	0.986609000	-0.063910000
6	-0.840466000	1.951064000	0.095094000
6	1.356046000	1.459594000	-0.721846000
8	-0.831468000	3.110189000	-0.328054000
8	-1.911361000	1.456171000	0.803714000
7	1.784957000	2.497204000	-1.321709000
6	-3.007562000	2.367816000	1.033060000
1	-3.135516000	2.997387000	0.149462000
1	-3.881247000	1.719573000	1.145825000
6	-2.788299000	3.212071000	2.281214000
1	-1.919171000	3.863246000	2.157525000
1	-3.667010000	3.842353000	2.461276000
1	-2.635243000	2.578074000	3.160917000
6	0.303327000	-1.634271000	-1.765621000
6	-0.482564000	-1.507168000	-0.535813000
7	0.967211000	-1.765551000	-2.708683000
6	-1.953741000	-1.224710000	-0.853279000
1	-0.443766000	-2.472773000	-0.018979000
8	-2.362847000	-0.666820000	-1.844513000
8	-2.721931000	-1.692061000	0.151376000
6	-4.152782000	-1.451221000	0.053623000
1	-4.482450000	-1.387557000	1.093000000
1	-4.308527000	-0.490283000	-0.440728000
6	-4.850137000	-2.580801000	-0.688090000
1	-4.660326000	-3.543697000	-0.203748000
1	-5.931535000	-2.404656000	-0.688260000
1	-4.513634000	-2.632534000	-1.726928000
1	1.021516000	3.176646000	-1.363837000
8	4.420070000	1.603389000	-1.771453000
1	4.454621000	2.409612000	-1.229839000
1	3.873704000	1.892508000	-2.525200000

115

6	3.488944000	-2.573517000	-1.120895000
6	2.463577000	-3.116420000	-0.346031000
6	1.347207000	-2.331763000	-0.068022000

6	1.223779000	-1.015625000	-0.519032000
6	2.253051000	-0.503057000	-1.318577000
6	3.378959000	-1.271441000	-1.619508000
1	4.365433000	-3.173161000	-1.346081000
1	2.510102000	-4.132173000	0.032219000
1	2.166750000	0.509964000	-1.701119000
1	4.169338000	-0.855504000	-2.236379000
8	0.330670000	-2.922726000	0.676294000
1	-1.594653000	-4.313321000	0.951872000
6	0.002616000	-0.224243000	-0.101037000
1	-0.227524000	0.532605000	-0.851960000
6	-1.173311000	-1.164803000	0.054949000
6	-2.539609000	-0.768554000	-0.247257000
6	-0.937055000	-2.439553000	0.521282000
8	-3.545244000	-1.451333000	-0.027113000
8	-2.615650000	0.449985000	-0.829461000
7	-1.862940000	-3.342431000	0.899119000
6	-3.945656000	0.966405000	-1.080680000
1	-4.459016000	0.291095000	-1.772048000
1	-4.498343000	0.970522000	-0.136913000
6	-3.791066000	2.362554000	-1.653164000
1	-3.228551000	2.344524000	-2.592128000
1	-4.780570000	2.786418000	-1.854767000
1	-3.273214000	3.017426000	-0.946562000
8	1.297848000	2.465451000	0.259184000
6	1.508672000	1.494407000	1.162434000
8	2.516655000	1.370519000	1.822437000
6	0.306337000	0.542257000	1.257081000
1	0.576173000	-0.197301000	2.017434000
6	2.348361000	3.463262000	0.120853000
1	2.539330000	3.896134000	1.106808000
1	3.261167000	2.957900000	-0.208802000
6	1.866879000	4.497603000	-0.877249000
1	0.948796000	4.979512000	-0.529174000
1	2.634709000	5.267977000	-1.003018000
1	1.672133000	4.044721000	-1.854133000
6	-0.863791000	1.278640000	1.750944000
7	-1.773302000	1.866746000	2.169952000
1	-2.829957000	-3.069630000	0.733979000

TS_{B-E}

6	-4.225290000	-1.108382000	0.050288000
6	-3.769482000	0.115574000	0.457528000
6	-2.365219000	0.456922000	0.457472000
6	-1.437685000	-0.554327000	-0.107907000
6	-1.984100000	-1.844674000	-0.457319000
6	-3.321094000	-2.118449000	-0.399624000
1	-5.289521000	-1.326820000	0.087655000
1	-4.443703000	0.876615000	0.836972000
1	-1.292044000	-2.605096000	-0.810633000

1	-3.697992000	-3.092353000	-0.694551000
8	-1.991090000	1.542764000	1.005377000
1	-1.383872000	2.739239000	0.120782000
6	-0.050208000	-0.421591000	-0.282165000
1	0.496084000	-1.350320000	-0.436563000
6	0.771064000	0.732345000	-0.285599000
6	2.242432000	0.721564000	-0.111055000
6	0.145344000	1.931473000	-0.487982000
8	2.929972000	1.726272000	-0.109662000
8	2.724680000	-0.528273000	0.043528000
7	-0.644496000	2.804633000	-0.675748000
6	4.164293000	-0.642748000	0.208843000
1	4.648353000	-0.203562000	-0.668332000
1	4.456899000	-0.056805000	1.084751000
6	4.490342000	-2.114711000	0.368568000
1	4.185226000	-2.685042000	-0.514062000
1	5.570707000	-2.236327000	0.498085000
1	3.990441000	-2.536037000	1.245900000

TS_{WB-E}

6	-3.794256000	-2.118105000	-0.019570000
6	-3.599320000	-0.776264000	0.227238000
6	-2.287792000	-0.203226000	0.234910000
6	-1.169922000	-1.087181000	-0.051887000
6	-1.426794000	-2.478437000	-0.261235000
6	-2.702568000	-2.992006000	-0.260267000
1	-4.805262000	-2.518403000	-0.018756000
1	-4.435660000	-0.114809000	0.431881000
1	-0.578739000	-3.134425000	-0.444152000
1	-2.875737000	-4.048199000	-0.437506000
8	-2.081083000	1.029114000	0.521579000
1	-1.294513000	3.361110000	-0.279031000
6	0.183367000	-0.668292000	-0.090882000
1	0.898458000	-1.486525000	-0.124036000
6	0.818757000	0.571961000	-0.099966000
6	2.298405000	0.696890000	-0.042871000
6	0.173567000	1.813275000	-0.263504000
8	2.890347000	1.762458000	-0.071312000
8	2.921844000	-0.499338000	0.051294000
7	-0.227305000	2.889825000	-0.497177000
6	4.371405000	-0.459894000	0.107723000
1	4.741346000	0.030088000	-0.797772000
1	4.668417000	0.150377000	0.965556000
6	4.861855000	-1.890100000	0.225597000
1	4.550636000	-2.486475000	-0.637538000
1	5.955867000	-1.898466000	0.271170000
1	4.477349000	-2.364814000	1.133430000
8	-2.564074000	3.395768000	0.014183000
1	-2.780132000	3.931923000	0.789696000
1	-2.627394000	2.394105000	0.269625000

E

6	4.301377000	-0.735534000	-0.138526000
6	3.595179000	0.453615000	-0.319423000
6	2.210468000	0.440465000	-0.157826000
6	1.518219000	-0.736872000	0.172010000
6	2.253942000	-1.922900000	0.355892000
6	3.635829000	-1.923671000	0.201408000
1	5.380487000	-0.736092000	-0.260181000
1	4.094809000	1.381057000	-0.578141000
1	1.721748000	-2.830085000	0.626273000
1	4.199226000	-2.839738000	0.346148000
8	1.538452000	1.622811000	-0.329033000
1	0.354595000	3.599476000	-0.495279000
6	0.085812000	-0.660071000	0.292641000
1	-0.469773000	-1.556707000	0.550541000
6	-0.572967000	0.520114000	0.142073000
6	-2.056251000	0.554777000	0.334985000
6	0.162453000	1.754045000	-0.145994000
8	-2.671742000	1.407093000	0.951388000
8	-2.629512000	-0.519206000	-0.230857000
1	-4.162108000	-0.858284000	1.119205000
1	-4.594600000	0.149140000	-0.288436000
6	-4.454773000	-1.985941000	-0.714838000
1	-3.882162000	-2.851016000	-0.369168000
1	-5.517139000	-2.184613000	-0.537384000
1	-4.301689000	-1.867573000	-1.792138000

TS_{E-115}

6	-4.177274000	-2.239947000	0.060737000
6	-3.507334000	-1.663261000	-1.018306000
6	-2.150621000	-1.397404000	-0.877762000
6	-1.430720000	-1.741597000	0.281997000
6	-2.138521000	-2.306468000	1.362047000
6	-3.501521000	-2.546153000	1.253399000
1	-5.242247000	-2.433571000	-0.020280000
1	-4.021202000	-1.392508000	-1.933980000
1	-1.601730000	-2.538627000	2.276924000
1	-4.046519000	-2.968980000	2.090466000
8	-1.516365000	-0.727668000	-1.911216000
1	-0.578970000	1.225628000	-2.924223000
6	-0.004293000	-1.584696000	0.255256000
1	0.592822000	-1.939557000	1.087311000
6	0.617563000	-1.011344000	-0.816227000
6	2.099977000	-0.979514000	-0.995710000
6	-0.237471000	-0.320340000	-1.757879000
8	2.649744000	-0.755046000	-2.054663000
8	2.738451000	-1.312337000	0.139916000
7	0.137742000	0.763574000	-2.374266000
6	4.192352000	-1.326955000	0.074280000

