



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Departamento de química

TESIS

Para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Tema

MOFs impregnados con agua y otros disolventes para evaluar sus propiedades en la captura selectiva de gases de efecto invernadero y reacciones pseudo-multicomponentes

Presenta

Q. I. VANESA DEL CARMEN COTLAME SALINAS

Director

Dr. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA

Ciudad de México

Noviembre, 2021



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi director de tesis el Dr. Eduardo González Zamora por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación. Le agradezco el tiempo dedicado a las correcciones, los consejos, sugerencias, su apoyo y comprensión durante toda la maestría.

Agradezco también al Dr. Alejandro Islas Jácome por el tiempo dedicado a la revisión y corrección de mis trabajos, así como los consejos y enseñanzas durante la maestría.

Al Dr. Ilich Argel Ibarra por darme la oportunidad de redactar junto con su equipo un review, sin lugar a duda su modo de trabajo y sugerencias de redacción han sido de mucho provecho.

Agradezco a Julio y Alfredo por sus valiosas sugerencias y correcciones durante la redacción del último review.

A mis compañeros de clases Eduardo, Elisa y Alfredo, que fueron de gran apoyo en las asignaturas, además de mis guías durante mi estancia en la UAM. Gracias por los buenos momentos.

A mis padres, Elodia Salinas y Julián Cotlame que les debo todo lo que he podido conseguir profesional y personalmente, gracias por su apoyo y cariño.

1 CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	5
ABREVIATURAS	6
CAPÍTULO I	7
INTRODUCCIÓN	7
Metal Organic Frameworks.....	7
Tipos de ligantes	8
Tipos de metales usados en la síntesis de MOFs	11
Clasificación de las MOFs	14
Síntesis de MOFs (métodos de síntesis).....	15
Aplicaciones de las MOFs	18
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
RESULTADOS	28
Pre-confinamiento de agua.....	28
Confinamiento de moléculas de alcohol y aminas para la captura de CO ₂	31
Confinamiento de moléculas aromáticas y de otro tipo para mejorar la captura de CO ₂	41
CONCLUSIONES	48
CAPÍTULO II.....	49
INTRODUCCIÓN	49
Reacciones de Multicomponentes (MCRs).....	50
Clasificación de las reacciones multicomponentes	50
Reacciones pseudo-multicomponentes	67

Reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas.....	68
OBJETIVO GENERAL.....	69
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	69
RESULTADOS	70
Pseudo 3-CR.....	70
Pseudo 4-CR.....	73
Pseudo 5-CR.....	77
Pseudo 6-CR.....	83
Pseudo 7-CR y más	86
Repetitive pseudo-MCRs	89
CONCLUSIONES	93
REFERENCIAS.....	94

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el contenido de dos reviews titulados “CO₂ capture enhancement in MOFs vía the confinement of molecules” y “Pseudo Multicomponent Reactions: A review” mismos que fueron escritos durante la contingencia sanitaria debida al covid-19, y debido a la imposibilidad para ingresar a los laboratorios del departamento de química en la UAM-Iztapalapa.

El primer review colecta los trabajos más relevantes de los últimos 4 años con respecto al confinamiento de moléculas dentro de los poros de las MOFs para aumentar su capacidad de captura de CO₂. Las interacciones entre las moléculas huésped y las MOFs son las responsables del “efecto cuello de botella”, el cual no permite el libre paso de las moléculas de CO₂, resultando en que pasen más tiempo en los cuellos de botella y aumentando así la captura de este. Esta post-modificación de las MOFs presenta ventajas notables con respecto a otras post-modificaciones (inserción de grupos funciones y generación de OMS (open metal sites)), tales como costos menores y condiciones más reales para la industria. El review se encuentra publicado en a la revista *Reaction Chemistry and Engineering* de la casa editorial *Royal Society of Chemistry*. Cabe señalar que el trabajo fue considerado para la portada de la revista y publicado del mismo modo.

El segundo review titulado “Pseudo Multicomponent Reactions: A review” recopila los trabajos más relevantes sobre reacciones pseudo multicomponentes, las cuales se diferencian de las reacciones multicomponentes, debido a que en las primeras uno o más componentes de la reacción se repite más de una vez. Durante la escritura del review, se detectó otro tipo de reacciones dentro de esta área, llamadas reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas, las cuales son diferenciadas porque contienen al menos un reactivo que es polifuncional y por lo tanto el componente repetido reacciona de la misma manera en el mecanismo de reacción, por lo anterior en este review también se propone la diferenciación de estos dos tipos de reacciones. Cabe destacar que hasta el momento no hay publicaciones que incursionen sobre el mismo tema. Actualmente el review se encuentra en la última fase de revisión por los asesores y se enviará a la revista *RSC Advances* de la casa editorial *Royal Society of Chemistry*.

ABREVIATURAS

BDC	Ácido 1,4 bencendicarboxílico
BTC	Ácido 1,3,5-trimésico
CBD	Divergencia basada en condiciones
CH ₄	Metano
CO ₂	Dióxido de carbono
CR	Componentes de reacción
DHPMs	3,4-dihidropirimidin-2-(1 <i>H</i>)-onas
DHPs	1,4-dihidropiridinas
EDG	Grupo donador de electrones
EWG	Grupo atractor de electrones
IRMOF	Redes metal-orgánicas isoreticulares
MCR ²	Combinación de MCRs
MCRs	Reacciones multicomponentes
MOFS	Redes metal-orgánicas
MRS	Secuencias de reacción modular
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
OMS	Sitios metálicos sin coordinar
PCPs	Polímeros de coordinación porosos
PSM	Modificación post-sintética
SBU _s	Unidades de construcción secundaria
SRR	Reemplazo de un solo reactivo

CAPÍTULO I

MOFs impregnados con agua y otros disolventes para evaluar sus propiedades en la captura selectiva de gases de efecto invernadero

INTRODUCCIÓN

El efecto invernadero, causado principalmente por el CO₂, es un tema de gran importancia global en los últimos años. Las redes metal-orgánicas (MOFs) se han posicionado como los materiales más prometedores para la captura de CO₂ frente a otros clásicos como las zeolitas, arcillas, silicatos y carbón activado. En la búsqueda para optimizar la captura CO₂, en estos materiales se han llevado a cabo modificaciones durante y después (post-modificaciones) de la síntesis del material. Una alternativa relativamente nueva consiste en introducir pequeñas cantidades de disolventes polares y no polares en las cavidades del material, lo que cambia el ambiente químico y promueven el aumento de las interacciones tipo puente de hidrógeno o interacciones π - π que producen el llamado “efecto cuello de botella”. Este fenómeno consiste en la reducción del tamaño de poro y provoca que las moléculas de CO₂ frenen su paso por los canales de las MOFs, lo que en conjunto resulta en un aumento de la capacidad de adsorción de CO₂. Esta nueva técnica abre brecha a un largo camino en la búsqueda de optimizar la captura de CO₂ en MOFs con moléculas confinadas de distinta índole.

Metal Organic Frameworks

Las redes metalorgánicas MOFs, por sus siglas en inglés (Metal Organic Frameworks), también conocidas como polímeros de coordinación porosos (PCPs), son un tipo relativamente nuevo de materiales sólidos micro-mesoporosos cristalinos construidos a partir de cationes metálicos o clústeres de cationes metálicos (unidades de construcción secundaria (SBUs)) y ligantes orgánicos unidos por enlaces de coordinación, que generan redes cristalinas en 1, 2 o 3 dimensiones. En la Figura 1 se muestra de forma esquemática la formación de la celda unitaria de un MOF, y el subsecuente crecimiento del cristal [1].

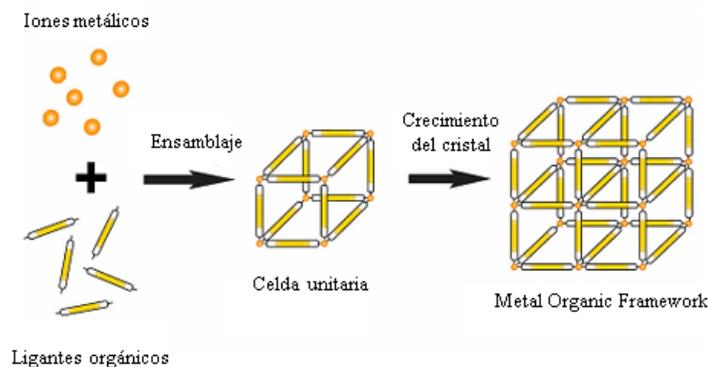


Figura 1. Ilustración de la construcción de un MOF

Debido a la diversidad de metales, ligantes orgánicos y de diferentes metodologías sintéticas, estos materiales han demostrado propiedades físicas / químicas ajustables, entre las que destacan, la porosidad, el área superficial y la estabilidad química / térmica [2], lo cual los hacen candidatos idóneos para aplicaciones como adsorción y almacenamiento de gases, separación de gases y colorantes, catálisis, detección de iones metálicos, partículas pequeñas, o cambios de temperatura y pH, reconocimiento molecular, liberadores de fármacos, óptica no lineal y luminiscencia.

Tipos de ligantes

Un ligante es una molécula que posee uno (monodentados) o más grupos funcionales (polidentados) que contienen pares de electrones libres que se enlazan de forma coordinante a un catión metálico. Cuando los átomos con pares de electrones se enlazan al mismo centro metálico se les conoce como quelatos. Por otro lado, cuando el ligante se enlaza simultáneamente a dos o más centros metálicos, formando puentes, se le conoce como especies polinucleares [3].

Hay una gran variedad de grupos funcionales en los que los átomos pueden funcionar como donadores de enlaces de coordinación, tales como los carboxilatos, azolatos, fosfonatos o los sulfonatos. La elección del ligante para la síntesis de MOFs es muy importante ya que determina la mayor parte de las características del nuevo material, tales como: (i) porosidad, (ii) reactividad, (iii) flexibilidad, (iv) estabilidad, (v) cristalinidad y, (vi) topología.

- Ligantes carboxílicos

Los ligantes carboxilatos son los más utilizados en la síntesis de MOFs. Por ejemplo, inicialmente el MOF-5 se sintetizó a partir del ácido bencendicarboxílico (BDC) y sales de Zn^{II} . Posteriormente se sintetizó una serie de MOFs isoreticulares (IRMOF) con diferentes ácidos dicarboxílicos. El interés de los grupos carboxílicos es debido a que estos pueden desprotonarse para equilibrar la carga del metal y evitar el uso de contraiones estructurales, así como enlazar ligantes en diversas formas (monodentados, bidentados o *bis*-monodentado) (Fig. 2), incrementando la posibilidad de formar estructuras más robustas [4].

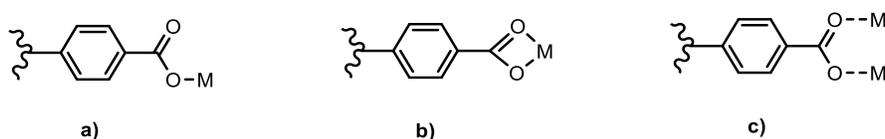


Figura 2. Modos de coordinación del ligante basado en carboxilato (a) mono-dentado, (b) bidentado o quelato, (c) *bis*pseudo-monodentado.

Los ligantes alifáticos con grupos carboxilatos poseen varias ventajas, por ejemplo, una buena estabilidad al agua y una síntesis simple; mientras que los ligantes aromáticos con grupos carboxilatos muestran una mayor capacidad de coordinación [5].

Un ejemplo clásico es el uso del ácido 1,4-bencendicarboxílico (BDC) y el ácido 1,3,5-trimésico (BTC). En 1999, Yaghi y colaboradores [6] reportaron la primera MOF (MOF-5) que contiene el BDC, la cual fue ampliamente estudiada por sus capacidades para almacenamiento de gases y catálisis, por su fácil modulación del tamaño de poro. Poco después, durante el mismo año se reportó la primera MOF (HKUST-1) sintetizada a partir de BTC por Williams y colaboradores [7] (Fig. 3).

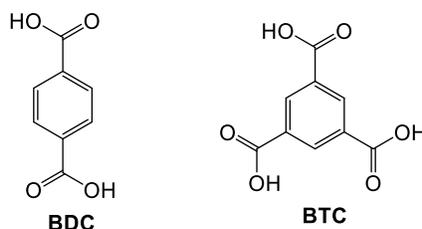


Figura 3. Ligantes BDC y BTC

- Ligantes *N*-donadores

En los ligantes de tipo *N*-donador, cada átomo de nitrógeno se coordina con un ion metálico en la dirección de su par electrones libres, tal como se muestra en la Figura 4 [4]. Los ligantes *N*-donadores se clasifican en dos tipos, ligantes con carga y ligantes neutros. Los azolatos son ligantes *N*-donadores cargados negativamente y son ampliamente utilizados en la síntesis de MOFs. El azolato es un heterocíclico de 5 miembros que se coordina a través de sus átomos *N*-donadores sp^2 tras una desprotonación. Estos heterociclos contienen dos, tres o hasta cuatro átomos de nitrógeno donadores (imidazolato / pirazolato, triazolato y tetrazolato). En este contexto, al aumentar el número de átomos *N*-donadores también aumenta su acidez (Fig. 5a) [8].

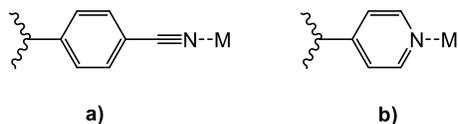


Figura 4. Modos de coordinación de ligantes (a) cianida, (b) 4,4'-bipi.

En el caso de los ligantes *N*-donadores neutros, otras moléculas presentes en el medio se encargan de neutralizar la carga. Los ligantes de este tipo son heterociclos de seis miembros, tales como la piridina o pirazina, o de cinco miembros como el imidazol, pirazol, triazol o tetrazol (Fig. 5b).

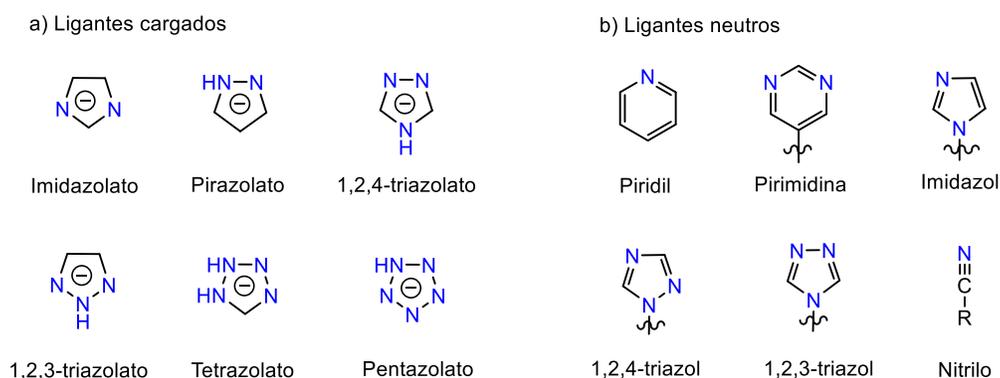


Figura 5. Ligantes *N*-donadores típicos (a) cargados y (b) neutros

Los ligantes *N*-donadores han formado parte de una gran cantidad de ligantes sintetizados, tales como el 1,4-bis(1*H*-pirazol-4-il)benceno, 1,2-di(piridin-4-il)etino 4,4'-bipiridina, y la 2,4,6-tri(4-piridil)-1,3,5-triazina, entre otros que se muestran en la Figura 6 [8].

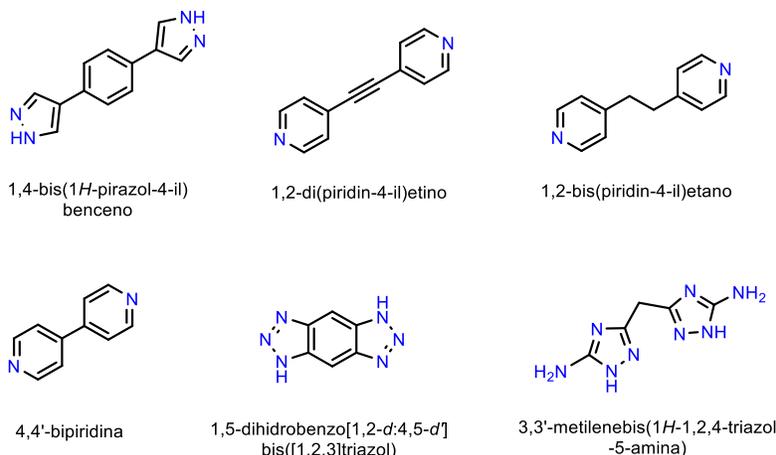


Figura 6. Ligantes *N*-donadores neutros, usados en la síntesis de MOFs

Tipos de metales usados en la síntesis de MOFs

Un amplio rango de metales ha sido utilizado para la síntesis de MOFs. Los metales más usados para síntesis solvotermal / hidrotérmal son la primera fila de los metales de transición, también debido a que la formación de sus SBUs (Secondary Building Units) suele ser predecible en gran medida. Sin embargo, el uso de otros metales también está reportado en la literatura.

- Metales alcalinos

El uso de metales alcalinos para la síntesis de MOFs suele ser escaso comparado con los metales de transición interna. A pesar de lo anterior, estos metales presentan algunas ventajas notables, tales como: (i) los enlaces entre los metales y los ligantes de tipo carboxilato o fosfato suelen ser muy fuertes debido a la alta densidad de carga y la naturaleza iónica del metal, (ii) debido a la naturaleza electrónica de los metales, la formación de MOFs conductoras de protones es factible, y (iii) algunos metales, como el Mg y el Ca son muy abundantes en la naturaleza, además de ser no tóxicos [9].

Los ligantes más utilizados para enlazar a los metales alcalinos son los carboxilatos debido a que la débil basicidad de los ligantes nitrogenados (tales como el imidazol, piridina y bipyridina) suele formar enlaces débiles con los metales alcalinos. Sin embargo, existen algunos trabajos en los que se han utilizado ligantes nitrogenados [911].

Entre los metales alcalinos más utilizados se encuentra el magnesio (Mg^{2+}). En el caso del Zn^{2+} , las estructuras formadas suelen ser robustas, tridimensionales permanentes, y, además, suelen adoptar una geometría octaédrica [9]. Algunos ejemplos relevantes son el $Mg_3(ndc)_3(DEF)_4$ y el MOF-74-Mg, los cuales se han estudiado por sus propiedades de adsorción y separación de gases, así como el Mg-ndi, que es una MOF luminiscente reportada por Banerjee y colaboradores [11].

- Metales del grupo 13 (Al, Ga e In)

El número de MOFs sintetizadas con metales de grupo 13 también es limitado. Sin embargo, el aluminio destaca por su alta disponibilidad, baja toxicidad y alta pureza a bajo costo. La MOF más representativa de este grupo es la MIL-53, la cual destaca por su flexibilidad que da lugar al efecto “breathing”, que consiste en el cambio de las dimensiones de los poros ante la presencia de moléculas huésped [13]. Otras MOFs-Al de menor relevancia son la CAU-1, CAU-3, Cau-15 y MIL-110, por mencionar algunas [9].

El número de materiales basados en Ga e In son muy limitados. Algunos de estos materiales son la MIL-124 (Ga, análogo a CAU-15 de Al) y la MOF-235. En el caso del In, algunos ejemplos son la CPM-30, InOF-8, In-MOF-1, y la ATF-1.

- Metales tetravalentes (Ti^{4+} , Zr^{4+} , Hf^{4+})

El uso de cationes tetravalentes para la síntesis de MOFs es notable debido a la estabilidad de las estructuras que se forman. Lo anterior debido a la alta acidez de los metales (por su alta carga y relación carga / radio (Z / R)), lo que hace que se enlacen con los carboxilatos duros y que la atracción iónica sea fuerte.

El interés por las MOFs basadas en Ti es debido a su alta estabilidad y actividad fotocatalítica. Aun con lo anterior, son pocas MOFs de este tipo las que se han reportado, tales como la MIL-125 y sus derivados, y la NTU-9. En el caso de MOFs basados en Zr, la más estudiada

es la MOF-UiO-66, cuyo interés se basa principalmente en su capacidad catalítica y de adsorción de gases [9].

- Metales de transición interna

Los metales de transición interna son los más utilizados en la síntesis de MOFs debido a la amplia variedad de números de coordinación, geometrías y estados de oxidación que estos pueden adoptar. El uso de metales con valencia alta ayuda a contrarrestar la hidrólisis que llevan a cabo algunos MOFs por el débil enlace formado entre los iones y el ligante. Sin embargo, debido a la alta reactividad de estos metales (Fe^{3+} , Cr^{3+} y V^{3+} , o M^{4+}) es difícil controlar las condiciones en el proceso de formación de las MOFs.

Algunos ejemplos de MOFs sintetizadas con Fe son la MIL-53, MIL-88, MIL-100 y la MIL-101[9] (Fig. 7). Mientras que, para Zr, la MOF más común es la UiO-66, ensamblada a partir del 1,4-bencendicarboxilato (BDC) y $\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4$. En el caso del Cu, una MOF típica es la HKUST-1 ($\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$, donde BTC = 1,3,5- ácido bencetricarboxilato). En el caso del Zn, la MOF más conocida es la MOF-5, la cual fue sintetizada por Yaghi y colaboradores a partir del BDC. [10]

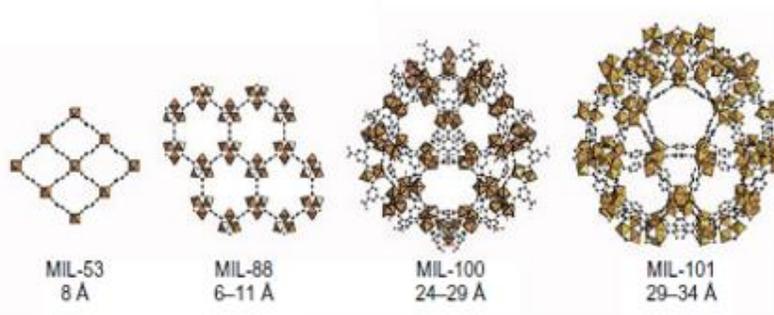


Figura 7. Ejemplos de MOF-Fe

- Grupo del Platino

Los metales que pertenecen al grupo del platino (Ru, Os, Rh, Ir, Pd y Pt) son caros y escasos. Sin embargo, debido a los diferentes estados de oxidación estables que poseen y geometrías de coordinación, los provee de interesantes propiedades catalíticas, de captación de luz, y de detección magnética y electrónica.

- Lantánidos y metales del grupo III

Comparados con la primera fila de los metales de transición interna, los metales del grupo III y los lantánidos tienen radios iónicos grandes, con excepción del Sc^{3+} , lo que da lugar a altos números de coordinación (7 o más). Esta alta coordinación da lugar a estructuras tridimensionales estables. El número de coordinación más estable y predominante es el 3+. Los materiales sintetizados tienen además una estabilidad térmica superior a la de otros materiales, de entre 450 a 650 °C. Estas características han dado lugar a un valioso número de potenciales aplicaciones de estos materiales en catálisis, análisis biomédico, medicina diagnóstica, comportamiento magnético y luminiscencia. Algunas de las MOFs sintetizadas son BDC-(La, Sc, Eu, Ga); NDC-(Ce, Nd, Eu, Tb) y BTC-(Sc, Y, Nd, Sm, Eu, Yb) [9].

Clasificación de las MOFs

De acuerdo con la clasificación de Kittawa [14], hay cuatro generaciones de MOFs con base en su estabilidad (Fig. 8).

- Primera generación

Los materiales de esta generación tienen una porosidad no permanente debido a la independencia de la estructura con las moléculas huésped, que se han observado en MOFs cargadas que contienen contraiones.

- Segunda generación

Estas MOFs presentan una porosidad estable y robusta frente a la desorción de moléculas huésped. Aquí se encuentran las MOFs neutras o de tipo zeolita.

- Tercera generación

Las MOFs de tercera generación son aquellas que poseen flexibilidad y dinámica, siendo capaces de responder al intercambio de moléculas huésped o a estímulos externos.

- Cuarta generación

En esta categoría se encuentran las MOFs que después de una modificación (modificación post-sintética, PSM), mantienen su topología e identidad estructural [15].

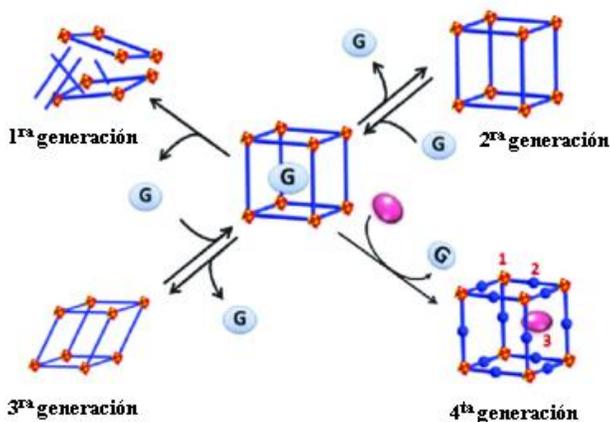


Figura 8. Clasificación de las MOFs propuesta por Kittawa

Síntesis de MOFs (métodos de síntesis)

- Síntesis hidrotermal

La síntesis hidrotermal, también conocida como convencional, es un método de síntesis en el que los reactivos se disuelven en agua o en otro disolvente (conocida entonces como síntesis solvotermal), y posteriormente la disolución se introduce en una autoclave para llevarla a una temperatura por encima del punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción puede variar de entre algunas horas hasta días [10].

La síntesis hidrotermal es ampliamente usada en la síntesis de MOFs debido a que el aumento de la temperatura mejora la solubilidad de los reactivos (metales y ligantes orgánicos) en un disolvente común para que estos reaccionen de manera más eficiente, y así se propicie la formación de monocristales (necesarios para el análisis por difracción de rayos X) [10].

Una alternativa eficiente en cuanto al tiempo y el costo de reacción es la síntesis asistida por microondas (MWAS). En el recipiente de reacción, las moléculas del disolvente y sustrato se alinean con el campo eléctrico oscilante generado por las microondas, lo que provoca un aumento en la rotación de las partículas. A una frecuencia adecuada, aumentan las colisiones

entre moléculas, su cinética, y, por lo tanto, su temperatura. La cámara donde se genera la reacción es una jaula de Faraday, por lo que las microondas no pueden escapar de ella [15].

El calentamiento con MW es uniforme, por lo que presenta algunas ventajas destacables en comparación con los métodos de síntesis convencionales, como son: (i) tiempo de reacción cortos, (ii) bajo consumo de energía, (iii) alta eficiencia (50%-60% cf. 20%-30% de calor térmico), (iv) formación de cristales uniformes, (v) selectividad de fase, y (vi) modulación de los parámetros de reacción. Por el contrario, una desventaja notable de este método de síntesis es que, al tener tiempos cortos de reacción, la nucleación se ve favorecida sobre la cristalización, lo que contribuye a la formación de cristales pequeños [1717].

- Síntesis sonoquímica

La sonoquímica ha sido ampliamente utilizada en síntesis orgánica desde hace algunas décadas. En la síntesis de MOFs, la sonoquímica se ha aplicado relativamente hace poco; el primer trabajo fue reportado en el 2008 con la síntesis del $(Zn_3BTC_2) \cdot 12H_2O$ [18]. En comparación con la síntesis convencional, en la síntesis asistida por ultrasonido se pueden utilizar condiciones más suaves, hay mayor eficiencia energética (incluso mayor que el método MWAS) y se obtienen partículas más pequeñas del producto [19].

En la síntesis sonoquímica, las fluctuaciones de presión generadas por la radiación ultrasónica (20 kHz a 1 MHz) en un medio químico conducen a la formación, crecimiento y colapso impulsivo de burbujas (cavitación acústica), lo que da como resultado la acumulación de energía dentro de la burbuja (hot-spots); también estas burbujas pueden colapsar cerca del sustrato, activándolo o dividiéndolo en partículas más pequeñas. En los hot-spots se alcanzan temperaturas de hasta 5000 °C y presiones de 1000 atm. Debido a estas condiciones es que algunas reacciones que no se han podido llevar a cabo por otros métodos. [20].

- Síntesis electroquímica

Otro método de síntesis de MOFs reciente es la síntesis electroquímica, la cual surgió debido a la necesidad de depositar MOFs sobre películas delgadas para su aplicación como sensores, membranas y dispositivos electrónicos, alcanzando con esta síntesis el control de las características finales de la película. La primera MOF obtenida vía electroquímica fue la

HKUST-1, reportada en 2005 por investigadores de BASF [21]. Algunas ventajas de la síntesis electroquímica con respecto a otros métodos de síntesis clásica es la reducción del tiempo y la temperatura, además de que no se requiere el uso de sales metálicas y la posterior separación de aniones. Por lo anterior, también se pueden hacer depósitos directos de MOFs sobre sustratos.

Las películas delgadas de MOFs pueden sintetizarse de forma directa o indirecta. En el método directo, la MOF se sintetiza directamente sobre la superficie del electrodo mediante una reacción electroquímica; mientras que, en una síntesis indirecta, la síntesis del MOF ocurre por una reacción electroquímica es uno de los pasos [22].

- Síntesis mecanoquímica

La síntesis mecanoquímica surgió por la necesidad de migrar la síntesis desde una escala de laboratorio a una síntesis a escala preparativa. La primera síntesis mecanoquímica de una MOF se publicó en el 2006 por James y colaboradores [23]. En el caso de la síntesis de MOFs hay tres principales desafíos para reproducir la síntesis a nivel industrial, y que han sido afrontadas correctamente con el método mecanoquímico: (i) disminución del uso de disolventes, (ii) activación del material de manera más fácil (remoción de partículas de sus poros), y (iii) uso de óxidos o hidróxidos metálicos en lugar de sales metálicas [24].

La síntesis mecanoquímica consiste en moler o triturar los reactivos sólidos en un mortero o en un molino de bolas para promover la reacción entre ellos, con el uso de mínimas cantidades de disolvente, o incluso sin él. Los productos sólidos se obtienen con rendimientos cuantitativos. Una desventaja que presenta esta técnica es que aún en condiciones libres de disolventes puede que el producto requiera de algún tipo de purificación [25252525;**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**].

Hay tres distintas formas de realizar una síntesis mecanoquímica: (i) molienda simple sin disolventes, (ii) molienda asistida por cantidades catalíticas de líquidos, y (iii) trituración asistida con líquidos y aditivos salinos [2424].

En la Tabla 1 se muestran dos MOFs muy conocidas, MOF-5 y HKUST-1, sintetizadas por los diferentes métodos sintéticos descritos anteriormente. De manera general, se muestra la

mejoría en el rendimiento dependiendo de la temperatura; también se muestra el tiempo de reacción.

Tabla 1. Comparación de MOFs sintetizados por diferentes técnicas.

Método	MOF	Metal	Ligante	Solvente	Condiciones	Ref.
Síntesis convencional	MOF-5	Zn(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	H ₂ BDC	DMF/ clorobenceno	120 °C, 24 h	[26]
	HKUST-1	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	H ₃ BTC	H ₂ O / EtOH	180 °C, 12 h	[27]
Síntesis por Microondas	MOF-5	Zn(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	H ₂ BDC	NMP	800 W, 105 °C, 30min	[28]
	HKUST-1	Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	H ₃ BTC	EtOH	300 W, 140 °C, 1 h	[29]
Síntesis sonoquímica	MOF-5	Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	H ₂ BDC	NMP	60 W, 30 min	[30]
	HKUST-1	Cu(OAc) ₂ ·2H ₂ O	H ₃ BTC	DMF: EtOH:H ₂ O =3:1:2	150 W, 1 h	[31]
Síntesis electroquímica	HKUST-1	Placa de cobre	H ₃ BTC	MeOH	12-19 V, 1.3 A, 150 min	[32]
Síntesis mecanoquímica	HKUST-1	Cu(OAc) ₂ ·2H ₂ O	H ₃ BTC	Sin disolvente/ MeOH	25 Hz, 15 min	[33]

Aplicaciones de las MOFs

La combinación de propiedades extraordinarias de las MOFs tales como su porosidad, área superficial y alta estabilidad química / térmica han dado lugar a un amplio estudio de sus aplicaciones, tales como: catálisis, sensores, y liberadores de fármacos, así como almacenamiento y separación de gases.

