

Arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores heterogéneos para una síntesis orgánica sostenible

Francisco G. Cirujano 

INVESTIGACIÓN QUÍMICA



F. G. Cirujano

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, ESTCE, Universidad Jaime I, Av. Sos Baynat, s/n, 12004 Castellón, España

C-e: cirujano@uji.es

Recibido: 25/05/2023

Aceptado: 26/07/2023

ORCID: 0000-0002-0159-5777

Resumen: El diseño de arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores heterogéneos para transformaciones orgánicas sostenibles es un frente de investigación interdisciplinar en la frontera de la catálisis y de los nanomateriales. En esta revisión se presentan, en primer lugar, distintas familias de arquitecturas porosas ordenadas, como son los silicatos, las sílices mesoporosas y las redes metal-orgánicas, describiendo ejemplos particulares de geometrías y composiciones. Su comportamiento catalítico en transformaciones de moléculas orgánicas que implica la formación de enlaces C-C, C-O y C-N se ejemplifica en varias etapas de síntesis orgánica de oxo- y aza-compuestos de alto valor añadido en la industria química fina y farmacéutica.

Palabras clave: Catálisis heterogénea, sólidos porosos, redes metal-orgánicas, síntesis orgánica, química sostenible.

Abstract: The design of ordered porous architectures as heterogeneous catalysts for sustainable organic transformations is an interdisciplinary research area in the frontier between catalysis and nanomaterials. On the one hand, this review presents different families of ordered porous architectures, such as silicates, mesoporous silicas, and metal-organic frameworks, describing examples of geometries and compositions. On the other hand, its catalytic behavior is exemplified in the transformation of organic molecules by multi-step (C-C, C-O, and C-N bond formations) organic synthesis of high-added value oxo- and aza-compounds of interest in fine chemistry and pharma industries.

Keywords: Heterogeneous catalysis, porous solids, metal-organic frameworks, organic synthesis, green chemistry.

Hacia una síntesis orgánica sostenible

Los componentes principales de importantes productos químicos y farmacéuticos de alto valor añadido se producen a través de múltiples pasos de purificación y síntesis orgánica, lo que requiere grandes volúmenes de reactivos (así como disolventes) de alto coste y toxicidad. Esta es la razón por la que, en la pequeña industria de química especializada (química fina) y farmacéutica, la cantidad de residuos (subproductos) -con respecto al producto deseado obtenido- es enorme en comparación con la química pesada y petroquímica, que tiene un mayor tiempo de desarrollo y optimización de los procesos (ver Figura 1). En el gráfico se observa como la cantidad de subproductos que se generan durante estos pasos suponen entre 20 y 100 veces más volumen que la molécula objetivo.^{[1], [2]} Por lo tanto, es necesario buscar procesos de obtención de estas moléculas mediante transformaciones orgánicas sostenibles que impliquen un número menor de pasos de transformación y purificación.

En este sentido, el uso de catalizadores aumenta la velocidad de la transformación química y la selectividad a la molécula deseada, pudiéndose reutilizar en múltiples ciclos de reacción. La catálisis es, por consiguiente, una herramienta fundamental para lograr una síntesis orgánica sostenible. Con el objetivo de lograr el control de la ruta que va de los

reactivos hacia los productos de la reacción, se han logrado importantes avances en catálisis homogénea en las últimas dos décadas.^{[3], [4]} Sin embargo, la contaminación de los productos de la reacción es, además del coste y la toxicidad, a menudo el principal problema de los catalizadores solubles (generalmente basados en metales preciosos poco abundantes). Estos, además, se desactivan/degradan (con

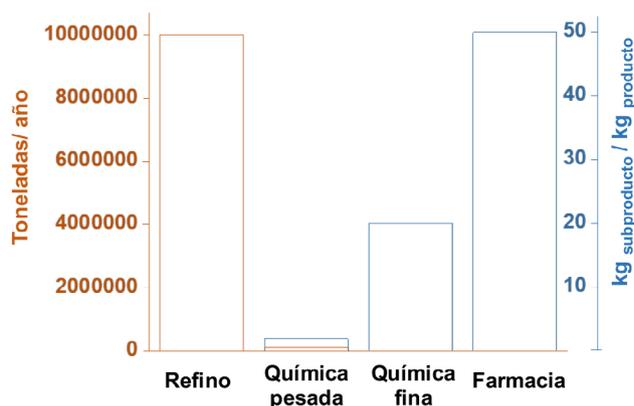


Figura 1. Promedio de las toneladas por año (eje rojo a la izquierda) y factor E (eje azul a la derecha) en la industria química (refino y petroquímica, química pesada ("bulk"), química fina e industria farmacéutica.^[2]

la consiguiente disminución del número de recambio TON, por sus siglas en inglés "turnover number" o productividad por unidad de tiempo), su selectividad (hacia la activación del grupo funcional deseado) es moderada y se complica la purificación del producto (en la misma fase que el catalizador), no facilitándose el uso de condiciones de flujo continuo.^{[5], [6]} Estos inconvenientes ponen de manifiesto la necesidad de disponer de catalizadores avanzados con el diseño apropiado, reactividad y estabilidad a largo plazo para ser aplicados en diversos pasos de síntesis orgánica.

Catalizadores heterogéneos con porosidad regular

El concepto de catálisis heterogénea ofrece claramente, en el caso ideal, una recuperación más sencilla del producto de reacción y del catalizador sólido, que puede separarse mediante filtración o centrifugación, minimizando la contaminación del producto sintético deseado.^[4-11] Además, dicho catalizador sólido podría emplearse durante un mayor número de ciclos de reacción y en condiciones de reacción más amplias debido a su mayor estabilidad respecto a los catalizadores solubles, además facilitar el paso a condiciones de flujo continuo. Esto ofrece importantes ventajas: un escalado simple, economía de etapas, altos rendimientos, seguridad y reproducibilidad.