1	4.494152000	-2.039681000	-0.698728000
1	4.525339000	-0.330944000	-0.229871000
6	4.707903000	-1.712536000	1.446603000
1	4.360772000	-2.709575000	1.734910000
1	5.802629000	-1.722385000	1.432882000
1	4.382273000	-0.995784000	2.206045000
8	-0.512389000	2.725080000	0.404507000
6	0.629845000	1.966384000	0.466386000
8	1.403401000	1.919380000	-0.566602000
6	0.839611000	1.268062000	1.641131000
1	1.711123000	0.627782000	1.691480000
6	-0.553287000	3.804270000	-0.542573000
1	0.414303000	4.316354000	-0.556366000
1	-0.733625000	3.411681000	-1.552610000
6	-1.678651000	4.735816000	-0.125206000
1	-1.493508000	5.141331000	0.873461000
1	-1.755735000	5.568674000	-0.832865000
1	-2.636538000	4.206834000	-0.105614000
6	-0.071025000	1.231424000	2.717337000
7	-0.844634000	1.142114000	3.592555000
1	0.852981000	1.383795000	-1.715559000

TS_{A-D}

6	4.419016000	-0.678945000	-0.084829000
6	3.345188000	-1.452766000	0.360631000
6	2.076101000	-0.868743000	0.480231000
6	1.889939000	0.490139000	0.141455000
6	2.974104000	1.249832000	-0.301721000
6	4.240892000	0.667921000	-0.417571000
1	5.402578000	-1.132935000	-0.170975000
1	3.473350000	-2.497774000	0.625871000
1	2.819157000	2.295214000	-0.545349000
1	5.081314000	1.263172000	-0.760741000
8	0.978789000	-1.547824000	0.877497000
1	0.386511000	-2.492956000	0.020082000
6	0.505114000	1.065756000	0.339548000
8	0.486121000	2.423099000	-0.031419000
1	0.218334000	0.939700000	1.394313000
1	-0.385081000	2.775997000	0.212116000
6	-0.609167000	0.300425000	-0.499221000
6	-2.010318000	0.757374000	-0.060163000
6	-0.459165000	-1.159378000	-0.486375000
8	-2.231368000	1.889609000	0.328475000
8	-2.928784000	-0.195787000	-0.181587000
7	-0.491652000	-2.316884000	-0.788528000
6	-4.303054000	0.151661000	0.179095000
1	-4.301288000	0.496441000	1.216439000
1	-4.617793000	0.981956000	-0.458981000
6	-5.149149000	-1.088709000	-0.019842000
1	-4.803341000	-1.907261000	0.617605000

1	-6.187766000	-0.862565000	0.242023000
1	-5.121216000	-1.422521000	-1.060950000
1	-0.478268000	0.621527000	-1.542923000

TS_{WA-D}

6	4.332609000	-0.869947000	-0.011168000
6	3.612554000	0.307827000	-0.218374000
6	2.211699000	0.262250000	-0.316340000
6	1.545315000	-0.976941000	-0.194710000
6	2.277985000	-2.145009000	0.022807000
6	3.672906000	-2.097070000	0.113416000
1	5.416637000	-0.827540000	0.053584000
1	4.120636000	1.262434000	-0.321815000
1	1.749419000	-3.087725000	0.111845000
1	4.237939000	-3.009541000	0.276361000
8	1.454416000	1.347632000	-0.526644000
1	1.658298000	2.713155000	-0.549571000
6	0.040854000	-0.947034000	-0.314101000
8	-0.485795000	-2.247210000	-0.095008000
1	-0.241861000	-0.579732000	-1.308824000
1	-1.350673000	-2.297386000	-0.521797000
6	-0.575119000	0.039780000	0.744639000
6	-2.087978000	-0.146954000	0.943729000
6	-0.341002000	1.466383000	0.439373000
8	-2.629958000	-0.142581000	2.023903000
8	-2.723108000	-0.309882000	-0.233364000
7	-0.644518000	2.613211000	0.471845000
6	-4.176563000	-0.419861000	-0.173501000
1	-4.429431000	-1.287991000	0.441959000
1	-4.561300000	0.473918000	0.324960000
6	-4.685103000	-0.549510000	-1.595286000
1	-4.289346000	-1.447292000	-2.080130000
1	-5.777382000	-0.622689000	-1.584292000
1	-4.405056000	0.321847000	-2.194224000
1	-0.116773000	-0.169188000	1.717283000
8	1.312555000	3.736242000	-0.476991000
1	1.865649000	4.250604000	0.127609000
1	0.241040000	3.397565000	0.026073000

D

6	4.429608000	-0.068870000	-0.181433000
6	3.512008000	0.978160000	-0.279288000
6	2.149909000	0.688481000	-0.238179000
6	1.678905000	-0.622818000	-0.105628000
6	2.612927000	-1.657478000	0.000893000
6	3.982509000	-1.386024000	-0.038675000
1	5.493148000	0.147787000	-0.211395000
1	3.831859000	2.009391000	-0.385213000
1	2.249575000	-2.671665000	0.124269000
1	4.696944000	-2.198933000	0.045384000

8	1.279507000	1.765127000	-0.375205000
1	-0.435080000	3.304562000	-0.885612000
6	0.185417000	-0.842205000	-0.078360000
8	-0.105342000	-2.072444000	0.568602000
1	-0.203227000	-0.866120000	-1.106860000
1	-1.014357000	-2.317019000	0.348427000
6	-0.445038000	0.366299000	0.654240000
6	-1.953906000	0.281467000	0.845356000
6	-0.061760000	1.633870000	-0.083164000
8	-2.535308000	0.677706000	1.829310000
8	-2.557797000	-0.326963000	-0.199401000
7	-0.895672000	2.529464000	-0.403145000
6	-4.011527000	-0.371369000	-0.161312000
1	-4.317658000	-0.939550000	0.722240000
1	-4.376787000	0.652849000	-0.048437000
6	-4.486274000	-1.011292000	-1.451126000
1	-4.106348000	-2.032881000	-1.552866000
1	-5.580370000	-1.053417000	-1.456023000
1	-4.160971000	-0.431019000	-2.319543000
1	-0.012182000	0.413036000	1.661267000

TS_{D-E}

6	4.276022000	-0.727093000	-0.486106000
6	3.614710000	0.484247000	-0.313056000
6	2.234342000	0.486832000	-0.076231000
6	1.517334000	-0.716586000	-0.016388000
6	2.204476000	-1.928427000	-0.204897000
6	3.574320000	-1.942090000	-0.436547000
1	5.346760000	-0.727532000	-0.667465000
1	4.140346000	1.431974000	-0.357163000
1	1.647343000	-2.860514000	-0.159639000
1	4.096438000	-2.882596000	-0.578149000
8	1.641783000	1.702975000	0.083191000
1	0.573806000	3.737805000	0.280788000
6	0.070119000	-0.661392000	0.201317000
8	-0.225383000	-0.978435000	1.874651000
1	-0.499871000	-1.466777000	-0.251653000
1	-0.967271000	-1.604588000	1.958032000
6	-0.583817000	0.663870000	0.239566000
6	-1.982977000	0.730763000	-0.257698000
6	0.246491000	1.882389000	0.199819000
8	-2.560109000	1.676141000	-0.744486000
8	-2.608566000	-0.486057000	-0.065534000
7	-0.192436000	3.063953000	0.322408000
6	-3.982567000	-0.560301000	-0.514231000
1	-4.562181000	0.209513000	0.003831000
1	-4.016391000	-0.336462000	-1.584866000
6	-4.493897000	-1.956620000	-0.211129000
1	-4.456609000	-2.167271000	0.862628000
1	-5.535191000	-2.045965000	-0.537957000

1	-3.906862000	-2.717215000	-0.736134000
1	-0.662404000	0.131422000	1.581799000

TS_{WD-E}

6	4.365324000	-0.700580000	-0.285880000
6	3.690570000	0.504709000	-0.122394000
6	2.288732000	0.521257000	-0.139521000
6	1.560779000	-0.660539000	-0.311109000
6	2.261862000	-1.864337000	-0.488701000
6	3.653078000	-1.893757000	-0.474766000
1	5.451278000	-0.710832000	-0.274606000
1	4.221269000	1.441564000	0.010704000
1	1.697382000	-2.782717000	-0.621516000
1	4.180483000	-2.832532000	-0.609870000
8	1.691360000	1.740856000	0.001927000
1	0.687080000	3.756658000	-0.372883000
6	0.066846000	-0.619115000	-0.314956000
8	-0.396321000	-1.648430000	0.758244000
1	-0.341948000	-1.081442000	-1.217539000
1	-1.359965000	-1.706264000	0.574740000
6	-0.533858000	0.728646000	-0.001967000
6	-1.981232000	0.836296000	-0.227303000
6	0.295655000	1.927834000	-0.171575000
8	-2.689341000	1.813823000	-0.309694000
8	-2.554680000	-0.454923000	-0.269305000
7	-0.108545000	3.116222000	-0.360118000
6	-3.990208000	-0.492116000	-0.449295000
1	-4.460526000	0.077529000	0.357469000
1	-4.236155000	0.003835000	-1.392655000
6	-4.424684000	-1.946776000	-0.446923000
1	-4.191733000	-2.432658000	0.506965000
1	-5.507803000	-2.006665000	-0.596312000
1	-3.940198000	-2.507730000	-1.252825000
1	-0.312286000	-1.014005000	1.804316000
1	-0.465842000	0.575440000	1.613759000
8	-0.377698000	-0.052029000	2.518352000
1	0.435034000	0.162757000	3.001219000

En presencia de LI-117

TS_{A-LI}

6	-6.992905000	0.377666000	1.545214000
6	-6.860258000	-0.282495000	0.332437000
6	-5.591894000	-0.524973000	-0.227038000
6	-4.440844000	-0.000453000	0.440615000
6	-4.609364000	0.663874000	1.684251000
6	-5.860654000	0.843225000	2.240765000
1	-7.983831000	0.525347000	1.965517000