- Catálisis

La catálisis heterogénea es una de las aplicaciones más prometedoras y estudiadas de las MOFs para la síntesis de productos finos. Esto es posible debido a la naturaleza robusta de los materiales (para catálisis en condiciones extremas), porosidad y alta área superficial, así como poros y canales para la selección catalítica, y finalmente los ligantes orgánicos que ajustan la reactividad y selectividad catalítica; por lo tanto, los sitios catalíticos de las MOFs pueden ser los centros metálicos, los ligantes funcionalizados y los poros. Las reacciones más comunes para la síntesis de productos finos es la oxidación (epoxidación, sulfoxidación, oxidación aeróbica), 1,3-cicloadiciones, transesterificaciones, acoplamiento C-C

(reacciones de Heck, acoplamiento de Sonogashira y de Suzuki), e hidrogenaciones catalíticas. En las reacciones catalíticas, las MOFs actúan como ácidos de Lewis o como soporte para los transportadores de oxígeno o los metales involucrados en las propias reacciones [34]. Algunas MOFs han funcionado como buenos catalizadores debido a que los centros metálicos contienen sitios libres de coordinación, los cuales pueden generarse después de eliminar ligandos lábilmemente enlazados (generalmente disolventes) después de aplicar tratamientos térmicos o de vacío [35]. En el 2004, Kaskel y colaboradores estudiaron la catálisis en la cianosililación de benzaldehído y acetona usando HKUST-1[36]. Posteriormente, otros trabajos reportaron la misma reacción con MIL-101 $\{[Cr_3X(H_2O)_2O](BDC)_3; X = F, OH\}$, con una mayor actividad catalítica y estabilidad debido a una mayor acidez y menor potencial redox del Cr^{3+} [37]. Otros ejemplos de reacciones catalizadas por MOFs se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Ejemplos de MOFs aplicados en catálisis.

MOFs	Reacción catalizada	Ref.
[Co(BPB)]	Oxidación de olefina	[38]
[Co(sal)(H ₂ O)(Py) ₃]	Epoxidación de olefina	[39]
[Cu(bpy)(H ₂ O) ₂ (BF ₄) ₂ (bpy)]	Apertura de anillo del epóxido	[40]
[In(OH)(hippb)]	Acetilación de aldehído	[41]
[Zn ₄ O(bdc) ₃] and [Zn ₄ O(ndc) ₃]	Alquilación de Friedel y Crafts	[42]
MIL-101(Cr)	Acoplamiento de Heck / condensación de Knoevenagel	[43]
[Ag ₃ (tpha) ₂]BF ₄	1,3-cicloadición dipolar	[44]

- Detección

Comparados con los polímeros orgánicos conjugados, las MOFs han destacado en aplicaciones como sensores debido a su fácil diseño estructural, porosidad permanente, alta área superficial, y estabilidad térmica, así como propiedades luminiscentes modulables. La aplicación de las MOFs como sensores está basada en la repuesta luminiscente del material, la cual puede ser monitoreada por un fluorómetro en términos de los cambios en la intensidad

de emisión, o puede ser observado a simple vista en caso de detención colorimétrica. Tanto los ligantes orgánicos, iones metálicos, como las moléculas huésped pueden contribuir a las propiedades luminiscentes de los mismos [45]. Es así como las MOFs han sido ampliamente estudiadas para el desarrollo de sensores de diferente tipo en las últimas décadas, tal como sensores para la monitorización selectiva de iones, sensores para la presencia de moléculas huésped / solventes, sensores para la detención química inducida por estrés, y sensores para las sondas de fotoluminiscencia anisotrópica [46]. Por ejemplo, la detención de trazas menores de iones metálicos como el Cu^{2+} es importante para estudios de metabolismo fisiológico. El grupo de Chen y Qian desarrolló un Ln-MOF $[\text{Eu}_2(\text{FMA}_2)(\text{OX})(\text{H}_2\text{O})_4]$ (FMA = fumarato; OX = oxalato), para la detección altamente selectiva y sensitiva de Cu^{2+} en solución acuosa [47]. Como se ha mencionado anteriormente, las moléculas huésped también inducen cambios visibles, en el espectro de emisión o un cambio de color, así como en la intensidad de la fluorescencia, como en los procesos “turn on” y turn off”. Un ejemplo de la detección “turn on” de vapor de *N,N*-dimetilformamida (DMF) fue realizada por Song y colaboradores usando $[\text{Eu}_2\text{L}(\text{H}_2\text{O})_4 \cdot 3(\text{DMF})]$ ($\text{L} = 2',5'$ -bis(metoximetil)-[1,1':4'1''terfenil]-4,4''-dicarboxilato), en la cual la presencia de DMF aumentó la luminiscencia de Eu^{3+} hasta 8 veces su intensidad [48]. En la Tabla 3 se muestran algunos otros ejemplos de MOFs y su aplicación como sensores.

Tabla 3. Ejemplos de MOFs como sensores.

MOF	Objetivo de detección	Ref.
$[\text{NH}_4]_{0.7}[\text{Eu}][\text{Zn}(\text{L}^1)][\text{Cl}]_{1.7}(\text{H}_2\text{O})_8$	Cu^{2+}	[49]
$[\text{Eu}(\text{btpca})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{DMF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Fe^{3+}	[50]
$\text{Eu}(\text{BTC})(\text{H}_2\text{O}) \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$	Moléculas pequeñas	[51]
$[\text{Eu}_2(\text{bdc}^2)_3(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	Explosivos nitroaromáticos	[52]
$\text{Tb}_{0.9}\text{Eu}_{0.1}\text{PIA}$	Temperatura (100-300 K)	[53]
$(\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_4(\text{H}_2\text{TCPP})_2)$	pH (7-10)	[54]
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{dtoa})$	ADN VIH, trombina	[55]
$\text{Cd}(\text{L}^2) \cdot (\text{HDMA})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})_3$ $\text{Zn}(\text{L}^2) \cdot (\text{HDMA})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})_6$	Soportes de ADN	[56]

$\text{L}^1 = 1,2,4,5$ -bencenotetracarboxilato

$\text{L}^2 = \text{bis}$ -(3,5-dicarboxi-fenil)tereftalamida

- Almacenamiento y liberación de fármacos

Actualmente, se han estudiado dos métodos distintos para la liberación controlada de fármacos; el primero de ellos es la ruta orgánica, la cual utiliza macromoléculas o dendrímeros biocompatibles como liberadores de fármacos. Sin embargo, la porosidad indefinida de estos materiales hace difícil controlar la liberación de los fármacos. La segunda ruta es inorgánica, la cual utiliza sólidos porosos inorgánicos, tales como las zeolitas o silicatos mesoporosos. En este método las moléculas orgánicas se insertan en las paredes de los poros, por lo que hay una disminución notable en la capacidad de carga del fármaco [57]. Las MOFs han sido consideradas como una alternativa híbrida para la liberación de fármacos debido a sus características únicas, tales como: (i) alta porosidad y área superficial para una alta carga de agentes terapéuticos, (ii) fácil modificación de propiedades físicas y químicas, (iii) difusión de sustratos para interactuar con las moléculas incorporadas a través de los poros de las MOFs, (iv) fuerza moderada de los enlaces de coordinación, lo que las hace biodegradables, y (v) estructuras bien definidas, ideales para los estudios de interacciones huésped-huésped [58].

La carga de los fármacos se puede lograr ya sea mediante la encapsulación no covalente mediante fisorción, mediante la modificación post-sintética, o mediante el uso de fármacos como ligantes orgánicos. En algunas MOFs la porosidad y la forma pueden ser adaptables a distintos fármacos debido a su flexibilidad. Sin embargo, el diseño de MOFs mesoporosos es indispensable ya que los materiales microporosos limitan la capacidad de adsorción y capacidad de carga de fármacos [59].

En el 2006, se propuso por primera vez a las MOFs como acarreadores de fármacos. MIL-100 y MIL-101 (basados en nodos trimetálicos y ligantes BDC, BTC respectivamente) absorbieron una alta cantidad de ibuprofeno (1.4 g por g de MIL-101) el cual fue liberado en condiciones fisiológicas en 3 y 6 días de MIL-100 y MIL-101 respectivamente [57].

Otros requerimientos importantes en acarreadores de fármacos es la baja toxicidad. En las MOFs, los ligantes carboxilatos, imidazolatos y fosfonatos proporcionan biocompatibilidad y capacidad de adsorción de una gran variedad de fármacos. Esta idea ha dado lugar a la síntesis de MOFs biológicos (BioMOFs) basados en ligantes farmacéuticos activos, como

son: aminoácidos, proteínas, péptidos y iones metálicos de baja toxicidad, como el zinc y el hierro. Tal es el caso de $[Zn(cys)_2](cys=cisteina)$ el cual fue estudiado como liberador de fármaco contra cáncer colorectal y leishmania en terapia fotodinámica y carcinoma hepatocelular [34]. La Tabla 4 muestra algunas MOFs y su estudio como acarreadores de fármacos.

Tabla 4. Ejemplos de MOFs como liberadores de fármacos

MOFs	Fármaco liberado	Ref.
ZIF-8	Clorhidrato de doxorubicina Ceftazidima	[60] [61]
MIL-100	ICG (verde indocianina)	[62]
Nu-1000	Insulina	[63]
UiO-67	Tartrato de brimonidina	[64]
PCN-333	Tirosinasa	[65]

- Adsorción selectiva de gases

Actualmente, los métodos industriales para la separación de gases se basan en técnicas criogénicas, membranas y materiales porosos (zeolitas, tamices, nanotubos de carbono, aluminosilicatos, y gel de sílice). Las MOFs, por su parte, han mostrado ventajas comparables a los otros materiales adsorbentes, entre los que destacan sus propiedades modulables y una capacidad notable en cuanto a selectividad de gases [46].

La adsorción selectiva de gases en las MOFs se debe a dos efectos: (i) interacciones químicas y físicas entre la superficie del material y el adsorbato, y (ii) la exclusión por tamaño, que depende de las dimensiones y forma de los poros. Como ejemplo del primer caso es la MOF rígida $Cu(bdt)$ ($bdt = 1,4\text{-bencenditetrazolato}$), la cual contiene sitios metálicos sin coordinar que promueven una gran afinidad por el O_2 sobre el N_2 (14 mmol y 3 mmol de adsorción, respectivamente) [66]. Por otro lado, un ejemplo de selectividad de gases por exclusión por tamaño es la PCN-13 ($Zn_4O(H_2O)_3(C_{16}H_8O_4)_3 \cdot 2DMF$), la cual tiene una dimensión de poro de $3.5 \times 3.5 \text{ \AA}$, por lo que el O_2 (con un diámetro cinético de 3.46 \AA) puede pasar a través

de sus poros sin inconvenientes, mientras que el N₂ (con un diámetro cinético de 3.64 Å) no puede entrar en el poro [67]. Este efecto es principalmente observado en MOFs rígidas que no tienen una flexibilidad considerable; además, es importante mencionar que tales efectos pueden presentarse individual o simultáneamente. [46]. En la Tabla 5 se muestran algunas MOFs estudiadas en la separación de gases.

Tabla 5. Ejemplos de MOFs aplicados en adsorción selectiva de gases.

MOFs	Adsorción selectiva	Ref.
Cu(dhbc) ₂ (4,4'-bpy)	CO ₂ sobre CH ₄ , O ₂ , y N ₂	[68]
Cu(bdc)(4,4'-bpy) _{0.5}	CO ₂ sobre CH ₄ , O ₂ , y N ₂	[68]
MIL-53, Cr(OH)(bdc)-H ₂ O	CO ₂ sobre CH ₄	[69]
[Ni(bpe) ₂ (N(CN) ₂)]	CO ₂ sobre O ₂ , N ₂ , y Xe	[70]
Ag ₂ [Cr ₃ O(OOCC ₂ H ₅) ₆ (H ₂ O) ₃] ₂ [α-SiW ₁₂ O ₄₀]	Hidrocarburos pequeños e insaturados sobre parafinas e hidrocarburos insaturados más grandes	[71]

- Captura de gases

Las MOFs han sido extensamente estudiadas para el almacenamiento de gases de interés energético e industrial (H₂, CH₄ y el CO₂), así como de gases tóxicos (SO₂, H₂S, NH₃, NO_x), destacando de otros materiales porosos estudiados para el mismo propósito, tales como las zeolitas, carbono activado y óxidos metálicos. Las características que hacen a las MOFs materiales prometedores para la captura de gases son: (i) alta área superficial, (ii) propiedades físicas / químicas modulables, y (iii) alta estabilidad química y térmica.

El H₂, por ejemplo, es considerado como una excelente fuente de energía alternativa debido a que casi triplica el valor del calor gravimétrico de combustión de la gasolina (120 MJ / kg y 44.5 MJ / Kg, respectivamente). Sin embargo, la densidad de energía volumétrica es muy baja en condiciones ambientales [46]. En 2003, Yaghi y colaboradores [72] reportaron el primer estudio de una MOF (MOF-5) como potencial material para el almacenamiento de H₂. Posteriormente, una serie trabajos sobre MOFs se han reportado para el mismo propósito [73].

Otro gas de interés es el metano, el cual es el principal componente del gas natural (más del 95 %), además de que tiene un calor gravimétrico de combustión similar al de la gasolina (50 MJ / Kg y 44.5 MJ / Kg, respectivamente). Kitagawa y colaboradores reportaron el primer trabajo sobre almacenamiento de CH₄ en MOFs, en 1997 [74]. A partir de entonces, otros trabajos han sido reportados sobre el almacenamiento de este gas haciendo uso de MOFs [75].

Los gases tóxicos como el SO₂, H₂S, NH₃ y NO_x son generados principalmente por la excesiva quema de combustibles fósiles, entre otras prácticas industriales. Por lo que el diseño y la síntesis de nuevos materiales para su captura es un tema de interés actual. Los estudios de captura de estos gases usando MOFs han demostrado tener potencial aplicación. Sin embargo, también muestran limitantes que deben ser superadas. Lo anterior debido principalmente a la alta corrosividad de los gases, que afecta la estabilidad de los MOFs, propiciando la ruptura de los enlaces de coordinación entre los ligantes y los centros metálicos [76].

Por ejemplo, Janiak y colaboradores reportaron la MOF-177 (con sitios de Zn²⁺ abiertos), la cual tiene el récord de la mayor captura de SO₂. Aunque este material sufre una degradación parcial después de la exposición al gas [77]. Otro caso es la MFM-170 (con sitios de Cu²⁺ abiertos), la cual tiene una alta captación de SO₂ y además muestra estabilidad al exponerse al gas [78]. Por otro lado, en el 2019, Ibarra y colaboradores reportaron a la MIL-53(Al)-TDC como la MOF con la mayor capacidad de adsorción de H₂S (18 mmol g⁻¹) [79]. En otro contexto, Hong y colaboradores, reportaron recientemente a la M₂(dobpdc) (M = Mg²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ y Zn²⁺; dobpdc⁴⁻ = 4,4-dioxidobifenil-3,3-dicarboxilato), de los cuales el Mg₂(dobpdc⁴⁻) es la MOF con mayor nivel de captación de NH₃ (23 mmol g⁻¹ a 1 bar) reportado hasta el momento [80].

- Captura de CO₂

El calentamiento global es principalmente causado por gases de efecto invernadero, como el metano (CH₄), óxidos nitrosos (NO_x), gases fluorados y dióxido de carbono (CO₂) [80]. Este último es el causante del 81% del total de los gases de efecto invernadero, producido principalmente por el consumo excesivo de combustibles fósiles (carbón, gas natural y

petróleo) [81]. Por ende, la investigación e implementación de materiales y tecnologías que almacenen y capturen CO₂ está en creciente auge.

Por ejemplo, la Mg-MOF-74 ha mostrado una alta capacidad de captura de CO₂ a bajas presiones y en condiciones secas (5.28 mmol g⁻¹, 0.15 bar) debido a la presencia de sitios metálicos disponibles. Sin embargo, en presencia de humedad, los sitios metálicos abiertos tienen una preferencia por las moléculas de agua, lo que disminuye significativamente la captura de CO₂ de este material [83].

Es así como una de las principales desventajas de la mayoría de las MOF es su baja estabilidad frente al H₂O. Ya que la molécula de H₂O puede, en algunos casos, romper los enlaces de coordinación entre los ligantes orgánicos y los nodos metálicos, seguido de una fragmentación parcial o total de la estructura de la MOF. Por lo tanto, una condición fundamental para los materiales tipo MOF es la estabilidad del agua como clave para la captura de CO₂ en condiciones húmedas. Es necesario utilizar la modulación de sus propiedades fisicoquímicas mediante un nuevo proceso o modificación post-sintética para conseguir una mejor capacidad de adsorción.

Hay tres enfoques principales para mejorar la captura de CO₂ en MOFs basadas en el incremento de la fuerza de la interacción entre el CO₂ y la propia MOF (principalmente a través de sus grupos funcionales) [84]. Estos enfoques son:

- Modificación directa del ligante orgánico mediante la inserción de grupos funcionales polares (-NH₂, -OH, -COOH, -CN, -SH y -NO₂).
- Generación de sitios metálicos descoordinados, también conocidos como sitios metálicos abiertos (OMS, Open Metal Sites)
- El confinamiento de moléculas dentro de la MOF como agua, alcoholes, aminas e incluso el uso de gases corrosivos (por ejemplo, H₂S). Este enfoque ha demostrado la mejora en la captura de CO₂.

El confinamiento de pequeñas cantidades de distintas moléculas dentro de los poros de las MOFs es el tema de interés del presente trabajo. En este contexto, se sabe que la afinidad de los MOFs por moléculas polares puede aumentar para aquellas MOF basadas en cadenas de racimo inorgánicas con grupos puente μ_x -OH. Esta arquitectura puede formar enlaces de

hidrógeno entre dichos grupos puente (μ_x -OH) y moléculas confinadas. En general, esta funcionalización puede mejorar las propiedades de adsorción de CO₂ de las MOFs al confinar pequeñas cantidades de moléculas polares y no polares. Por otro lado, el efecto cuello de botella (bottleneck) también está vinculado con el aumento de la captura de CO₂. La explicación de este efecto se basa en que las moléculas confinadas crean bultos en los canales por lo que modifican la forma de los poros, que al pasar las moléculas de CO₂ estas disminuyen su coeficiente de difusión, y por lo tanto podrán acomodarse de mejor manera en los canales [85].

OBJETIVO GENERAL

Revisar los trabajos más recientes sobre la evaluación en la capacidad de adsorción de CO₂ con MOFs, antes y después de confinar moléculas polares y no polares dentro de sus poros.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar la capacidad de adsorción de CO₂ en MOFs al confinar moléculas polares y no polares dentro de los poros

- Describir el avance, de los últimos 4 años, sobre la captura de CO₂ en MOFs al confinar moléculas de agua dentro de sus poros.
- Describir los trabajos sobre la captura de CO₂ en MOFs al confinar alcoholes y amidas dentro de sus poros.
- Citar los estudios de la captura de CO₂ al confinar moléculas no polares (benceno y tolueno) así como otras moléculas (líquidos iónicos y colorantes) dentro de sus cavidades.

RESULTADOS

El review titulado “CO₂ capture enhancement in MOFs via the confinement of molecules” colecta información de importantes avances en el confinamiento de la captura de diferentes moléculas en los MOFs para aumentar la captura de CO₂ que se han reportado en los últimos 4 años.

El trabajo comienza con la descripción del pre-confinamiento de agua en las MOFs, y los principales trabajos que han dado pauta a este estudio. Posteriormente se relata los trabajos en los que se han confinado alcoholes y aminas para potencializar la captura de CO₂. Finalmente, el último capítulo abarca el confinamiento de moléculas aromáticas, entre otras moléculas (líquidos iónicos y colorantes), que también han dado resultados al ser confinadas en pequeñas cantidades.

Pre-confinamiento de agua

A pesar de que la presencia de agua tiene un efecto perjudicial en los procesos de adsorción de gases de varias MOF debido al colapso estructural o una reducción en la cantidad de sitios de adsorción, algunos grupos de investigación se han centrado en el uso del agua como herramienta fundamental en la mejora de adsorción de CO₂ en condiciones industriales estrechamente relacionadas (*vide supra*). En esta sección, proporcionamos una breve discusión sobre algunos estudios que consideramos como punto de referencia en el desarrollo del pre-confinamiento de agua para mejorar las propiedades de adsorción de CO₂ de los materiales MOFs. Uno de los primeros pasos para comprender la influencia del confinamiento previo del agua dentro de los MOF fue publicado en 2009 por Snurr et al. [86]. Como ya se recopiló en otras revisiones [85, **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**], este trabajo muestra cómo pequeñas cantidades de agua (4% en peso y 8% en peso) mejoran la captura de CO₂ en un MOF basado en Cu (II) con OMS llamado HKUST-1. Este primer estudio demostró que el confinamiento del agua dentro de los MOF podría ser una nueva y mejor alternativa para capturar CO₂ que el uso de otros materiales clásicos (zeolitas y carbón activado) que han mostrado varias desventajas en la eliminación de CO₂ en condiciones húmedas. Unos años más tarde, Llewellyn y colaboradores [88] informaron de un interesante estudio sistemático, donde exploraron el efecto del agua sobre la adsorción

de CO₂ y las variaciones en la entalpía de adsorción en dos MOF microporosos y uno mesoporoso: HKUST-1, UiO-66 (Zr) y MIL-100(Fe), respectivamente, en condiciones de postcombustión (0.2 bar de presión de CO₂ y 298 K). Este trabajo puede considerarse como la piedra angular en el preconfinamiento de agua en materiales MOF, debido a la destacada mejora de la adsorción de CO₂ en condiciones húmedas mostrada por el MOF mesoporoso (MIL-100 (Fe)) (Tabla 6), y el interesante mecanismo de adsorción de CO₂ sugerido por los autores.

Teniendo en cuenta los importantes avances realizados por Llewellyn y colaboradores, nuestro grupo de investigación decidió profundizar en el confinamiento de agua en materiales microporosos de MOFs. Así, desarrollamos varios estudios basados en un conjunto de materiales MOFs microporosos estables al agua decorados con grupos puente hidroxilo (μ_x -OH) como MFM-300 (In y Sc), [89, 90] NOTT-401, [91] MIL-53 (Al) (BDC y TDC), [92, 93] CAU-10 [94] y Mg-CUK-1, [95] trabajando en un rango mínimo de cantidad de agua confinada de 0.5 a 4% en peso en promedio (Tabla 6). Por ejemplo, se demostró que, aunque CAU-10 no tiene un área de superficie considerable, en comparación con otros MOF representativos, [96] este sólido poroso puede lograr una mejora de CO₂ de 1.3 veces (es decir, de 1.2 a 1.65 en condiciones secas y húmedas respectivamente) utilizando solo 0,55% en peso de agua (Tabla 6). Además, CAU-10 muestra un excelente comportamiento de ciclabilidad, siendo estable hasta 5 ciclos con cambios mínimos en sus propiedades de adsorción. Mg-CUK-1 [95] demostró un desempeño sobresaliente alcanzando un máximo para la captura de CO₂ de casi 1.9 veces con 0.9% en peso de agua pre-confinada (Tabla 6). En general, tal mejora mostrada para estos materiales está asociada con el ambiente polar dentro de los poros que es proporcionado por los grupos puente hidroxilo (ya sea μ_3 -OH o μ_2 -OH), que forman enlaces de hidrógeno con moléculas de agua a baja carga, y las moléculas de agua fijadas en los poros pueden acomodar, de manera muy eficiente, moléculas de CO₂ mediante interacciones débiles. El posible mecanismo de adsorción de CO₂ en condiciones de humedad está respaldado por cálculos computacionales. Por lo tanto, estos hallazgos son una guía interesante para evaluar otras moléculas para una mayor captura de CO₂.

Recientemente, en 2018, Chen y Li [97] informaron dos materiales MOFs microporosos estables en el agua: PCN-250(Fe₃) y PCN-250(Fe₂Co), que se evaluaron utilizando 50 y 90% de HR a 298 K y condiciones de adsorción dinámica. Estos materiales se construyeron a partir de grupos metálicos Fe₃(μ₃-O)(CH₃COO)₆ o Fe₂Co(μ₃-O)(CH₃COO)₆, respectivamente, y el enlazador orgánico H₄ABTC (H₄ABTC = 3,3',5,5'-ácido azobencenotracarboxílico). Ambos materiales mostraron una mejora sustancial en la absorción de CO₂ en condiciones húmedas (es decir, las capturas de CO₂ logradas al 50% de HR fueron 1.82 y 2.23 mmol g⁻¹, mientras que las capturas de CO₂ al 90% de HR fueron de 1.52 y 2.27 mmol g⁻¹ para PCN-250(Fe₃) y PCN-250(Fe₂Co), respectivamente). La cantidad de CO₂ adsorbido para ambos materiales en condiciones secas fue 1.18 y 1.23 mmol g⁻¹, respectivamente. Los autores atribuyeron esta mejora a la influencia de los grupos con puente oxo (μ₃-O) dentro del entorno de los poros para ambos materiales en presencia de agua, tal grupo funcional actúa como un mecanismo similar a una abrazadera. Finalmente, los autores mencionaron que ambos sólidos microporosos mostraron un comportamiento de ciclabilidad notable (hasta 10 ciclos) sin mostrar ningún cambio en su estructura cristalina.

Tabla 6. Resumen de los materiales MOF reportados en la literatura para la captura de CO₂ en condiciones húmedas

MOF	Área superficial BET [m ² g ⁻¹]	Press. [bar]	Temp [K]	Adsorción de CO ₂ en condiciones secas [mmol g ⁻¹]	Cantidad de agua pre-adsorbida	Adsorción de CO ₂ en condiciones húmedas [mmol g ⁻¹]	Ref.
HKUST-1	1387	1	298	4.88 ^a	4 wt%	8.63 ^a	86
HKUST-1-pellet	921	1	298	2.90 ^a	1.8 wt% ^a	3.25 ^a	98
Mg-MOF-74	1495	0.167	298	4.91 ^a	9% RH 36% RH 70% RH	1.63 ^a 1.22 ^a 0.77 ^a	99
Co-MOF-74	1080	0.167	298	2.78 ^a	70% RH	2.37 ^a	98
Co-MOF-74	1105	1	298	6.14	15.6%wt%	4.46	100
Zn-MOF-74	816	0.167	298	1.51 ^a	70% RH	0.32 ^a	98
Ni-MOF-74	1070	0.167	298	2.62 ^a	70% RH	1.59 ^a	97
NiMOF-74-pellet	639	1	298	6.68 ^a	1.8 wt% ^a	6.45 ^a	97
MIL-100(Cr)	1790	1	303	1.42 ^b	5.83 wt ^a	0.71	101

MIL-100(Fe)	2006	0.2	298	0.50	1 wt% ^a 3 wt% ^a 4.8 wt% ^a 55 wt% ^a	0.59 0.54 1.52 2.47	88
UiO-66(Zr)	1179	0.2	298	0.61	1 wt% ^a 2 wt% ^a 4 wt% ^a 18 wt% ^a	0.77 0.75 0.75 0.79	88
MIL-101(Cr)	3314	0.1	298	0.50	20% RH	0.48	102
[Cu(PF ₆) ₂ (bpp) ₂] n	-	10	298	1.31	17% RH	1.34	103
ZIF-68	-	0.1	298	0.029	50 wt% ^a	0.029	104
PCN-250(Fe ₃)	1470	0.15	298	1.18	50% RH 90% RH	1.82 1.52	97
PCN-250(Fe ₂ Co)	1653	0.15	298	1.32	50% RH 90% RH	2.23 2.27	96
MFM-300(In)	1060	C. C	298	1.23	30%RH	2.5	89
MFM-300(Sc)	1356	C. C	303	0.93	1.7 wt% ^a 2.2 wt% ^a	1.8 2.31	90
NOTT-401	1504	C. C	303	0.27	1.1% wt ^a 3.0 wt% ^a 4.2 wt% ^a	0.88 0.43 0.09	91
MIL-53(Al)	1096	C. C	303	0.79	1.5 wt% ^a	1.18	92
MIL-53(Al)-TDC	1443	C. C	303	1.13	0.60 wt%	1.47	93
CAU-10	615	C. C	303	1.22	0.55 wt%	1.65	94
Mg-CUK-1	600*	C. C	303	1.04	0.2 wt% 0.5 wt% 0.8 wt% 0.9 wt% 1.4 wt% 1.7 wt%	1.12 1.20 1.92 1.94 1.89 1.82	95
Fe(pz)[Pt(CN) ₄]	431	C. C	298	2.11	11.7%	0.6	105

^a Valores calculados a partir de los datos experimentales (algunos se han convertido a estas unidades de las unidades informadas originalmente). C.C: condiciones cinéticas

Confinamiento de moléculas de alcohol y aminas para la captura de CO₂

Siguiendo el enfoque anterior, nació el interés por explorar el efecto sobre la adsorción de CO₂ en MOFs cuando otros disolventes polares estaban confinados en sus canales. Así, desde 2016 se reportan una serie de estudios sobre el confinamiento de diferentes alcoholes

(MeOH, EtOH, 1-PrOH y 2-PrOH) en materiales MOF (MFM-300 (In), [106-109] HKUST-1, [110] MIL-53(Al) [111] y MIL-53(Al)-TDC) [93].

El estudio inicial involucró el material MOF etiquetado MFM-300(In) (también conocido como InOF-1) y etanol confinado [106]. MFM-300(In) es un material microporoso construido a partir de bloques de construcción binuclear $[\text{In}_2(\mu_2\text{-OH})]$ unidos por ligandos BPTC_4 (H_4BPTC = ácido bifenil-3,3',5,5'-tetracarboxílico), formando una estructura 3D con dimensiones de canal de 7.5 Å (Fig. 9).

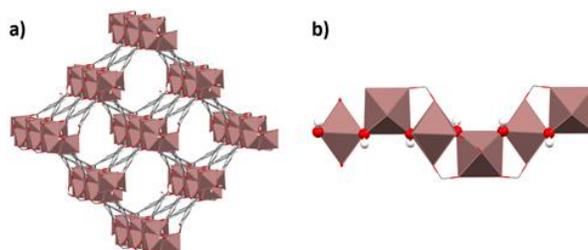


Figura 9. a) Vista de la estructura 3D de MFM-300(In) a lo largo del eje cristalográfico c, que muestra la apertura de los poros. b) Cadena oxo-cluster inorgánica con In (III) en geometría de coordinación octaédrica, que muestra la posición del grupo puente $\mu_2\text{-OH}$.

Se llevaron a cabo estudios cinéticos y estáticos de adsorción de CO_2 de una muestra de MFM-300(In) precargada (confinada) con 2.63% en peso de etanol. Los resultados mostraron una mejora en las capacidades de adsorción de CO_2 en ambos sistemas, alcanzando una captura máxima de CO_2 de 2.7 veces en condiciones cinéticas (3.21 mmol g^{-1}) y 3.6 veces (3.11 mmol g^{-1}) en condiciones estáticas, a 1 bar de presión de CO_2 , en comparación con las mediciones de adsorción en seco (1.19 mmol g^{-1} y 0.86 mmol g^{-1} , respectivamente). Este comportamiento se atribuyó a la presencia de enlaces de hidrógeno entre los grupos puente hidroxilo ($\mu\text{-OH}$) y las moléculas de EtOH que disminuyeron sustancialmente las dimensiones de los canales y cambiaron la forma de los poros, produciendo una obstrucción parcial. En consecuencia, cuando un flujo de moléculas de CO_2 cruza los canales, los poros obstruidos reducen el coeficiente de autodifusión de las moléculas de CO_2 . Este efecto se denominó "efecto de cuello de botella". La Figura 10 muestra la reducción de poros de MFM-300(In) en función del etanol preconfinado. Una cantidad de 2.63% en peso de etanol representa aproximadamente 1.35 moléculas de etanol por celda unitaria, y la distribución de las

moléculas confinadas crea "cuellos de botella" separados en secciones de 37 Å, lo que obliga a las moléculas de CO₂ a permanecer más tiempo alrededor del cuello de botella debido a los efectos estéricos. Por lo tanto, las moléculas de CO₂ se pueden acomodar de manera más eficiente dentro de los canales. Recientemente, en 2020, se informó que este efecto de cuello de botella también ocurre en Mg-CUK-1 [112] cuando las moléculas de agua se confinan dentro de los poros y se logra una mejora de la absorción de CO₂ de 1.8 veces. Este efecto fue demostrado con éxito por PXRD con los refinamientos de la metodología de Le Bail.