Entre los diferentes sólidos empleados como catalizadores heterogéneos (por ejemplo, carbón, polímeros, óxidos de metales, etc.), los sólidos porosos ordenados son los más atractivos desde el punto de vista de la comprensión fundamental y el control de la transformación química en los poros (con dimensiones, forma y funcionalidad periódica en todo el cristal).^[12-15] El diseño racional de los centros catalíticamente activos (bien aislados/dispersos y con un entorno estérico/electrónico adecuado) en espacios confinados de sólidos porosos ordenados (del orden de 0.5-10 nm), está a menudo inspirado en los catalizadores biológicos. De hecho, en las enzimas, el transporte, reconocimiento y modificación de moléculas tiene lugar también en centros de unión organometálicos confinados en estructuras 3D ordenadas.^[16-20]

Esta revisión se centra en tres plataformas sólidas porosas ordenadas con espacios confinados, caracterizados por distintas geometrías y composiciones (ver Figura 2): zeolitas, sílices mesoporosas y redes metal-orgánicas (MOF, siglas del inglés "Metal-Organic Frameworks"). Por un lado, tenemos arquitecturas inorgánicas con microporos regulares conocidas como zeolitas, las cuales son catalizadores bien establecidos en la industria petroquímica, se producen industrialmente a bajo coste y ofrecen una alta estabilidad.^[7, 13, 15] Por otro lado, en los últimos años se han propuesto los MOFs como nuevos materiales con alto potencial en adsorción y catálisis debido a su naturaleza cristalina y modular híbrida inorgánica-orgánica, pero sus aplicaciones industriales están muy limitadas debido a su alto coste y baja estabilidad.^[12-14] En general, ambas arquitecturas porosas ordenadas presentan una buena rigidez estructural que puede obtenerse mediante síntesis sol-gel, lo que permite un control total sobre la porosidad y el aislamiento de los centros activos. A continuación, se mostrarán las ventajas y limitaciones de materiales con orden a escalas menores (zeolitas y MOFs, ambos cristalinos) o mayores (paredes de sílice amorfa que definen sistemas de mesoporosos ordenados) al nanómetro. Estos materiales se han investigado tanto por separado como formando parte de un mismo material compuesto "MOF/zeolita" o "MOF/sílice mesoporosa" en el contexto de una síntesis orgánica sostenible.

Zeolitas

Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos (normalmente microporosos) y generalmente muy estables (mecánicamente, térmica y químicamente), con poros de diferentes formas y tamaños (en el rango de 0.1-1 nm) que permiten la selección del reactivo, producto o estado de transición, empleándose por tanto como catalizadores heterogéneos en transformaciones orgánicas de interés industrial.^{[12], [21-24]} Las zeolitas se pueden utilizar con su estructura ácida de aluminosilicato como un ácido de Brønsted sólido, o bien dopadas con metales de transición, incorporando centros ácidos de Lewis en los tetraedros que constituyen su red. Sin embargo, es difícil introducir un amplio espectro de metales debido al entorno de coordinación restringido de las estructuras basadas en unidades de construcción SiO₄. Además, el incremento y control (a nivel atómico) del tamaño de los poros en las zeolitas no es sencillo.

Las zeolitas más empleadas son aquellas con poros grandes, p.e. la zeolita faujasita Y ultraestable (USY) o la zeolita beta (BEA), debido a sus grandes diámetros de poro (~0.7 nm), que pueden acomodar varias moléculas juntas (Figura 3 a). Además, estas zeolitas se producen utilizando fuentes de silicio/aluminio fácilmente disponible utilizando agentes directores de estructura inorgánicos y/u orgánicos (relativamente económicos) en un medio acuoso. Esto simplifica el escalado de estos sólidos porosos cristalinos para la mejora industrial de productos petroquímicos y de química fina.

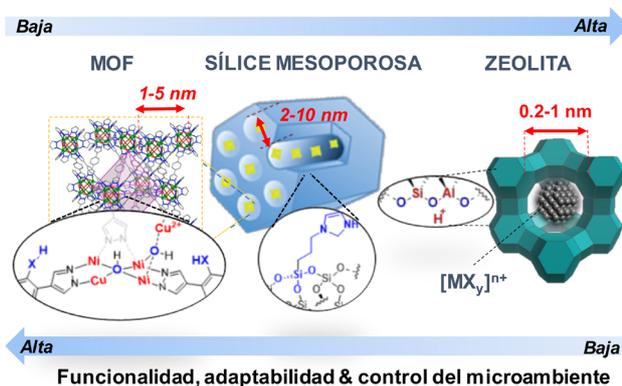


Figura 2. Sólidos porosos ordenados (zeolitas, sílices mesoporosas y MOFs) con espacios confinados en la nanoescala y centros activos adaptables.^[16]

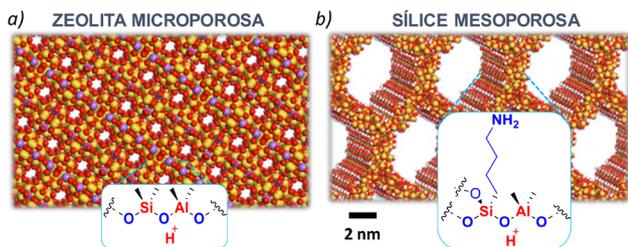


Figura 3. Materiales porosos ordenados basados en silicatos. (a) zeolita microporosa FAU (0.7 nm); (b) sílice mesoporosa MCM-41 (2.3 nm).^[14]

Sílice mesoporosa

Las (organo)sílices mesoporosas ordenadas ofrecen unas mayores posibilidades en cuanto al diseño del poro con respecto a las zeolitas, a expensas del uso de agentes directores de estructura basados en tensoactivos o surfactantes (los cuales son relativamente costosos).^[25] A pesar de su menor cristalinidad (sistema de poros ordenados definidos por paredes de sílice amorfa) y estabilidad con respecto a las zeolitas (lo cual limita el conocimiento del centro activo), las sílices permiten variar la naturaleza de los centros con actividad catalítica (sean metálicos, orgánicos o metal-orgánicos). Estos pueden anclarse en el mesoporo de la sílice mediante co-condensación de diferentes precursores de organosilanos, o incorporarse en forma de clústeres y/o nanopartículas metal-orgánicas u oxo-metálicas (Figura 3b).^[26-28]

Estas arquitecturas porosas suponen un menor coste de síntesis con respecto a otros polímeros organometálicos de alta área superficial. Además, poseen canales y cavidades con un tamaño variable a voluntad, lo que garantiza el confinamiento de moléculas voluminosas cuyos enlaces se desea activar y modificar en los centros organometálicos inmovilizados, minimizando su lixiviado. Entre las múltiples sílices mesoporosas descritas en la bibliografía, dos de las más empleadas son la MCM-41 y la SBA-15,^[29] con elevadas áreas superficiales (800-1400 m²·g⁻¹) y dimensiones de poro (2-50 nm). Sin embargo, en contraste con la naturaleza cristalina de las zeolitas y los MOF, la sílice mesoporosa únicamente presenta un orden a escalas mayores al nanómetro, lo que limita su diseño racional a escala atómica.