1	-7.723481000	-0.660180000	-0.204636000
1	-3.725190000	1.051816000	2.177826000
1	-5.971268000	1.350852000	3.193274000
8	-5.566460000	-1.176505000	-1.400326000
1	-4.883909000	-1.908991000	-1.438718000
6	-3.150365000	0.035921000	-0.193186000
8	-2.241958000	0.816139000	0.280004000
1	-3.007119000	-0.389106000	-1.184674000
1	1.891502000	-0.870599000	1.121276000
6	3.006381000	1.183505000	3.385421000
6	4.108100000	1.026250000	2.596872000
1	2.845926000	1.791055000	4.261290000
1	5.091010000	1.464256000	2.661893000
6	2.482707000	-0.211648000	1.751888000
7	2.009172000	0.394900000	2.845511000
7	3.761126000	0.150950000	1.583699000
6	0.608180000	0.347786000	3.278453000
1	0.123874000	-0.482200000	2.762040000
1	0.572966000	0.200421000	4.359649000
1	0.124491000	1.285037000	2.995897000
6	4.625281000	-0.288931000	0.472144000
1	4.036097000	-0.184802000	-0.442029000
1	5.446406000	0.430910000	0.417772000
6	5.154960000	-1.713342000	0.663454000
1	5.698702000	-1.777737000	1.615500000
1	4.307691000	-2.407350000	0.735495000
6	6.073563000	-2.139227000	-0.490374000
1	6.917524000	-1.439430000	-0.560892000
1	5.526308000	-2.056661000	-1.438433000
6	6.606207000	-3.567213000	-0.327867000
1	7.258824000	-3.841081000	-1.162845000
1	7.185655000	-3.672671000	0.596665000
1	5.787161000	-4.294405000	-0.292999000
9	2.093944000	4.103804000	-1.504449000
6	1.003686000	3.376131000	-1.806820000
16	0.984076000	1.796289000	-0.791433000
9	1.028306000	3.100713000	-3.119543000
9	-0.086125000	4.116977000	-1.546074000
8	-0.289484000	1.133683000	-1.251652000
8	2.201226000	1.075123000	-1.212981000
8	0.942800000	2.249993000	0.612824000
1	-1.405294000	0.921138000	-0.329612000
6	-2.051753000	-2.403522000	0.434005000
6	-0.683519000	-2.223396000	0.066267000
6	-2.996457000	-2.924488000	-0.448376000
8	0.215171000	-1.846312000	0.843334000
8	-0.436847000	-2.475004000	-1.245695000
7	-3.841104000	-3.250366000	-1.199817000
6	0.908607000	-2.290988000	-1.731144000
1	1.209584000	-1.252127000	-1.575457000

1	1.580450000	-2.943611000	-1.160399000
6	0.907865000	-2.650162000	-3.206429000
1	0.233156000	-1.993669000	-3.763408000
1	1.916826000	-2.530375000	-3.615883000
1	0.589437000	-3.685736000	-3.360420000
1	-2.298929000	-2.350614000	1.486709000

AlI

6	6.281683000	-0.626383000	-1.986992000
6	6.230069000	0.066709000	-0.778091000
6	5.015250000	0.194764000	-0.094239000
6	3.838921000	-0.369010000	-0.616122000
6	3.914009000	-1.052007000	-1.835032000
6	5.120179000	-1.188333000	-2.523676000
1	7.229569000	-0.722715000	-2.508151000
1	7.130940000	0.511474000	-0.361170000
1	3.002840000	-1.471445000	-2.251462000
1	5.153887000	-1.723834000	-3.467213000
8	4.916290000	0.872799000	1.091292000
1	5.791050000	1.143899000	1.397801000
6	2.523228000	-0.244870000	0.129527000
8	1.446581000	-0.001254000	-0.765686000
1	2.592147000	0.557036000	0.867717000
1	-0.690128000	-1.055225000	-1.057779000
6	-2.794905000	-0.337179000	-3.431689000
6	-3.609324000	-0.880833000	-2.483181000
1	-3.021440000	0.096893000	-4.391941000
1	-4.678042000	-1.018680000	-2.469700000
6	-1.541936000	-0.924523000	-1.711797000
7	-1.507475000	-0.383396000	-2.935645000
7	-2.807343000	-1.244743000	-1.418426000
6	-0.333629000	0.241473000	-3.555869000
1	0.550379000	-0.023481000	-2.975968000
1	-0.236906000	-0.114938000	-4.583294000
1	-0.468023000	1.324610000	-3.524215000
6	-3.268316000	-1.805102000	-0.133494000
1	-2.405138000	-1.800272000	0.532789000
1	-4.004538000	-1.104228000	0.270145000
6	-3.842795000	-3.216127000	-0.283705000
1	-4.681500000	-3.209728000	-0.993302000
1	-3.073131000	-3.873862000	-0.707689000
6	-4.318608000	-3.777625000	1.063584000
1	-5.076511000	-3.106570000	1.489815000
1	-3.477181000	-3.780962000	1.768216000
6	-4.895392000	-5.192736000	0.946528000
1	-5.222770000	-5.566729000	1.921868000
1	-5.760739000	-5.216093000	0.273757000
1	-4.149263000	-5.893607000	0.554903000
9	-3.208424000	4.116006000	0.418533000
6	-1.892099000	3.878863000	0.566733000

16	-1.444719000	2.209469000	-0.168529000
9	-1.606026000	3.913338000	1.881751000
9	-1.215105000	4.868715000	-0.038205000
8	0.025043000	2.120038000	0.089991000
8	-2.253550000	1.240420000	0.610188000
8	-1.806330000	2.326877000	-1.598672000
1	0.974999000	0.822262000	-0.484386000
6	2.179729000	-1.577461000	0.895471000
6	0.788051000	-1.458378000	1.530681000
6	3.197197000	-1.953902000	1.881442000
8	-0.185302000	-2.052649000	1.097190000
8	0.782969000	-0.612093000	2.550301000
7	4.000053000	-2.283227000	2.652866000
6	-0.502030000	-0.310915000	3.184839000
1	-1.159988000	0.113827000	2.422821000
1	-0.922017000	-1.254203000	3.546978000
6	-0.226668000	0.665914000	4.309440000
1	0.202037000	1.593534000	3.920655000
1	-1.169122000	0.910236000	4.810331000
1	0.459361000	0.240475000	5.048106000
1	2.112798000	-2.379279000	0.153604000

TS_{A-B-LI}

6	7.015213000	-0.423717000	0.095878000
6	6.167865000	-0.440928000	-1.011789000
6	4.789081000	-0.264059000	-0.853293000
6	4.241471000	-0.062878000	0.428352000
6	5.116863000	-0.032647000	1.522841000
6	6.491828000	-0.216571000	1.373298000
1	8.082622000	-0.565587000	-0.044891000
1	6.573727000	-0.591087000	-2.009821000
1	4.703277000	0.132432000	2.514387000
1	7.143161000	-0.193050000	2.240816000
8	3.940239000	-0.264079000	-1.925115000
1	4.398023000	-0.613105000	-2.700872000
6	2.770409000	0.090038000	0.689359000
8	2.137127000	1.087897000	-0.255012000
1	2.613679000	0.452101000	1.702934000
1	-0.859381000	-2.253806000	-0.735556000
6	-2.382554000	-0.980635000	-3.324330000
6	-3.305230000	-0.826351000	-2.332890000
1	-2.404484000	-0.685167000	-4.360854000
1	-4.277672000	-0.362680000	-2.346838000
6	-1.539125000	-1.827695000	-1.466719000
7	-1.287664000	-1.613436000	-2.763973000
7	-2.762954000	-1.370114000	-1.184576000
6	-0.024912000	-1.914336000	-3.446158000
1	0.631630000	-2.459164000	-2.766316000
1	-0.226344000	-2.522853000	-4.330306000
1	0.457415000	-0.978137000	-3.735693000

1	-2.617030000	-1.803906000	0.827891000
1	-3.413661000	-0.276151000	0.462124000
6	-4.704494000	-2.036010000	0.247792000
1	-5.418577000	-1.557029000	-0.435606000
1	-4.595008000	-3.076175000	-0.086419000
6	-5.273627000	-2.004153000	1.673411000
1	-5.357657000	-0.961515000	2.006264000
1	-4.563433000	-2.489158000	2.355879000
6	-6.639266000	-2.691130000	1.783122000
1	-7.017634000	-2.653370000	2.809635000
1	-7.381014000	-2.206440000	1.137623000
1	-6.579008000	-3.745428000	1.489066000
9	-2.927065000	3.272237000	-1.306048000
6	-1.756267000	3.562509000	-0.698326000
9	-0.892911000	3.979893000	-1.640694000
8	0.192011000	2.531403000	0.777371000
8	-2.149187000	1.720825000	1.176072000
1	1.524754000	1.731765000	0.223088000
6	1.796422000	-1.059751000	0.386336000
6	0.706197000	-1.336946000	1.342331000
6	2.181957000	-2.183860000	-0.405340000
8	-0.152028000	-2.206245000	1.184183000
8	0.700060000	-0.493646000	2.391556000
7	2.427695000	-3.089684000	-1.100135000
6	-0.432751000	-0.548637000	3.300828000
1	-1.328203000	-0.263025000	2.743238000
1	-0.540513000	-1.576981000	3.657254000
6	-0.153906000	0.429025000	4.425786000
1	-0.044085000	1.444150000	4.034747000
1	-0.993216000	0.421593000	5.129189000
1	0.754623000	0.156523000	4.972462000
1	1.437691000	0.080045000	-0.438985000