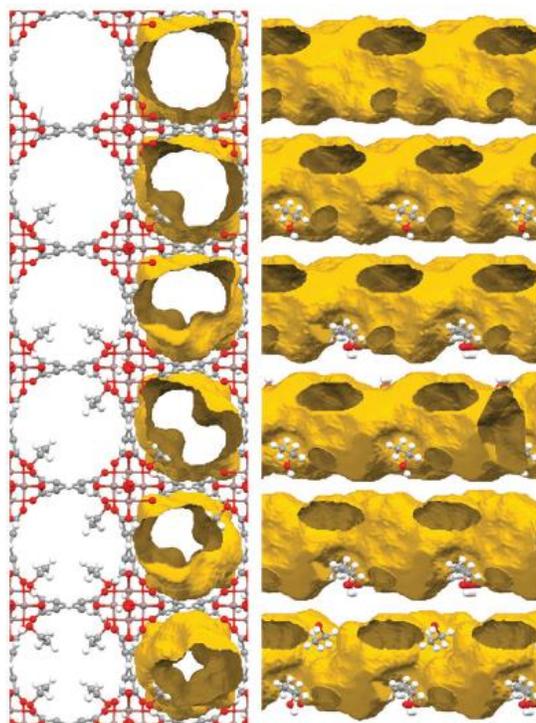


Figura 10. Estructura cristalina de MFM-300 (In) y efecto de la cantidad de etanol confinado en los poros mediante la formación de un enlace de hidrógeno a los grupos hidroxilo In₂ (μ_2 -OH) sobre el diámetro y la forma de los poros. Vista a lo largo de la dirección cristalográfica 001 con y sin la superficie del canal (izquierda) y a lo largo de la dirección 110 girada adicionalmente 35 ° alrededor de 010 (derecha) para demostrar el cambio de una forma casi cilíndrica a una helicoidal. (Reproducido de la referencia 106 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

Posteriormente se presentaron algunos estudios relacionados con el confinamiento de alcoholes con diferentes diámetros cinéticos. Por lo tanto, el confinamiento del metanol dentro de MFM-300(In) se informó en 2017. [107] El material cargado con 2% en peso de MeOH mostró una interesante mejora en la absorción de CO₂. Las isothermas de CO₂ cinéticas

y estáticas mostraron un aumento de 1.3 y 4.88 veces en la capacidad de adsorción de CO₂, respectivamente (de 1.19 mmol g⁻¹ a 1.56 mmol g⁻¹ en condiciones cinéticas y de 0.26 mmol g⁻¹ a 1.27 mmol g⁻¹ en condiciones estáticas) (Fig. 11).

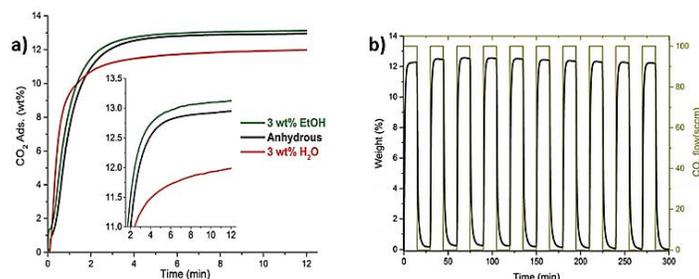


Figura 11. Experimentos cinéticos de captación de CO₂ realizados a 303 K con un flujo de CO₂ de 60 mL min⁻¹ InOF-1 (curva azul) y MeOH @ MFM-300(In) (curva naranja) (a) Adsorción-desorción estática de CO₂ realizada de 0 a 1 barra a 196 K en InOF-1 (círculos negros) y MeOH@ MFM-300(In) (círculos rojos) (b). (Reproducido de la referencia 107 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

Esta mejora fue corroborada por cálculos computacionales de Monte Carlo (MC), que ilustraron los sitios de adsorción preferenciales para las moléculas de MeOH cerca de los grupos μ_2 -OH, tendiendo a formar grumos y, por tanto, reduciendo las dimensiones de los poros (Fig. 12). Esta explicación apoyó el efecto de cuello de botella (*vide supra*), que condujo a la mejora en la adsorción de CO₂. En un estudio reciente se detalló un análisis más profundo de los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de MeOH, CO₂ y los grupos puente μ -OH y su papel fundamental en el aumento de la absorción de CO₂. [113] Junto con la teoría funcional de la densidad (DFT), cálculos periódicos y DRIFTS experimentales in situ, los autores postularon cuatro mecanismos factibles de absorción de CO₂ en MFM-300(In) con MeOH preconfinado en sus poros. De acuerdo con la estabilidad de la estructura, los mecanismos se establecen en el siguiente orden: (I) las moléculas de CO₂ y MeOH interactúan con diferentes grupos puente μ_2 -OH de MFM-300(In), y no podrían interactuar entre sí; (II) el CO₂ interactúa con el MeOH; (III) El CO₂ es atrapado por MeOH debido a las interacciones débiles de CH \cdots O y las interacciones de van der Waals con MFM-300(In) y (IV) una molécula de CO₂ reemplaza una molécula de MeOH y forma un enlace de hidrógeno con μ_2 -OH de InOF-1. Este mecanismo enfatiza la importancia de las unidades de construcción inorgánicas (μ x-OH) que forman parte de otros grupos metálicos. [114]

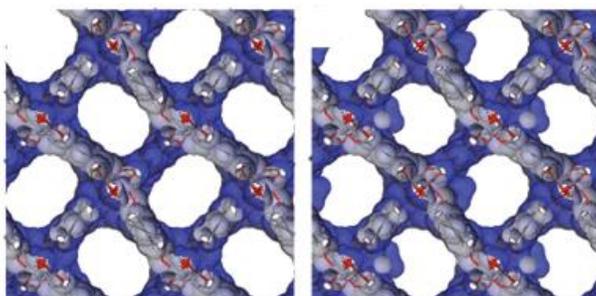


Figura 12. área de superficie de van der Waals trazada para las estructuras vacías MFU-300(In) (derecha) y MeOH @MFU-300(In) (izquierda) optimizadas para DFT. (Reproducido de la referencia 107 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

Alentados por los resultados, estudios más recientes exploraron el efecto de confinar 1-propanol [115] y 2-propanol [116] dentro de MFU-300(In). Curiosamente, las isothermas de CO₂ experimentales dinámicas y estáticas mostraron que el confinamiento de una pequeña cantidad de 1-propanol (2% en peso) no mejoró la capacidad de adsorción de CO₂. [115] Se llevaron a cabo simulaciones de Grand canonical Monte Carlo (GCMC) para comprender este comportamiento. Se encontró que el 1-propanol mezclado con CO₂ tiende a formar cúmulos, en lugar de una distribución localizada, causando un bloqueo dentro de los canales de MFU-300(In) y por lo tanto, una disminución de la absorción de CO₂. En el 2019 se reportó recientemente un estudio del confinamiento de 2-propanol [116] en MFU-300(In). Se recolectaron isothermas de CO₂ experimentales dinámicas con 2.05% en peso de 2-propanol y un aumento de 1.25 veces en la absorción de CO₂ (de 1.18 mmol g⁻¹ a 1.48 mmol g⁻¹). Después de 10 ciclos de adsorción-desorción, hubo una ligera reducción de la capacidad de adsorción de CO₂ (0.4% en peso). Para obtener una comprensión más profunda de esta mejora de la capacidad de CO₂, se calcularon modelos químicos cuánticos, lo que demuestra que esto es el resultado de las interacciones de los enlaces de hidrógeno (2-PrOH con grupos puente μ₂-OH y 2-PrOH con CO₂) y la reducción del volumen de poro generado por la presencia de 2-propanol confinado, lo que provoca el efecto de cuello de botella anteriormente explicado (Fig. 13).

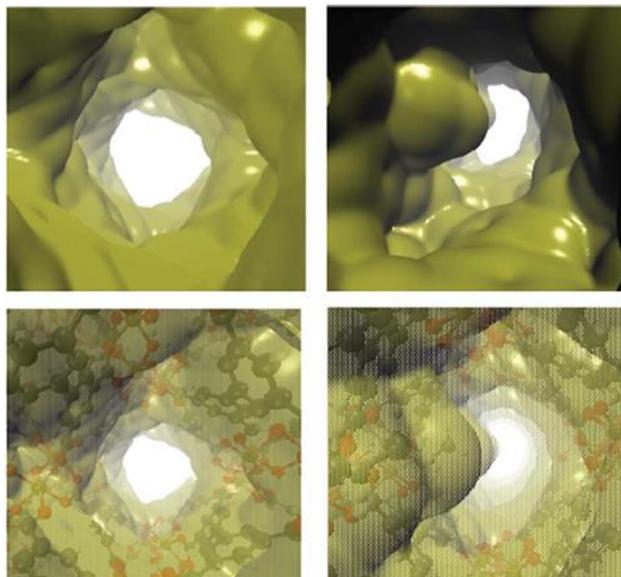


Figura 13. Isosuperficie sólida (superior) y transparente (inferior) de la densidad electrónica ($\rho = 0.0003$ au), que denota los huecos del MFM-300(In) vacío (izquierda) e i-PrOH@MFM-300(In) (derecha). (Reproducido de la referencia 116 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

También se investigó el confinamiento de etanol dentro de HKUST-1. [117] Este estudio es relevante porque la estructura es diferente de MFM-300(In). HKUST-1 no es un material hidroxofuncionalizado y presenta una estructura rígida y sitios metálicos abiertos. Este material tiene dos dimensiones de tamaño de poro, una grande con alrededor de 10 y 11 Å y una segunda con un diámetro de 4 Å. Para la isoterma dinámica de CO₂, se utilizó una muestra con una pequeña cantidad de EtOH (3% en peso) confinada en los poros de HKUST-1 y se observó una ligera mejora de la capacidad de adsorción (de 2.93 mmol g⁻¹ a 2.97 mmol g⁻¹) (Figura 14a). Cabe destacar que después de 10 ciclos de adsorción-desorción, el cristal se retuvo la estructura y mantuvo la capacidad de CO₂ sin necesidad de purga de gas o reactivación térmica (Fig. 14b). Se observó un comportamiento diferente cuando se confinaron pequeñas cantidades de agua (3% en peso) en el MOF, mostrando una disminución de la capacidad de adsorción de CO₂ (Fig. 14a).

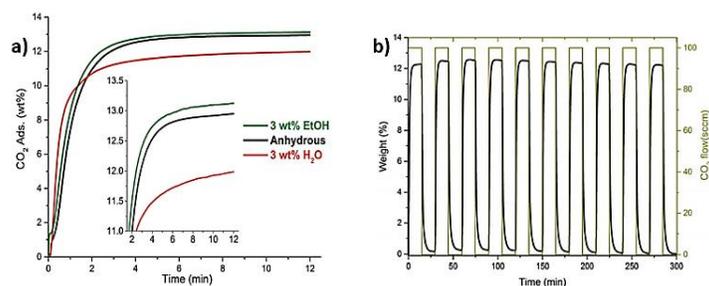


Figura 14. Experimentos de absorción de CO₂ realizados en HKUST-1 con pequeñas cargas de agua pre-adsorbida y etanol a 303 K. Recuadro: Zoom de la adsorción de CO₂ enfatizando la captura de CO₂ ligeramente mejorada con el uso de etanol (a) Mediciones de ciclos de CO₂ para el HKUST impregnado con etanol-1 a 303 K, que muestra la reversibilidad del proceso de captura (b). (Reproducido de la referencia 51 con permiso 108 de The Royal Society of Chemistry.)

También se estudió el efecto sobre las capacidades de adsorción de CO₂ cuando las moléculas de alcohol (MeOH y 2-PrOH) estaban confinadas en MIL-53(Al). [118] MIL-53(Al) es un material flexible formado por grupos puente μ_2 -OH en orientación trans. Como se muestra en la Fig. 15a, las isothermas dinámicas revelaron una mejora de la adsorción de CO₂ cuando se confinó una pequeña cantidad de MeOH y 2-propanol (2% en peso) en MIL-53(Al) (1.07 mmol g⁻¹ y 1.022 mmol g⁻¹, respectivamente), en comparación con el material completamente activado (0.79 mmol g⁻¹) (Fig. 15a). La isoterma estática también mostró una mejora en la captura de CO₂ cuando el MeOH estaba confinado (de 7.2 a 9.0 mmol g⁻¹) (Fig. 15b). El proceso de adsorción-desorción de MIL-53(Al), con MeOH confinado, mostró una pequeña pérdida de la capacidad de adsorción de CO₂ (6.3% en peso) después de 10 ciclos (Fig. 15c). Sorprendentemente, este proceso solo necesitó condiciones de reactivación leves. Además, se optimizó un modelo estructural para visualizar los enlaces de hidrógeno esperados entre MeOH y los grupos funcionales hidroxilo de este material MOF. Se encontró una variación mínima de la longitud del enlace de hidrógeno entre CO₂-MeOH (1.79 Å) y CO₂-2-PrOH (1.85 Å) y, de hecho, esto puede explicar la pequeña diferencia en la adsorción de CO₂ obtenida entre ambas moléculas confinadas (Fig. 16).

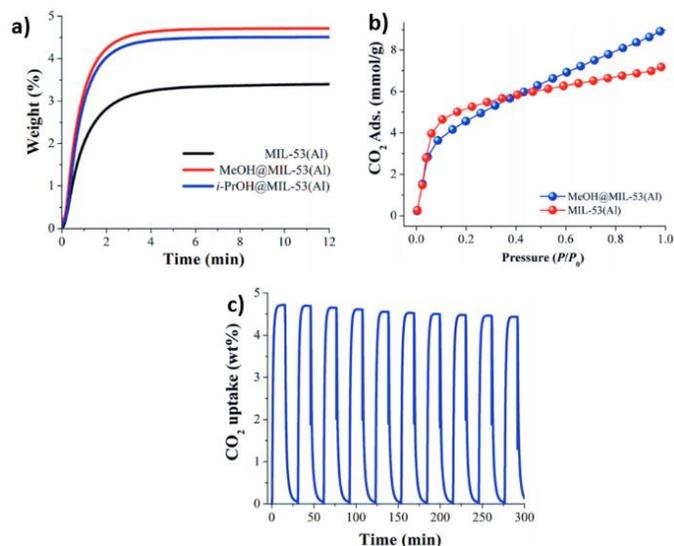


Figura 15. Experimentos cinéticos de adsorción de CO_2 a 30°C con un flujo de CO_2 de 60 ml min^{-1} en MIL-53(Al), (curva negra); MeOH@MIL-53(Al), (curva roja) e i-PrOH@MIL-53(Al), (curva azul) (a) Adsorción estática de CO_2 de 0 a 1 bar a 196 K en MIL-53(Al), (círculos rojos) y MeOH@MIL-53(Al), (círculos azules) (b) ciclos de adsorción-desorción para MeOH@MIL-53(Al), (c). (Reproducido de la referencia 118 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

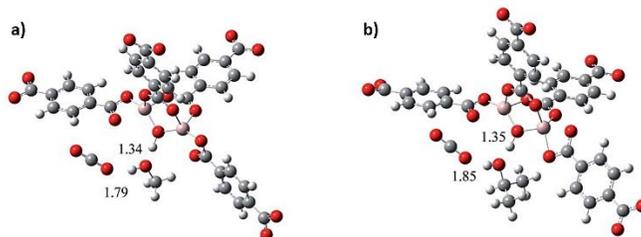


Figura 16. Estructuras optimizadas de: (a) modelo propuesto que interactúa con MeOH y CO_2 y (b) modelo propuesto que interactúa con i-PrOH y CO_2 . (Reproducido de la referencia 118 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

En 2018, se realizó un estudio sobre las propiedades de adsorción de CO_2 (confinado en EtOH) de un material MOF basado en Al(III) etiquetado como MIL-53(Al)-TDC [93]. MIL-53(Al)-TDC es un material microporoso, construido con 2,5-tiofenodicarboxilato (TDC) y Al(III), que proporciona una estructura rígida. Se obtuvieron isothermas experimentales de CO_2 cinético con pequeñas cantidades de EtOH confinadas. Curiosamente, la captura de CO_2 no se mejoró. Se calculó un modelo optimizado para visualizar enlaces de hidrógeno relevantes, revelando que la posición de la interacción entre EtOH y CO_2 ($\text{EtOH}\cdots\text{O}=\text{C}=\text{O}$) estaba fuera de plano, es decir, estas moléculas no estaban bien posicionadas para una interacción favorable y, por lo tanto, no mejora la captura de CO_2 .

Chen et al. [119] reportaron un nuevo método en 2018. Usando una mezcla de suspensión de ZIF-8 / mIm (metilimidazol)-glicol para la captura de CO₂, a través de un método híbrido de absorción-adsorción, encontraron que 5% en peso mIm en fase líquida aumenta la captura de CO₂ en presencia de agua. Por otro lado, se ha demostrado que el uso de disolventes aminados es una alternativa interesante para la captura de CO₂. En este sentido, una técnica ampliamente utilizada es la introducción de moléculas de alquildiamina dentro de los canales MOF. Varios estudios han informado el aumento de la capacidad de adsorción de CO₂ por los sitios de metal abiertos (OMS) y la generación de sitios de adsorción de amina. [120-126] En estos trabajos, un grupo amina se coordina con un sitio metálico abierto, mientras que el otro permanece libre para interactuar con moléculas de CO₂, aprovechando la afinidad de las aminas básicas con las moléculas de CO₂. Sin embargo, este método requiere el uso de solo MOFs con OMS, lo que dificulta enormemente la recuperación del CO₂ adsorbido. Similar al uso de diamina mencionado anteriormente, se ha investigado otro enfoque de adsorción de CO₂ observando la influencia de la fijación de alquilamina en materiales MOF con grupos colgantes ácido-base de Brønsted (como UiO-66-NH₂ y Cr-MIL-101-SO₃H). [127] En este estudio, se observó un aumento notable en las propiedades de adsorción de CO₂ y en el caso de EDA-UiO-66 (EDA = etilendiamina), se demostró un comportamiento de ciclabilidad considerable. No obstante, en todos los experimentos de adsorción, se detectó la formación de carbamato como subproducto.

Por otra parte, las moléculas de amida, p. ej. *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dietilformamida (DEF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), han mostrado una gran influencia en las propiedades físicas y químicas de algunos MOF. [128] En este contexto, García-Garibay y colaboradores [129] investigaron la rotación controlada por difusión de un MOF basado en tripticeno en un ambiente viscoso inducido por DMF confinado. En concordancia, Lu y Usman [130] demostraron cómo la carga de DMF aumentaba la constante dieléctrica en tres 1D-MOF isoestructurales basados en Sr (II).

Motivados por las investigaciones preliminares sobre el uso de amidas en materiales MOFs, nuestro grupo realizó, en 2017 (ref.131), el confinamiento previo de DMF dentro de MFM-300(In) para estudiar las propiedades de adsorción de CO₂. Se observó una mejora en la absorción de CO₂ cuando se cargó la MFM-300(In) con una cantidad mínima de DMF (4.2%

en peso). Las isothermas de CO₂ dinámicas y estáticas mostraron un aumento de 1.5 veces (1.83 mmol g⁻¹) y 1.4 veces (7.5 mmol g⁻¹) de las capturas de CO₂, respectivamente (Fig.17a y b), en comparación con las mediciones de adsorción en seco (1.19 mmol g⁻¹ y 5.5 mmol g⁻¹, respectivamente). Las mediciones de adsorción-desorción revelaron la estabilidad de la adsorción de CO₂ incluso después de 10 ciclos en condiciones suaves (Fig. 17c). Para proporcionar evidencia de enlaces de hidrógeno huésped-huésped, que probablemente son responsables del aumento de la adsorción de CO₂, se determinó la estructura de difracción de rayos X de cristal único de MFM-300(In) con DMF confinado. Se corroboró que las moléculas de DMF estaban situadas en una posición ideal en una "abolladura en la pared" entre los ligandos. El ángulo formado es de 115°, cercano a los 120° teóricos de la hibridación *sp*², y O–H···O es casi lineal (Fig. 18).

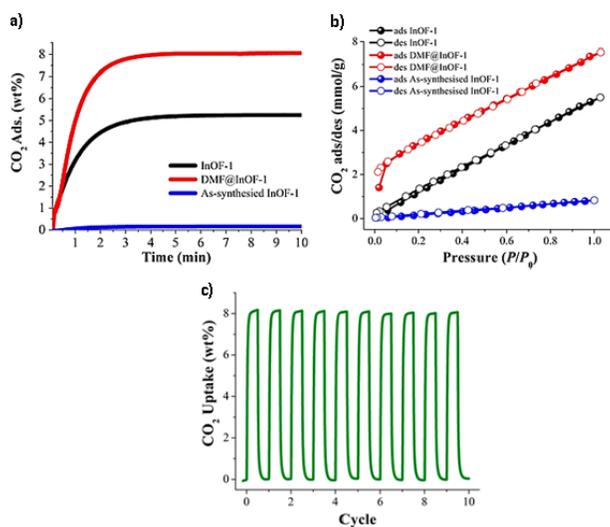


Figura 17. Experimentos cinéticos de captación de CO₂ realizados a 303 K con un flujo de CO₂ de 60 ml·min⁻¹ en InOF-1 (curva negra), DMF@InOF-1 (4.2% en peso de DMF dentro de los poros; curva roja) y como se sintetizó InOF-1 (curva azul) (a) Adsorción / desorción estática de CO₂ realizada de 0 a 1 bar a 196 K en InOF-1 (círculos negros), DMF@InOF-1 (círculos rojos) e InOF-1 sintetizado (círculos azules): círculos sólidos, adsorción; círculos abiertos, desorción. (b) Ciclos de adsorción / desorción para DMF@InOF-1, que demuestra una absorción de CO₂ reversible de 8.09% en peso. Reimpreso con permiso de la referencia 131 (Copyright 2017, American Chemical Society).

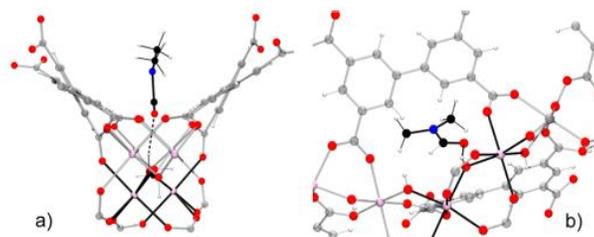


Figura 18. Orientaciones mutuas de las moléculas de DMF y el marco de InOF-1, que muestran el enlace de hidrógeno entre los grupos DMF e $\text{In}_2(\mu\text{-OH})$ (a) en la dirección del canal y (b) que muestran los detalles del enlace de hidrógeno. Reimpreso con permiso de la referencia 131 (Copyright 2017, American Chemical Society).

Confinamiento de moléculas aromáticas y de otro tipo para mejorar la captura de CO_2

Hasta este punto, solo hemos considerado la influencia de pequeñas moléculas polares (agua, alcoholes y aminas) en la absorción de CO_2 y cómo estas moléculas huésped preconfinadas interactúan simultáneamente con la pared del poro y la molécula de CO_2 , principalmente mediante enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles que conducen a micro-bolsillos y comportamientos de cuello de botella. [88, 106, 131] Vale la pena mencionar que no solo estos tipos de moléculas preconfinadas pueden mejorar el rendimiento de captura de CO_2 , sino que también investigaciones recientes han demostrado cómo moléculas no polares tales como tolueno, [132] benceno [133] y otras moléculas ligeramente más grandes (líquidos iónicos y colorantes), [134] e incluso los gases corrosivos como el SO_2 pueden mejorar la captura de CO_2 [135] mediante la reducción del área de la superficie de la sección transversal y el volumen de los poros, lo que conduce a un mejor empaque de las moléculas de CO_2 en los canales de las MOF.

Siguiendo la misma metodología, se confinó una pequeña cantidad de tolueno (1.5% en peso) en MFM-300(In). [132] Curiosamente, se obtuvo un aumento de 1.38 veces en la captura de CO_2 en contraste con el material completamente activado en condiciones cinéticas (de 1.19 mmol g^{-1} a 1.65 mmol g^{-1}) (Fig. 19a). Cuando se lograron 6 ciclos de adsorción-desorción, la capacidad de adsorción de CO_2 no se vio afectada (Fig. 19b), y su cristalinidad no sufrió ningún cambio. El calor isostérico de adsorción ($\Delta H_{\text{ads}} = -46.81 \text{ kJ mol}^{-1}$), evaluado experimentalmente, sugiere la afinidad sustancial de MFM-300(In) hacia el tolueno.

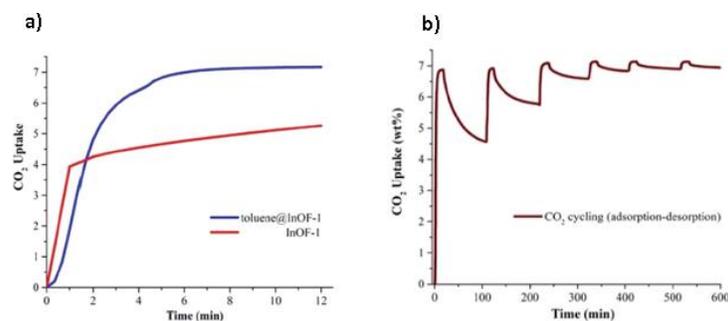


Figura 19. Experimentos de adsorción dinámica de CO₂ realizados a 298 K bajo para InOF-1 (curva roja) y tolueno@InOF-1 (curva azul); Error de CO₂ \pm 0.05% en peso (a) Ciclos de CO₂ de adsorción-desorción para tolueno@InOF-1 (b). Reproducido de la referencia 132 con permiso de The Royal Society of Chemistry

Se llevaron a cabo estudios teóricos y experimentos DRIFTS para investigar las interacciones predominantes en el proceso de adsorción. Los estudios DFT revelaron interacciones de apilamiento π - π entre la molécula de tolueno y los anillos aromáticos de los enlazadores MFM-300 (In). Esto fue corroborado por el análisis de densidad de electrones, en el que se observaron interacciones más débiles, como enlaces de hidrógeno C-H \cdots O y C \cdots C, e incluso interacciones no típicas H \cdots H. [136] La mejora de la captura de CO₂ del tolueno@MFM-300(In) se atribuyó al efecto de cuello de botella y las interacciones entre tolueno \cdots CO₂ y MFM-300 (In) \cdots CO₂. [106] La densidad de electrones isosuperficie mostró una molécula de tolueno por celda unitaria confinada en MFM-300(In), generando una reducción del 15% de las dimensiones de los poros en comparación con el material prístino (Fig. 20). Además, un modelo optimizado (Fig. 21) mostró cómo la molécula de CO₂ interactúa con los centroides de los anillos aromáticos de tolueno y enlazadores MFM 300(In), contribuyendo a la captura de CO₂.

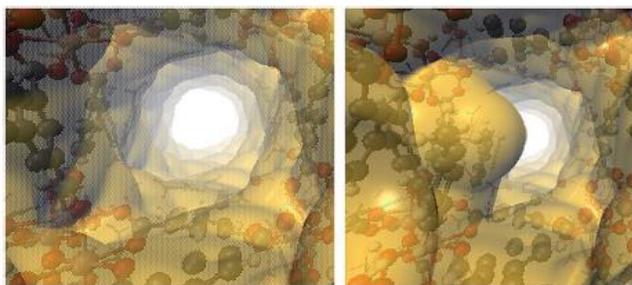


Figura 20. Isosuperficies de densidad electrónica ($r = 0,0003$ a.u.), que denota los canales vacíos del InOF-1 prístino (izquierda) y funcionalizado con tolueno (derecha). Esta figura fue creada con VMD. Reproducido de la referencia 132 con permiso de The Royal Society of Chemistry

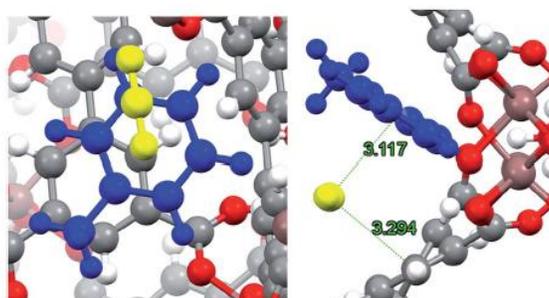


Figura 21. Vistas de cerca (izquierda) y del canal de poros (derecha) del CO₂ capturado por InOF-1 funcionalizado con tolueno. Las moléculas de tolueno y CO₂ se representan en azul y amarillo, respectivamente. Las distancias intermoleculares de CO₂ / tolueno y CO₂ / InOF-1 se muestran en verde (Å). Esta figura fue creada con Mercury. Reproducido de la referencia 132 con permiso de The Royal Society of Chemistry

Además, MFM-300(In) se precargó con benceno para tener una comparación directa. Por tanto, se preconfinó una pequeña cantidad de benceno (1.5% en peso) y se evaluó la adsorción de CO₂, [133] dando como resultado un aumento de 1.6 veces en condiciones dinámicas (Fig. 22a). La Fig. 22b muestra ocho ciclos de adsorción-desorción de CO₂ en benceno@MFM-300(In) con un excelente rendimiento de reversibilidad de CO₂. El calor isostérico de adsorción ($\Delta H_{ads} = -25.1 \text{ kJ mol}^{-1}$) sugirió una interacción más débil entre el benceno y el material MOF en comparación con el tolueno. [132]

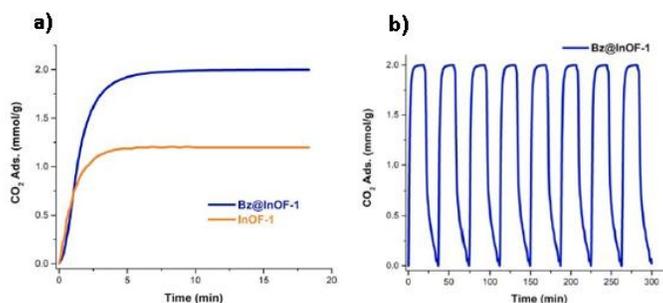


Figura 22. Comparación de los experimentos de adsorción dinámica de CO₂ realizados en InOF-1 (curva naranja) y Bz@InOF-1 (curva azul) a 298 K (a). Mediciones de ciclos de CO₂ para Bz@ InOF-1 a 298 K, que muestran la alta reversibilidad del proceso de captura de CO₂ (b). Reproducido de la referencia 133 con permiso de The Royal Society of Chemistry

Según estudios computacionales, interacciones $\pi \cdots \pi$, enlaces de hidrógeno débil C–H \cdots O y enlaces de hidrógeno de media fuerza C–H \cdots H–O fueron encontrados al confinar benceno en MFM-300(In), igual como se indicó anteriormente al confinar tolueno. [127] Las

estructuras optimizadas representadas en la Fig. 23 muestran la disposición más estable de CO₂ moléculas dentro de los canales del material MOF. Por lo tanto, la molécula de CO₂ se puede encontrar (i) interactuando con el grupo puente μ_2 -OH y con el centroide del anillo aromático en el enlazador, y (ii) paralela al anillo aromático del enlazador.

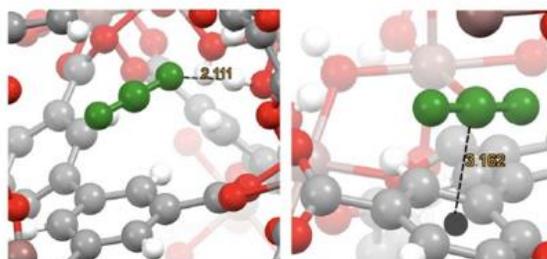


Figura 23. Dos estructuras más estables del complejo CO₂⋯InOF-1: CO₂⋯InOF-1a (izquierda) y CO₂⋯InOF-1b (derecha). Las distancias intermoleculares más relevantes se indican en negro, con la distancia intermolecular etiquetada en naranja (Å). La molécula de CO₂ está representada en color verde para mayor claridad. El centro de masa del anillo aromático se indica con una esfera negra. Reproducido de la referencia 127 con permiso de The Royal Society of Chemistry.

En este contexto, también se ha investigado recientemente el confinamiento de líquidos iónicos (IL) dentro de MOF para mejorar la adsorción de CO₂. En 2015, Yang y Ban [134a] utilizaron nanocajas de ZIF-8, un material con un rendimiento de captura de CO₂ limitado, para introducir una IL [bmim] [Tf₂N] basada en imidazolio mediante síntesis ionotérmica (Fig. 24). Los autores eligieron este IL porque se ha demostrado que la especie monoaniónica de Tf₂N tiene una afinidad notable por la molécula de CO₂ y su contraparte catiónica (bmim) encaja correctamente en la cavidad microporosa de ZIF-8.