Redes metal-orgánicas (MOFs)

Las redes metal-orgánicas (o MOFs) son materiales porosos versátiles y adaptables con estructuras cristalinas generadas mediante la coordinación de iones metálicos con ligandos (o espaciadores) orgánicos politópicos (con más de un punto de unión al metal). La variada química reticular de estos materiales está basada en la diversidad de unidades de construcción secundarias (inorgánica-orgánica), lo que permite el diseño muy variado de centros activos confinados en la arquitectura porosa. En esta clase de materiales híbridos orgánico-inorgánicos multifuncionales, los centros activos

están fuertemente unidos y aislados en la red (ya sea en los nodos inorgánicos, espaciadores orgánicos o cavidades porosas).^[12-14]

Los MOF presentan un avance importante con respecto a los catalizadores sólidos porosos tradicionales (zeolitas, carbón o polímeros) ya que ofrecen no solo el aislamiento del centro activo (evitando su auto-desactivación), sino también unos diámetros de poro grandes y ajustables (~1-5 nm) resultando en altas áreas superficiales que permiten una difusión adecuada a través de los poros. Además, los fuertes enlaces metal-ligando mantienen los centros activos fijos en la estructura, lo que disminuye su lixiviación durante su aplicación en procesos catalíticos. Es de destacar que la naturaleza cristalina del MOF permite un control racional de la geometría y funcionalidad de los micro-/meso-poros (el microambiente del centro activo) a nivel atómico, resultando en unas interacciones moleculares y reactividad química predecibles, sistematizable y una caracterización fundamental de los centros activos mediante el uso de técnicas de difracción de rayos X (p.e. usando monocristales para elucidar estructuras).

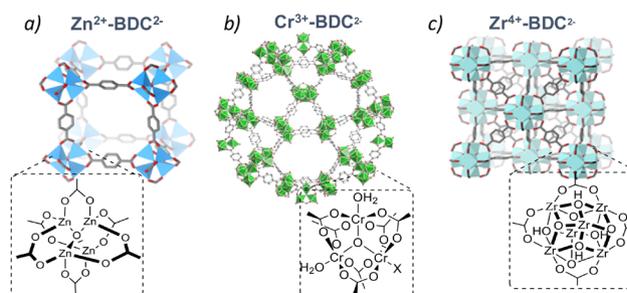


Figura 4. Ejemplos de MOFs con diferentes SBUs: a) Zn₄O en Zn(II)MOF-5, b) Cr₆O en Cr(III)MIL-101 y c) Zr₆O₄ en Zr(IV)UiO-66.^[14]

En estas arquitecturas metal-orgánicas, los entornos de coordinación de los centros metal-espaciador orgánico se pueden definir bajo ciertas condiciones sintéticas. Por ejemplo, el espaciador BDC²⁻ (benceno 1,4-dicarboxilato) da lugar a diferentes unidades de construcción secundaria (SBU, siglas del inglés "Secondary Building Unit"), con las topologías de red correspondientes (Figura 4). En el caso de Zn(II), la estructura cúbica de MOF-5 está formada por nodos [Zn₄O]⁶⁺ como SBU conectados a BDC²⁻ a través de puentes de carboxilato en los bordes del cubo, lo que da como resultado un sistema 3D extendido con cavidades cúbicas de 12.9 Å entre dos SBU adyacentes y ventanas de poro de 8 Å (Figura 4a).^[30] En presencia de Cr(III) o Zr(IV), los mismos aniones BDC²⁻ orgánicos forman estructuras porosas con trímeros [Cr₃(μ₃-O)(OH)(H₂O)₂]⁶⁺ o hexámeros [Zr₆(μ₃-O)₄(μ₃-OH)₄]¹²⁺ que dan como resultado las estructuras MIL-101 y UiO-66, respectivamente. La red cristalina MIL-101 presenta cavidades mesoporosas de 3 nm accesibles a través de ventanas de 1.5 nm (Figura 3b),^[31] mientras que el UiO-66 tiene cavidades de 1 nm accesibles a través de ventanas de 0.6 nm (Figura 4c).^[32]

Arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores en síntesis orgánica

Como se ha comentado en el apartado anterior, durante las últimas décadas muchos catalizadores homogéneos discretos se han inmovilizado en materiales híbridos poliméricos supramoleculares, como son las redes metal-orgánicas (MOF). Estas exhiben funcionalidades y geometrías que recuerdan a aquellas que se encuentran en las enzimas naturales (Figura 5).^[20] Como se ha comentado, el control atómico del diseño de la geometría y la funcionalidad de dichos MOFs permite estabilizar los centros catalíticos al aislarlos en la red (ver centros de Pd(II), Cu(II), Ni(II) en la Figura 5 a y b), evitando su auto-desactivación y minimizando su lixiviación. De manera similar, la arquitectura peptídica de las enzimas separa centros activos incompatibles en diferentes nanoespacios (conocidos como "bolsillos") para la activación del sustrato en el entorno confinado (ver Figura 5 c, d).