TS_{WA-B-LI}

6	-6.484847000	-0.186110000	-1.819224000
6	-6.359479000	-0.401638000	-0.446657000
6	-4.237772000	-1.007156000	-2.148565000
6	-5.417936000	-0.475486000	-2.673429000
1	-7.410618000	0.219455000	-2.216863000
1	-7.164540000	-0.164638000	0.241323000
1	-3.410876000	-1.238036000	-2.813041000
1	-5.501262000	-0.291495000	-3.740124000
8	-5.108556000	-1.120944000	1.431248000
6	-2.864159000	-1.911324000	-0.181081000
8	-2.119260000	-2.665048000	-1.204565000
1	-3.186322000	-2.662058000	0.548932000
1	-2.724810000	-3.279361000	-1.642922000
6	-1.917808000	-0.943710000	0.517268000
6	-1.122663000	-1.379941000	1.659718000
8	-0.473145000	-0.646966000	2.408098000

8	-1.131223000	-2.733924000	1.811219000
6	-0.307646000	-3.268924000	2.871114000
1	0.727184000	-2.952840000	2.706203000
1	-0.638989000	-2.847641000	3.825630000
6	-0.447295000	-4.779806000	2.839123000
1	-0.137947000	-5.179684000	1.868801000
1	0.187356000	-5.224832000	3.612935000
1	-1.481733000	-5.084635000	3.026204000
1	-0.732758000	-1.868364000	-1.826871000
1	-0.615645000	-0.838639000	-0.728376000
8	-0.165647000	-1.077799000	-1.619690000
1	0.886437000	-1.311313000	-1.489744000
1	-4.211337000	-0.946982000	1.752882000
6	-2.154432000	0.452859000	0.454433000
7	-2.288733000	1.616050000	0.394986000
1	-2.976793000	5.849144000	1.311287000
6	-1.626871000	5.363310000	-0.330556000
1	-3.203519000	6.854458000	-0.125872000
1	-1.815650000	7.134032000	0.935820000
6	-0.607869000	4.594439000	0.521293000
1	-2.297743000	4.642802000	-0.813595000
1	-1.104882000	5.901067000	-1.134973000
6	0.205518000	3.616444000	-0.327572000
1	-1.143921000	4.024652000	1.288552000
1	0.068874000	5.295067000	1.029624000
7	1.239100000	2.910241000	0.457781000
1	0.727096000	4.126320000	-1.142660000
1	-0.453492000	2.854870000	-0.749947000
6	1.006809000	1.959228000	1.434540000
6	2.560276000	3.061607000	0.317555000
6	2.227453000	1.544574000	1.880824000
1	0.018229000	1.628366000	1.708807000
1	3.044965000	3.695389000	-0.407347000
7	3.185233000	2.255186000	1.183359000
6	4.632654000	2.033822000	1.231580000
16	3.364049000	-0.782376000	-1.691753000
1	5.150280000	2.992370000	1.303296000
1	4.859037000	1.436881000	2.114276000
1	4.938915000	1.496486000	0.332534000
6	4.691180000	-1.460294000	-0.547326000
8	3.841503000	-1.052598000	-3.048078000
9	4.335118000	-1.297013000	0.746321000
9	4.922290000	-2.758670000	-0.761990000
9	5.841578000	-0.781662000	-0.739745000
B_{LI}			
6	-6.236871000	0.476842000	0.614560000
6	-5.919413000	-0.854269000	0.882307000
6	-4.705173000	-1.391236000	0.440985000
6	-3.787070000	-0.586432000	-0.272107000

6	-4.153075000	0.745711000	-0.564974000
6	-5.354736000	1.281998000	-0.114763000
1	-7.182147000	0.879697000	0.966619000
1	-6.618417000	-1.487640000	1.423933000
1	-3.443440000	1.358493000	-1.113960000
1	-5.602988000	2.316041000	-0.329843000
8	-4.389959000	-2.704221000	0.623434000
1	-5.037837000	-3.131760000	1.198877000
6	-2.491882000	-1.042602000	-0.761469000
1	-2.172933000	-0.589814000	-1.695351000
1	1.281647000	-1.008832000	1.334405000
6	2.282747000	1.235115000	3.473754000
6	3.344690000	1.152284000	2.621960000
1	2.116208000	1.858662000	4.337010000
1	4.281310000	1.685485000	2.606781000
6	1.802767000	-0.270035000	1.930652000
7	1.337936000	0.329806000	3.032197000
7	3.027542000	0.202716000	1.669086000
6	-0.030304000	0.201994000	3.545679000
1	-0.661405000	0.931697000	3.033788000
1	-0.398768000	-0.805070000	3.349464000
1	-0.016933000	0.383436000	4.621319000
6	3.853534000	-0.180187000	0.505293000
1	3.251243000	0.028189000	-0.382955000
1	4.707658000	0.502391000	0.504329000
6	4.315023000	-1.638753000	0.565349000
1	4.861437000	-1.812502000	1.502363000
1	3.436343000	-2.294402000	0.572841000
6	5.207258000	-1.998476000	-0.630731000
1	6.081629000	-1.333119000	-0.650356000
1	4.655726000	-1.809731000	-1.560838000
6	5.676146000	-3.457499000	-0.600204000
1	6.309230000	-3.686870000	-1.463550000
1	6.257641000	-3.668905000	0.304834000
1	4.824291000	-4.146473000	-0.617158000
9	1.871802000	3.802487000	-0.196397000
6	0.758895000	3.567031000	-0.929605000
16	0.210023000	1.776506000	-0.748360000
9	1.041302000	3.863649000	-2.210843000
9	-0.197633000	4.413987000	-0.505201000
8	-0.993724000	1.687988000	-1.602458000
8	1.390778000	1.012751000	-1.235406000
8	-0.034233000	1.644772000	0.711444000
6	-1.568019000	-1.856722000	-0.178095000
6	-0.246852000	-2.085729000	-0.835674000
6	-1.656872000	-2.339071000	1.165169000
8	0.771238000	-2.369814000	-0.214706000
8	-0.302842000	-1.932468000	-2.158670000
7	-1.661043000	-2.684446000	2.277525000
6	0.961426000	-1.903878000	-2.882414000

1	1.540735000	-1.065206000	-2.489128000
1	1.489076000	-2.841715000	-2.685101000
6	0.631697000	-1.725999000	-4.351174000
1	0.097998000	-0.785914000	-4.516112000
1	1.560825000	-1.698679000	-4.930306000
1	0.017671000	-2.551792000	-4.723923000

TS_{B-C-LI}

6	-3.286254000	2.917945000	-3.192916000
6	-3.415202000	1.589542000	-2.804146000
6	-2.459453000	0.993883000	-1.970983000
6	-1.316926000	1.697342000	-1.535082000
6	-1.255207000	3.059068000	-1.903019000
6	-2.204645000	3.665482000	-2.718803000
1	-4.033758000	3.367258000	-3.839526000
1	-4.272317000	1.002630000	-3.126006000
1	-0.427423000	3.652667000	-1.531084000
1	-2.101256000	4.713778000	-2.980915000
8	-2.676693000	-0.293695000	-1.529503000
1	-3.456945000	-0.687495000	-1.953225000
6	-0.269981000	1.149636000	-0.606111000
1	-0.148693000	1.790393000	0.260948000
1	2.067086000	-2.623717000	-0.398082000
6	4.681120000	-3.772336000	-1.980673000
6	5.218914000	-3.329117000	-0.809780000
1	5.141830000	-4.229462000	-2.841539000
1	6.237440000	-3.328743000	-0.457256000
6	3.040294000	-2.949334000	-0.748621000
7	3.321018000	-3.531421000	-1.920940000
7	4.177588000	-2.824780000	-0.051553000
6	2.364620000	-3.791079000	-3.003663000
1	2.319394000	-4.865540000	-3.196780000
1	1.384230000	-3.411168000	-2.710077000
1	2.696920000	-3.259286000	-3.897460000
6	4.309196000	-2.172205000	1.267209000
1	3.295731000	-2.064591000	1.660407000
1	4.863375000	-2.861987000	1.913240000
6	5.012625000	-0.813745000	1.169790000
1	5.977988000	-0.933625000	0.658988000
1	4.407980000	-0.137328000	0.556398000
6	5.247258000	-0.192989000	2.553651000
1	5.872450000	-0.864346000	3.159856000
1	4.287201000	-0.107070000	3.078936000
6	5.899441000	1.191519000	2.467323000
1	6.058492000	1.614831000	3.464928000
1	6.875277000	1.138359000	1.969450000
1	5.265402000	1.879596000	1.899388000
6	-0.089834000	-0.225541000	-0.266194000
6	0.473200000	-0.604853000	1.018414000
6	-0.167795000	-1.282844000	-1.206158000

8	1.008874000	-1.691311000	1.273311000
8	0.334844000	0.358564000	1.969010000
1	0.481078000	-0.879787000	3.625386000
1	1.966762000	-0.017530000	3.189774000
6	0.490927000	1.224084000	4.188184000
1	-0.597163000	1.315602000	4.259367000
1	0.887724000	1.045342000	5.193383000
1	0.896749000	2.171855000	3.821500000
6	2.313550000	0.718758000	-1.819894000
6	1.556898000	1.871025000	-1.469516000
7	2.892883000	-0.261200000	-2.077386000
6	2.164304000	2.687029000	-0.410866000
1	1.182720000	2.422450000	-2.325035000
8	2.974868000	2.302143000	0.422285000
8	1.649027000	3.953848000	-0.409002000
6	2.119412000	4.858310000	0.618108000
1	1.285688000	5.547779000	0.774875000
1	2.298201000	4.290365000	1.534112000
1	3.195071000	6.142170000	-0.759264000
1	3.664438000	6.324438000	0.942943000
1	4.203335000	4.904187000	0.026320000
1	-2.849092000	-0.815861000	0.064754000
8	-3.210362000	-1.244489000	0.900854000
16	-4.675443000	-1.813345000	0.644928000
6	-5.699770000	-0.433559000	1.412928000
8	-4.884605000	-2.988498000	1.466830000
8	-4.984380000	-1.794276000	-0.786860000
9	-6.996429000	-0.730867000	1.275435000