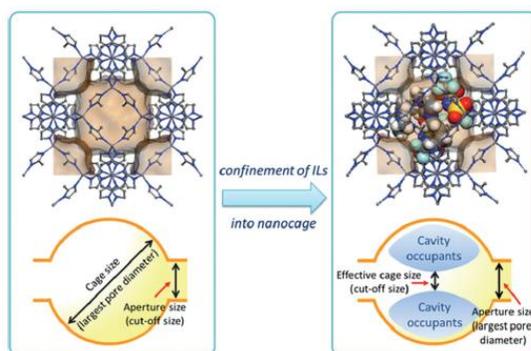


Figura 24. Ilustración del concepto de ocupación de cavidades para adaptar las propiedades de tamizado molecular de ZIF-8 mediante la incorporación de RTIL. El tamaño de corte cambia del tamaño de apertura del anillo de seis miembros al tamaño de jaula efectivo reducido por el

confinamiento de [bmim] [Tf₂N] en una jaula de SOD de ZIF-8 Reproducido de la ref 134a con permiso de The Royal Society of Chemistry

Se observó una reducción del volumen de poros y del área superficial. A pesar de estos cambios, la captura de CO₂ (particularmente en el rango de baja presión) fue casi dos veces mayor (de 0.28 a 0.45 mmol g⁻¹ aproximadamente a 0.3 bar y 298 K) con una relación molar de 0.235 IL / ZIF-8. Además, esta mejora se debe a dos contribuciones: (i) la reducción de las dimensiones de los poros de ZIF-8 y (ii) las interacciones dipolo inducidas por iones entre las moléculas de IL y CO₂, sin embargo, se necesitan más detalles para confirmar tales una hipótesis. Aunque el confinamiento de IL en ZIF-8 no demostró ser la mejor alternativa para mejorar la captura de CO₂ en comparación con otras moléculas preconfiadas (agua, alcoholes y aminas), el uso de moléculas más grandes como IL demuestra que la reducción de la sección transversal del volumen de los poros o la formación de microbolsas [88] pueden inducirse en diferentes MOF para modificar sus propiedades de adsorción de gas. De manera similar, Wu y colaboradores [134b] confinaron moléculas de colorante, como la rodamina B catiónica, la CR aniónica y la melanina neutra, que son moléculas aromáticas con diferentes grupos funcionales (-OH y -NH). El confinamiento de estas moléculas de tinte dentro de un material MOF mesoporoso, marcado CZJ-10, se realizó en diferentes cantidades (0.28, 0.04 y 13.1 mol por unidad de material, respectivamente). CZJ-10 se ensambla a partir de ácido 4,4',4''-benceno-1,3,5-triiltricinámico como enlazador y ruedas de paletas de Cu₂ (CO₂) como unidad de construcción inorgánica. A diferencia de otros materiales con sitios metálicos abiertos que se han utilizado en el enfoque de precarga de solvente polar pequeño (p. Ej., Agua y alcoholes dentro de HKUST), [97, 110] el CZJ-10 precargado con cada molécula de colorante (RB@CZJ-10, CR@CZJ-10 y melanina@CZJ-10, respectivamente) mostraron una mejora significativa de la captura de CO₂ (Fig. 25). La melanina@CZJ-10 logró ligeramente la mejor adsorción de CO₂ en comparación con el otro colorante@CZJ-10 (1.46, 1.37 y 1.63 mmol g⁻¹ para RB@CZJ-10, CR@CZJ-10 y melanina@CZJ-10, respectivamente) y un aumento de casi 2.5 veces en comparación con el CZJ-10 prístino (0.67 mmol g⁻¹) a 1 bar y 298 K.

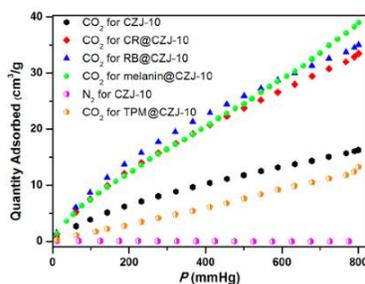


Figura 25. Isotermas de adsorción de CO_2 de CZJ-10, RB@CZJ-10, CR@CZJ-10, melanina@CZJ-10 y TPM@CZJ-10, e isoterma de adsorción de N_2 de CZJ-10 a 298 K. Reproducido de la ref 134b con permiso de la Royal Society of Chemistry

Los autores atribuyeron esta mejora a la adición de nuevos sitios de unión dentro de los poros, lo que resulta en una afinidad más fuerte a moléculas de CO_2 . Para respaldar esta afirmación, los autores encapsularon trifenilmetano (TPM), una molécula aromática neutra, en CZJ-10 (TPM@CZJ-10). La isoterma de CO_2 de TPM@CZJ-10 midió hasta 1 bar y 298 K alcanzó solo 0.55 mmol g^{-1} , lo que resultó en una menor adsorción de CO_2 en comparación con el CZJ-10 prístino.

Por otro lado, el proceso de coadsorción de gas en materiales porosos tradicionales ha sido sugerido como una excelente alternativa para mejorar la adsorción de gases tóxicos por interacciones hospedador-huésped o huésped-huésped. [137] En este contexto, Son y Chihaiia destacaron el papel fundamental de la investigación computacional utilizando una herramienta predictiva en la mejora de la captura de CO_2 . [135] Evaluaron la adsorción simultánea de CO_2 y SO_2 en un MOF basado en Ni ($\text{Ni}(\text{bdc})(\text{ted})_{0.5}$) mediante estudios DFT (Fig. 26). Los autores observaron que el material exhibía una mayor afinidad por el SO_2 que por el CO_2 . Además, la molécula de CO_2 puede interactuar con la molécula de SO_2 mediante una interacción débil entre el átomo de oxígeno del CO_2 y el azufre del SO_2 ($\text{CO}_2 \cdots \text{SO}_2$) (Fig. 26b). Este ejemplo sugiere que el método de coadsorción puede ser una de las mejores alternativas para mejorar la adsorción de gas CO_2 en MOFs especialmente a nivel industrial, ya que no solo la molécula de SO_2 puede ser un buen candidato, sino también moléculas con una naturaleza polar relevante. (por ejemplo, NH_3 y H_2S que están presentes en algunas corrientes de gases de combustión) se pueden utilizar para esta tarea.

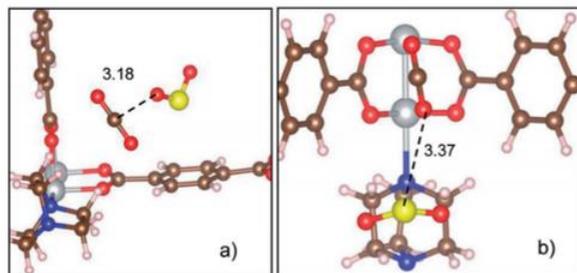


Figura 26. Dos configuraciones principales para la coadsorción de moléculas de SO_2 y CO_2 en material $\text{Ni}(\text{bdc})(\text{ted})_{0.5}$. (a) configuración menos estable con un tipo de interacción $\text{SO}_2 \cdots \text{CO}_2$ y una energía intermitente de $-0,33$ eV. (a) configuración más estable con un tipo de interacción $\text{CO}_2 \cdots \text{SO}_2$ y una energía intermitente de $-0,65$ eV y una longitud de $3,37$ Å. C (marrón), O (rojo), H (blanco), S (amarillo), N (azul) y Ni (plateado). (Reproducido de la referencia 135 con permiso de The Royal Society of Chemistry).

CONCLUSIONES

Este review provee a los lectores una amplia colección de trabajos recientes donde el pre-confinamiento de moléculas aumenta la captura de CO₂, además, explica las bases fundamentales (hasta ahora conocidas) que debe considerar el lector que esté interesado en incursionar sobre el tema, tales como las interacciones principales para establecer el efecto cuello de botella. Finalmente, pone en manifiesto el pre-confinamiento de alcohol como la mejor opción para mejorar la captación de CO₂ en condiciones industriales.

A pesar de que este review provee de información fundamental en el presente tema, es necesario continuar con el estudio donde se evalúen la adsorción de CO₂ con otros tipos de MOFs y con moléculas de diferente radio cinético y polaridad pre-confinadas. En el siguiente enlace se puede consultar el presente trabajo descrito:

<https://1drv.ms/u/s!AhS-P6EKj3khgdVgrfd5hVuODyyvyg?e=I9Yadg>

CAPÍTULO II

PSEUDO MULTICOMPONENT REACTIONS

INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es un campo en rápido crecimiento debido a la búsqueda constante de nuevas metodologías que reduzcan el impacto ambiental; lo cual se puede lograr siguiendo la guía de los 12 principios de la química verde [138], como la economía atómica, evitar el uso de reactivos tóxicos, la eficiencia energética, el uso de disolventes benignos, involucrar pocas etapas de reacción, entre otros. Las reacciones de multicomponentes MCRs, por sus siglas en inglés (Multicomponent Reactions), son uno de los enfoques más importantes dentro de la química sintética debido a que cumplen con la mayoría de los principios de la química verde. Desde la primera MCR reportada por Strecker [139] a mediados del siglo XIX, el impacto de las estrategias basadas en las MCRs está creciendo cada vez más en la última década, en comparación con las técnicas de síntesis clásica; esto se refleja en la gran cantidad y variedad de publicaciones que describen la síntesis one-pot de moléculas nuevas y complejas, como heterociclos, poliheterociclos, péptidos multifuncionales y productos naturales [140], que lideran la creación de extensas quimiotecas de estructuras interesantes con posible actividad biológica y óptica, especialmente deseables para la industria farmoquímica [141] y agroquímica [142], así como en diseño de nuevos materiales. [143]

Reacciones de Multicomponentes (MCRs)

Las MCRs son reacciones en las que tres o más reactivos se agregan en un mismo reactor de forma secuencial para obtener un producto que contiene la mayoría de los átomos provenientes de los reactivos de partida; lo que permite una mayor eficiencia en tiempo y energía, así como un mejor rendimiento en comparación con las reacciones multietapas, las cuales generalmente requieren de un mayor número de purificaciones y cambios de disolventes.

Clasificación de las reacciones multicomponentes

La clasificación de las MCRs se ha realizado desde diferentes enfoques, que a continuación se detallan.

Con base en los reactivos

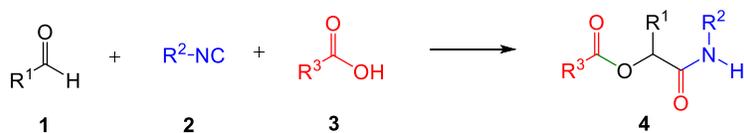
Un enfoque de clasificación de las MCRs es aquella que se basa en los grupos funcionales de los reactivos, lo cual divide a las MCRs en dos categorías: (i) basadas en isonitrilos, (ii) no basadas en isonitrilos.

MCRs basadas en isonitrilos

La versatilidad del isonitrilo para actuar como nucleófilo o electrófilo está estrechamente relacionado con las reacciones de multicomponentes, en este tipo de reacciones se encuentran la reacción de Passerini y la de Ugi.

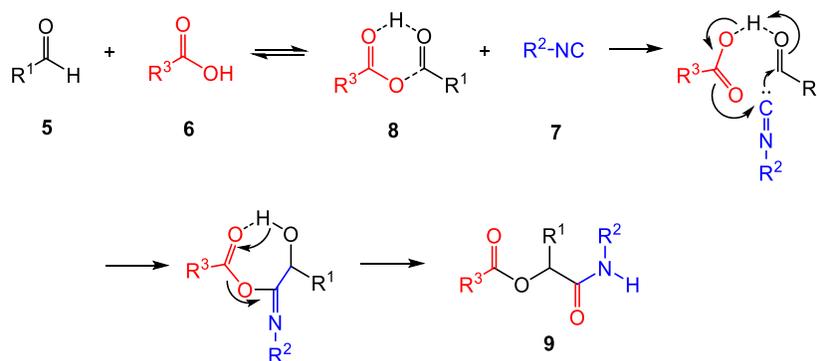
- Reacción de Passerini

Passerini reportó en 1927 la primera reacción de tres componentes basada en el uso de isonitrilos [144], la cual es de importancia central en la química combinatoria. La reacción de Passerini involucra el uso de un aldehído **1**, un isonitrilo **2** y un ácido carboxílico **3** para obtener α -carboxicarboxamidas **4**. (Esquema 1)



Esquema 1. Reacción de Passerini para obtener α -carboxicarboxamidas

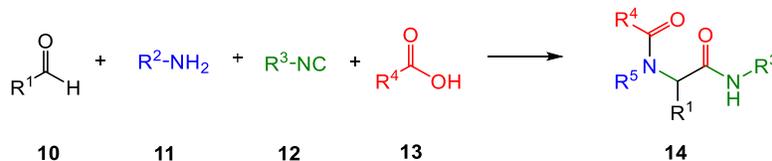
El mecanismo propuesto por Ugi para la reacción de Passerini supone un camino no iónico, debido a que la reacción puede ser acelerada con solventes apróticos. Inicialmente, el carbonilo **5** es activado electrofílicamente para propiciar el ataque nucleofílico del isonitrilo **7** para formar un intermediario de tipo nitrilo, que es atacado por el carboxilato **6** para formar la α -carboxicarboxamida **9** correspondiente mediante un rearrreglo de Mumm [145]. La importancia de la reacción de Passerini recae en que α -carboxicarboxamidas forman parte en diversos productos bioactivos, tales como fármacos y peptidomiméticos activos. (Esquema 2) [146]



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la reacción de Passerini

- Reacción de Ugi

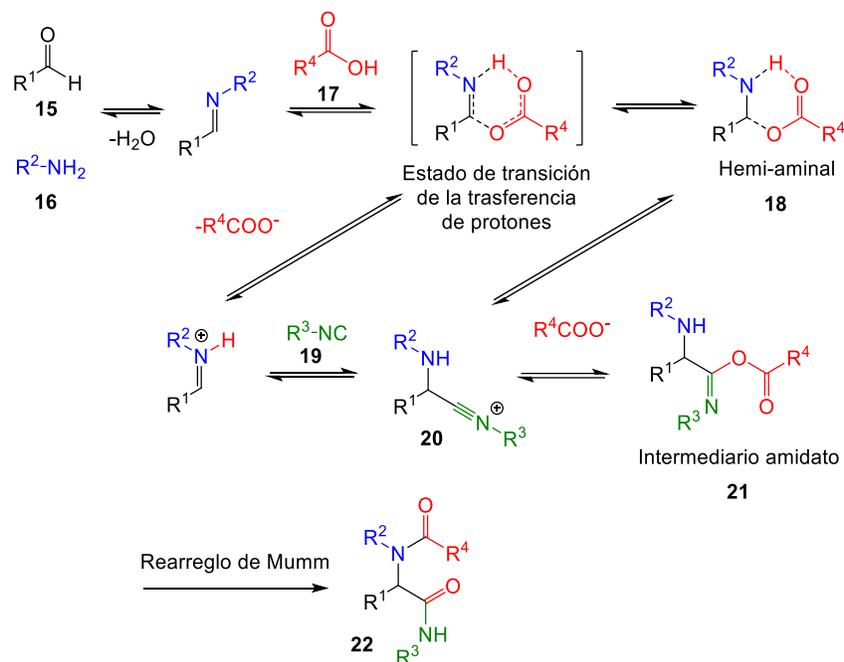
La segunda MCR basada en el uso de isonitrilos fue reportada por Ugi en 1959 [147], la cual involucra la combinación secuencial de un compuesto carbonílico **10**, una amina **11**, un isonitrilo **12** y un ácido carboxílico **13** para obtener α -amidoamidas **14**. (Esquema 3)



Esquema 3. Reacción general de Ugi-4CR para obtener α -amidoamidas.

La reacción de Ugi permite la formación de múltiples enlaces C-C y C-N en un solo paso. El mecanismo de la reacción de Ugi es aún tema de discusión. Sin embargo, se proponen dos

rutas probables; (i) la adición del isonitrilo **19** que da lugar al ion nitrilo **20**, o (ii) la inserción del ácido carboxílico **17** que da lugar a un intermediario hemiaminal **18**. Ambos caminos convergen en la formación del intermediario amidato **21**, que posteriormente lleva a cabo un rearreglo de Mumm que da lugar al producto final de Ugi **22**. (Esquema 4) Los disolventes generalmente usados son polares y próticos (metanol, etanol o trifluoroetanol) debido a la estabilización de los intermediarios polares generados. [148]



Esquema 4. Mecanismo de reacción de Ugi.

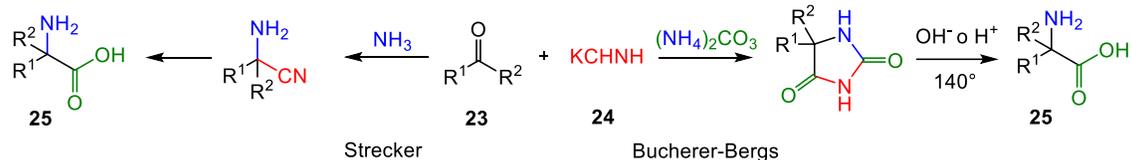
En la actualidad se conocen distintas versiones de la reacción de Ugi, por ejemplo, la eliminación de un componente (generalmente el ácido carboxílico) da lugar a la Ugi-3CR, también se conocen Ugi de más de 4 componentes combinada con otras MCRs. En otros casos el cambio de un reactivo por otro, como nitrofenol, da lugar a la reacción de acoplamiento de Ugi-Smiles. [146]

MCRs no basadas en isonitrilos

Dentro de esta clasificación se encuentran las reacciones de Strecker, Bucherer-Bergs, Biginelli, Mannich y Hantzsch, que a continuación de describen:

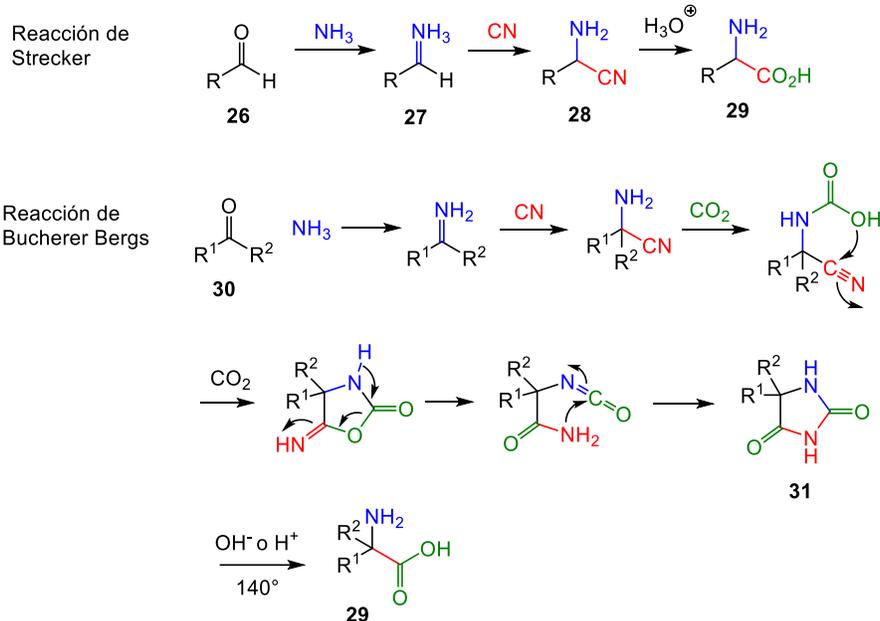
- Strecker y Bucherer-Bergs

Las reacciones de Strecker y Bucherer-Bergs son dos de las MCRs más importantes para la obtención de α -aminoácidos **25**, los cuales se obtienen a partir de un compuesto carbonílico **23** y un nitrilo **24**. (Esquema 5)



Esquema 5. Reacción general de Strecker y Bucherer-Bergs

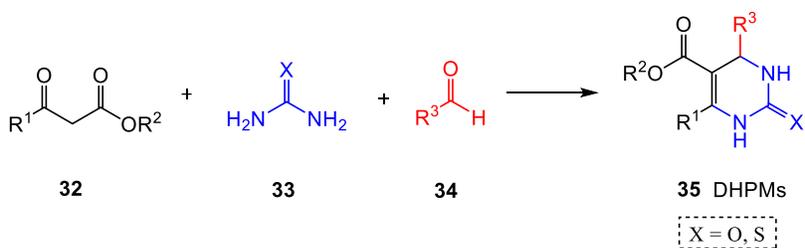
La reacción clásica de Strecker utiliza un aldehído **26**, hidróxido de amonio como fuente de amoniaco, y cianuro de potasio como fuente de cianuro, para obtener el correspondiente α -aminonitrilo **28** a través de la imina **27**. Por otro lado, la reacción de Bucherer-Bergs involucra la condensación entre un aldehído o cetona **30**, cianuro de potasio como fuente de cianuro y carbonato de amonio como fuente de amoniaco y dióxido de carbono, dando lugar a análogos de la hidantoína **31**. En ambos casos, una hidrólisis final da lugar a los derivados α -aminoácidos α,α -disustituidos **29** correspondientes (Esquema 6) [146].



Esquema 6. Mecanismo de las reacciones de Strecker y Bucherer-Bergs

- Biginelli

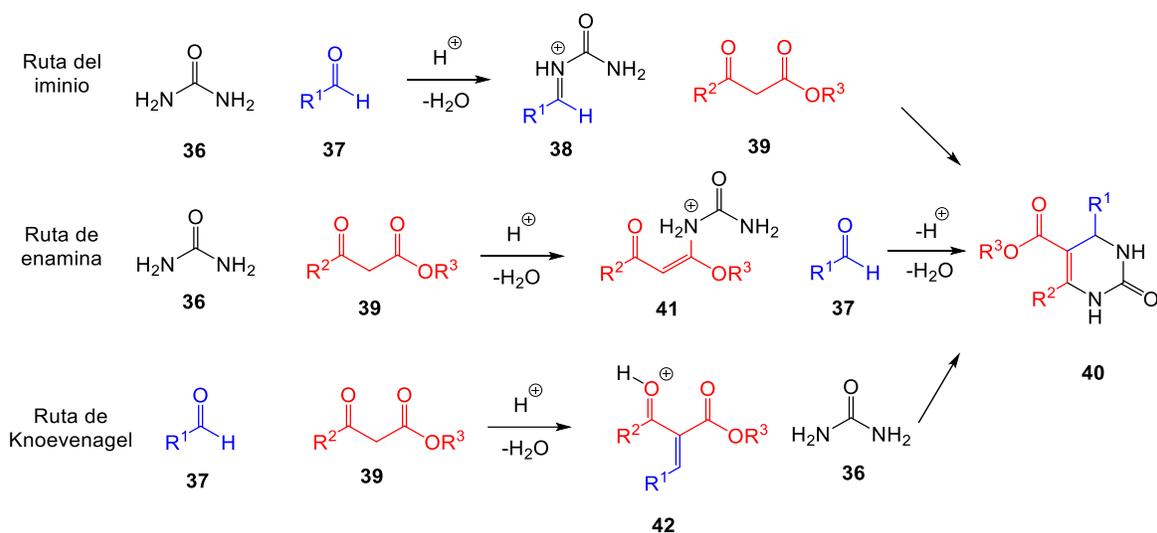
In 1893 Biginelli reportó una reacción de tres componentes (3-CR) para obtener 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas (DHPMs) **35** o tiones, partiendo de un acetoato **32**, (tio)urea **33** y un aldehído **34**, en presencia de solventes próticos. [Esquema 7]



Esquema 7. Reacción de Biginelli

El mecanismo de la reacción de Biginelli es aún tema de discusión. Sin embargo, se han propuesto tres rutas diferentes con intermediarios protonados, tal como se muestra en el Esquema 8. La primera conocida como ruta del iminio, consiste en una condensación entre urea **36** y un aldehído **37** y que da lugar a un intermediario iminio **38**, seguida de una adición nucleofílica con un β-aminocetoéster **39**, dando lugar al DHPM **40**. La segunda ruta conocida

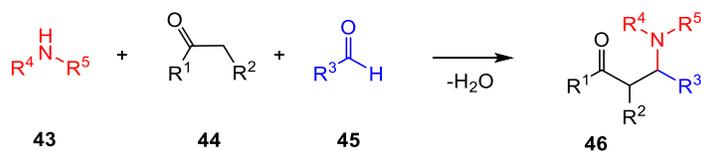
como ruta de la enamina se basa en la condensación entre la urea **36** y un β -cetoéster **39** que da lugar a una enamina intermediaria protonada **41**, seguida de una reacción con el aldehído **37** para generar el DHPM **40**. La tercera ruta, conocida como ruta de Knoevenagel, consiste en una reacción entre un aldehído **37** y un β -cetoéster **39** para formar **42**, que posteriormente reacciona con urea **36** para formar el producto final DHPM **40**. [149]



Esquema 8. Rutas de mecanismos propuestos para la reacción de Biginelli.

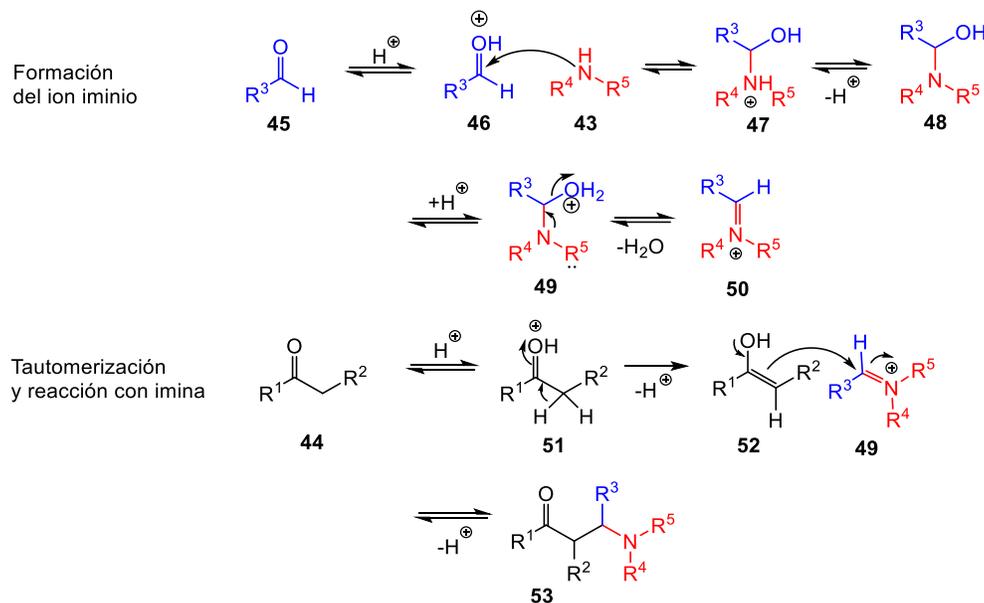
- Mannich

La reacción de Mannich descrita en 1912 es uno de los métodos más empleados para la formación de enlaces C-C-. Esta metodología involucra la reacción entre una amina (primaria o secundaria) **43** y dos compuestos carbonílicos (uno enolizable **44** y otro no enolizable **45**), para la obtención de compuestos β -amino carbonílicos **46** usando catalizadores ácidos o básicos. [Esquema 9]



Esquema 9. Reacción general de Mannich

El mecanismo de la reacción de Mannich es aceptado por la gran mayoría de la comunidad sintética, sin embargo, la inducción quiral en el mecanismo de reacción es aún un tema de discusión. Inicialmente la condensación entre el compuesto carbonílico no-enolizable **45** y la amina primaria o secundaria **43** da lugar a la formación del iminio **50**, seguido de la reacción con el enolato **44** para dar lugar al compuesto β-amino carbonílico **53**. (Esquema 10) [150]



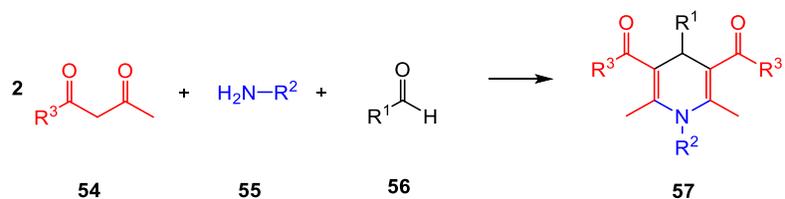
Esquema 10. Mecanismo de la reacción de Mannich

La reacción clásica de Mannich presenta algunas desventajas notables, tales como la formación de sub-productos y bajo el control estereo- y regio-selectivo. Por lo anterior, se ha desarrollado la reacción de Mannich asimétrica, que involucra el uso de reactivos de Mannich pre-formados, tales como iminas y sales de iminio, estas reacciones pueden ser catalizadas por complejos quirales con metales de transición interna o catalizadores puramente orgánicos. [151]

- Hantzsch

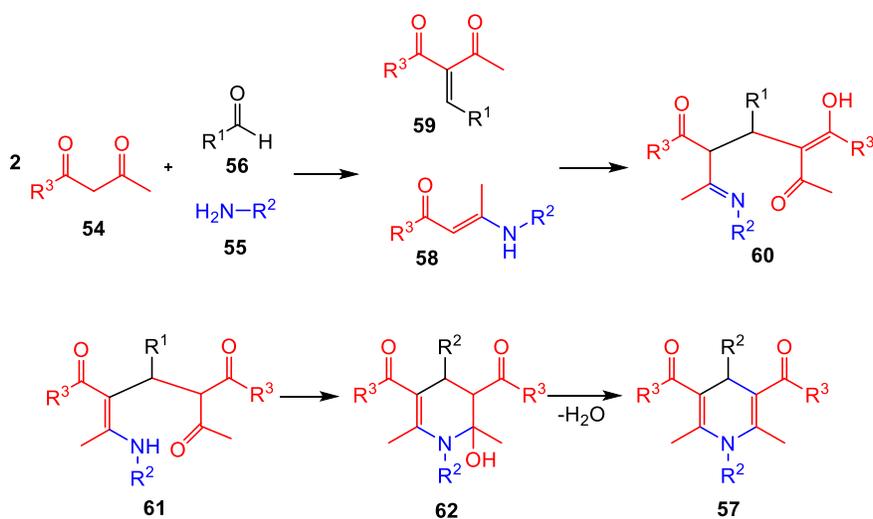
La reacción de Hantzsch fue descrita por primera vez en 1882 para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas (DHPs) **57**, en la reacción clásica de Hantzsch se involucra la combinación de dos equivalentes de un compuesto dicarbonílico **54**, una amina **55** y un aldehído **56**, en

presencia de cloruro de zinc como ácido de Lewis. En la actualidad esta reacción involucra dos compuestos dicarbonílicos, una amina y un aldehído (Esquema11). [150]



Esquema 11. Reacción de Hantzsh

El mecanismo de la reacción comprende inicialmente la condensación de una molécula del compuesto carbonílico **54** con la amina **55** para formar la enamina **58**, simultáneamente ocurre la condensación de otra molécula de compuesto carbonílico **54** con el aldehído **56** mediante una condensación de Knoevenagel para formar un compuesto β-carbonílico **59**. Posteriormente ambos compuestos reaccionan mediante una reacción de Michael para formar el intermediario **60**, que tras una tautomerización y posterior condensación se produce la 1,4-dihidropiridina **57**. (Esquema 12) [146] Las DHPs son comúnmente conocidas por su actividad biológica, tales como antitumorales, broncodilatadores, antidiabéticos, neurotrópicos, entre otros.



Esquema 12. Mecanismo de la reacción de Hantzsch.

Con base en su equilibrio químico tipo I, II y III.

Otra forma de clasificar a las MCRs es a través de los equilibrios químicos [152], mostrados en la Tabla 7. Debe considerarse que algunas MCRs pueden no pertenecer a ninguna de estas categorías.

Tabla 7. Tipos de MCRs de acuerdo con su equilibrio químico

Tipo de MCRs	Esquema general de reacción
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

De acuerdo con la Tabla 7, las MCRs de tipo I son aquellas en las que sus reactivos, intermediarios y productos se encuentren dentro de un equilibrio dinámico. Debido a esto, pueden existir diversos estados de equilibrio, y, por lo tanto, los rendimientos pueden oscilar entre 0 y 100%. Sin embargo, en la mayoría de los casos existe una mezcla entre reactivos e intermediarios, lo que dificulta la purificación del producto.