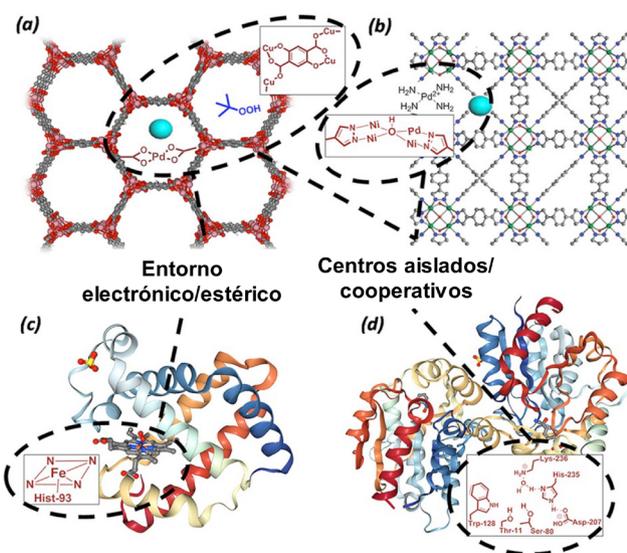


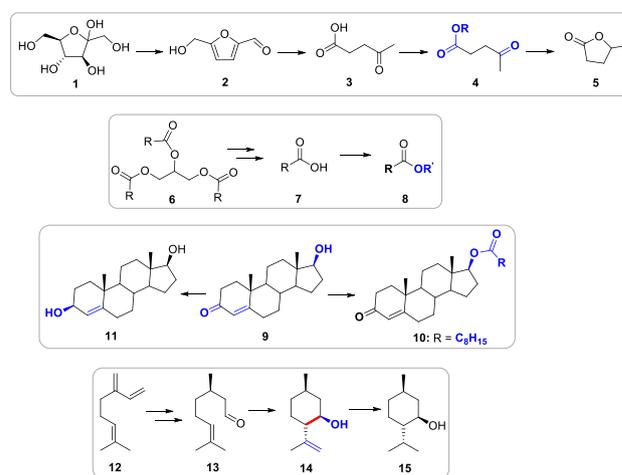
Figura 5. Pd@Cu-MOF-74 (a), Pd@NiBDP (b), Oximioglobina (c) e Hidroxinitrilo Liasa (d), junto con sus respectivos centros activos (insertos rojos). Las estructuras de proteínas (c) y (d) se obtuvieron del RCSB Protein Data Bank.^[20]

A pesar de la diferente composición química de las arquitecturas híbridas metal-orgánicas porosas (tipo MOF) o polipeptídicas (tipo enzima), ambas permiten la modificación de las propiedades electrónicas y estéricas de los centros con actividad catalítica, ya sea mediante el diseño de ligandos o péptidos, respectivamente. Esto aumenta la selectividad durante etapas de formación de enlaces C-C, C-O y C-N mediante la creación de un entorno apropiado alrededor del centro activo en el espacio confinado en estas arquitecturas supramoleculares sintéticas (MOF) o naturales (enzima). A continuación, se mostrarán distintos ejemplos en donde MOFs y derivados de MOF en sílices mesoporosas y/o zeolitas (MOF/SiO₂) actúan como nano-reactores bio-inspirados para etapas de síntesis orgánica. Se destacará como estas arquitecturas porosas ordenadas son capaces de aislar cen-

tros activos incompatibles en los agregados inorgánicos, espaciador orgánico o cavidades porosas, lo que permite operar en modo cooperativo o en cascada durante procesos de síntesis orgánica de compuestos de alto valor añadido. Estos compuestos se nombran del **1** al **45** en los esquemas 1 y 2.

Síntesis de alcoholes y ésteres bio-derivados con catalizadores heterogéneos basados en MOF/SiO₂

Un ejemplo de arquitectura porosa ordenada que ha sido racionalizado, tanto mediante estudios experimentales como computacionales, es la red metal-orgánica UiO-66-NH₂. Este MOF es isorecticular a la estructura mostrada en la Figura 4c, pero con grupos amino en el espaciador orgánico, tal y como se muestra en la parte izquierda de la Figura 6a.^{[13], [32]} El UiO-66-NH₂ actúa como un catalizador ácido-base, donde los pares Zr-O están muy cerca entre sí (2-3 Å), mostrando un excelente comportamiento catalítico en varias transformaciones orgánicas (catalizadas por ácido, ácido-base o ácido-redox) de moléculas derivadas de origen natural (hexosas, ácidos grasos, etc.) y que contienen grupos carbonilo (ver las dos primeras síntesis en el Esquema 1).



Esquema 1. Ejemplos de síntesis sostenible de compuestos oxigenados derivados de hexosas (**1-5**), triglicéridos (**6-8**), esteroides (**9-11**) y terpenos (**12-15**) usando arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores sólidos.

En cuanto a la primera síntesis orgánica del Esquema 1, se observó que la relación de grupos NH₂/NO₂ en los espaciadores orgánicos de la arquitectura porosa multifuncional UiO-66-NH₂/NO₂ permite controlar el número de centros ácidos. Esto es debido a que el menor pK_a de los grupos ácido carboxílico en el ácido 2-aminotereftálico (respecto a los del ácido 2-nitrotereftálico) resulta en un menor número de ligandos 2-aminotereftálico coordinados a los oxo-agregados de zirconio, generando centros de Zr coordinativamente insaturados (con defectos asociados a la deficiencia de ligando orgánico), los cuales presentan un carácter ácido de Brønsted al coordinarse a moléculas de agua (ver parte izquierda

de la Figura 6a). La elevada estabilidad de este material (debido a su estructura cristalina compacta con un elevado índice de coordinación de los átomos de Zr y los fuertes enlaces ácido-base de Lewis tipo “duro-duro” entre el Zr(IV) y el oxígeno de los ligandos) permite la existencia de centros metálicos coordinativamente insaturados sin comprometer la estabilidad del mismo cuando se emplea como catalizador de múltiples transformaciones orgánicas. Estos centros activos se emplearon en la deshidratación de la fructosa (**1**) a 5-hidroxiacetilfurfural (**3**), produciendo 25 moléculas de HMF (**2**) por cada centro activo de Zr.^[33] Así mismo, se observó una estabilización “tipo-enzima” del ácido levulínico (**3**) -un intermediario valioso en la industria química fina de fragancias, sabores y plastificantes- debido a la presencia de grupos funcionales amino junto a los Zr-oxo-agregados. La energía de activación calculada para esta reacción de esterificación disminuye de 30.6 a 26.9 kJ·mol⁻¹ para el UiO-66 y UiO-66-NH₂, respectivamente.^[34]