TSC-115-LI

6	-1.965125630	4.803994030	-0.266555410
6	-2.262864630	3.463948030	-0.017156410
6	-1.217591630	2.539298030	-0.001394410
6	0.111372370	2.906968030	-0.210944410
1	-2.769962630	5.532281030	-0.290031410
1	-3.282134630	3.134508030	0.152192590
1	1.414385370	4.574664030	-0.589360410
1	-0.412227630	6.252265030	-0.660660410
8	-1.483333630	1.194636030	0.209778590
1	-2.116140540	0.208319140	0.818933330
6	1.202712370	1.861926030	-0.139476410
1	2.101461370	2.357682030	0.228557590
1	1.929422180	-2.840161920	2.145239950
6	1.735647560	-6.102754190	2.133094700
6	2.276888090	-5.841995560	3.357924090
1	1.476369430	-7.036523800	1.660672090
1	2.570056020	-6.508926610	4.151682660
6	1.954474040	-3.912753280	2.326818390
7	1.538226930	-4.887224070	1.506441240
7	2.407556680	-4.468867380	3.458543350

6	1.015730540	-4.693712280	0.144300890
1	0.397137440	-5.556018970	-0.106937540
1	0.411423390	-3.786747320	0.126556460
1	1.851214530	-4.596544010	-0.550491490
6	2.932284540	-3.722246580	4.626719290
1	3.955118340	-4.069883940	4.796184760
1	2.965327380	-2.664746160	4.341801760
6	2.070874630	-3.927215320	5.875660390
1	1.018061000	-3.707218400	5.648786880
1	2.122091860	-4.981036560	6.173982850
6	2.536368420	-3.028399030	7.029575270
1	2.485000670	-1.976146530	6.715330910
1	3.588503410	-3.246529110	7.242176380
6	1.695296240	-3.220373800	8.296545890
1	2.045867360	-2.569687690	9.104697030
1	0.638519000	-2.987406050	8.117028710
1	1.750192290	-4.255531080	8.652675490
6	0.875128370	0.730617030	0.808556590
6	1.902700370	0.172765030	1.664243590
6	-0.404165630	0.188708030	0.902770590
8	1.824778370	-0.815751970	2.387730590
8	3.074828370	0.910397030	1.598676590
7	-0.934925630	-0.875972970	1.330541590
6	4.143066370	0.508814030	2.477007590
1	4.173579370	-0.582141970	2.530603590
1	5.051297370	0.871204030	1.985929590
6	3.994066370	1.117991030	3.865259590
1	3.090929370	0.744021030	4.354283590
1	4.858028370	0.849065030	4.484346590
1	3.939462370	2.209941030	3.807711590
6	0.647573370	0.474767030	-2.221203410
6	1.623160370	1.378073030	-1.609891410
6	2.999859370	0.709436030	-1.581341410
1	1.699846370	2.272783030	-2.236753410
8	3.957420370	1.654414030	-1.596966410
6	5.337499370	1.209047030	-1.487937410
1	5.843279370	2.036511030	-0.985754410
1	5.366132370	0.322055030	-0.851933410
6	5.935277370	0.936045030	-2.859084410
1	5.868574370	1.821627030	-3.498459410
1	6.992860370	0.671315030	-2.750265410
1	5.424347370	0.103813030	-3.350791410
1	-0.752790930	-1.723755740	0.800281620
8	-1.962971490	-2.916527450	0.581297100
16	-2.738236490	-3.955697450	-0.245360900
6	-4.197462490	-4.218202450	0.908675100
8	-2.037073490	-5.251991450	-0.290742900
8	-3.292967490	-3.424792450	-1.490104900
9	-5.036194490	-5.110263450	0.359019100
9	-3.786450490	-4.690213450	2.094806100

9	-4.858897490	-3.070082450	1.105291100
TS_{WC-115-LI}			
6	-1.425500000	-3.992200000	3.443600000
6	-0.629500000	-3.598000000	2.367100000
6	-2.715100000	-3.472600000	3.599200000
1	-1.033100000	-4.701100000	4.166900000
1	0.379800000	-3.978500000	2.244900000
1	-4.212300000	-2.154400000	2.780600000
1	-3.328000000	-3.772000000	4.443800000
8	-0.394400000	-2.381900000	0.366400000
1	0.512500000	-2.637500000	-0.351200000
6	-2.949000000	-1.205000000	0.510700000
1	-3.724900000	-0.594000000	0.973600000
1	0.623900000	2.065400000	-1.131100000
6	3.816000000	2.563800000	-1.638700000
6	3.589200000	3.260400000	-0.490300000
1	4.728900000	2.360200000	-2.174600000
1	4.265700000	3.808600000	0.145100000
6	1.664000000	2.380400000	-1.146700000
7	2.240200000	3.134800000	-0.201000000
6	2.411300000	1.122500000	-3.171900000
1	3.017500000	0.229100000	-3.008600000
1	1.356300000	0.857700000	-3.232200000
1	2.729300000	1.622700000	-4.089400000
6	1.532300000	3.704500000	0.958900000
1	0.574800000	3.182200000	1.020900000
1	2.119300000	3.456600000	1.849000000
6	1.326100000	5.217700000	0.837300000
1	2.296700000	5.715300000	0.707100000
1	0.738600000	5.425400000	-0.065900000
6	0.612900000	5.796700000	2.066800000
1	1.204700000	5.580000000	2.966600000
1	-0.349700000	5.285600000	2.200100000
6	0.380000000	7.308100000	1.961000000
1	-0.136300000	7.690500000	2.847300000
1	1.327900000	7.850600000	1.867800000
1	-0.232400000	7.554500000	1.086000000
6	-1.853000000	-0.276500000	0.022000000
6	-2.140600000	0.808600000	-0.898500000
6	-0.582000000	-0.332100000	0.283700000
8	-1.376200000	1.709100000	-1.263100000
8	-3.435300000	0.770800000	-1.346400000
7	0.673400000	-0.264700000	0.343000000
6	-3.864600000	1.816700000	-2.242500000
1	-3.020200000	2.121700000	-2.864400000
1	-4.622400000	1.343000000	-2.872600000
6	-4.450700000	2.998400000	-1.481600000
1	-3.692400000	3.470400000	-0.850400000
1	-4.824700000	3.747200000	-2.189600000

1	-5.284100000	2.681300000	-0.846900000
6	-2.851200000	-2.733100000	-1.549400000
6	-3.726200000	-1.978300000	-0.647800000
7	-2.182300000	-3.354300000	-2.266200000
6	-4.606400000	-1.018400000	-1.455000000
1	-4.392000000	-2.693100000	-0.152600000
8	-4.302800000	-0.492300000	-2.501400000
8	-5.776900000	-0.833000000	-0.809100000
6	-6.726800000	0.082200000	-1.419500000
1	-7.310300000	0.459900000	-0.576800000
1	-6.171300000	0.902300000	-1.880100000
6	-7.606900000	-0.633200000	-2.433100000
1	-8.135900000	-1.470900000	-1.968500000
1	-8.352100000	0.066000000	-2.828600000
1	-7.012300000	-1.007900000	-3.270300000
1	1.126000000	-0.048000000	1.237600000
8	3.724700000	-1.912300000	-0.272200000
16	4.220500000	-0.618300000	0.313200000
6	5.441600000	-1.201200000	1.614500000
8	3.182600000	0.115500000	1.079600000
9	5.979300000	-0.139800000	2.244700000
9	6.432500000	-1.908900000	1.053800000
8	1.108600000	-2.166200000	-1.343900000
1	2.153000000	-2.230600000	-1.144600000
1	0.721200000	-1.015600000	-0.731100000

TS_{B-E-LI}

6	6.307586000	-1.043570000	-0.287133000
6	5.547734000	-2.177389000	-0.183836000
6	4.176542000	-2.149028000	0.269200000
6	3.602837000	-0.810262000	0.558119000
6	4.479479000	0.335969000	0.474213000
6	5.775743000	0.236837000	0.055744000
1	7.339892000	-1.117175000	-0.620716000
1	5.953990000	-3.157630000	-0.412092000
1	4.056551000	1.306322000	0.719331000
1	6.398647000	1.121958000	-0.021731000
8	3.566741000	-3.249994000	0.467192000
1	2.302082000	-3.671859000	-0.443017000
6	2.296461000	-0.524455000	0.977307000
1	2.123815000	0.475313000	1.372526000
1	-1.371439000	0.234409000	-1.202280000
6	-1.871729000	-2.133886000	-3.403367000
6	-3.017294000	-2.175092000	-2.664190000
1	-1.554716000	-2.725320000	-4.247286000
1	-3.884954000	-2.808396000	-2.749227000
6	-1.723491000	-0.582395000	-1.833392000
7	-1.079897000	-1.132446000	-2.871732000
1	0.561305000	0.159314000	-2.818201000
1	0.958334000	-1.563400000	-3.124690000