Por otro lado, las MCRs que pertenecen al tipo II son aquellas en las que sus reactivos e intermediarios se encuentran en equilibrio, y, la última etapa de la reacción es irreversible. Lo anterior significa que el equilibrio total de la reacción se ve desplazada hacia los productos, lo cual se traduce en una reacción exotérmica como pueden ser la conversión de C^{II} a C^{IV} de los isonitrilos, un cierre de anillo o una aromatización.

Finalmente, en las MCRs de tipo III, todas las etapas de reacción son irreversibles. En realidad, este tipo de reacciones son comunes en bioquímica, y muy raramente en la química sintética. Estas reacciones ocurren en condiciones termodinámicas favorables, y, generalmente son aceleradas por enzimas, que, como consecuencia, la formación de subproductos es poco observada.

Clasificación con base en su utilidad en química heterocíclica:

- Estrategias para diseño racional de MCRs

El diseño racional de MCRs comprende cuatro enfoques que fueron ampliamente descritos por Orru en el 2011 [153], los cuales son: (i) reemplazo de un solo reactivo, (ii) secuencias de reacción modular, (iii) divergencia basada en condiciones y (iv) combinación de MCRs.

- Reemplazo de un solo reactivo (Single reactant replacement, SRR)

Este enfoque fue descrito inicialmente por Ganem [154] y consiste en el reemplazo de un reactivo C por otro reactivo D-X, el cual tiene la misma reactividad química (pero sustituyentes distintos), esencial para reaccionar con los reactivos A y B, lo cual da lugar a un producto distinto. [Figura 27]

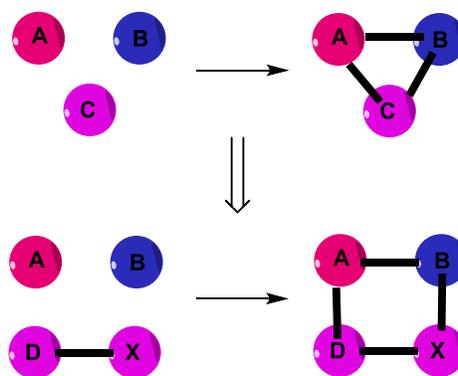
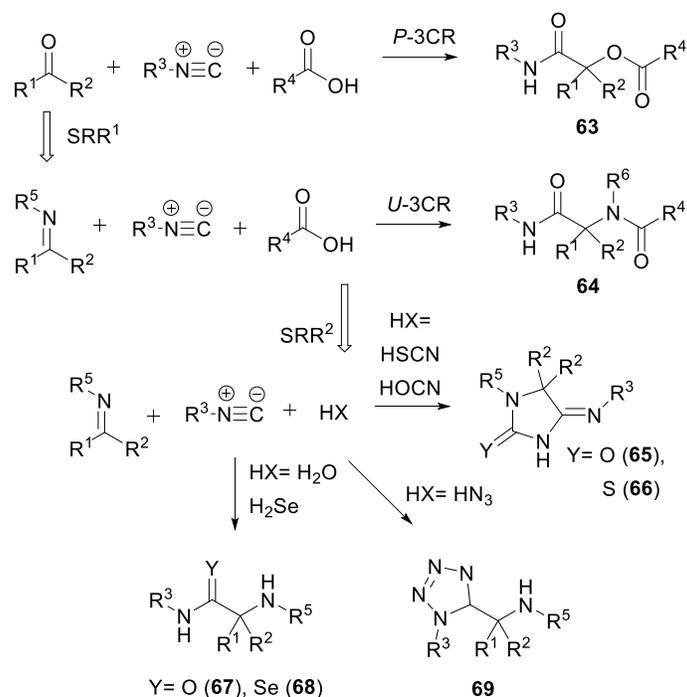


Figura 27. Reemplazo de un solo reactivo

El primer ejemplo de un SRR fue reportado por Ugi [155], quien basándose en la reacción de Passerini (P-3CR), reemplazó el componente carbonílico por una imina, resultando la reacción tipo Ugi-3CR. Más adelante, también reemplazó el ácido carboxílico por diferentes componentes ácidos obteniendo diferentes productos (**65**, **66**, **67**, **68** y **69**), dando lugar a las variantes de la reacción de Ugi. [Esquema 13]



Esquema 13. SRR de la reacción de Passerini a Ugi-3CR y sus variaciones

- Secuencias de reacción modular (Modular Reaction Sequences, MRS)

Otro enfoque de diseño es la secuencia de reacción modular, el cual involucra un intermediario reactivo versátil que es preparado a partir de los reactivos A, B y C, y posteriormente este intermediario se hace reaccionar con diferentes componentes D, E o F para obtener diferentes productos. [Figura 28]

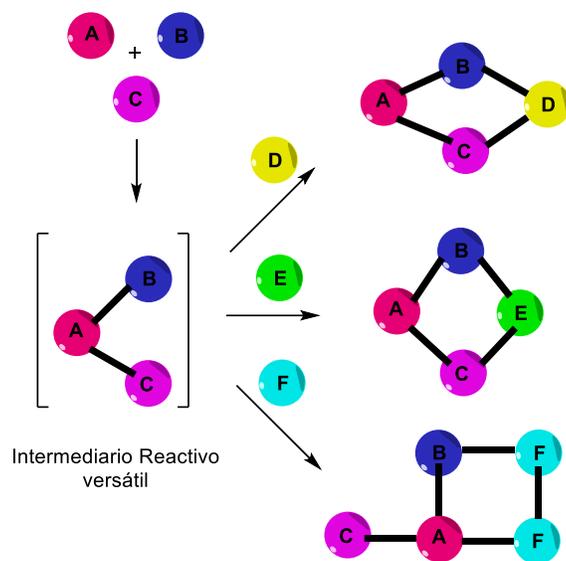
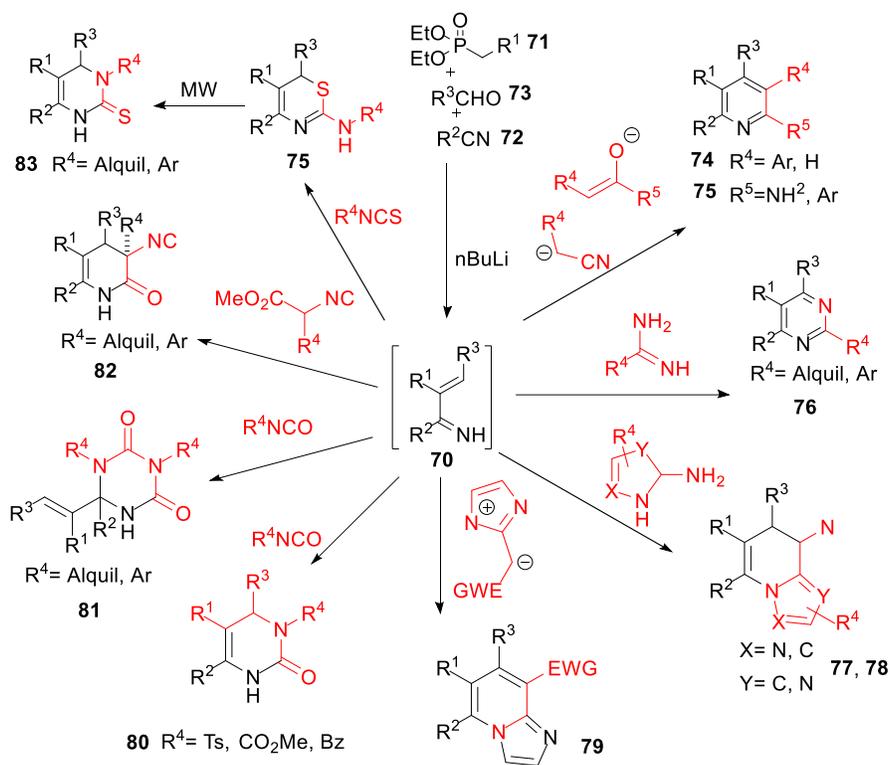


Figura 28. Secuencias de reacción modular

Un ejemplo del enfoque MRS es el uso del 1-azadieno **70** como intermediario versátil, el cual se prepara a partir de un fosfanato **71**, un nitrilo **72** y un aldehído **73** mediante la secuencia de reacción Horner-Wadsworth-Emmons. Kiselyov [156] reportó la reacción de 1-azadieno con sales de α -arilacetonitrilos de sodio o potasio para obtener 2-aminopiridinas **74**. Más adelante otros autores también obtuvieron compuestos como las 2,4,6-piridinas sustituidas **75**, pirimidinas polisustituidas **76**, compuestos bicíclicos **77**, **78**, imidazo[1,2a]piridinas, 3,4-dihidropirimidina-2-onas **80**, triazinanedionas **81** del 1-azadieno mediante el enfoque MRS. [Esquema 14]



Esquema 14. 1-azadieno como intermediario versátil en el enfoque MRS para la síntesis de heterociclos.

- Divergencia basada en condiciones (Conditions-Based Divergence, CBD)

La divergencia mediante el cambio de condiciones de la reacción se refiere a que una reacción que involucra ciertos reactivos A, B y C obtiene diferentes productos al cambiar las condiciones de reacción como el uso de distintos catalizadores, disolventes o aditivos [Figura 29], sin embargo, esto no siempre sucede con la mayoría de las MCRs, por lo que el enfoque CBD está limitado.

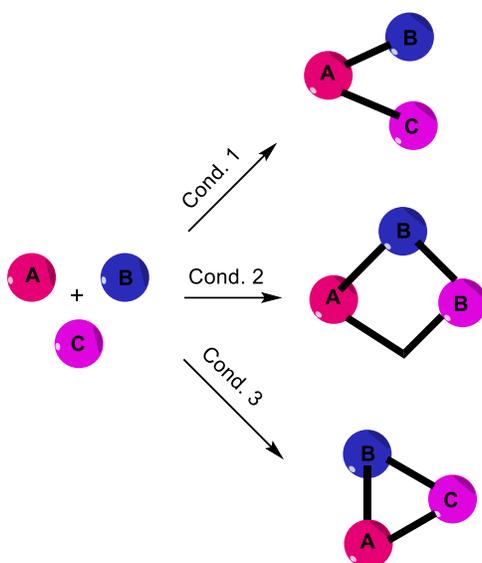
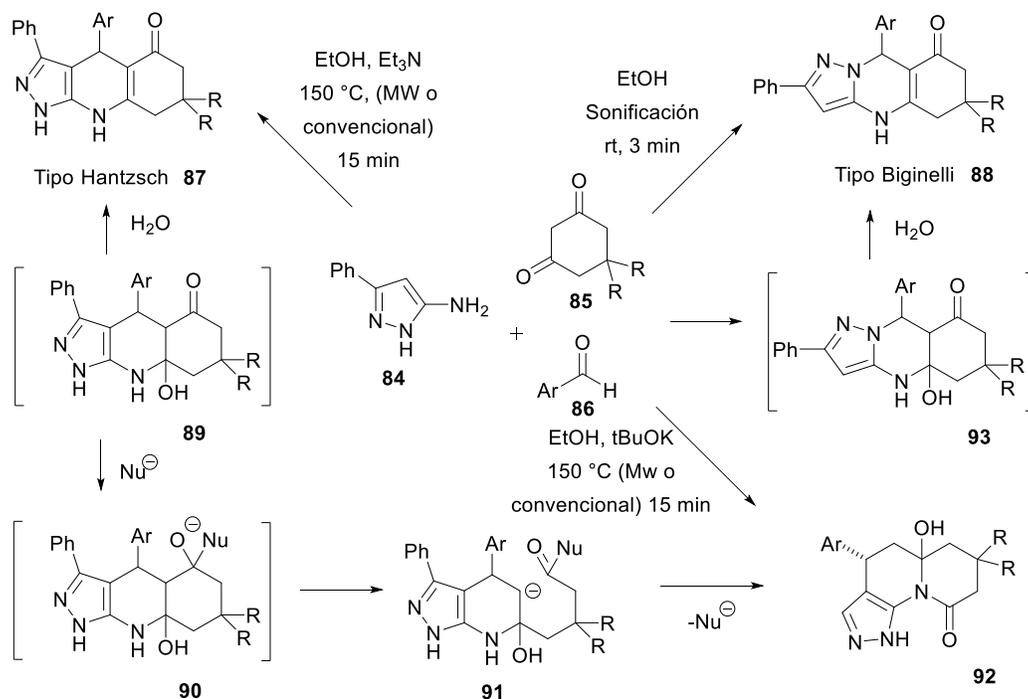


Figura 29. Divergencia basada en condiciones

Chebanov y colaboradores [157] emplearon este enfoque para la obtención de diversos productos (**87**, **88**) a partir de 5-aminopirazol **84**, 1,3-dicetonas cíclicas **85**, y aldehídos aromáticos **86** utilizando diferentes condiciones de reacción (NEt_3 , etóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio como base nucleofílica, así como microondas, sonicación, o reflujo como fuente de energía). Lo anterior gracias a que 5-aminopirazol tiene por lo menos tres centros nucleofílicos no equivalentes (N1, C4, NH_2). [Esquema 15]



Esquema 15. Enfoque basado en la divergencia de condiciones para la síntesis de heterociclos

- Combinación de MCRs (MCRⁿ)

El enfoque MCRⁿ consiste en la combinación de dos o más reacciones multicomponentes en un proceso one-pot. La combinación de una MCR primaria con una secundaria es debida a la presencia de grupos reactivos ortogonales que se forman en el producto de la reacción primaria. La variación de estas MCRs se da mediante el cambio de E/F o G/H. [Figura 30]

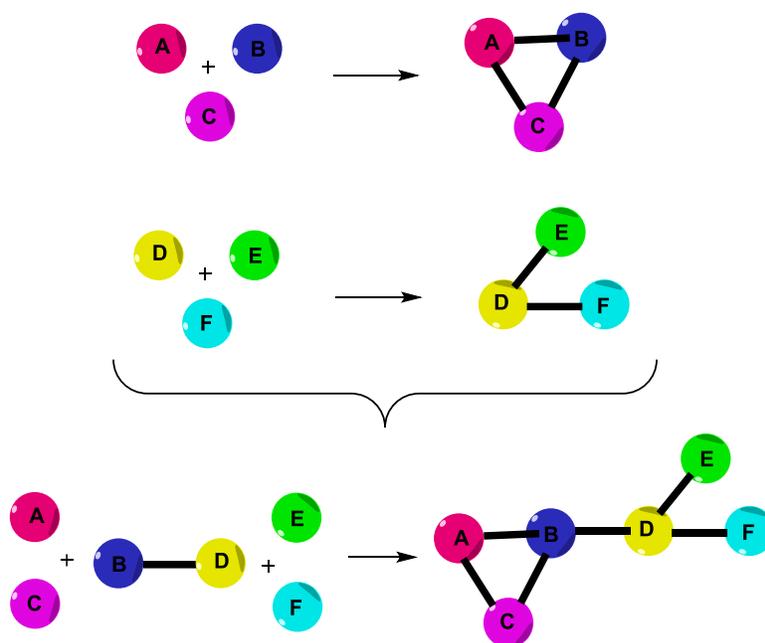
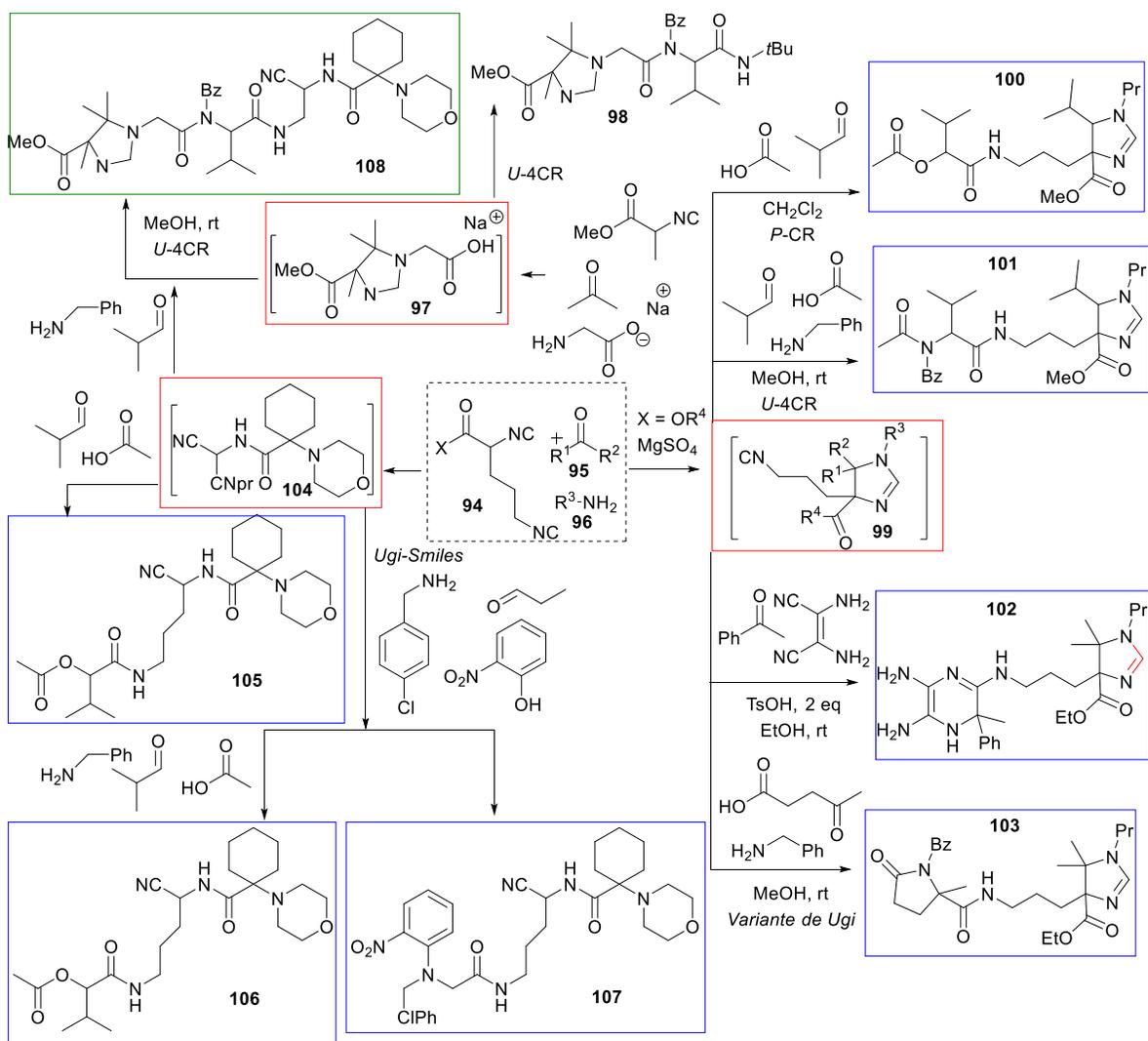


Figura 30. Combinación de MCRs

Un ejemplo del enfoque de combinación de MCR² fue reportado por Orru y colaboradores [158] usando MCR-3CR con ésteres de isonitrilo o amidas **94**, aldehídos o cetonas **95**, y aminas **96** para obtener 2-imidazolinas o *N*-(cianometil)amidas. Posteriormente, se le agregó un segundo reactivo ortogonal para obtener diversos productos. Por ejemplo, glicinato de sodio y se obtuvo el intermediario de imidazolina funcionalizado con carboxilato **97**, que después de una protonación dio lugar al producto **98**. Por otro lado, el intermediario isocianoimidazolina **99** se combina con MCRs secundarias diferentes, tales como Passerini 3CR para producir **100**, Ugi-4CR para obtener **101**, una variante de Ugi intramolecular con ácido levulínico para producir **103**, además de algunos derivados de 1,6-dihidropirazina-2,3-dicarbonitrilo **102**. Además, a través del intermediario isociano-*N*-(cianometil)amida **104** se lleva a cabo una Passerini 3CR para producir **105**, una Ugi 4-CR para dar **106**, y una Ugi-Smiles 4-CR para obtener **107**. Finalmente, la combinación de los intermediarios **97** y **104** mediante una Ugi-4CR se obtiene el producto **108** mediante una reacción de 8 componentes. [Esquema 16] Las estructuras de andamio primarias se muestran encerradas en un recuadro rojo, los andamios secundarios en azul y los terciarios en verde.



Esquema 16. Enfoque de combinación de MCRs basadas en 2-imidazolidinas y *N*-(cianometil)amidas.

Clasificación con base en el número de componentes

Las MCRs también pueden clasificarse de acuerdo con el número de componentes involucrados en la reacción, es decir, tres componentes (3-CR), cuatro componentes (4-CR) y así sucesivamente. La Figura 32 muestra una esquematización simple donde cada pieza del rompecabezas ejemplifica un componente de la reacción.

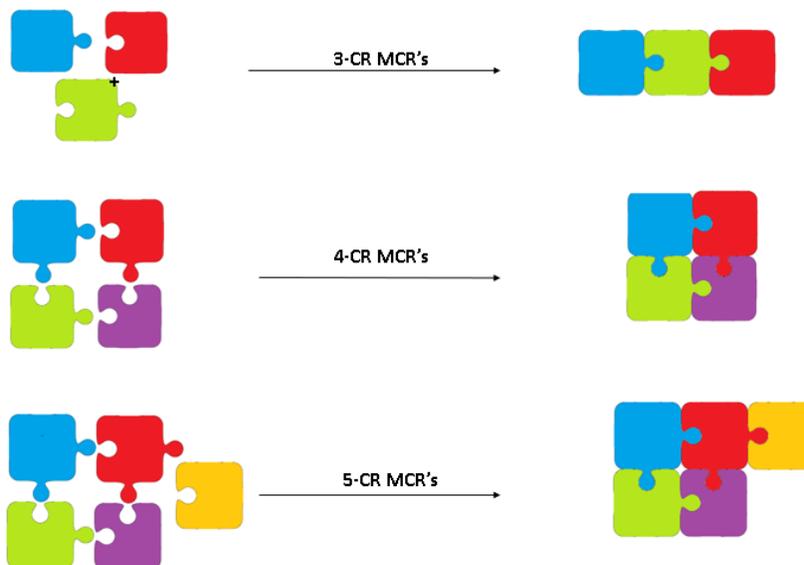


Figura 31. Clasificación de MCRs de acuerdo con el número de componentes involucrados en la reacción

Reacciones pseudo-multicomponentes

Las reacciones pseudo-MCR son procesos one pot en los que dos o más reactivos se encuentran estequiométricamente duplicados con respecto al reactivo limitante, lo que conlleva algunas limitaciones, como una menor diversificación estructural y flexibilidad funcional, que se minimizan por el tiempo de reacción eficiente, la complejidad estructural que se puede alcanzar y la alta simetría de los productos de estas reacciones. En la Figura 33 se muestra un esquema que representa una MCR de cuatro componentes. Aunque en realidad son tres componentes distintos involucrados en la reacción, el componente azul se participa dos veces en el mecanismo de reacción, por lo que el nombre pseudo hace referencia a “falso” de cuatro componentes.

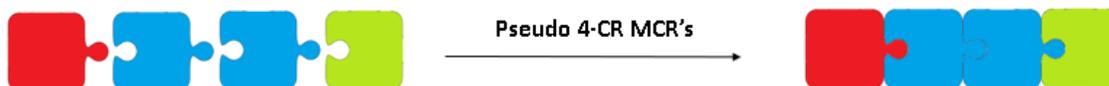


Figura 32. Reacción pseudo-MCR de cuatro componentes.

El primer reporte de una reacción pseudo-multicomponente fue la reacción de Hantzsch [159], la cual como se mencionó con anterioridad, fue descrita en 1882 para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas (DHPs). En la reacción clásica de Hantzsch se involucra el uso de dos equivalentes de acetoacetato de etilo, amoniacio y acetaldehído, en presencia de cloruro de zinc como ácido de Lewis.

Reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas

Dentro de las reacciones pseudo-multicomponentes se encuentran las reacciones repetitivas, en las cuales, el reactivo repetido reacciona de la misma forma con un reactivo que es polifuncional. La Figura 34, esquematiza una reacción pseudo-MCR repetitiva de cinco componentes.

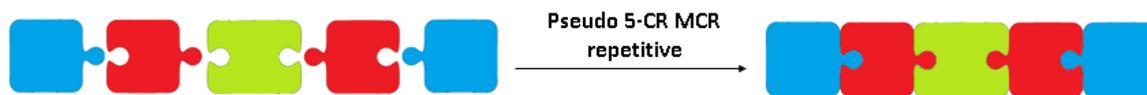


Figura 33. Reacción pseudo-multicomponente repetitiva de cinco componentes.

OBJETIVO GENERAL

Revisar los trabajos publicados en las últimas dos décadas sobre reacciones pseudo-multicomponentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reacciones pseudo-multicomponentes

- Identificar y diferenciar las reacciones pseudo-multicomponentes de las reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas.
- Clasificar las reacciones pseudo-multicomponentes de acuerdo con el número de reactivos involucrados y sus mecanismos de reacción.
- Describir el mecanismo de reacción de las reacciones pseudo-multicomponentes más relevantes y actuales.
- Resaltar las principales aplicaciones de los productos obtenidos de las reacciones pseudo-multicomponentes
- Describir el mecanismo de reacción de las reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas más relevantes y actuales.

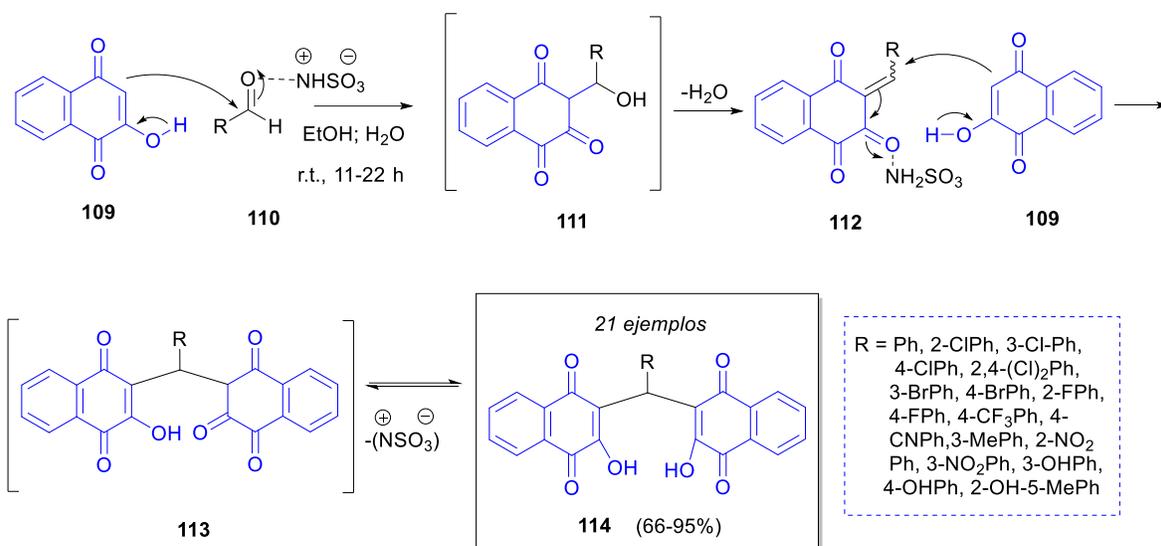
RESULTADOS

El review “Pseudo Multicomponent reactions” es el primer review que describe y clasifica las reacciones pseudo-multicomponentes que han sido reportadas principalmente durante las últimas dos décadas. El documento está clasificado de acuerdo con el número de reactivos presentes en la reacción, así como el tipo de reacciones involucradas en el mecanismo, es decir, a partir de reacciones pseudo de 3 componentes hasta reacciones de 7 y más componentes. Finalmente, el último capítulo está dedicado a las reacciones pseudo multicomponentes repetitivas.

Pseudo 3-CR

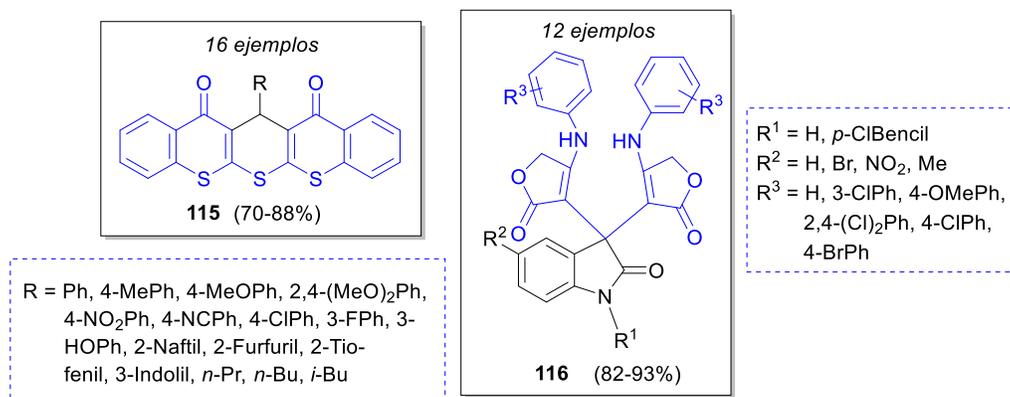
Condensación de Knoevenagel / adición de Michael

Una estrategia ampliamente utilizada en reacciones de pseudo-cuatro componentes es la condensación de Knoevenagel / adición de Michael. Por ejemplo, Brahmachari [160] reportó la síntesis de derivados de *bis*-lawsona funcionalizadas usando dos equivalentes de lawsona **109** (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), un equivalente de aldehídos aromáticos **110** y ácido sulfámico como organo-catalizador y bajo condiciones de reacción suaves. Siguiendo el mecanismo propuesto (Esquema 17), el aldehído **110**, previamente activado por ácido sulfámico, reacciona con una molécula de lawsona **109** vía condensación de Knoevenagel formando el intermedio **111**, que, tras la pérdida de una molécula de agua, **112** reacciona con una segunda molécula de lawsona **109** vía adición de Michael. Además, se produce el intermedio **113**, que se tautomeriza a la *bis*-lawsona final **114**. A lo largo de los años, se ha sabido que las *bis*-lawsonas tienen numerosas actividades biológicas y farmacéuticas, así como usos cosméticos.



Esquema 17. Mecanismo de reacción para la síntesis de derivados de bis-lawsona vía condensación de Knoevenagel / adición de Michael.

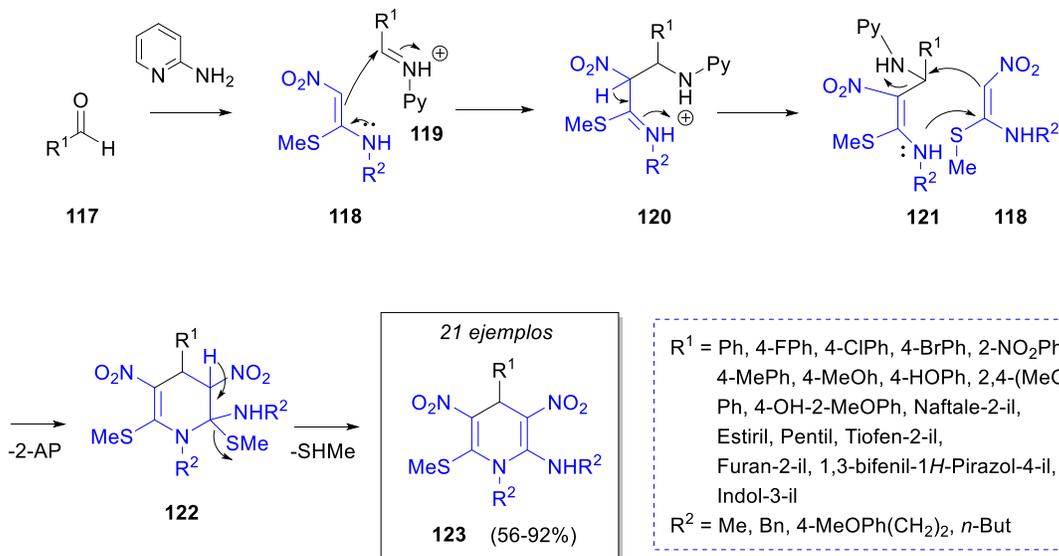
Khan y colaboradores [161] informaron de una novedosa pseudo MCR dominó de tiopirano {2,3-*b*:6,5-*b'*}bis(tiocromeno)-12,14-(13*H*)-dionas **115** mediante condensación de Knoevenagel / adición de tipo Michael, seguido de ciclación intramolecular y pérdida de H₂S. Utilizando el mismo método, Naime-Jamal y Ghahremanzadeh [162] sintetizaron derivados de 3,3'-bis-sustituidos-2-oxindoles **116** utilizando isocianuro de ciclohexilo como catalizador. Se emplearon técnicas similares para crear bibliotecas de furo [3,2-*c*] cumarinas usando I₂ / K₂S₂O₈ / Na₂CO₃ como catalizador, [163] 10-(4-hidroxi-6-metil-2-oxo-2*H*-piran-3-ilo) -3-metil-1*H*, 10*H*-pirano [4,3-*b*]-cromen-1-onas usando H₃PMo₁₂O₄₀ como catalizador, [164] espiro dihidrofurano tricíclico [165] y derivados de espirociclopropano [166]. (Esquema 18)



Esquema 18. Mecanismo de reacción para la síntesis de derivados de bis-lawsona vía condensación de Knoevenagel / adición de Michael.