En cuanto a la segunda y tercera síntesis orgánica del Esquema 1, se mostró, por un lado, como la red de zirconio-tereftalato (UiO-66-NH₂) supera a los líquidos iónicos (requiriéndose 10 veces más de líquido iónico que de MOF para obtener rendimientos similares) y ácidos minerales (rendimientos similares a los del H₂SO₄ con el MOF con la posibilidad de reciclado en el caso de este último) produciendo 8 moléculas del análogo del aceite de jojoba (compuesto **8** con R = R' = C18:1 en el Esquema 1) y hasta 12 moléculas de palmitato de isopropilo -el cual se emplea en cosmética y como lubricante industrial- por átomo de Zr.^[13] Por otro lado, se vio que cuando esta arquitectura ordenada (tipo UiO-66-NH₂) se crece dentro de la sílice mesoporosa SBA-15 (Figura 6a), la frecuencia de recambio (TOF, por sus siglas en inglés “turnover frequency”) de los átomos de Zr se incrementa un 50% (para la síntesis del compuesto **10**) y un 72% (para la síntesis del compuesto **11**) con respecto al MOF preparado en ausencia de la sílice.^[27] Esto es debido a que los nanocristales de MOF microporoso crecidos en la sílice mesoporosa son capaces de interaccionar de forma más eficiente con los substratos voluminosos de reacción (mejor difusión de la testosterona al centro activo del Zr-MOF) respecto al MOF microporoso crecido en ausencia de sílice. Además, el confinamiento de los nanocristales de MOF en la sílice incrementó la estabilidad mecánica del catalizador tipo UiO, protegiéndolo de la atrición y lixiviado de cara a su escalado, mecanizado y posible aplicación industrial en reactores de lecho fijo.

Los precursores de estos esteroides son los terpenos (ver mirceno **12** en la tercera síntesis del Esquema 1), los cuales tienen un gran interés en la síntesis orgánica de fragancias, sabores o productos farmacéuticos. En particular, el (-)-mentol (**15**), es un terpeno natural presente en el aceite esencial de hojas de menta con propiedades medicinales, sensoriales y aromáticas debido a su acción en el sistema nervioso central. Se ha demostrado que redes metal-orgánicas (p.e. el tereftalato de cromo MIL-101) con centros activos ácidos e hidrogenantes (redox) en la misma arquitectura supramolecular (ver Figura 4b y Figura 6b) catalizan de forma secuencial la ciclación de citronelal (**13**) con elevada actividad y selectivi-

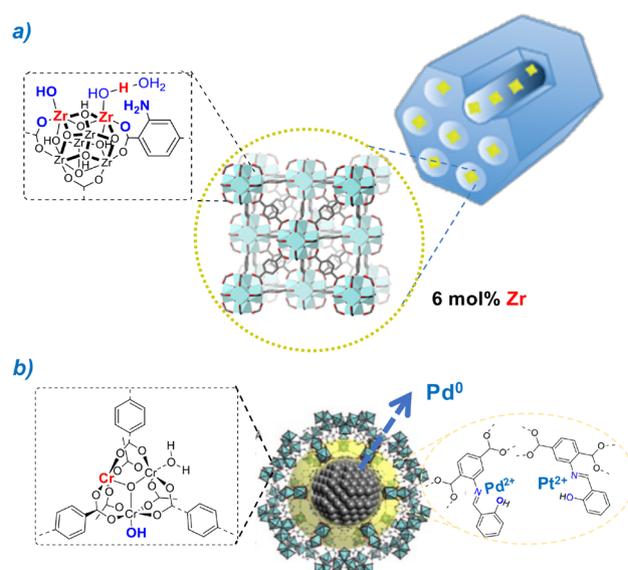


Figura 6. (a) (Zr)UiO-66-NH₂@SBA-15 con 6 mol % de centros ácidos Brønsted/Lewis bien dispersos en la matriz de sílice mesoporosa SBA-15. (b) Nanopartículas o complejos salen de paladio y/o platino confinadas y/o ancladas en la arquitectura mesoporosa MIL-101 que posee centros ácidos Lewis de Cr.

dad hacia el diastereoisómero de isopulegol deseado (**14**) y su posterior reducción al (-)-mentol deseado.^[35] Este sistema presenta fuertes enlaces ácido-base de Lewis tipo “duro-duro” entre el Cr(III) y el oxígeno de los ligandos dando lugar a una elevada estabilidad del tereftalato de cromo MIL-101, tanto térmica como química.

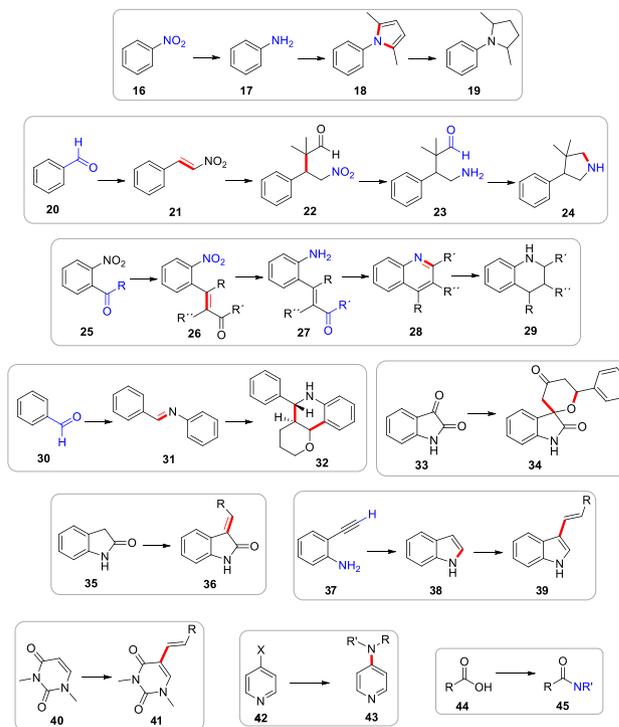
Síntesis de azo-compuestos bioactivos con catalizadores heterogéneos basados en MOF/SiO₂