1	0.219037000	-0.563463000	-4.415494000
6	-3.900343000	-0.869853000	-0.648662000
1	-3.463018000	-0.062555000	-0.057531000
1	-4.789786000	-0.480110000	-1.155917000
6	-4.242869000	-2.070433000	0.236397000
1	-4.663422000	-2.879169000	-0.376946000
1	-3.319650000	-2.441761000	0.691924000
6	-5.250482000	-1.693014000	1.331724000
1	-6.162164000	-1.284824000	0.873466000
1	-4.825636000	-0.890018000	1.947511000
6	-5.615696000	-2.882732000	2.226387000
1	-6.328072000	-2.587629000	3.003494000
1	-6.073505000	-3.691707000	1.644862000
1	-4.727212000	-3.288839000	2.722128000
9	-1.599543000	4.064707000	-1.574480000
6	-0.627819000	4.110080000	-0.639187000
16	0.061165000	2.391712000	-0.315346000
9	-1.156849000	4.633453000	0.482425000
8	1.092844000	2.602446000	0.716900000
8	-1.141999000	1.627387000	0.139717000
8	0.548815000	1.950725000	-1.647543000
6	1.129291000	-1.337544000	0.936915000
6	-0.099942000	-1.058676000	1.717602000
6	1.135569000	-2.359203000	0.039570000
8	-1.171868000	-1.612324000	1.507998000
8	0.115901000	-0.138327000	2.657180000
7	1.410601000	-3.162405000	-0.806951000
6	-1.046457000	0.409425000	3.338444000
1	-1.739355000	0.763742000	2.571866000
1	-1.518675000	-0.394758000	3.911291000
6	-0.553971000	1.540656000	4.219043000
1	-0.070803000	2.310898000	3.611998000
1	-1.404070000	1.990727000	4.742757000
1	0.158770000	1.179277000	4.966902000

TS_{WB-E-LI}

6	6.133280000	0.141101000	-0.165298000
6	5.573673000	-1.113579000	-0.033418000
6	4.220507000	-1.279505000	0.393039000
6	3.460785000	-0.076509000	0.689765000
6	4.098326000	1.198670000	0.567647000
6	5.399523000	1.315939000	0.137054000
1	7.163632000	0.229839000	-0.501995000
1	6.146794000	-2.010358000	-0.249188000
1	3.510016000	2.084312000	0.793059000
1	5.860446000	2.292040000	0.029242000
8	3.691363000	-2.441452000	0.557637000
1	1.913187000	-4.048070000	-0.377100000
6	2.128428000	-0.080528000	1.165526000
1	1.782256000	0.873662000	1.555944000

1	-1.339182000	0.141941000	-1.207932000
6	-1.418950000	-2.339468000	-3.339204000
6	-2.583146000	-2.509465000	-2.649359000
1	-0.988553000	-2.907639000	-4.148186000
1	-3.356681000	-3.252834000	-2.749544000
6	-1.548785000	-0.736930000	-1.819665000
7	-0.790655000	-1.227224000	-2.809385000
7	-2.643646000	-1.500140000	-1.705086000
6	0.512344000	-0.688832000	-3.226365000
1	0.642209000	0.294219000	-2.769570000
1	1.303284000	-1.368339000	-2.901225000
1	0.523159000	-0.595475000	-4.313977000
6	-3.725353000	-1.271344000	-0.723855000
1	-3.425448000	-0.397231000	-0.142225000
1	-4.630643000	-1.015385000	-1.285440000
6	-3.954999000	-2.479131000	0.187306000
1	-4.239204000	-3.353184000	-0.415004000
1	-3.015292000	-2.713305000	0.696813000
6	-5.053671000	-2.200806000	1.222689000
1	-5.986583000	-1.925525000	0.710889000
1	-4.762133000	-1.332883000	1.827663000
6	-5.309185000	-3.399507000	2.142957000
1	-6.087864000	-3.172620000	2.878335000
1	-5.635680000	-4.277212000	1.572529000
1	-4.400895000	-3.674556000	2.690148000
9	-2.177521000	3.892471000	-1.764682000
6	-1.232431000	4.123215000	-0.829050000
16	-0.284793000	2.547846000	-0.437590000
9	-1.847168000	4.598080000	0.270753000
9	-0.409242000	5.077273000	-1.295035000
8	0.687777000	2.955912000	0.592298000
8	-1.359562000	1.621637000	0.038792000
8	0.280033000	2.141324000	-1.749778000
6	1.137606000	-1.066927000	1.213384000
6	-0.166537000	-0.818124000	1.883385000
6	1.193785000	-2.272545000	0.505826000
8	-1.166712000	-1.502469000	1.696499000
8	-0.110927000	0.225679000	2.714525000
7	1.076150000	-3.244301000	-0.150474000
6	-1.366602000	0.717354000	3.256181000
1	-2.025214000	0.938553000	2.413402000
1	-1.811003000	-0.074329000	3.867537000
6	-1.047012000	1.962218000	4.060512000
1	-0.588163000	2.721020000	3.421001000
1	-1.972201000	2.372502000	4.479357000
1	-0.365779000	1.736001000	4.886888000
8	3.118444000	-4.543832000	-0.559313000
1	3.317600000	-5.326898000	-0.027724000
1	3.604198000	-3.718712000	-0.136600000

E_{LI}			
6	6.613397000	0.907685000	-0.561884000
6	6.104357000	-0.390844000	-0.576588000
6	4.816147000	-0.609867000	-0.090528000
6	4.031555000	0.439600000	0.416581000
6	4.564979000	1.742373000	0.414617000
6	5.847029000	1.976002000	-0.070399000
1	7.615042000	1.089739000	-0.939829000
1	6.681976000	-1.226614000	-0.956797000
1	3.953577000	2.556785000	0.791767000
1	6.253469000	2.982158000	-0.071953000
8	4.332130000	-1.891807000	-0.125412000
1	3.411808000	-4.006734000	-0.253673000
6	2.723120000	0.114278000	0.920965000
1	2.097540000	0.909944000	1.314294000
1	-1.251015000	-0.565727000	-1.504127000
6	-2.240245000	-3.644457000	-1.962571000
6	-3.401761000	-3.027989000	-1.600138000
1	-2.034122000	-4.673226000	-2.210586000
1	-4.399357000	-3.418960000	-1.484131000
6	-1.793409000	-1.507499000	-1.607071000
7	-1.253715000	-2.677169000	-1.969192000
7	-3.102338000	-1.693717000	-1.385710000
6	0.174981000	-2.902392000	-2.219544000
1	0.635299000	-1.943078000	-2.456133000
1	0.646430000	-3.311854000	-1.322727000
1	0.279398000	-3.577703000	-3.071011000
6	-4.049476000	-0.641182000	-0.962455000
1	-3.496347000	0.299527000	-0.979516000
1	-4.850974000	-0.602568000	-1.707855000
6	-4.605059000	-0.885800000	0.442640000
1	-5.143429000	-1.843203000	0.478164000
1	-3.763577000	-0.959567000	1.140625000
6	-5.540036000	0.250898000	0.878397000
1	-6.362658000	0.346782000	0.155798000
1	-4.983431000	1.195134000	0.850002000
6	-6.117414000	0.035117000	2.281603000
1	-6.779039000	0.859798000	2.565540000
1	-6.698425000	-0.893338000	2.337620000
1	-5.320095000	-0.023311000	3.030997000
9	-2.178266000	3.166318000	-2.061564000
6	-1.231320000	3.452487000	-1.139527000
16	-0.688094000	1.889769000	-0.246163000
9	-1.751666000	4.345211000	-0.278468000
9	-0.198565000	4.033704000	-1.774335000
8	0.330526000	2.360119000	0.711422000
8	-1.952502000	1.379363000	0.348849000
8	-0.174820000	1.030325000	-1.352448000
6	2.240580000	-1.155944000	0.864485000
6	0.851827000	-1.428576000	1.349856000

6	3.043475000	-2.234264000	0.282252000
8	0.028289000	-2.128749000	0.787034000
8	0.608905000	-0.753269000	2.484401000
7	2.658680000	-3.444087000	0.147108000
6	-0.759429000	-0.753590000	2.976496000
1	-1.392427000	-0.300499000	2.208426000
1	-1.068211000	-1.791930000	3.132505000
6	-0.773778000	0.051745000	4.261271000
1	-0.456268000	1.081174000	4.073685000
1	-1.791256000	0.074923000	4.665973000
1	-0.113664000	-0.390772000	5.013899000

TS_{E-115-LI}

6	-3.751700000	-2.845300000	-3.936400000
6	-2.429200000	-2.402100000	-3.870100000
6	-1.945900000	-1.921300000	-2.657500000
6	-2.749500000	-1.862300000	-1.506000000
1	-1.775100000	-2.423700000	-4.735200000
1	-4.723000000	-2.244300000	-0.729800000
1	-5.609200000	-3.129400000	-2.871100000
8	-0.634500000	-1.507300000	-2.622500000
1	1.559800000	-1.121600000	-2.535900000
6	-2.154100000	-1.355100000	-0.299000000
1	-2.712200000	-1.429100000	0.622200000
1	2.791000000	0.484400000	1.273000000
6	5.946900000	0.837900000	2.118500000
6	5.502400000	-0.080100000	3.023400000
1	6.918100000	1.287300000	1.986400000
1	6.013400000	-0.581300000	3.829700000
6	3.796700000	0.471200000	1.716800000
7	4.870000000	1.167500000	1.314500000
7	4.162400000	-0.294500000	2.756300000
6	4.907100000	2.113200000	0.190600000
1	5.476300000	2.993500000	0.492900000
1	5.385000000	1.640400000	-0.670900000
1	3.893600000	2.425800000	-0.059100000
6	3.266200000	-1.227200000	3.471100000
1	3.740300000	-1.433400000	4.434800000
1	2.333100000	-0.689600000	3.653800000
6	3.018500000	-2.518200000	2.684900000
1	2.553800000	-2.260900000	1.725200000
1	3.979100000	-3.002900000	2.463600000
1	2.567900000	-3.727500000	4.424000000
6	1.841500000	-4.783000000	2.680900000
1	1.191300000	-5.453500000	3.251300000
1	1.349600000	-4.576900000	1.723900000
1	2.773300000	-5.320800000	2.470100000
9	2.027100000	4.569100000	-2.363100000
6	0.764200000	4.112500000	-2.318500000
16	0.707500000	2.318900000	-2.882100000