Otros

En 2014, Prakash Rao y colaboradores [167] describieron una pseudo-MCR dominó para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) hexa-sustituidas mediante una reacción entre una variedad de aldehídos aromáticos **117**, nitroaceteno-N, S-acetales **118** (2 equiv.) y 2-aminopiridina como catalizador. Como se muestra en el Esquema 19, el mecanismo de reacción comienza con la formación del catión iminio **120** cuando el aldehído aromático **117** reacciona con 2-aminopiridina (2-AP), luego reacciona con una molécula de *N*-metil-*S*-metilnitroetileno (NMSM) **118** formando el intermedio **120**, que está mejor estabilizado en forma de **121**. Entonces, el intermedio **121** reacciona con otra molécula de NMSM **118** para generar **122**. El producto final **123** resulta después de una eliminación intramolecular de SMe. Animados por estos resultados, los autores sintetizaron una pequeña quimioteca de 1,4-DHP, funcionalizando las posiciones C-4 y C-2 del benzaldehído con grupos electroattractores (EWG) y electrodonadores (EDG). Las estructuras de 1,4-DHP han exhibido importantes actividades biológicas debido a la similitud con las coenzimas NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina) y NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina).

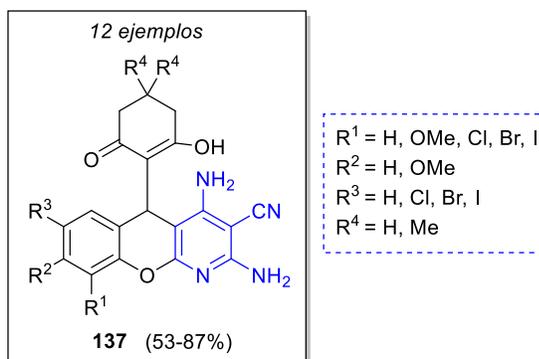
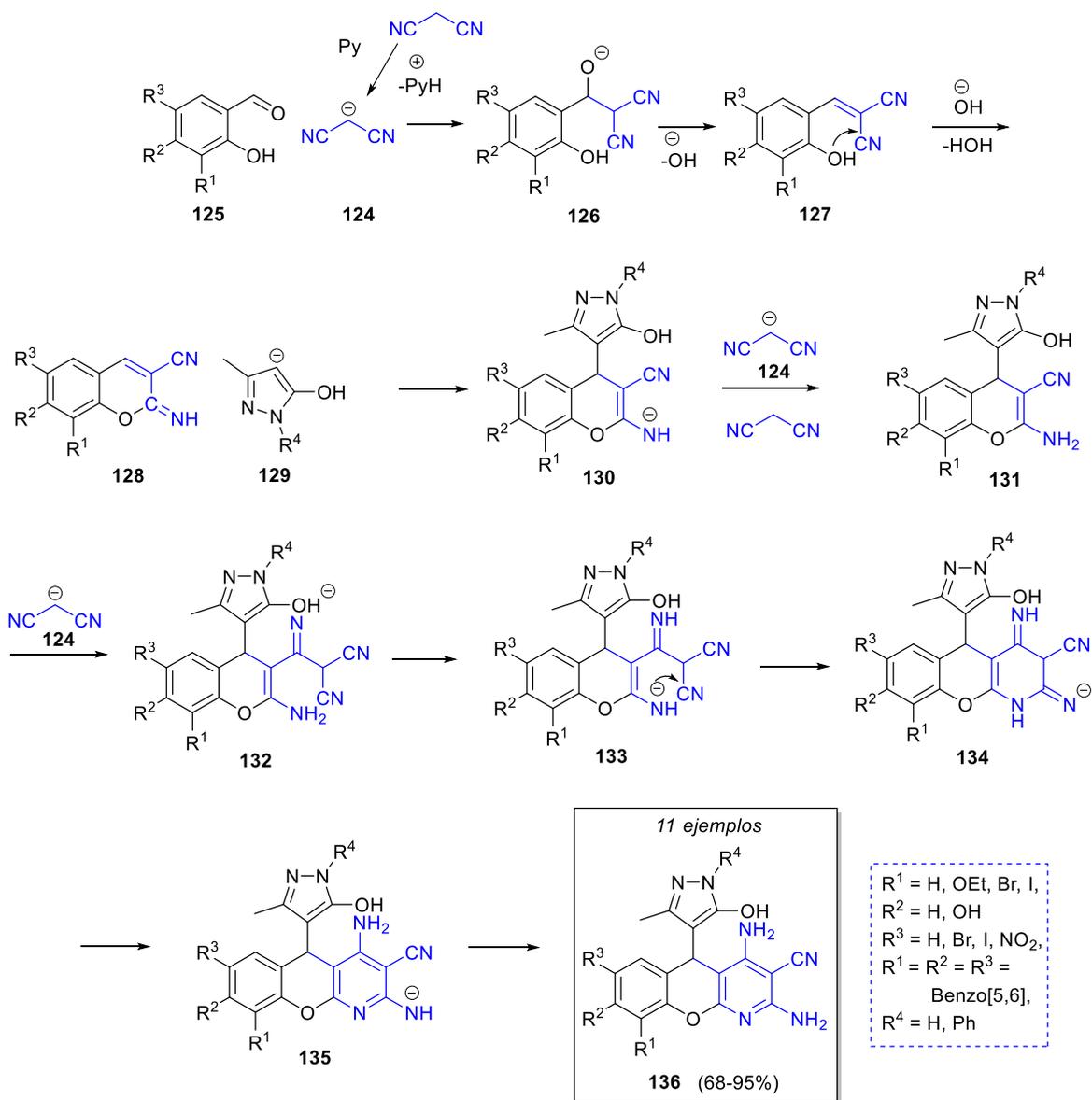


Esquema 19. Reaction mechanism for the synthesis of hexa-substituted 1,4-DHPs.

Pseudo 4-CR

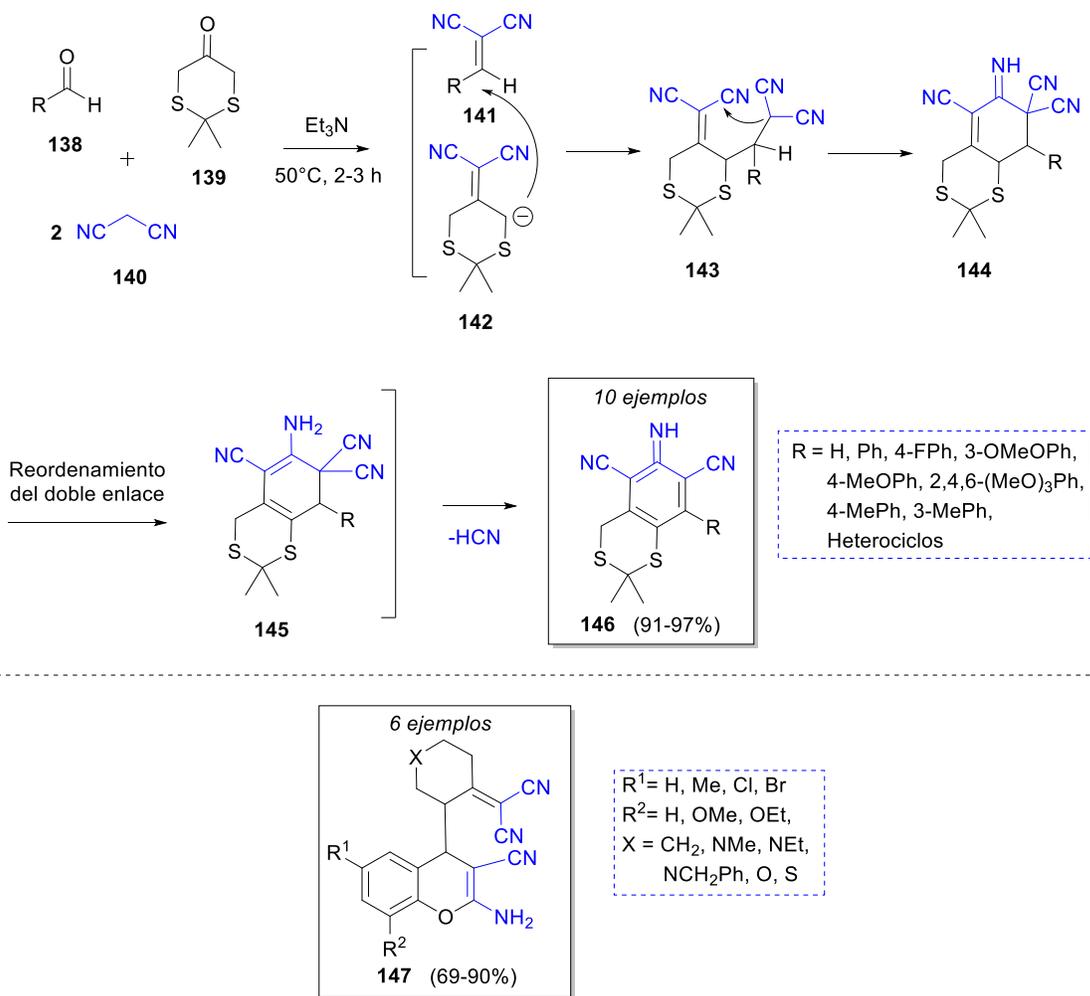
Knoevenagel condensation / Michael addition

Ryzhkov y colaboradores [168] informaron de una estrategia pseudo-4CR para la síntesis de 5*H*-cromeno[2,3-*b*]piridinas mediante condensación de Knoevenagel / reacción de Pinner / adición de Michael / reacción de Pinner. El mecanismo sugerido se ilustra en el Esquema 20. Inicialmente, el anión malononitrilo (**124**) (previamente activado por piridina) reacciona con el salicilaldehído **125** a través de la condensación de Knoevenagel para formar **126**, seguido de una ciclación intramolecular de Pinner para formar **128**. Luego, **128** reacciona con el anión 5-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (**129**) mediante la adición de Michael para producir **130**. La regeneración del anión malononitrilo produce el compuesto **131**. Luego, el grupo nitrilo de **131** es atacado por el anión malononitrilo para formar anión **132** que se estabiliza mejor en **133**. Una ciclación de Pinner intramolecular produce **134**, que después de una tautomerización y protonación lleva al producto final **121**. Del mismo modo Vereshchagin y colaboradores sintetizaron productos 4-diamino-5*H*-cromeno [2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilos **137** mediante la reacción de salicilaldehídos, dos equivalentes de malononitrilo, 1,3-ciclohexanodionas y Et₃N como catalizador. (Esquema 20) [169]



Esquema 20. Mecanismo de la síntesis de 5*H*-chromeno[2,3-*b*]piridinas vía pseudo-4CR

Abae y colaboradores [170] reportaron la síntesis de una serie de dicianoanilinas fusionadas con un anillo de ditiano mediante una reacción eficiente entre varios aldehídos **138**, 1,3-ditiano-5-ona (**139**), dos equivalentes de malononitrilo (**140**) y Et₃N / H₂O como catalizador. El mecanismo propuesto se representa en el Esquema 21. Primero, tienen lugar dos condensaciones de Knoevenagel paralelas entre el aldehído **138** y **139** con una molécula de malononitrilo **140**, para formar las correspondientes olefinas intermedias **141** y **142** en condiciones básicas. A continuación, ambos intermedios reaccionan mediante una adición de Michael para producir el intermedio tetraciano **143**. Una ciclación intramolecular forma el intermedio **144**. El producto final **146** se obtiene después de un reordenamiento del doble enlace y la pérdida de una molécula de HCN. Diversos compuestos se han sintetizado utilizando metodologías similares, tales como 4-[2-dicianometileno) cíclico o heterocíclico-2-amino-4*H*-cromenos **147**, [171] dicianoanilinas, [172] 2-amino-4-(aril)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzo[*a*]ciclo-octeno-1,3-dicarbonitrilos, [173] y hexahidrobenczo[8-]-anuleno [174].

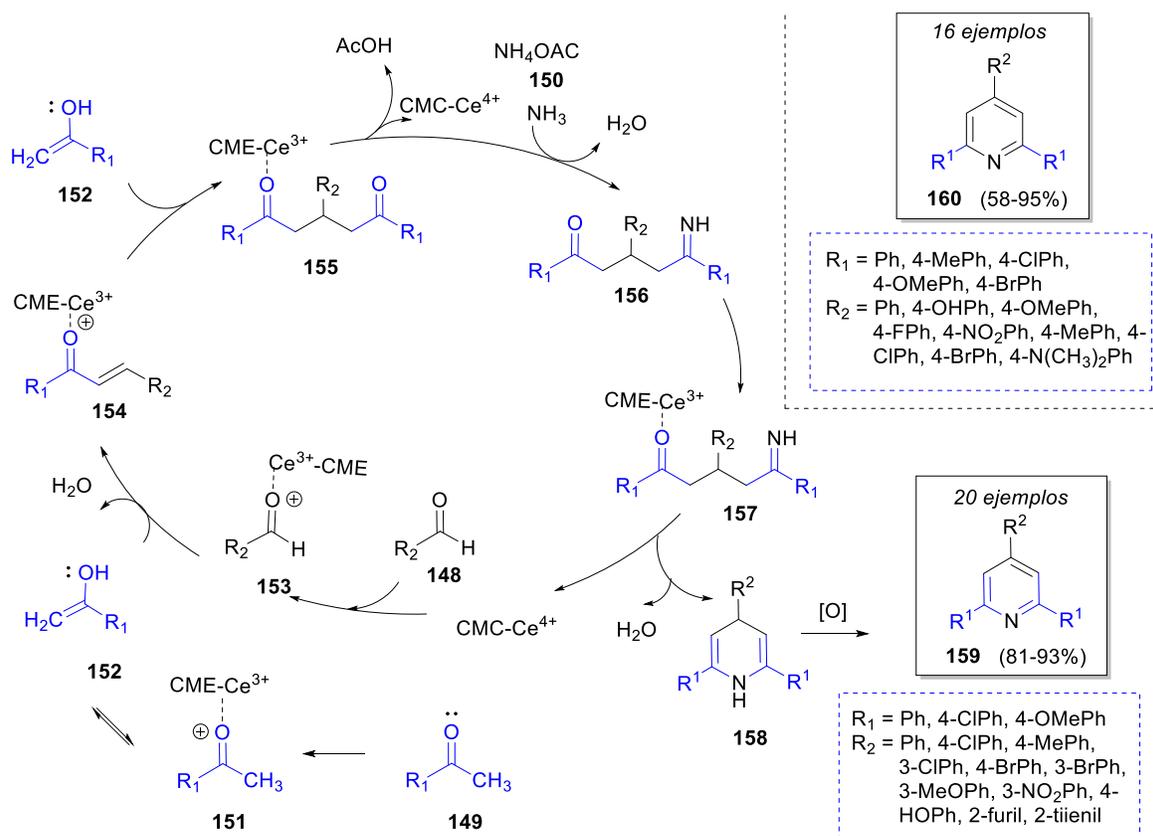


Esquema 21. Mecanismo propuesto para la síntesis de dicianoanilinas fusionadas a un anillo de ditiano heterocíclico.

Otros

En 2017, Li y colaboradores [175] reportaron un método altamente eficiente para obtener 2,4,6-trifenilpiridinas usando aldehídos aromáticos **148**, dos equivalentes de cetonas aromáticas **149**, acetato de amonio **150** y carboximetilcelulosa de cerio (IV) (CMC-Ce^{IV}) como catalizador. El mecanismo de reacción propuesto se ilustra en el Esquema 22. Inicialmente el CMC-Ce^{IV} promueve la formación del tautómero enol **152**, que reacciona con **153** mediante una adición nucleofílica para formar el intermedio **154**. Este intermediario experimenta una adición de Michael de una segunda molécula de enol **152** para formar el intermediario 1,5-dicetona **155**, que luego reacciona con acetato de amonio (**150**) para formar

156, seguido de una ciclación intramolecular y una tautomerización para formar el intermediario **158**. El producto **159** es formado tras la oxidación del intermediario **158**. También se reportó la síntesis de 2,4,6-triaril piridinas **160** haciendo uso de ácido salicílico como catalizador (Esquema 22). [176]



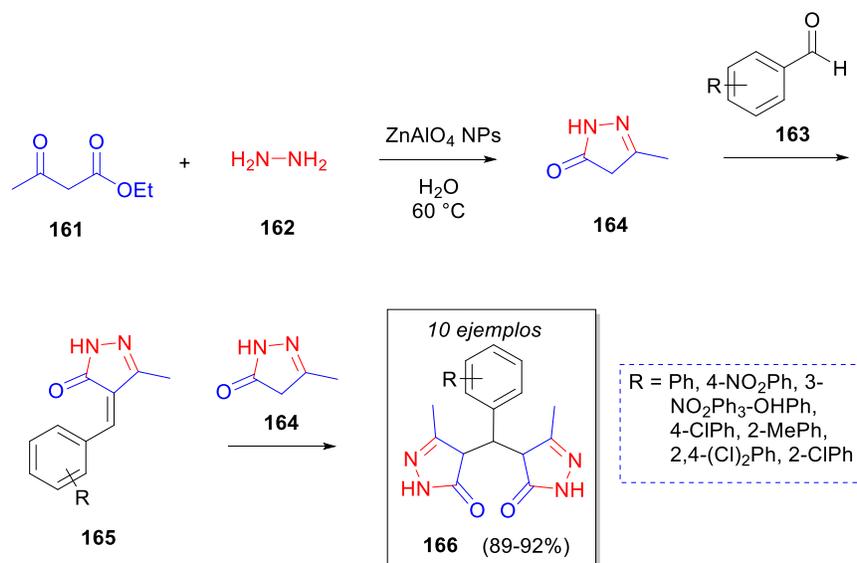
Esquema 22. Mecanismo propuesto para la síntesis de 2,4,6-trifenilpiridinas.

Pseudo 5-CR

Knoevenagel condensation / Michael addition

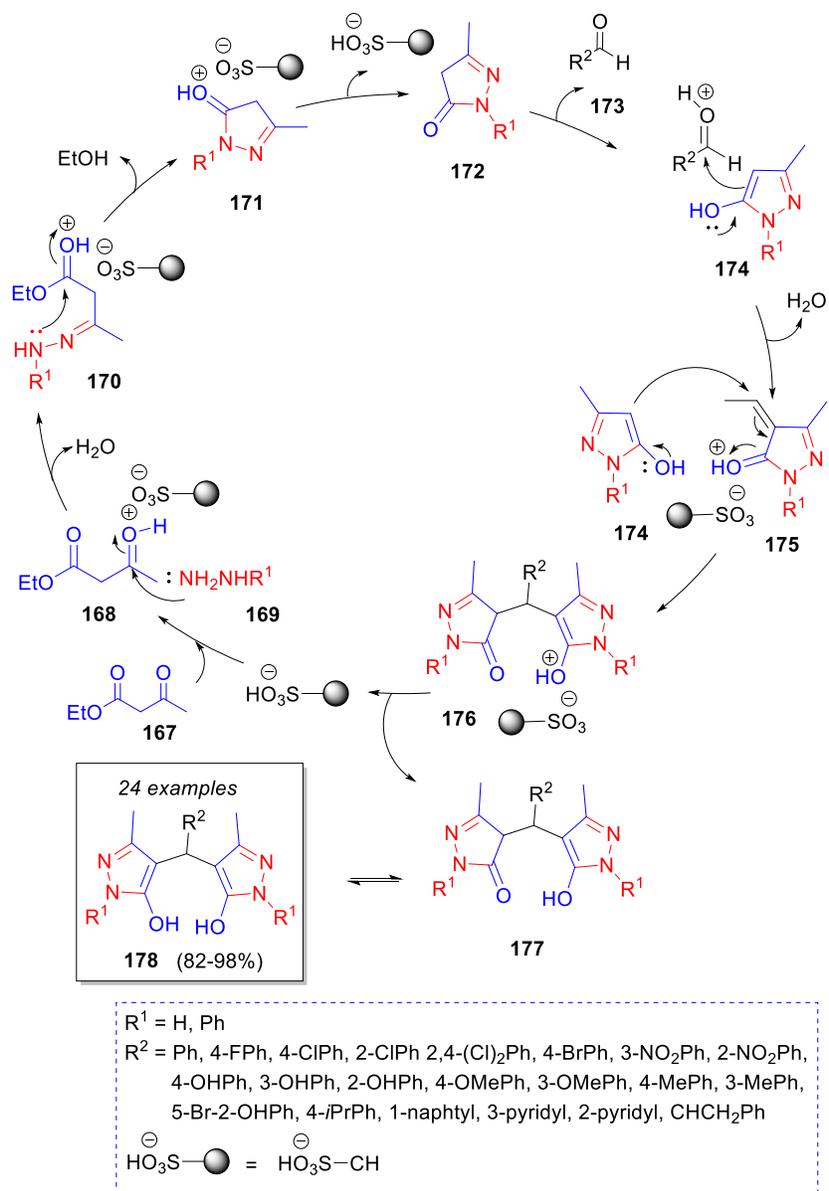
Safaei-Ghomi y colaboradores [177] reportaron una estrategia eficaz para la síntesis de 4,4'-(arilmetileno)bis(3-metil-1H-pirazol-5-oles) catalizada con ZnAl₂O₄. Esta pseudo-5-CR implica la reacción entre dos equivalentes de acetoacetato de etilo (**161**), dos equivalentes de hidrato de hidrazina (**162**) y aldehídos aromáticos **163**. En el Esquema 23 se muestra un mecanismo posible. Inicialmente, la hidrazina **162** reacciona con el acetoacetato de etilo **161** para formar un pirazol intermediario **164**, que luego se somete a una condensación de

Knoevenagel con el aldehído **163** para formar el intermediario **165**. Finalmente, otro pirazol **164** (previamente formado) reacciona con **165** para formar el producto final **166**.



Esquema 23. Mecanismo probable para la síntesis de derivados del 4,4'-(arilmetileno)*bis*(3-metil-1*H*-pirazol-5-ol).

En 2017, Jahanshashi y Akhlaghinia [178] informaron la síntesis de varias 4,4'-(arilmileno)*bis*-3-metil-1*H*pirazol-5-oles mediante una pseudo-5CR en presencia de coral de nido de abeja sulfonado (HC-SO₃H) como catalizador verde. El Esquema 24 describe el mecanismo de reacción propuesto. Inicialmente, el intermedio tipo pirazolona **172** y su forma tautomérica **174** se forman mediante la reacción entre la forma protonada de acetoacetato de etilo **168** y fenilhidrazina / hidrazina **169**, seguida de una intraciclación. En consecuencia, el enol intermediario **174** se condensa con el aldehído aromático **173**, que también es activado por el catalizador ácido, seguido de la pérdida de agua para producir **175**. Finalmente, el producto deseado **178** se construye después de una adición de Michael de otra molécula **174** al intermediario **175** para formar **176**, que lleva a cabo un desplazamiento de protón [179].

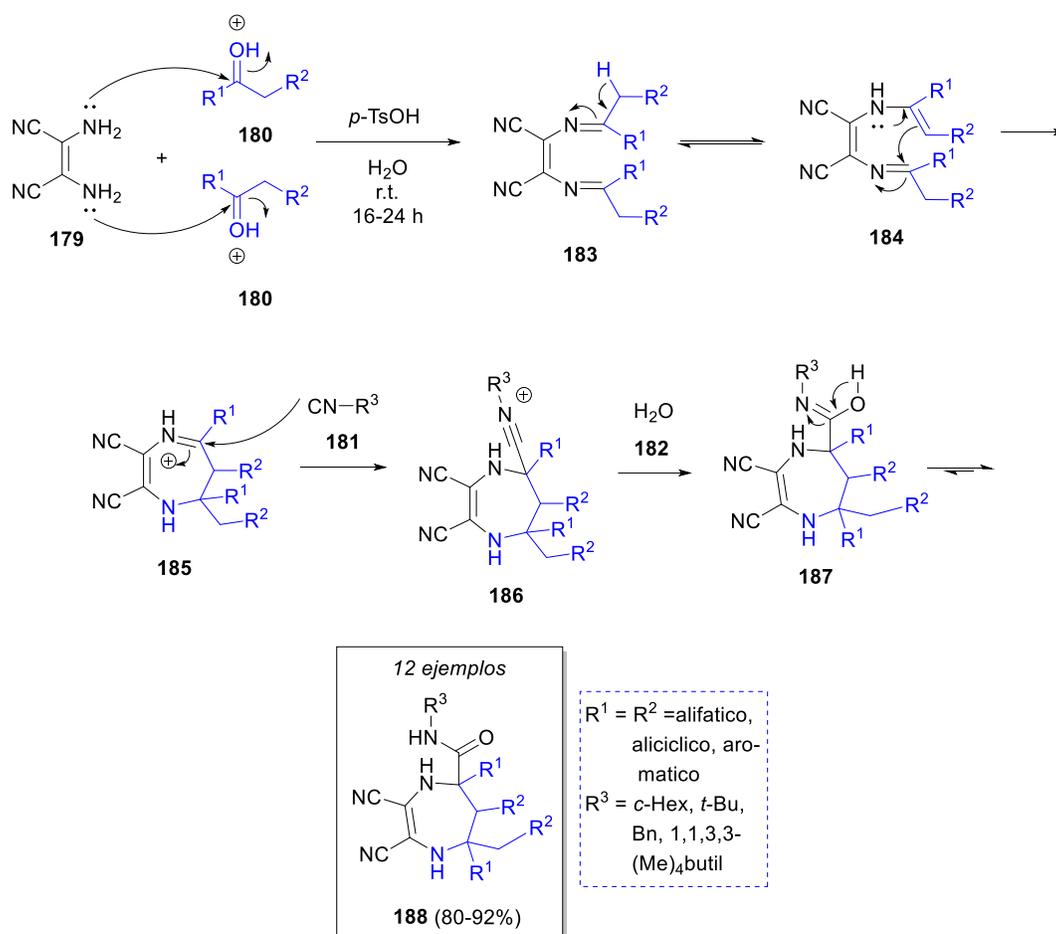


Esquema 24. Síntesis de 4,4'-(arilmilene)*bis*(3-metil-1*H*-pirazol-5-ol)s.

Condensación / ciclación

En 2008, Shaabani y colaboradores [180] reportaron una síntesis eficiente vía pseudo-5CR de nuevas 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-1,4-diazepina-5-carboxamidas utilizando 2,3-diaminomaleonitrilo DAMN (**179**), dos equivalentes de cetonas cíclicas o acíclicas **180**, isonitrilos **181** y agua **182** con ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador. Como se muestra en el Esquema 25, el mecanismo de reacción propuesto comienza con dos condensaciones

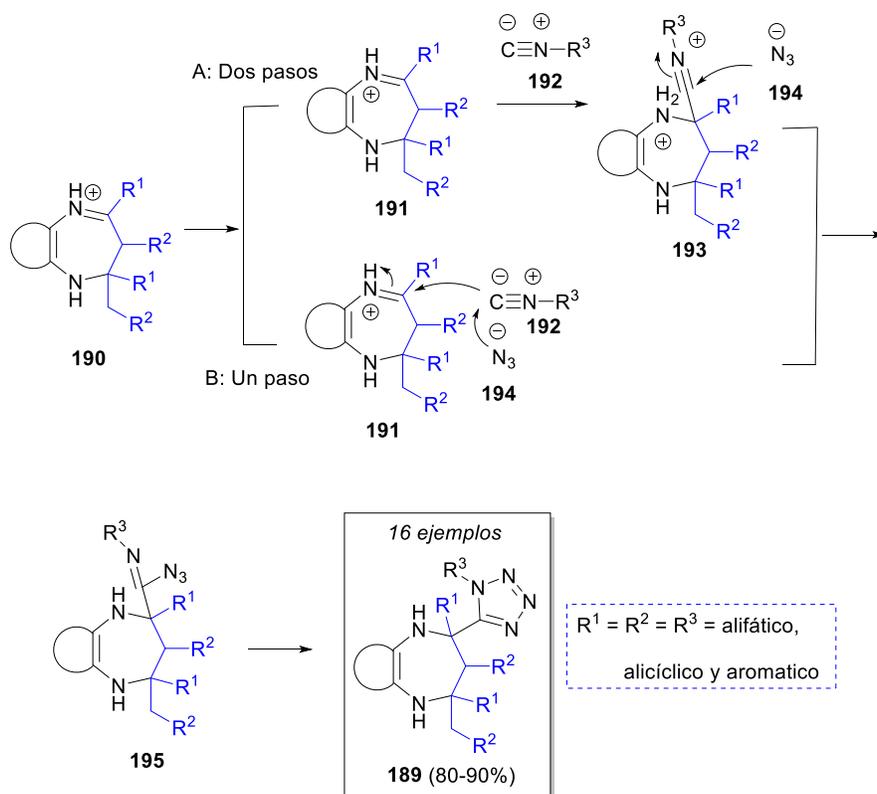
simultáneas entre DAMN **179** y cetonas activadas con ácido **180** para formar el intermediario tipo imina **183**, que después de llevar a cabo una tautomerización imina-enamina seguida de una ciclación intramolecular produce el ion iminio **185**. Entonces, el ataque α del isonitrilo **181** permite acceder al intermediario nitrilo **186**. Finalmente, el producto deseado **188** se forma mediante la adición de agua al ion nitrilo **186** y una tautomerización final.



Esquema 25. Mecanismo de reacción sugerido para la síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,4-diazepina-5-carboxamida

De manera similar, Shaabani y colaboradores [181] sintetizaron una serie de compuestos bifuncionales que contienen diazepina-tetrazol **189** utilizando 2,3-diaminomaleonitrilo o diaminas aromáticas, cetonas, trimetilsililazida, isonitrilos y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en metanol. Los autores propusieron un mecanismo similar, tras la formación del ion iminio **190**. Se sugieren dos posibles vías para formar el intermedio **195**, la vía A implica

dos pasos, primero un ataque nucleofílico del isonitrilo **192** al ión iminio **191** para formar **193**, seguido de un ataque nucleofílico del ion azida **194**. La segunda vía (B) involucra una reacción concertada con el ataque nucleofílico del ion azida **194** al isonitrilo **192**, seguido por el ataque del isonitrilo **192** al iminio **191**. El último paso consiste en una cicloadición intramolecular [3+2] para producir el producto final **189**. (Esquema 26)

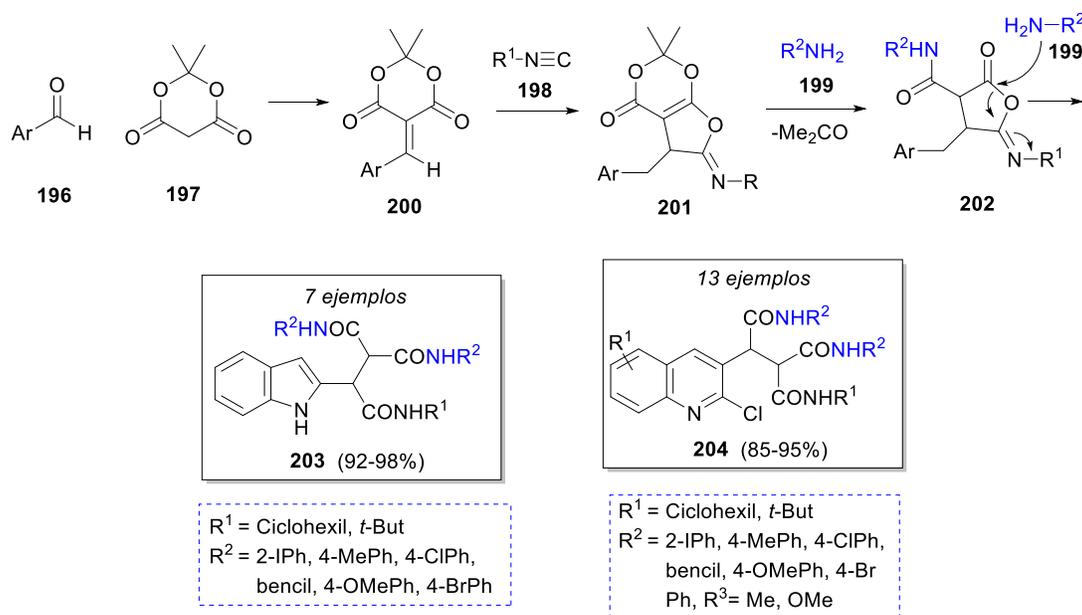


Esquema 26. Mecanismo de reacción sugerido para la síntesis de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,4-diazepina-5-carboxamida

Condensación de Knoevenagel / Cicloadición [1 + 4]

Shiri y Heravi [182] reportaron la síntesis de una quimioteca de indol y quinolina tricarboxamidas utilizando aldehídos aromáticos (2-formilindol o 2-Cl-3-formil quinolinas) **196**, ácido de Meldrum (**197**), isonitrilos **198**, aminas aromáticas **1994** (dos equivalentes) y diclorometano como disolvente. De acuerdo con el mecanismo sugerido (Esquema 27), el aldehído **196** y el ácido de Meldrum **197** reaccionan a través de la condensación de Knoevenagel para producir el intermediario **200** que luego se somete a una cicloadición [1 +

4] con el isonitrilo **198** para generar el intermediario de aminolactona **201**. Luego, una adición nucleofílica de arilamina **199** a **201** con la subsiguiente pérdida de una molécula de acetona, forma el intermedio **202**, seguido de la adición de una segunda molécula de amina **199** en el grupo carbonilo de lactona para formar los productos deseados **203** y **204** con excelentes rendimientos.