Las moléculas que contienen nitrógeno en su estructura (especialmente los aza-heterociclos) están presentes en multitud de productos naturales y sintéticos de interés (ácidos nucleicos, alcaloides, colorantes, agroquímicos, productos farmacéuticos, etc.). De hecho, más del 60 % de las moléculas orgánicas empleadas como fármacos en el mercado contienen estructuras N-heterocíclicas, que se sintetizan a través de múltiples formaciones de enlaces C-C y C-N. La síntesis orgánica contemporánea de estos azo-compuestos, presentes en productos naturales y sintéticos, se basa mayoritariamente en el uso de catalizadores selectivos que tienen metales de transición en sus centros activos. Esto hace que las arquitecturas metal-orgánicas porosas ordenadas tipo MOF sean la extensión reticular ideal de dichos complejos de metales de transición discretos (catalizador homogéneo), idealmente aislados en una matriz periódica y porosa bien definida (catalizador heterogéneo). Como se describió en la parte anterior para la síntesis de mentol, la combinación de centros activos redox y ácidos de Lewis dentro de una misma arquitectura porosa multifuncional permite realizar varios acoplamientos no solo de enlaces C-C sino también de enlaces C-N, como veremos a continuación.

Por un lado, la arquitectura mesoporosa con estructura cristalina conocida como MIL-101 se usó para la encapsulación de nanopartículas de Pd o Pt. Por otro lado, su análogo isorecicular MIL-101-NH₂ se funcionalizó covalentemente con complejos salen de Pd o Pt (Figura 6b). Ambos sistemas, catalizan aminaciones reductivas que implican la formación de enlaces C=N y su posterior hidrogenación (además de la reducción previa de grupos nitro a aminos), para dar selectivamente pirroles (**18**), pirrolidinas (**24**), quinolinas (**28**) y tetrahydroquinolinas (**29**). Estos azo-compuestos se obtienen en pocos pasos de síntesis, incluyendo condensaciones aldólicas y aminaciones reductivas en el mismo reactor "one-pot" (tal y como se muestra en las tres primeras síntesis del Esquema 2). Además, se pueden aislar fácilmente y el uso de un sólido como catalizador permite su fácil recuperación y reúso.^[36] La fortaleza de los enlaces Cr(III)-O en la red metal-orgánica permitió que la estructura cristalina no colapsara en las etapas de funcionalización, hidrogenación, crecimiento de nanopartículas en los poros, y en los ciclos de reacción.

Aparte de los centros de Cr(III) del MIL-101, los centros ácidos presentes en los oxo-agregados metálicos de la arquitectura porosa UiO-66 (descritos en el apartado anterior), también catalizaron etapas de síntesis de N-heterociclos. Este MOF permitió la activación de la arilamina (**30**), formada in situ a partir de anilina y benzaldehído (**30**), y su posterior cicloadición aza-Diels-Alder con 3,4-dihidropirano, obteniéndose un exceso diastereomérico del 94%, con respecto al 46% obtenido empleando el ZrCl₄ como catalizador homogéneo.^[37] Pero no solo se han empleado MOFs con metales tetra- y trivalentes (Zr-UiO-66 y Cr-MIL-101, respectivamente), sino también metales divalentes como el Zn coordinado a ligandos tereftalato. El uso de este tipo de arquitecturas porosas ordenadas (ver Zn-MOF-5 en la Figura 4a) como precursores de nanopartículas de ZnO, resultó en un nuevo material con actividad catalítica en la condensación aldólica / cicloadición oxa-Diels-Alder de isatina (**33**) con un heterodieno para dar el spirooxindol **34**.^[28] Esta reacción fue casi 2 órdenes de magnitud más rápida con las nanopartículas de ZnO derivadas de MOF dispersas en aluminosilicatos, con respecto al uso del Zn-MOF-5 puro o calcinado (Figura 7a). Además, el uso de la zeolita H-USY cristalina porosa aumentó el TOF en más de un 120% con respecto al SiO₂ amorfo, debido a la mejor dispersión y accesibilidad a los centros ácidos de la zeolita, tal y como se observó para la síntesis de oxoindoles sustituidos (**36**). La elevada estabilidad y bajo coste de las nanopartículas de óxido metálico derivadas de MOF dispersas en aluminosilicatos porosos presenta un elevado potencial para aplicaciones industriales.

Un reto actual de la síntesis orgánica es la activación directa de los enlaces C(sp³)-H y C(sp²)-H, lo cual requiere de catalizadores basados en metales de transición. Sin embargo, estos a menudo son caros e inestables, no permiten su aplicación a largo plazo y requieren aditivos con un impacto ambiental, económico y sanitario negativo.^[8-10] Para avanzar en este frente, se diseñaron arquitecturas porosas ordenadas con fuertes enlaces (ácido-base de Lewis blan-



Esquema 2. Ejemplos de síntesis sostenible de compuestos nitrogenados como son los pirroles (**18**), pirrolidinas (**19**, **24**), quinolinas (**28**), tetrahydroquinolinas (**29**), piranoquinolinas (**32**), oxoindoles (**33-36**), spirooxindoles (**34**), indoles (**39**), uracilos (**41**), piridinas (**43**) y amidas (**45**) usando arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores sólidos.

dos) Ni(II)-N-pirazolato (ver NiBDP en la Figura 7b) con centros activos de Pd(II) aislados en la red metal-orgánica, de tal forma que resultaron eficientes para la hidroaminación intermolecular de 2-etil-anilina (**37**) a través de la activación de enlaces C(sp³)-H y N-H de los grupos alquino y amino, respectivamente.^[39] Se obtuvo una mayor selectividad al indol **38**, respecto a la hidratación del alquino como reacción competitiva, la cual sí tuvo lugar cuando se emplearon zeolitas ácidas como soporte (las cuales además presentan problemas de difusión por su tamaño de poro menor que el del MOF).