9	0.302400000	4.228600000	-1.074200000
8	-0.663600000	1.861700000	-2.712500000
8	1.344900000	2.307100000	-4.201200000
8	1.700800000	1.692800000	-1.839600000
6	-0.774100000	-1.104400000	-0.243100000
6	-0.165500000	-0.750600000	1.020500000
6	0.022600000	-1.165600000	-1.456100000
8	0.903900000	-0.111800000	1.184200000
8	-0.809300000	-1.230600000	2.091200000
7	1.297500000	-0.980200000	-1.558300000
6	-0.488500000	-0.643800000	3.382800000
1	0.572500000	-0.806300000	3.593100000
1	-0.683300000	0.428800000	3.304400000
6	-1.376700000	-1.316900000	4.410400000
1	-1.198200000	-2.396300000	4.449400000
1	-1.172200000	-0.897100000	5.400900000
1	-2.431700000	-1.148300000	4.177800000
6	-3.188100000	1.002600000	-0.310300000
1	-3.144300000	0.961100000	-1.391300000
1	0.916000000	0.354500000	-1.056600000
6	-2.103000000	1.686300000	0.331900000
8	-1.020500000	1.966300000	-0.198600000
6	-4.445600000	0.861100000	0.303700000
7	-5.482400000	0.671500000	0.817400000
8	-2.344200000	1.975200000	1.653000000
6	-1.363300000	2.775500000	2.329100000
1	-0.409100000	2.238400000	2.365600000
1	-1.196500000	3.697400000	1.761300000
6	-1.892000000	3.063500000	3.724400000
1	-1.171500000	3.675400000	4.278200000
1	-2.841800000	3.603700000	3.675400000
1	-2.057100000	2.134900000	4.279600000

TS_{A-D-LI}

6	6.543162000	-0.574368000	1.684855000
6	6.357042000	-0.025933000	0.413818000
6	5.058656000	0.095554000	-0.102417000
6	3.948931000	-0.321465000	0.669298000
6	4.155314000	-0.871798000	1.934497000
6	5.450746000	-0.999714000	2.448055000
1	7.551050000	-0.675297000	2.078649000
1	7.199230000	0.296174000	-0.191040000
1	3.296297000	-1.212346000	2.502893000
1	5.605505000	-1.434416000	3.430838000
8	4.775600000	0.616106000	-1.311584000
1	4.882508000	1.966206000	-1.646831000
6	2.576870000	-0.165393000	0.045057000
8	1.557474000	-0.627890000	0.893521000
1	2.552036000	-0.685132000	-0.920366000
1	-1.037097000	0.887248000	1.245371000

6	-2.939446000	-0.153974000	3.673588000
6	-3.824023000	0.510607000	2.875937000
1	-3.088126000	-0.702551000	4.589503000
1	-4.887563000	0.657912000	2.971711000
6	-1.828708000	0.650019000	1.943756000
7	-1.698304000	-0.045875000	3.078272000
7	-3.110751000	1.008003000	1.802469000
6	-0.483244000	-0.749396000	3.502786000
1	0.351701000	-0.420785000	2.883507000
1	-0.288108000	-0.529586000	4.554221000
1	-0.632112000	-1.819884000	3.348070000
6	-3.662678000	1.747076000	0.647829000
1	-3.303308000	1.234952000	-0.248199000
1	-4.746891000	1.614796000	0.695190000
6	-3.285572000	3.230868000	0.660755000
1	-3.613378000	3.685121000	1.605697000
1	-2.194189000	3.323332000	0.614508000
6	-3.912747000	3.982399000	-0.521855000
1	-5.006102000	3.880503000	-0.482599000
1	-3.592449000	3.509709000	-1.459293000
6	-3.537877000	5.468472000	-0.543408000
1	-3.996127000	5.978516000	-1.396810000
1	-3.873879000	5.976711000	0.367968000
1	-2.452713000	5.600768000	-0.618462000
9	-3.525791000	-3.726390000	-1.166989000
6	-2.213995000	-3.480834000	-1.336142000
16	-1.720977000	-1.918218000	-0.418308000
9	-1.976457000	-3.354002000	-2.653997000
9	-1.524543000	-4.540048000	-0.881436000
8	-0.264404000	-1.791167000	-0.729745000
8	-2.557579000	-0.859119000	-1.032966000
8	-2.016416000	-2.214298000	1.001421000
1	0.895623000	-1.128439000	0.357437000
6	2.269375000	1.371192000	-0.284826000
6	0.903457000	1.506948000	-0.964841000
6	3.331453000	2.010678000	-1.066954000
8	-0.082218000	1.912395000	-0.371971000
8	0.936720000	1.098054000	-2.222628000
7	4.039229000	2.834984000	-1.569582000
6	-0.330120000	1.059089000	-2.961642000
1	-1.042895000	0.475426000	-2.375854000
1	-0.688072000	2.089644000	-3.049046000
6	-0.041066000	0.432983000	-4.309694000
1	0.326758000	-0.589611000	-4.190128000
1	-0.967407000	0.395939000	-4.892142000
1	0.698254000	1.012829000	-4.870457000
1	2.210420000	1.897200000	0.673184000

TS_{WA-D-LI}

6	5.973698000	-0.867752000	2.523335000
---	-------------	--------------	-------------

6	6.040626000	-0.348564000	1.229578000
6	4.862620000	-0.183459000	0.481702000
6	3.617403000	-0.527473000	1.051138000
6	3.568783000	-1.040443000	2.348198000
6	4.742293000	-1.215778000	3.088545000
1	6.889740000	-1.002559000	3.092365000
1	6.993657000	-0.079342000	0.783513000
1	2.606149000	-1.318390000	2.762998000
1	4.696404000	-1.625641000	4.092963000
8	4.852585000	0.290353000	-0.774210000
1	5.805691000	1.011193000	-1.432863000
6	2.392038000	-0.320377000	0.191996000
8	1.204942000	-0.625278000	0.897169000
1	2.467662000	-0.931324000	-0.715673000
1	-0.836421000	0.875665000	1.325545000
6	-3.225227000	-0.089040000	3.311034000
6	-3.885039000	0.733708000	2.446995000
1	-3.587670000	-0.689322000	4.129642000
1	-4.929397000	0.990656000	2.380668000
6	-1.755753000	0.704270000	1.868739000
7	-1.896191000	-0.085815000	2.939286000
7	-2.948830000	1.222908000	1.556188000
6	-0.853564000	-0.958958000	3.488013000
1	0.099010000	-0.689059000	3.032798000
1	-0.809923000	-0.833456000	4.571651000
1	-1.094274000	-1.989124000	3.218061000
6	-3.223389000	2.087430000	0.391622000
1	-2.290657000	2.151844000	-0.169978000
1	-3.947442000	1.554807000	-0.231246000
6	-3.722278000	3.476108000	0.798425000
1	-4.637669000	3.388241000	1.399310000
1	-2.969634000	3.957433000	1.436257000
6	-4.001854000	4.356276000	-0.428187000
1	-4.743895000	3.861132000	-1.068773000
1	-3.085483000	4.441073000	-1.026466000
6	-4.500925000	5.756074000	-0.053507000
1	-4.688752000	6.359627000	-0.947253000
1	-5.435908000	5.706050000	0.516671000
1	-3.764616000	6.288932000	0.559099000
9	-3.911471000	-3.636204000	-1.257888000
6	-2.585112000	-3.464732000	-1.405905000
16	-2.004094000	-1.979305000	-0.413950000
9	-2.328410000	-3.293358000	-2.716354000
9	-1.968093000	-4.586613000	-0.998834000
8	-0.537326000	-1.942885000	-0.701866000
8	-2.756151000	-0.840795000	-0.992904000
8	-2.343034000	-2.317177000	0.986449000
1	0.610314000	-1.173912000	0.330150000
6	2.286918000	1.184973000	-0.279787000
6	0.945622000	1.403726000	-0.991295000

6	3.386250000	1.673353000	-1.137499000
8	0.024808000	2.023723000	-0.485339000
8	0.913951000	0.800985000	-2.169927000
7	3.837846000	2.470586000	-1.893114000
6	-0.342581000	0.831255000	-2.922408000
1	-1.131403000	0.430972000	-2.282372000
1	-0.557066000	1.878020000	-3.159475000
6	-0.139578000	-0.012010000	-4.163817000
1	0.080999000	-1.047657000	-3.892164000
1	-1.060337000	-0.004317000	-4.756138000
1	0.674551000	0.377136000	-4.783050000
1	2.272693000	1.810271000	0.618529000
8	6.182886000	1.804553000	-2.079330000
1	6.495792000	1.432083000	-2.915468000
1	5.038377000	2.310309000	-2.166779000