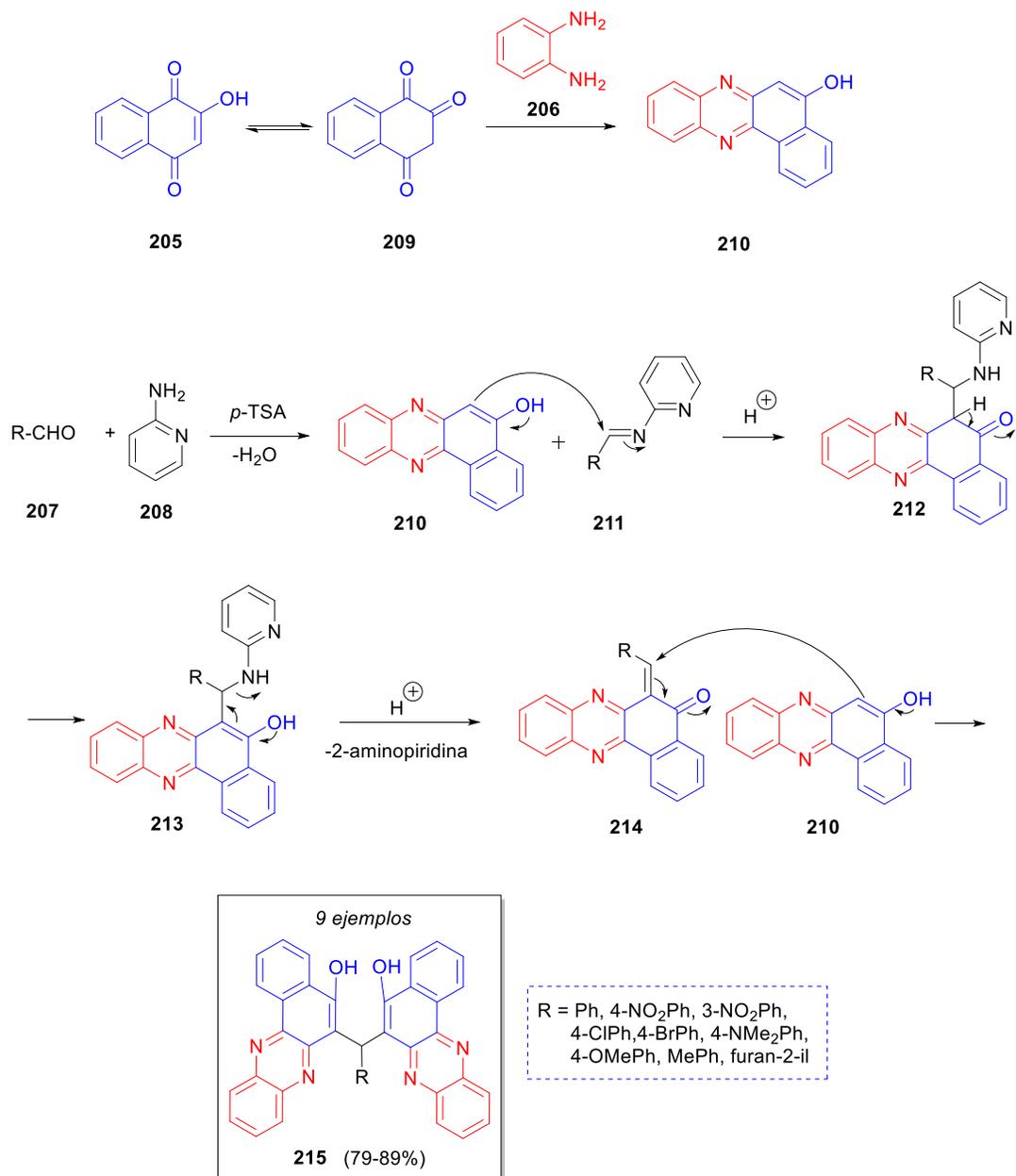


Esquema 27. Mecanismo sugerido para la síntesis de indol and quinol tricarbocidas vía pseudo MCR.

Otros

Recientemente, en 2020, Olyaei y colaboradores describieron la síntesis de una serie de 6,6'-(arilmetilén)bis-(benzo[*a*]fenazina-5-oles), [183] utilizando 2-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (**205**), *o*-fenilendiamina (**206**), aldehídos aromáticos **207**, con ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) como catalizador y 2-aminopiridina (**208**) como co-catalizador, mediante una pseudo-5CR bajo un proceso tándem. De acuerdo con el mecanismo de reacción propuesto por los autores (Esquema 28), **205** se tautomeriza a **209**, que luego reacciona con benceno-1,2-diamina **206** para producir benzo[*a*]fenanzin-5-ol **210**. Además, el aldehído aromático **207** se condensa con 2-aminopiridina, en presencia de *p*-TsOH, para producir la base de Schiff **211** como intermediario. A continuación, el intermediario **210** reacciona con **211** para

generar **212**, que luego se tautomeriza al compuesto **213**. Tras la pérdida de un fragmento de 2-aminopiridina, se produce la *o*-quinonemetida **214**. El producto deseado **214** se forma después de la adición de Michael de benzo[*a*]fenazina-5-ol **210** al intermediario **214**.

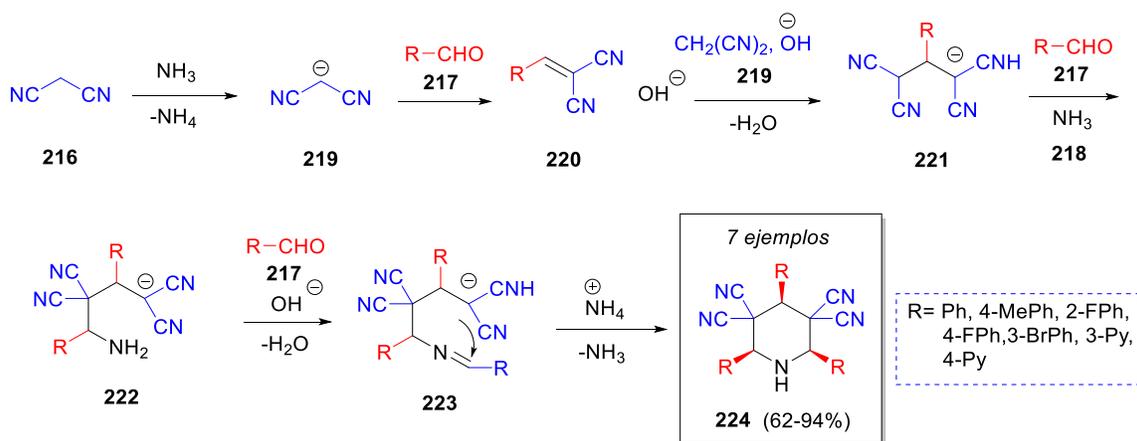


Esquema 28. Mecanismo propuesto para la síntesis de 6,6'-(arilmethylene)-bis(benzo[*a*]fenazina-5-ol).

Pseudo 6-CR

Condensación de Knoevenagel / Adición de Michael

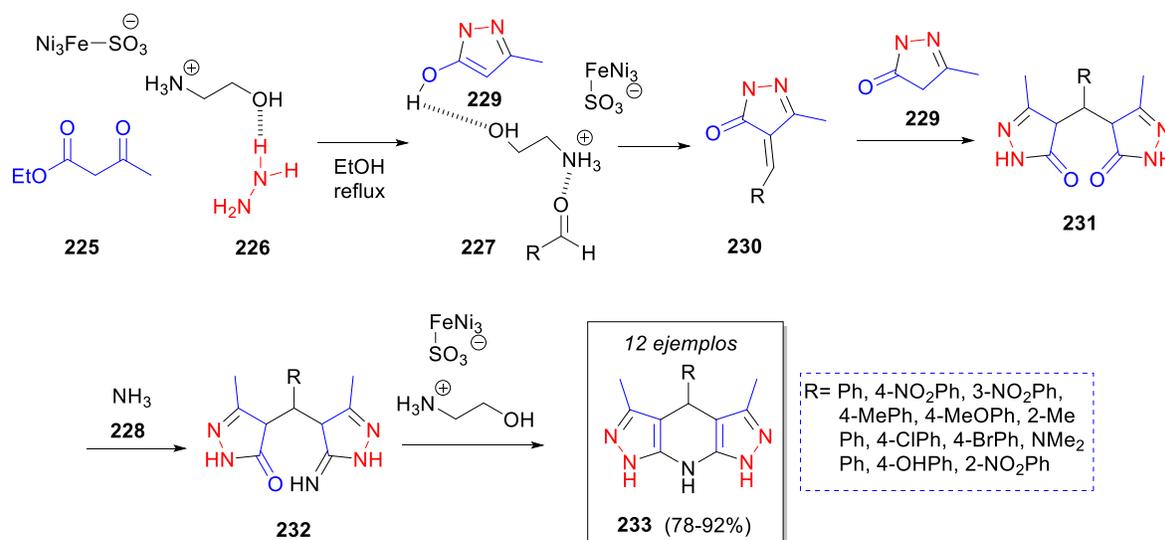
Vereshchagin y colaboradores lograron una síntesis estereoselectiva de *cis,cis*-2,4,6-triaril-3,3,5,5-tetracianopiperidinas.[184] La reacción en cascada pseudo-6CR involucró el uso de dos equivalentes de malononitrilo (**216**), tres de los aldehídos aromáticos **217**, acetato de amonio o amoníaco acuoso **218** en metanol como disolvente. Se sugirió un mecanismo de reacción para esta transformación como se ilustra en el Esquema 29. Inicialmente, el ilidenmalononitrilo **220** se forma a partir de la reacción entre el anión malononitrilo **219** y el aldehído aromático **217** mediante la condensación de Knoevenagel catalizada por el acetato de amonio. La adición de Michael de otra molécula de anión malononitrilo **219** a **220** proporciona el anión 1,1,3,3-tetracianopropeno **221**. A continuación, se produce tetracianoamida **222** a partir de la reacción de Mannich de **221**, el aldehído **217** y amoniaco (a partir de acetato de amonio). Este intermedio luego reacciona con otra molécula de aldehído **217** que conduce a la base de Schiff **223**, que tras una posterior ciclación intramolecular produce la amina cíclica final **224**.



Esquema 29. Mecanismo probable para la síntesis de *cis,cis*-2,4,6-triaril-3,3,5,5-tetracianopiperidinas.

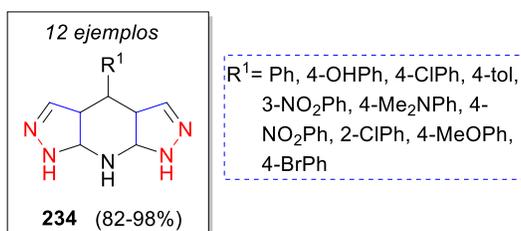
Safaei-Ghomi y colaboradores [185] describieron la síntesis de nuevas tetrahidropirazolo piridinas a través de una reacción pseudo-6CR altamente eficiente haciendo uso de un líquido iónico soportado en FeNi_3 como nanocatalizador. Este procedimiento implicó la reacción de acetoacetato de etilo (**225**), hidracina (**226**), aldehídos aromáticos **227** y acetato de amonio **228**. Se sugirió un mecanismo de reacción plausible para la síntesis de los productos, tal como se ilustra en el Esquema 30. El primer paso consiste en un ataque nucleofílico de la hidracina

226 sobre el acetoacetato de etilo **225** para formar el intermedio de pirazolona **229**. Este intermedio luego reacciona con el aldehído activado **227** mediante una condensación de Knoevenagel para formar el intermedio **230**. Posteriormente, otra molécula de pirazolona **229** ataca al intermedio **230** para producir el intermediario **231**, que es atacado por el amoníaco **228**, que, tras una posterior condensación intramolecular, se forma el producto **233**.



Esquema 30. Mecanismo para la síntesis de tetrahidropirazol piridinas.

Tamaddon y Khorram [186] sintetizaron otra serie de tetrahidropirazolopiridinas **234** (véase el Esquema 31) usando una técnica similar en agua. Este procedimiento, benigno con el medio ambiente, involucró la combinación de dos equivalentes de acetoacetato de alquilo, hidrato de hidracina (dos equivalentes), carbonato de amonio y una variedad de aldehídos aromáticos.

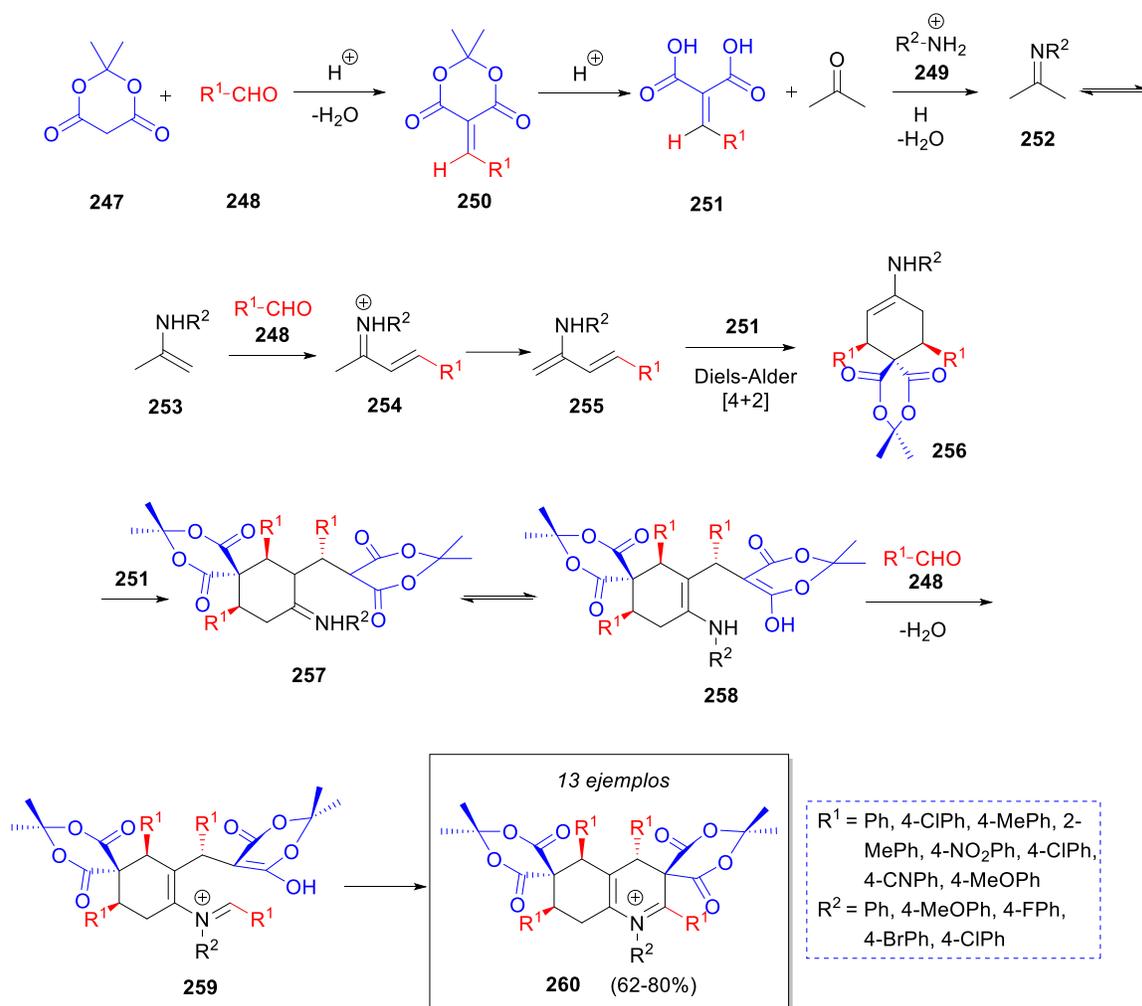


Esquema 31. Mecanismo para la síntesis de tetrahidropirazol piridinas.

Pseudo 7-CR y más

En 2015, Gámez-Montaña y colaboradores reportaron una serie de *bis*-1,5-disustituidos-1*H*-tetrazoles mediante una reacción pseudo-siete Ugi-azida doble, obteniendo excelentes rendimientos (88-95%) a temperatura ambiente y rendimientos ligeramente más bajos (80-91%) usando condiciones de MW pero en un tiempo reducido.[187] La reacción involucró diferentes aminas **235**, dos equivalentes de aldehídos **236**, dos equivalentes de isonitrilo **237** y dos equivalentes de trimetilsilil azida (**238**) en metanol. El Esquema 32 ilustra un mecanismo razonable para la reacción. Inicialmente, el intermediario **239** se forma a partir de la condensación de la amina **235** y el aldehído **236**, al que se agrega isonitrilo **237** para producir el ion nitrilo **240**. A continuación, el anión azida **238** se agrega a **240** para dar el intermediario **241** que experimenta una ciclación intramolecular para producir el mono-tetrazol **242**. Este intermediario reacciona con una segunda molécula de aldehído **236** para producir el ión iminio **242**, que reacciona con otra molécula de isonitrilo **237** para producir **243**, y luego una segunda molécula de azida **238** proporciona el intermediario **244**, que después de una ciclación intramolecular conduce a producto final **245**.

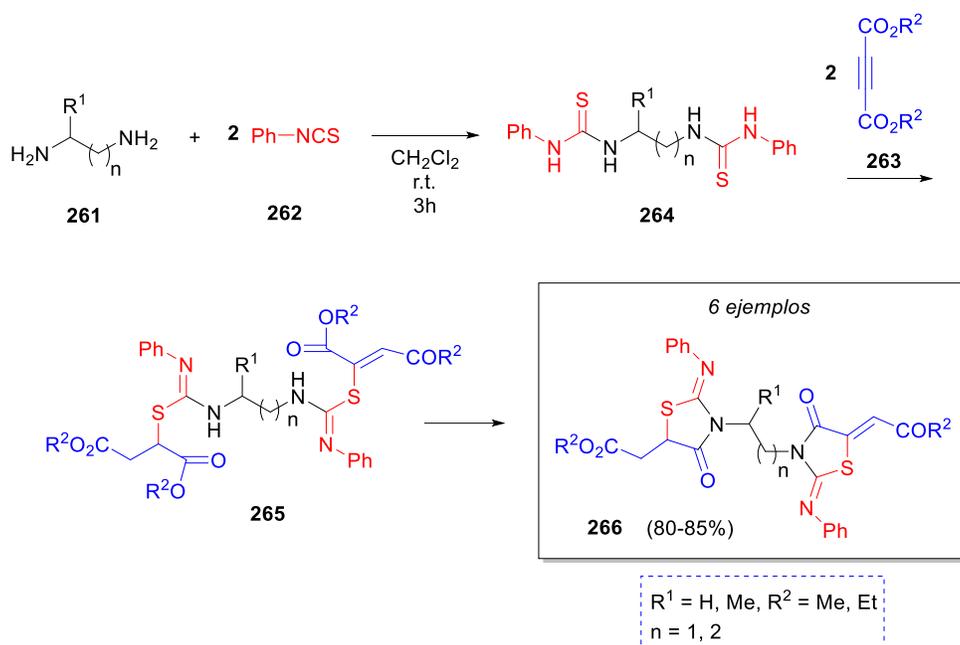
En 2014, Hazeri y colaboradores [189] reportaron una síntesis diastereoselectiva de nuevas hidroquinolinas polisustituidas a través de una reacción dominó pseudo-8CR en un recipiente, utilizando tres equivalentes de ácido de Meldrum (**247**), cuatro equivalentes de aldehídos aromáticos **248**, aminas aromáticas **249** y en acetonitrilo en presencia de ácido tricloroacético. Se propuso un mecanismo probable como se describe en el Esquema 34. Inicialmente, la reacción entre el ácido de Meldrum **247** y el aldehído **248** a través de la condensación de Knoevenagel produce el bencilideno del ácido de Meldrum **250**, que en condiciones ácidas se descompone en **251** y acetona. Posteriormente, la acetona reacciona con la amina aromática **249** para producir la imina **252** que se tautomeriza a la enamina **253**, que reacciona con el aldehído para producir dienamina **255**. Este compuesto actúa como un dieno en una cicloadición Diels-Alder con **251** para formar el intermedio **256**. La adición de otro intermediario **251** produce **257**, que se tautomeriza a su forma enamina-enol **258**. Luego, la reacción con el aldehído **248** produce el intermediario **259**, que después de una ciclación intramolecular da lugar al producto **260**. En particular, el producto contiene 4 estereocentros y 10 nuevos enlaces fueron generados en una sola operación experimental. También se reportaron otras síntesis de hidroquinolinas polisustituidas utilizando ácido benzoico [190], líquido iónico tipo ácido de Bronsted [191] y ácido ftálico [192] como catalizador.



Esquema 34. Mecanismo para la síntesis de hidroquinolinas poli-sustituidas

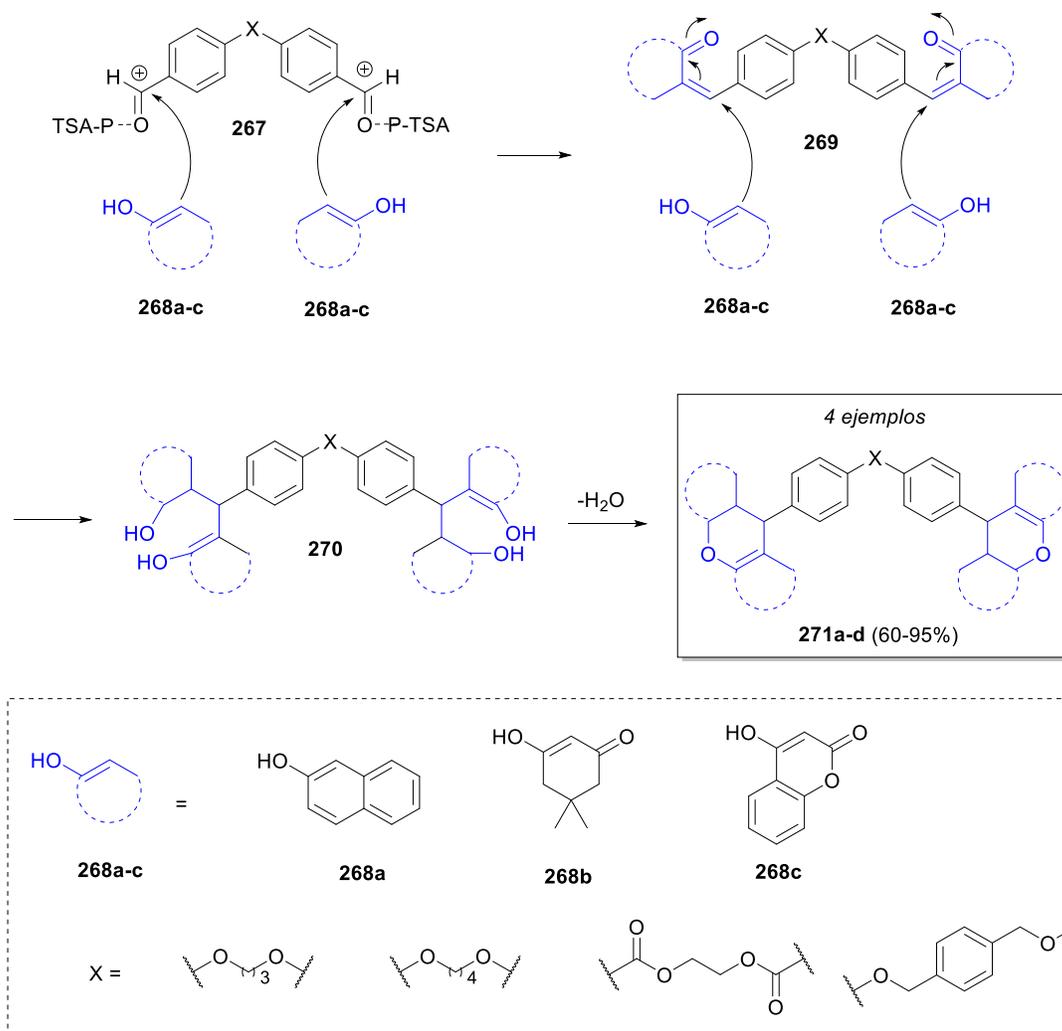
Repetitive pseudo-MCRs

En 2010, Alizadeh y colaboradores [193] describieron la síntesis de *bis*[2-(arilimino)-1,3-tiazolidin-4-onas] mediante la reacción de diamina alifática **261**, dos equivalentes de isotiocianatobenceno (**262**) y dos equivalentes de dialquilo-but-2-inodioato **263**. El Esquema 35 ilustra el mecanismo de reacción propuesto. Inicialmente, la diamina alifática reacciona con dos moléculas de isotiocianabenceno (**262**) dando lugar al intermedio *bis*-tiourea **264**, que a su vez reacciona con el but-2-inodioato de dialquilo **263** para producir el intermediario **265**. El producto deseado **266** se obtiene después de una lactamización intramolecular del intermedio **265**.



Esquema 35. Mecanismo de reacción sugerido para a síntesis de *bis*[2-(arilimino)-1,3-tiazolidin-4-onas].

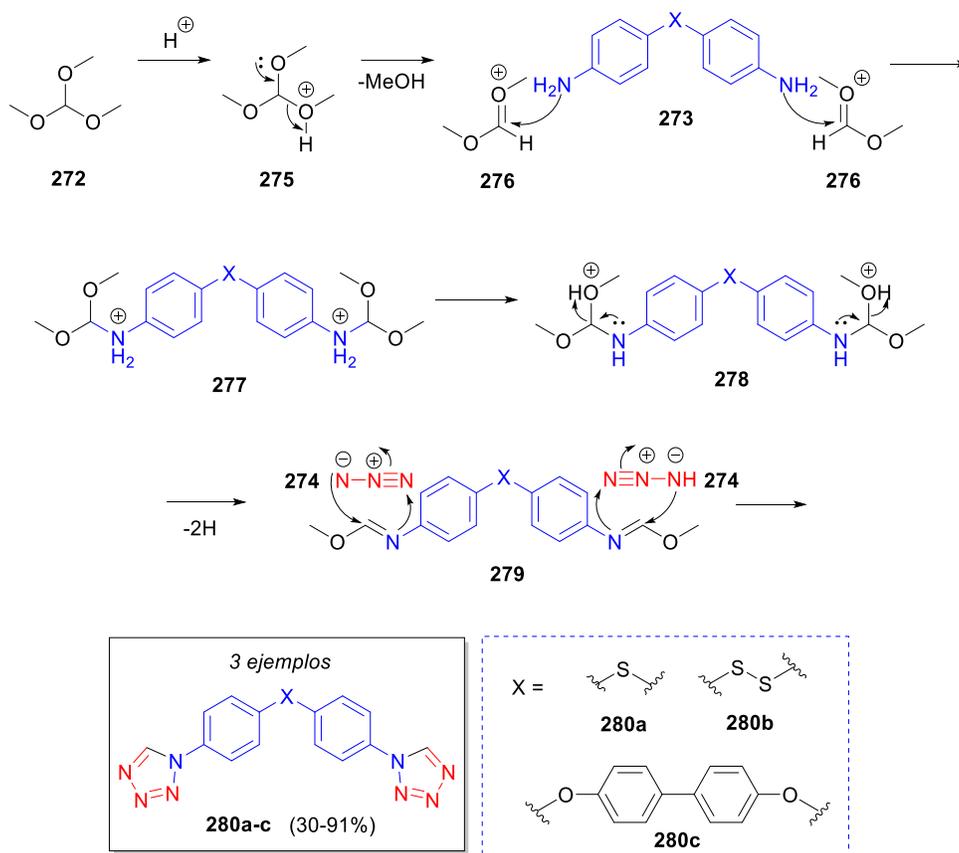
En 2021, Abdelhamid y Elwahy [194] reportaron la síntesis de nuevos *bis*(14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos), *bis*(pirano[3,2-*c*:5,6-*c'*]dicromenediona) y *bis*(dihidrobenczo[*a*]xantenonas) usando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador. Los reactivos utilizados son *bis*-aldehídos **267**, β -alcoholes **268**. El Esquema 36 ilustra el mecanismo de reacción sugerido. Inicialmente, el *bis*-aldehído **267** es activado por AcOH o *p*-TsOH, para someterse a una condensación de Knoevenagel con el alcohol **268** produciendo el intermediario **269**, seguida de una adición de Michael de otra molécula de β -alcohol **268a-c**, produciendo el intermediario **270**. Finalmente, una ciclación intramolecular y deshidratantación proporciona los productos finales **271a-d**.



Esquema 36. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de *bis*(14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenes), *bis*(pirano[3,2-*c*:5,6-*c'*]dicromenodiona) y *bis*(dihydrobenzo[*a*]-xantenonas).

Islas-Jácome y colaboradores [195] reportaron nuevos tetrazoles 1*H* *bis*-1-sustituidos mediante heterociclizaciones de dianilinas simétricas **273** con dos equivalentes de ortoformiato de trimetilo (**272**) y azida sódica (**274**), respectivamente, en ácido acético como disolvente. El mecanismo propuesto se ilustra en el Esquema 37. Inicialmente, la protonación del ortoéster por el medio ácido da como resultado la pérdida de una molécula de metanol y la formación del electrófilo **276**. Posteriormente la reacción entre el intermediario **276** y la dianilina **273** produce el intermediario **279** después de la pérdida de otra molécula de metanol. Enseguida se lleva a cabo una cicloadición 1,3-dipolar con el ion azida **274**. Esto

ocurre simultáneamente en ambos lados de la molécula para producir los tetrazoles *1H* **280a-c** *bis*-1-sustituidos correspondientes.



Esquema 37. Síntesis de *bis*-1*H*-tetrazoles 1-sustituidos.

CONCLUSIONES

Se redactó el review “Pseudo Multicomponent Reactions: A review” el cual será sometido a la revista *RSC Advances* de la casa editorial *Royal Society of Chemistry* a finales del mes de noviembre del presente año. Es importante mencionar que hasta el momento no hay un review que incursione sobre el mismo tema.

La información presente en el review provee a los lectores una amplia colección de trabajos destacados e interesantes que han sido publicados principalmente durante las últimas dos décadas utilizando reacciones pseudo-multicomponentes. El trabajo se ordenó de acuerdo con el número de reactivos involucrados en la reacción, así como en el mecanismo de reacción presente.

Se propone, además, la diferenciación de las reacciones pseudo-multicomponentes normales de las reacciones pseudo-multicomponentes repetitivas. En las primeras los reactivos repetidos reaccionan de distinta manera en la molécula, mientras que en la segunda el reactivo repetido reacciona de la misma manera debido a la presencia de un reactivo polifuncional, por lo que general se obtienen productos simétricos.