Por otro lado, el catalizador homogéneo Pd(OAc)₂ empleado para la alquenilación de N-heterociclos aromáticos, mediante la activación de enlaces C(sp²)-H, se encapsuló en un MOF de cobre con dimensiones de poro 1 x 1.4 nm y propiedades redox (Figura 7c).^[40] El número de moléculas de indol (**39**) o uracilo (**41**) alqueniladas por átomo de Pd fue tres veces mayor cuando esos centros se confinan en el MOF con respecto su uso en disolución como catalizador homogéneo. Además, se pudo racionalizar la actividad catalítica en base a la composición de la arquitectura porosa ordenada, observándose una tendencia lineal entre la actividad catalítica y el potencial de reducción de los metales divalentes en los nodos inorgánicos de la red metal-orgánica. Este catalizador heterogéneo permitió el acoplamiento C-H/C-H en condiciones de flujo continuo, aumentando la vida de los centros activos de Pd(II) en más

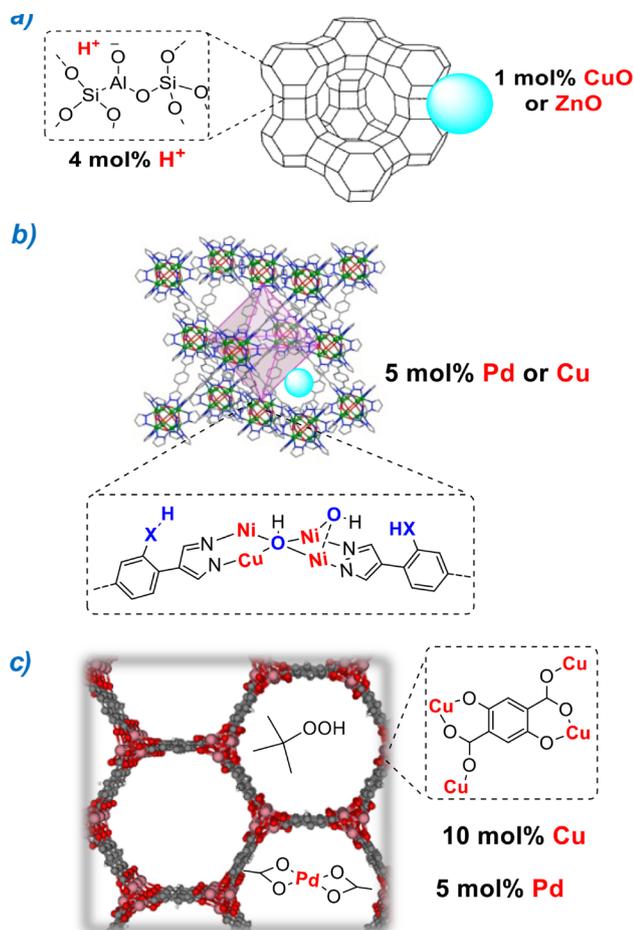


Figura 7. (a) Nanopartículas de CuO o ZnO en la zeolita faujasita con centros ácidos de Brønsted; (b) NiBDP (BDP = 1,4-bis(pirazol-4-il)benzeno) intercambiado con Pd o Cu; (c) Pd(OAc)₂ y TBHP en el Cu-MOF-74.

de un 270% con respecto al empleo de sílice amorfa como soporte. [40]

Por último, se mencionarán dos ejemplos de catalizadores heterogéneos con centros ácidos de Lewis para la formación de enlaces C-N mediante reacciones de aminación y amidación. El uso de espaciadores bis(pirazolato) o tereftalato extendidos generó arquitecturas muy porosas, que favorecen la difusión de aminas, evitando además el uso de condiciones básicas, metales preciosos u otros aditivos empleados en catálisis homogénea. Por un lado, redes de azolato de zinc del tipo ZnBDP (Figura 7b) se usaron por primera vez como catalizadores heterogéneos en la aminación de enlaces C-Cl para dar lugar a piridinas sustituidas (43). [41] Los fuertes enlaces (ácido-base de Lewis blandos) Zn-N-pirazolato proporcionan a la red metal-orgánica una elevada estabilidad en el medio de reacción (en el cual se genera HCl).

Por otro lado, redes de zirconio-terftalato tipo UiO (con un tamaño de partícula inferior a 100 nm) resultaron ser unos catalizadores heterogéneos activos, estables y reusables en la amidación directa de ácidos carboxílicos para generar

amidas (45), en condiciones suaves de reacción, evitando el uso de aditivos homogéneos no reusables y tóxicos. [42]

Conclusiones y perspectivas futuras

La síntesis de moléculas orgánicas complejas se basa actualmente en reactivos y/o catalizadores homogéneos que muestran un buen comportamiento en términos de actividad y selectividad. Los últimos descubrimientos en el campo de los materiales porosos ordenados, desde las zeolitas hasta los MOF, ofrecen nuevas posibilidades en la incorporación de uno o varios centros activos en una red para catalizar etapas de síntesis orgánica. De esta forma se pretende trasvasar el conocimiento desarrollado en catálisis homogénea al campo de los nuevos materiales en estado sólido. En esta revisión se ha mostrado como centros ácido-base o redox en arquitecturas porosas ordenadas ofrecen una buena actividad, selectividad y estabilidad, en múltiples formaciones de enlaces C-C/C-N (condensaciones, deshidrataciones, alquilaciones, alquenilaciones, etc.) y/o la interconversión selectiva de grupos funcionales (reducciones y oxidaciones).

La naturaleza sólida de los catalizadores basados en silicatos y redes metal-orgánicas representa una ventaja sobre los análogos solubles en las transformaciones orgánicas líquidas, dada la recuperación simple, limpia y eficiente del medio de reacción, además de la posibilidad de reciclado. No sólo es interesante su naturaleza amigable con el medio ambiente, sino también la posibilidad de diseñar el catalizador de manera controlada y racional en base a la periodicidad de sus estructuras. Por un lado, su naturaleza cristalina permite modelar la naturaleza del centro activo a través de las partículas sólidas. Por otro lado, hace posible comprender y modificar a voluntad su reactividad química en múltiples pasos de síntesis orgánica. Además, dado que muchas moléculas empleadas como productos farmacéuticos superan el tamaño de los poros de los zeolitos tradicionales (0.2-1 nm), el descubrimiento de nuevas rutas sintéticas hacia MOFs o sílices mesoporosas (1-20 nm), con tamaño de poro, forma y funcionalidad adaptables, representa las futuras avenidas por donde transitará la química orgánica heterogénea.