D_{LI}

6	-6.671565000	-0.144010000	-1.591887000
6	-6.318120000	0.785261000	-0.613091000
6	-5.018837000	0.775465000	-0.107605000
6	-4.061304000	-0.142115000	-0.551230000
6	-4.432433000	-1.058730000	-1.540070000
6	-5.728850000	-1.065889000	-2.058762000
1	-7.681798000	-0.143921000	-1.990118000
1	-7.027497000	1.514544000	-0.236084000
1	-3.685374000	-1.761372000	-1.893223000
1	-6.002356000	-1.787301000	-2.822561000
8	-4.737755000	1.708887000	0.884526000
1	-4.073320000	3.167187000	2.602249000
6	-2.679297000	-0.111382000	0.061188000
8	-1.712973000	-0.619056000	-0.838975000
1	-2.673261000	-0.706487000	0.984820000
1	0.696167000	1.141289000	-1.230073000
6	2.872758000	-0.135021000	-3.286701000
6	3.660885000	0.570112000	-2.426143000
1	3.128920000	-0.772950000	-4.116739000
1	4.732818000	0.667877000	-2.375349000
6	1.561458000	0.838909000	-1.803758000
7	1.564699000	0.052632000	-2.886005000
7	2.822109000	1.174729000	-1.509891000
6	0.392753000	-0.628331000	-3.447794000
1	-0.490857000	-0.327340000	-2.884181000
1	0.285671000	-0.360445000	-4.501180000
1	0.534776000	-1.703308000	-3.323669000
6	3.232710000	1.955478000	-0.327399000
1	2.325481000	2.130238000	0.253909000
1	3.886394000	1.308721000	0.264863000
6	3.915947000	3.272604000	-0.702938000
1	4.806611000	3.074287000	-1.314573000
1	3.233541000	3.869474000	-1.321886000

6	4.322352000	4.074515000	0.541837000
1	4.986846000	3.462953000	1.166926000
1	3.429523000	4.277108000	1.147212000
6	5.017818000	5.395369000	0.194849000
1	5.296916000	5.943684000	1.100222000
1	5.931959000	5.222853000	-0.385319000
1	4.363429000	6.044065000	-0.398702000
9	3.425215000	-3.947371000	0.833434000
6	2.123440000	-3.705819000	1.076397000
16	1.551765000	-2.188310000	0.128576000
9	1.972214000	-3.525216000	2.401995000
9	1.420302000	-4.793174000	0.717033000
8	0.123028000	-2.058520000	0.546548000
8	2.425988000	-1.101629000	0.631561000
8	1.743643000	-2.549261000	-1.293824000
1	-1.074086000	-1.192432000	-0.350761000
6	-2.347641000	1.359393000	0.428912000
6	-0.982478000	1.460385000	1.094969000
6	-3.443417000	2.000816000	1.254958000
8	-0.042122000	2.064648000	0.595957000
8	-0.920682000	0.757172000	2.215477000
7	-3.204186000	2.811529000	2.197349000
6	0.362603000	0.685767000	2.907209000
1	1.099367000	0.277006000	2.211771000
1	0.645857000	1.705548000	3.185488000
6	0.170965000	-0.207986000	4.115524000
1	-0.116906000	-1.216392000	3.806208000
1	1.115080000	-0.277369000	4.665907000
1	-0.594089000	0.192043000	4.787973000
1	-2.277479000	1.916329000	-0.513630000

TS_{D-E-LI}

6	6.309643000	-2.566864000	-0.567901000
6	5.070654000	-3.015900000	-1.018714000
6	3.918652000	-2.305473000	-0.669243000
6	3.985490000	-1.158401000	0.125717000
6	5.241883000	-0.729216000	0.576872000
6	6.400942000	-1.421019000	0.233383000
1	7.207188000	-3.115028000	-0.838578000
1	4.976186000	-3.903414000	-1.635482000
1	5.299735000	0.160069000	1.198868000
1	7.367068000	-1.075353000	0.586870000
8	2.729811000	-2.791711000	-1.164085000
1	0.754290000	-3.590595000	-1.958741000
6	2.725217000	-0.457540000	0.491588000
8	2.459733000	0.716082000	-0.464099000
1	2.755961000	-0.043760000	1.495870000
1	-1.394142000	-1.773463000	-1.139656000
6	-3.125519000	0.679074000	-2.424491000
6	-3.928322000	0.286572000	-1.396452000

1	-3.224814000	1.490388000	-3.127163000
1	-4.868628000	0.681290000	-1.047178000
6	-2.140417000	-1.021339000	-1.402428000
7	-2.025448000	-0.156133000	-2.417349000
7	-3.296357000	-0.773477000	-0.769378000
6	-0.842316000	-0.020151000	-3.271100000
1	-0.216868000	-0.901643000	-3.128174000
1	-1.156818000	0.049507000	-4.314444000
1	-0.296839000	0.875390000	-2.967145000
6	-3.805827000	-1.515353000	0.397828000
1	-2.938964000	-1.978262000	0.870855000
1	-4.203029000	-0.771303000	1.095486000
6	-4.876149000	-2.545202000	0.022575000
1	-5.714378000	-2.045438000	-0.481649000
1	-4.451769000	-3.256817000	-0.697291000
6	-5.392075000	-3.301220000	1.254711000
1	-5.793654000	-2.582026000	1.981595000
1	-4.549060000	-3.800550000	1.749595000
6	-6.470130000	-4.334955000	0.910679000
1	-6.811766000	-4.861721000	1.807452000
1	-7.344385000	-3.860075000	0.450231000
1	-6.089798000	-5.085493000	0.208246000
9	-1.620391000	4.610163000	-0.824510000
6	-0.353737000	4.450209000	-0.386361000
16	-0.135866000	2.742074000	0.367888000
9	-0.096045000	5.415252000	0.509363000
9	0.470509000	4.618099000	-1.438460000
8	1.318822000	2.733649000	0.741271000
8	-1.071046000	2.719373000	1.503505000
8	-0.450063000	1.824451000	-0.756466000
1	2.146548000	1.542113000	0.037144000
6	1.442513000	-1.206083000	0.188933000
6	0.365108000	-1.180700000	1.199053000
6	1.484176000	-2.305803000	-0.779518000
8	-0.715943000	-1.753063000	1.123771000
8	0.689854000	-0.396616000	2.254208000
7	0.459262000	-2.824863000	-1.350441000
6	-0.342925000	-0.141640000	3.240354000
1	-1.186588000	0.335519000	2.734809000
1	-0.668061000	-1.099759000	3.657930000
6	0.253487000	0.773404000	4.292396000
1	0.560310000	1.721418000	3.843910000
1	-0.500008000	0.984994000	5.058662000
1	1.117274000	0.308411000	4.778897000
1	1.438580000	0.020390000	-0.576607000
TS_{WD-E-LI}			
1	3.418765000	0.647791000	-1.196496000
6	3.961398000	1.608676000	1.857349000
6	2.931624000	2.423714000	1.486907000

1	4.475407000	1.504597000	2.799232000
1	2.360781000	3.140967000	2.054707000
6	3.454227000	1.154577000	-0.242823000
7	4.274477000	0.822600000	0.762209000
7	2.633272000	2.125780000	0.171071000
6	5.245740000	-0.278667000	0.740947000
1	5.350749000	-0.630501000	-0.283836000
1	6.201095000	0.082325000	1.126317000
1	4.861322000	-1.102471000	1.346291000
6	1.565670000	2.747609000	-0.639992000
1	1.262694000	2.013660000	-1.389325000
1	0.716023000	2.881926000	0.030662000
6	2.018305000	4.059903000	-1.286760000
1	2.348235000	4.758865000	-0.506111000
1	2.888650000	3.872821000	-1.930663000
6	0.894478000	4.703810000	-2.110423000
1	0.027780000	4.880189000	-1.460787000
1	0.560316000	3.996348000	-2.879869000
6	1.323204000	6.020135000	-2.768100000
1	0.504160000	6.455155000	-3.349893000
1	1.626584000	6.759519000	-2.017630000
1	2.169944000	5.868514000	-3.447859000
9	0.649879000	-4.228308000	-0.555873000
6	1.702301000	-3.737019000	-1.239875000
16	2.126979000	-2.011242000	-0.631374000
9	1.382944000	-3.718103000	-2.544480000
9	2.743534000	-4.566818000	-1.068199000
8	3.243305000	-1.576368000	-1.504935000
8	0.869051000	-1.240158000	-0.871938000
8	2.470032000	-2.189697000	0.793147000
1	1.298539000	-2.102692000	4.432583000
6	0.431113000	-1.965371000	3.777784000
6	0.490009000	-0.590334000	3.140346000
1	0.459161000	-2.746647000	3.013629000
1	-0.476206000	-2.082748000	4.378748000
8	-0.688339000	-0.443925000	2.310075000
1	1.374635000	-0.485805000	2.507130000
1	0.486480000	0.211893000	3.884813000
6	-0.864099000	0.741979000	1.678661000
6	-2.073758000	0.745805000	0.797972000
8	-0.082048000	1.671427000	1.817196000
6	-2.456000000	-0.590501000	0.215376000
6	-3.141420000	1.643949000	1.251566000
1	-1.695450000	1.441641000	-0.466021000
6	-3.900001000	-0.730216000	-0.149494000
1	-2.100515000	-1.438168000	0.800651000
8	-1.676708000	-0.810768000	-1.123209000
8	-4.371909000	1.537160000	0.575332000
7	-3.022555000	2.560080000	2.128921000
8	-1.423410000	1.531759000	-1.596094000

6	-4.773807000	0.346783000	0.026144000
6	-4.409630000	-1.924616000	-0.682236000
1	-0.741109000	-1.122985000	-0.946507000
1	-1.570003000	0.204712000	-1.568129000
1	-3.897347000	3.078794000	2.214793000
1	-2.126757000	2.013201000	-2.055307000
6	-6.121973000	0.251396000	-0.340483000
6	-5.748473000	-2.037030000	-1.046148000
1	-3.733332000	-2.762736000	-0.824450000
6	-6.602859000	-0.938331000	-0.878972000
1	-6.767617000	1.109722000	-0.186792000
1	-6.125252000	-2.967584000	-1.458482000
1	-7.649048000	-1.013514000	-1.160940000