Un frente muy activo de investigación en catálisis es la activación de enlaces C-H en hidrocarburos y en moléculas orgánicas más complejas mediante centros activos monoatómicos (en inglés "single atom catalyst") inmovilizados en un soporte sólido poroso (por ejemplo, silicatos o MOFs). Más concretamente, la oxidación selectiva de metano a metanol o la transformación directa de CO₂ a compuestos oxigenados (formiatos, metanol o dimetil éter), olefinas (precursores de plásticos) o parafinas (gasolina) es una estrategia (y un gran desafío) de valorización de gases de efecto invernadero en combustibles líquidos y productos químicos sostenibles. Para ello, se necesitarán nuevas arquitecturas porosas ordenadas como catalizadores heterogéneos multifuncionales activos, selectivos y estables para promover tanto la activación de CO₂ como de hidrocarburos en la interfaz sólido-gas en

condiciones suaves. El desarrollo de estos sistemas catalíticos para estos dos desafíos medioambientales e industriales ha de llevar a nuevas plataformas basadas en arquitecturas porosas ordenadas para la transformación de moléculas orgánicas en productos de alto valor añadido.

Agradecimientos

FGC agradece la ayuda "Ramón y Cajal" con código RYC2020-028681-I financiado por el MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por el "FSE invierte en tu futuro".

Bibliografía

- [1] H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. Ho Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1929-1961.
- [2] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, *19*, 18-43.
- [3] M. Beller, *Ernst Schering Found Symp Proc.* **2006**, 99-116.
- [4] H.-U. Blaser, *Catal. Today* **2000**, *60*, 161-165.
- [5] R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25.
- [6] K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1705-1730.
- [7] N. Martín, F. G. Cirujano, *J. CO₂ Util.* **2022**, *65*, 102176.
- [8] G. Giannakakis, S. Mitchell, J. Pérez-Ramírez, *Trends Chem.* **2022**, *4*, 264-276.
- [9] N. Martín, F. G. Cirujano, *ChemCatChem* **2021**, *13*, 2751-2765.
- [10] L. Liu, A. Corma, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10, 4981-5079.
- [11] N. Martín, F. G. Cirujano, *Catal. Commun.* **2022**, *164*, 106420.
- [12] A. Bavykina, N. Kolobov, S. Khan, J. A. Bau, A. Ramirez, J. Gascon, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 8468-8535.
- [13] F. G. Cirujano, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 5482-5494.
- [14] F. G. Cirujano, N. Martín, L. H. Wee, *Chem. Mater.* **2020**, *32*, 10268-10295.
- [15] Y. Li, J. Yu, *Nature Rev. Mater.* **2021**, *6*, 1156-1174.
- [16] N. Martín, F. G. Cirujano *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8058-8073.
- [17] I. Nath, J. Chakraborty, Francis Verpoort, *Chem. Soc. Rev* **2016**, *45*, 4127-4170.
- [18] Y. Chen, S. Ma, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9744-9753.
- [19] A. M. Fracaroli, P. Simon, D. A. Nagib, M. Suzuki, H. Furukawa, F. D. Toste, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *378*, 445-465.
- [20] F. G. Cirujano, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5671-5685
- [21] P. B. Venuto, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *105*, 811-852
- [22] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1072-1133.
- [23] F. G. Cirujano, N. Linares, D. E. De Vos, J. García-Martínez, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12869-12872.
- [24] N. Martín, A. Portillo, A. Ateka, F. G. Cirujano, L. Oar-Arteta, A. T. Aguayo, M. Dusselier, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5750-5758.
- [25] A. Taguchi, F. Schüth, *Micro. Meso. Matter.* **2005**, *77*, 1-45.
- [26] F. G. Cirujano, N. Martín, G. Fu, C. Jia, D. De Vos, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 1796-1802.
- [27] F. G. Cirujano, I. Luz, M. Soukri, C. Van Goethem, I. F. J. Vankelecom, M. Lail, D. De Vos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13302-13306.
- [28] N. Martín, M. Dusselier, D. E. De Vos, F. G. Cirujano, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 44-48.
- [29] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, US Patent 5,098,684, 1992 (assigned to ExxonMobil).
- [30] H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **1999**, *402*, 276-279.
- [31] G. Ferey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surble, I. Margiolaki, *Science* **2005**, *309*, 2040-2042.
- [32] J. H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13850-13851.
- [33] G. Fu, F. G. Cirujano, A. Krajnc, G. Mali, M. Henrion, S. Smolders, D. E. De Vos, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 4002-4009.
- [34] C. Caratelli, J. Hajek, F. G. Cirujano, M. Waroquier, F. X. Llabrés i Xamena, V. Van Speybroeck, *J. Catal.* **2017**, *352*, 401-414.
- [35] F. G. Cirujano, F. X. Llabrés i Xamena, A. Corma, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 4249-4254.
- [36] F. G. Cirujano, A. Leyva-Pérez, A. Corma, F. X. Llabrés i Xamena, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 538-549.
- [37] V. L. Rechac, F. G. Cirujano, A. Corma, F. Llabrés i Xamena, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *27*, 4512-4516.
- [38] F. G. Cirujano, M. Stalpaert, D. E. De Vos, *Green Chem.* **2018**, *20*, 2481-2485.
- [39] F. G. Cirujano, E. López-Maya, J. A. R. Navarro, D. E. De Vos, *Top. Catal.* **2018**, *61*, 1414-1423.
- [40] F. G. Cirujano, P. Leo, J. Vercammen, S. Smolders, G. Orcajo, D. E. De Vos, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3872-3876.
- [41] F. G. Cirujano, E. López-Maya, N. Almora-Barrios, A. Rubio-Gaspar, N. Martín, Jorge A. R. Navarro, C. Martí-Gastaldo, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 18168-18173.
- [42] I. A. Lázaro, R. S. Forgan, F. G. Cirujano, *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 8368-8376