En el siguiente Enlace se puede leer la última versión del review “Pseudo Multicomponent Reactions: A review”

<https://1drv.ms/u/s!AhS-P6EKj3khgdVgrfd5hVuODyyvyg?e=I9Yadg>

REFERENCIAS

1. Sharanyakanth, P. S., & Mahendran, R. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs) and its application in food packaging: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*, **2020**, 104, 102-116
2. Z. Hu, Y. Wang, B. B. Shah and D. Zhao, *Adv. Sustainable Syst.*, **2019**, 3, 1800080.
3. J. Gispert-Rivas, Química de coordinación, Ediciones Omega, S.A., Barcelona, España, 1ra edición, **2000**.
4. M. Eddaoudi, J. F. Eubank, insight into the development of metal-organic materials (MOMs): at zeolite-like metalorganic frameworks (ZMOFs), **2010**, *John Wiley & Sons, Inc*, 37-89
5. Yang, D., Chen, Y., Su, Z., Zhang, X., Zhang, W., & Srinivas, K. Organic carboxylate-based MOFs and derivatives for electrocatalytic water oxidation. *Coordination Chemistry Reviews*, **2021**, 428
6. H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O.M. Yaghi, Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework, *Nature*, **1999**, 402, 276–279,
7. S. Chui, S. Lo, J. Charmant, A.G. Orpen, I.D. Williams, A chemically functionalizable nanoporous material $[\text{Cu}_3(\text{TMA})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_n$, *Science*, **1999**, 283 1148–1150.
8. Desai, A. V., Sharma, S., Let, S., & Ghosh, S. K. N-donor linker based metal-organic frameworks (MOFs): Advancement and prospects as functional materials. *Coordination Chemistry Reviews*, **2019**, 395, 146–192.
9. D. Banerjee, HaoWang, B. J. Deibert, J. Li, *The Chemistry of Metal–Organic Frameworks: Synthesis, Characterization, and Applications*, First Edition., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., **2016**, 73-
10. W. Chen, L. Du, C. Wu, Capítulo 7-Hydrothermal synthesis of MOFs, *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*, *Woodhead Publishing*, **2020**, 141-157.
11. Banerjee, D. and Parise, J.B., Recent advances in s-block metal carboxylate networks, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, 11, 4704–4720
12. (a) Dinca, M. and Long, J., 2005, Strong H_2 Binding and Selective Gas Adsorption within the Microporous Coordination Solid $\text{Mg}_3(\text{O}_2\text{C}-\text{C}_{10}\text{H}_6-\text{CO}_2)_3$, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9376–9377 (b) Dietzel, P.D.C., Blom, R., and Fjellvag, H. Base-Induced Formation of Two Magnesium Metal-Organic Framework Compounds with a Bifunctional Tetratopic Ligand, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3624–3632 (c) Mallick, A., Garai, B., Addicoat, M.A., Petkov, P.S., Heine, T., and Banerjee, R., Solid state organic amine detection in a photochromic porous metal organic framework, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 1420–1425

13. Loiseau, T., Serre, C., Huguénard, C., Fink, G., Taulelle, F., Henry, M., Bataille, T., and Férey, G., A rationale for the large breathing of the porous aluminum terephthalate (MIL-53) upon hydration, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 1373–1382.
14. Kitagawa, S., & Kondo, M. Functional Micropore Chemistry of Crystalline Metal Complex-Assembled Compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1998**, 71(8), 1739–1753.
15. Liu, J., Chen, L., Cui, H., Zhang, J., Zhang, L., & Su, C.-Y. Applications of metal–organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43(16), 6011–6061.
16. Klinowski, J., Almeida Paz, F. A., Silva, P., & Rocha, J. Microwave-Assisted Synthesis of Metal–Organic Frameworks. *Dalton Trans.*, **2011**, 40(2), 321–330.
17. R. Mendes, J. Rocha, F. Almeida, Capítulo 8-Microwave synthesis of metal-organic frameworks, Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Woodhead Publishing*, **2020**, 159-176.
18. L.G. Qiu, Z.Q. Li, Y. Wu, W. Wang, T. Xu, X. Jiang, Facile synthesis of nanocrystals of a microporous metalorganic framework by an ultrasonic method and selective sensing of organoamines, *Chem. Commun.* 3, **2008**, 3642–3644.
19. C. Vaitsis, G. Sourkouni, C. Argiris, Capítulo 11-Sonochemical synthesis of MOFs, Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Woodhead Publishing*, **2020**, 223-244.
20. Vaitsis, C., Sourkouni, G., & Argiris, C. Metal Organic Frameworks (MOFs) and ultrasound: A review. *Ultrasonics Sonochemistry*.**2018**
21. Mueller U, Puetter H, Hesse M and Wessel H 2005 Patent WO 2005/049892
22. A. Ghoorchian, A. Afkhami, T. Madrakian, M. Ahmadi, Capítulo 9- Electrochemical synthesis of MOFs, Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Woodhead Publishing*, **2020**, 177-195.
23. A. Pichon, A. Lazuen-Garay, S.L. James, Solvent-free synthesis of a microporous metal-organic framework, *CrystEngComm*, **2006**, 8 211–214.
24. Shunsuke Tanaka, Capítulo 10-Mechanochemical synthesis of MOFs, Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Woodhead Publishing*, **2020**, 197-222,
25. Y-R Lee, J. Kim, and W.-S. Ahn, Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review, *Korean J. Chem. Eng.*, **2013**, 30, 1667-1680
26. M. Eddaoudi, J. Kim, N. Rosi, D. Vodak, J. Wachter, M. O’Keeffe and O.M. Yaghi, *Science*, **2002**, 295, 469.
27. S. S.-Y. Chui, S.M.-F. Lo, J. P. H. Charmant, A.G. Orpen and I. D. Williams, *Science*, **1999**, 283, 1148
28. J. S. Choi, W. J. Son, J. Kim and W. S. Ahn, *Micropor. Mesopor. Mater.*, 116, 727 (2008).

29. Y. K. Seo, G. Hundal, I. T. Jang, Y. K. Hwang, C.H. Jun and J. S. Chang, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2009**, 119, 331.
30. W. J. Son, J. Kim, J. Kim and W. S. Ahn, *Chem. Commun.*, **2008**, 6336.
31. Z. Q. Li, L.G. Qiu, T. Su, Y. Wu, W. Wang, Z.Y. Wu and X. Jiang, *Mater. Lett.*, **2009**, 63, 78.
32. U. Mueller, M. Schubert, F. Teich, H. Puetter, K. Schierle-Arndt an, J. Pastre, *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, 626.
33. A. Pichon and S. L. James, *CrystEngComm.*, **2008**, 10, 1839.
34. C. P. Raptopoulou, Metal-Organic Frameworks: synthetic methods and potential applications, *Materials*, **2021**, 14(2), 310.
35. A. Rana, A review of Metal-Organic Frameworks: synthesis and applications, *Asian J. Chem.* **2021**, 33, 245-252
36. K. Schlichte, T. Kratzke, S. Kaskel, Improved synthesis, thermal stability and catalytic properties of the metal-organic framework compound Cu₃(BTC)₂. *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 73, 81–88.
37. A. Henschel, K. Gedrich, R. Kraehnert, S. Kaskel, Catalytic properties of MIL-101., *Chem. Commun.* **2008**, 21, 4192–4194.
38. Y. Lu, M. Tonigold, B. Bredenkotter, D. Volkmer, J. Hitzbleck and G. Langstein, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2008**, 634, 2411.
39. A. Pramanik, S. Abbina and G. Das, Molecular, supramolecular structure and catalytic activity of transition metal complexes of phenoxy acetic acid derivatives, *Polyhedron*, **2007**, 26, 5225-5234
40. D. Jiang, T. Mallat, F. Krumeich and A. Baiker, Copper-based metal-organic framework for the facile ring-opening of epoxides, *J. Catal.*, **2008**, 257, 390-395
41. F. Gandara, B. Gomez-Lor, E. Gutierrez-Puebla, M. Iglesias, M.A. Monge, D.M. Proserpio and N. Snejkó, An Indium Layered MOF as Recyclable Lewis Acid Catalyst, *Chem. Mater.*, **2008**, 20, 72-76
42. U. Ravon, M.E. Domine, C. Gaudillere, A. Desmartin-Chomel and D. Farrusseng, MOFs as acid catalysts with shape selectivity properties, *New J. Chem.*, **2008**, 32, 937-940
43. A. Henschel, K. Gedrich, R. Kraehnert and S. Kaskel, Catalytic properties of MIL-101 *Chem. Commun.*, **2008**, 4192-4194
44. X. Jing, C. He, D. Dong, L. Yang and C. Duan, Homochiral Crystallization of Metal–Organic Silver Frameworks: Asymmetric [3+2] Cycloaddition of an Azomethine Ylide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 10127-10131
45. D. Zhao, Y. Cui, Y. Yang and G. Qian, Sensing-functional luminescent metal-organic frameworks, *CrystEngComm*, **2016**, 18, 3746-3759

46. R. J. Kuppler, D. J. Timmons, Q.-R. Fang, J.-R. Li, T. A. Makal, M. D. Young, D. Yuan, D. Zhao, W. Zhuang, H.-C. Zhou, Potential applications of metal-organic frameworks, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 3042–3066
47. Y. Xiao, Y. Cui, Q. Zheng, S. Xiang, G. Qian and B. Chen, A microporous luminescent metal–organic framework for highly selective and sensitive sensing of Cu²⁺ in aqueous solution, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5503-5505.
48. Y. Li, S. Zhang and D. Song, A Luminescent Metal–Organic Framework as a Turn-On Sensor for DMF Vapor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 710-713.
49. F. Luo and S. R. Batten, Metal–organic framework (MOF): lanthanide(III)-doped approach for luminescence modulation and luminescent sensing, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 4485-4488.
50. Q. Tang, S. Liu, Y. Liu, J. Miao, S. Li, L. Zhang, Z. Shi and Z. Zheng, Cation sensing by a luminescent metal-organic framework with multiple lewis basic sites, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 2799-2801.
51. B. Chen, Y. Yang, F. Zapata, G. Lin, G. Qian and E. B. Lobkovsky, Luminescent open metal sites within a metal-organic framework for sensing small molecules, *Adv. Mater.*, **2007**, 19, 1693-1696.
52. H. Xu, F. Liu, Y. Cui, B. Chen and G. Qian, A luminescent nanoscale metal–organic framework for sensing of nitroaromatic explosives, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3153-3155.
53. X. Rao, T. Song, J. Gao, Y. Cui, Y. Yang, C. Wu, B. Chen and G. Qian, A Highly Sensitive Mixed Lanthanide Metal–Organic Framework Self-Calibrated Luminescent Thermometer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 15559-15564.
54. H. L. Jiang, D. Feng, K. Wang, Z. Y. Gu, Z. Wei, Y. P. Chen and H. C. Zhou, An exceptionally stable, porphyrinic Zr metal-organic framework exhibiting pH-dependent fluorescence, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 13934-13938.
55. X. Zhu, H. Zheng, X. Wei, Z. Lin, L. Guo, B. Qiu and G. Chen, Metal–organic framework (MOF): a novel sensing platform for biomolecules, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 1276-1278.
56. G.-Y. Wang, C. Song, D.-M. Kong, W.-J. Ruan, Z. Chang and Y. Li, Two luminescent metal–organic frameworks for the sensing of nitroaromatic explosives and DNA strands, *J. Mater. Chem. A*, **2014**, 2, 2213-2220.
57. Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F., & Férey, G., *Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45(36), 5974–5978
58. Sun, Y., Zheng, L., Yang, Y. et al. Metal–Organic Framework Nanocarriers for Drug Delivery in Biomedical Applications., *Nano-Micro Lett.*, **2020**, 12, 103.
59. Seda Keskin and Seda Kızılel, Biomedical applications of Metal Organic Frameworks, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2011**, 50, 4, 1799–1812.

60. H. Ren, L. Zhang, J. An, T. Wang, L. Li et al., Polyacrylic acid@zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles with ultrahigh drug loading capability for pH-sensitive drug release. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 1000–1002
61. D.F. Sava Gallis, K.S. Butler, J.O. Agola, C.J. Pearce, A.A. McBride, Antibacterial countermeasures via metal–organic framework-supported sustained therapeutic release. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11, 7782–7791.
62. W. Cai, H. Gao, C. Chu, X. Wang, J. Wang et al., Engineering phototheranostic nanoscale metal–organic frameworks for multimodal imaging-guided cancer therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9, 2040–2051.
63. Y. Chen, P. Li, J.A. Modica, R.J. Drout, O.K. Farha, Acidresistant mesoporous metal–organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 5678–5681.
64. J. Gandara-Loe, I. Ortuño-Lizarán, L. Fernández-Sanchez, J.L. Alió, N. Cuenca, A. Vega-Estrada, J. Silvestre-Albero, Metal–organic frameworks as drug delivery platforms for ocular therapeutics. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11, 1924–1931.
65. X. Lian, Y. Huang, Y. Zhu, Y. Fang, R. Zhao et al., Enzyme- MOF nanoreactor activates nontoxic paracetamol for cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 5725–5730.
66. Dincă, M., Yu, A. F., & Long, J. R. Microporous Metal–Organic Frameworks Incorporating 1,4-Benzeneditrazolate: Syntheses, Structures, and Hydrogen Storage Properties, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8904–8913.
67. Ma, S., Wang, X.-S., Collier, C. D., Manis, E. S., & Zhou, H.-C. Ultramicroporous Metal–Organic Framework Based on 9,10-Anthracenedicarboxylate for Selective Gas Adsorption. *Inorg. Chem.*, **2007**, 46(21), 8499–8501.
68. R. Kitaura, K. Seki, G. Akiyama and S. Kitagawa, Porous Coordination-Polymer Crystals with Gated Channels Specific for Supercritical Gases, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 428–431.
69. P. L. Llewellyn, S. Bourrelly, C. Serre, Y. Filinchuk and G. Férey,, How hydration drastically improves adsorption selectivity for CO₂ over CH₄ in the flexible chromium terephthalate MIL-53, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 7751–7754.
70. T. K. Maji, R. Matsuda and S. Kitagawa, A flexible interpenetrating coordination framework with a bimodal porous functionality, *Nat. Mater.*, **2007**, 6, 142–148.
71. S. Uchida, R. Kawamoto, H. Tagami, Y. Nakagawa and N. Mizuno, Highly selective sorption of small unsaturated hydrocarbons by nonporous flexible framework with silver ion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12370–12376.

72. N. L. Rosi, J. Eckert, M. Eddaoudi, D. T. Vodak, J. Kim, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, Hydrogen Storage in Microporous Metal-Organic Frameworks. *Science*, **2003**, 300(5622), 1127–1129.
73. (a) A. G. Wong-Foy, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, Exceptional H₂ Saturation Uptake in Microporous Metal–Organic Frameworks, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3494–3495. (b) H. R. Abid, H. Tian, H.-M. Ang, M. O. Tade, C. E. Buckley, S. Wang, Nanosize Zr-metal organic framework (UiO-66) for hydrogen and carbon dioxide storage, *Chem. Eng. J.*, **2012**, 187, 415–420. (c) T. Pham, K. A. Forrest, E. H. Falcao, J. Eckert, B. Space, Exceptional H₂ sorption characteristics in a Mg(2+)-based metal-organic framework with small pores: insights from experimental and theoretical studies., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, 18, 1786–1796
74. Kondo, M., Yoshitomi, T., Matsuzaka, H., Kitagawa, S., & Seki, K. Three-Dimensional Framework with Channeling Cavities for Small Molecules: {[M₂(4,4'-bpy)₃(NO₃)₄]·xH₂O}_n(M= Co, Ni, Zn). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36(16), 1725–1727.
75. Senkovska, I., & Kaskel, S. High pressure methane adsorption in the metal-organic frameworks Cu₃(btc)₂, Zn₂(bdc)₂dabco, and Cr₃F(H₂O)₂O(bdc)₃. *Microporous and Mesoporous Materials*, **2008**, 112(1-3), 108–115.
76. E. Martínez-Ahumada, M. L. Díaz-Ramírez, M. de J. Velásquez-Hernández, V. Jancik and I. A. Ibarra, Capture of toxic gases in MOFs: SO₂, H₂S, NH₃ and NO_x, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 6772–6799.
77. P. Brandt, A. Nuhnen, M. Lange, J. Möllmer, O. Weingart and C. Janiak, Metal–Organic Frameworks with Potential Application for SO₂ Separation and Flue Gas Desulfurization, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11, 17350–17358.
78. G. L. Smith, J. E. Eyley, X. Han, X. Zhang, J. Li, N. M. Jacques, H. G. W. Godfrey, S. P. Argent, L. J. M. McPherson, S. J. Teat, Y. Cheng, M. D. Frogley, G. Cinque, S. J. Day, C. C. Tang, T. L. Easun, S. Rudić, A. J. Ramirez-Cuesta, S. Yang and M. Schröder, Reversible coordinative binding and separation of sulfur dioxide in a robust metal–organic framework with open copper sites, *Nat. Mater.*, **2019**, 18, 1358–1365.
79. J. A. Zárate, E. Sánchez-González, T. Jurado-Vázquez, A. Gutiérrez-Alejandre, E. González-Zamora, I. Castillo, G. Maurin and I. A. Ibarra, Outstanding reversible H₂S capture by an Al(III)-based MOF, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 3049–3052.
80. D. W. Kim, D. W. Kang, M. Kang, J.-H. Lee, J. H. Choe, Y. S. Chae, D. S. Choi, H. Yun and C. S. Hong, High Ammonia Uptake of a Metal–Organic Framework Adsorbent in a Wide Pressure Range, *Angew. Chem.*, **2020**, 59, 22531–22536.
81. B. R. Villanueva, M. B. Salvador and R. G. Huelgas, Cambio climático y salud, *Rev. Clin. Esp.* **2019**, 219, 260–265.

82. U. S. Environmental Protection Agency, Inventory of U.S. Greenhouse Gas Emissions and Sinks, **2018**, <https://www.epa.gov/ghgemissions/inventory-us-greenhousegas-emissions-and-sinks>.
83. Mason, J. A., Sumida, K., Herm, Z. R., Krishna, R., & Long, J. R., Evaluating metal–organic frameworks for post-combustion carbon dioxide capture via temperature swing adsorption. *Energy Environ. Sci.*, **2011**, 4(8), 3030.
84. C. G. Piscopo and S. Loebbecke, Strategies to Enhance Carbon Dioxide Capture in Metal–Organic Frameworks, *ChemPlusChem.*, **2020**, 85, 538–547.
85. E. González-Zamora and I. A. Ibarra, CO₂ capture under humid conditions in metal–organic frameworks, *Mater. Chem. Front.*, **2017**, 1, 1471–1484.
86. A. O. Yazaydin, A. I. Benin, S. A. Faheem, P. Jakubczak, J. J. Low, R. R. Willis and R. Q. Snurr, *Chem. Mater.*, **2009**, 21, 1425–1430.
87. N. C. Burtch, H. Jasuja and K. S. Walton, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 10575–10612.
88. E. Soubeyrand-Lenoir, C. Vagner, J. W. Yoon, P. Bazin, F. Ragon, Y. K. Hwang, C. Serre, J.-S. Chang and P. L. Llewellyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 10174–10181.
89. Y. Chen, Z. Quiao, J. Huang, H. Wu, J. Xiao, Q. Xia, H. Xi, J. Hu, J. Zhou, Z. Li, *Appl. Mater. Interfaces* 2018, **10**, 38638–38647.
90. Y. Chen, Z. Quiao, J. Huang, H. Wu, J. Xiao, Q. Xia, H. Xi, J. Hu, J. Zhou, Z. Li, *Appl. Mater. Interfaces* 2018, **10**, 38638–38647
91. E. Sánchez-González, J. R. Álvarez, R. A. Peralta, A. Campos-Reales-Pineda, A. Tejada-Cruz, E. Lima, J. Balmaseda, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *ACS Omega*, **2016**, 1, 305–310.
92. M. Sánchez-Serratos, P. A. Bayliss, R. A. Peralta, E. González-Zamora, E. Lima and I. A. Ibarra, *New J. Chem.*, **2016**, 40, 68–72.
93. G. A. González-Martínez, T. Jurado-Vázquez, D. Solís-Ibarra, B. Vargas, E. Sánchez-González, A. Martínez, R. Vargas, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 9459–9465.
94. V. B. López-Cervantes, E. Sánchez-González, T. Jurado-Vázquez, A. Tejada-Cruz, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *Polyhedron*, **2018**, 155, 163–169.
95. M. Sagastuy-Breña, P. G. M. Mileo, E. Sánchez-González, J. E. Reynolds III, T. Jurado-Vázquez, J. Balmaseda, E. González-Zamora, S. Devautour-Vinot, S. M. Humphrey, G. Maurin and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 15827–15834.
96. H. Furukawa, N. Ko, Y. B. Go, N. Aratani, S. B. Choj, E. Choi, A. Ö. Yazaydin, R. Q. Snurr, M. O’Keeffe, J. Kim, O. M Yagui, *Science*, **2010**, 329, 424–428.
97. Y. Chen, Z. Quiao, J. Huang, H. Wu, J. Xiao, Q. Xia, H. Xi, J. Hu, J. Zhou and Z. Li, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10, 38638–38647.

98. J. Liu, Y. Wang, A. I. Benin, P. Jakubczak, R. R. Willis and M. D. Le Van, *Langmuir*, 2010, **26**, 14301–14307.
99. A. C. Kizzie, A. G. Wong-Foy and A. J. Matzger, *Langmuir*, 2011, **27**, 6368–6373.
100. P. Vervoorts, A. Schneemann, I. Hante, J. Pirillo, Y. Hijikata, T. Toyao, K. Kon, K.-I. Shimizu, T. Nakamura, S.-I. Noro, and R. A. Fisher, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2020, **12**, 8, 9448–9456
101. G. D. Pirngruber, L. Hamon, S. Bourrelly, P. L. Llewelly, E. Lenoir, V. Guillermin, C. Serre, and T. Devic, *ChemSusChem* 2012, **5**, 762 – 776.
102. Liu, Q.; Ning, L. Q.; Zheng, S. D.; Tao, M. N.; Shi, Y.; He, Y. *Sci. Rep.* 2013, **3**, 1-6.
103. S.-i. Noro, R. Matsuda, Y. Hijikata, Y. Inubashi, S. Takeda, S. Kitagawa, Y. Takahashi, M. Yoshitake, K. Kubo and T. Nakamura, *ChemPlusChem*, 2015, **80**, 1517-1524.
104. Y. Liu, J. Liu, Y. S. Lin, and M. Chang, *J. Phys. Chem. C.*, 2014, **118**, 6744–6751.
105. D. Alvarado-Alvarado, J. H. González-Estefan, J. Gabriel-Flores, J. R. Álvarez, J. Aguilar-Pliego, A. Islas-Jácome, G. Chastanet, E. González-Zamora, H. A. Lara-García, B. Alcántar-Vázquez, M. Gonidec, and I. A. Ibarra, *Organometallics*, 2020, **39**, 7, 949–955.
106. R. A. Peralta, A. Campos-Reales-Pineda, H. Pfeiffer, J. R. Álvarez, J. A. Zárate, J. Balmaseda, E. González-Zamora, A. Martínez, D. Martínez-Ortero, V. Jancik and I. A. Ibarra, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 10273–10276.
107. E. Sánchez-González, P. G. M. Mileo, J. R. Álvarez, E. González-Zamora, G. Maurin and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 15208–15215.
108. J. R. Álvarez, P. G. M. Mileo, E. Sánchez-González, J. A. Zárate, J. Rodríguez-Hernández, E. González-Zamora, G. Maurin and I. A. Ibarra, *J. Phys. Chem. C*, **2018**, 122(10), 5566–5577.
109. J. E. Sánchez-Bautista, B. Landeros-Rivera, T. Jurado- Vázquez, A. Martínez, E. González-Zamora, J. Balmaseda, R. Vargas and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 5176–5182.
110. J. R. Álvarez, E. Sánchez-González, E. Pérez, E. Schneider-Revueltas, A. Martínez, A. Tejeda-Cruz, A. Islas-Jácome, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 9192–9200.
111. J. A. González-Martínez, J. A. Zárate, A. Martínez, E. Sánchez-González, J. R. Álvarez, E. Lima, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 24833–24840.
112. E. Sánchez-González, J. G. Flores, J. C. Flores-Reyes, I. Morales-Salazar, R. E. Blanco-Carapia, M. A. Rincón-Guevara, A. Islas-Jácome, E. González-Zamora, J. Aguilar-Pliego and I. A. Ibarra, *Materials*, **2020**, 13, 1840.
113. H. A. Lara-García, B. Landeros-Rivera, E. González-Zamora, J. Aguilar-Pliego, A. Gómez-Cortés, A. Martínez, R. Vargas, G. Díaz and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 8611–8616.

114. P. V. D. Voort, K. Leus, Y.-Y. Liu, M. Vandichel, V. V. Speybrock, M. Waroquier and S. Biswas, *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1853–1867.
115. J. R. Álvarez, P. G. M. Mileo, E. Sánchez-González, J. A. Zárate, J. Rodríguez-Hernández, E. González-Zamora, G. Maurin and I. A. Ibarra, *J. Phys. Chem. C*, **2018**, 122(10), 5566–5577.
116. J. E. Sánchez-Bautista, B. Landeros-Rivera, T. Jurado-Vázquez, A. Martínez, E. González-Zamora, J. Balmaseda, R. Vargas and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 5176–5182.
117. J. R. Álvarez, E. Sánchez-González, E. Pérez, E. Schneider-Revueltas, A. Martínez, A. Tejada-Cruz, A. Islas-Jácome, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 9192–9200.
118. J. A. González-Martínez, J. A. Zárate, A. Martínez, E. Sánchez-González, J. R. Álvarez, E. Lima, E. González-Zamora and I. A. Ibarra, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 24833–24840.
119. C. Jia, H. Li, B. Liu, Z. Qiao, Z. Zhang, C. Sun, L. Yang and G. Chen, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2018**, 57(37), 12494–12501.
120. A. Demessence, D. M. D'Alessandro, M. Lin-Foo and J. R. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(25), 8784–8786.
121. S. Choi, T. Watanabe, T. Bae, D. S. Sholi and C. W. Jones, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 1136–1141.
122. N. Wang, A. Mundstock, Y. Liu, A. Huang and J. Caro, *Chem. Eng. Sci.*, **2015**, 124, 27–36.
123. F. Martínez, R. Sanz, G. Orcajo, D. Briones and V. Yángüez, *Chem. Eng. Sci.*, **2016**, 142, 56–61.
124. X. Su, L. Bromberg, V. Martis, F. Simeon, A. Huq and T. A. Hatton, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9, 11299–11306.
125. N. Vrtovec, M. Mazaj, G. Buscarino, A. Terracina, S. Agnello, I. Arčon, J. Kovač and N. Z. Logar, *Cryst. Growth. Des.*, **2020**, 20, 5455–5465.
126. V. Irani, A. Tavasoli, A. Maleki and M. Vahidi, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2018**, 43, 5610–5619.
127. (a) H. Molavi, F. A. Joukani and A. Shojaei, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2018**, 57, 7030–7039; (b) H. Li, K. Wang, D. Feng, Y.-P. Chen, W. Verdegal and H.-C. Zhou, *ChemSusChem*, **2016**, 9, 1–10.
128. (a) Z. Akimbekov, D. Wu, C. Brozek, M. Dinca and A. Navrotsky, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, 18, 1158–1162; (b) P. A. Konik, E. A. Berdonosova, I. M. Savvotin and S. N. Klyamkin, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2019**, 277, 132–135.
129. X. Jiang, H.-B. Duan, S. I. Khan and M. A. Garcia-Garibay, *ACS Cent. Sci.*, **2016**, 2(9), 608–613.

130. M. Usman, P.-H. Feng, K.-R. Chiou, J.-W. Chen, L.-W. Lee, Y.-H. Liu and K.-L. Lu, *ACS Appl. Electron. Mater.*, **2019**, 1, 836–844.
131. E. Sánchez-González, E. González-Zamora, D. Martínez-Otero, V. Jancik and I. A. Ibarra, *Inorg. Chem.*, **2017**, 56(10), 5863–5872.
132. L. P. Garrido-Olvera, J. E. Sánchez-Bautista, D. Alvarado-Alvarado, B. Laderos-Rivera, J. Raziel-Álvarez, R. Vargas, E. González-Zamora, J. Balmaseda, H. A. Lara-García, A. Martínez and I. A. Ibarra., *RSC Adv.*, **2019**, 9, 32864-32872.
133. L. J. Barrios-Vargas, J. G. Ruíz-Montoya, B. Landeros-Rivera, J. Raziel-Álvarez, D. Alvarado-Alvarado, R. Vargas, A. Martínez, E. González-Zamora, L. M. Cáceres, J. C. Morales and I. A. Ibarra. *Dalton Trans.* **2020**, 49(9), 2786-2793
134. (a) Y. Ban, Z. Li, Y. Li, Y. Peng, H. Jian, W. Jiao, A. Guo, P. Wang, Q. Yang, C. Zhong, and W. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15483-15487. (b) M. Zhao, S. Ou, and C.-D. Wu, *Cryst. Growth Des.*, **2017**, 17, 2688-2693.
135. D. N. Son, T. T. T. Huong, and V. Chihaiia, *RSC Adv.*, **2018**, 8, 38648–38655.
136. (a) C. F. Matta, J. Hernández-Trujillo, T. H. Tang and R. F. Bader, *Chem. – Eur. J.*, **2003**, 9, 1940–1951; (b) J. D. Dunitz and A. Gavezzotti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 1766–1787.
137. K. V. Kumar and F. Rodríguez-Reinoso, *Nanotechnology*, **2012**, 24, 035401.
138. 12 principles of green chemistry, disponible online:
<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>
139. Strecker, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 7, 27
140. (a) M. A. Fouad, H. Abdel-Hamid, M. S. Ayoup, *RSC Adv.*, **2020**, 10, 42644-42681; (b) I. A. Ibarra, A. Islas-Jácome, E. González-Zamora, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1402–1418 (c). B. B. Toure and D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.
141. (a) A. Ruijter, R. V. A. Orru, *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, 10, e15–e20 (b) P. Slobbe, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1189-1218.
142. C. Lamberth, C., *Bioor. Med. Chem.*, **2020**, 28, 115471.
143. B. T. Tuten, C. Barner-Kowollik, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 4439-4486.
144. Passerini M. Sopra gli isonitrili (I). Composto del p-isontril-azobenzolo con acetone ed acido acetico. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126–129.
145. Váradi, A.; Palmer, T.C.; Notis Dardashti, R.; Majumdar, S. Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles. *Molecules*, **2016**, 21, 19.

146. Herrera, R. P.; Marqués-lópez, E., Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis, *John Wiley & Sons, Inc*, **2015**, 331-352
147. Ugi I., Steinbrückner C. Über ein neues Kondensations-Prinzip. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267–268.
148. Rocha, R. O., Rodrigues, M. O., & Neto, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **2020** *ACS Omega.* 5(2), 972–979.
149. Nagarajaiah, H., Mukhopadhyay, A., & Moorthy, J. N. Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57(47), 5135–5149.
150. H. G. O., Alvim, E. N. da Silva Júnior, and B. A. D. Neto, What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 54282-54299
151. Saranya, S., Harry, N. A., Krishnan, K. K., & Anilkumar, G. Recent Developments and Perspectives in the Asymmetric Mannich Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2018** 7(4), 613–633.
152. Dömling A. y Ugi I., Multicomponent reactions with isocyanides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.
153. Ruijter E., Scheffelaar R., Orru R. V. A, Multicomponent reactions design in the quest for molecular complexity and diversity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234 – 6246.
154. B. Ganem, Strategies for innovation in multicomponent reaction design, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463.
155. (a) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126. (b) L. Banfi, R. Riva, *Org. React.* **2005**, 65, 1.
156. A. S. Kiselyov, A one-pot synthesis of polysubstituted imidazo[1,2-*a*]pyridines, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2941-2944.
157. V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, I. V. Knyazeva, U. Groth, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, Tuning of chemo- and regioselectivities in multicomponent condensations of 5-aminopyrazoles, dimedone, and aldehydes, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5110.
158. N. Elders, D. Van der Born, L. J. D. Hendrickx, B. J. J. Timmer, A. Krause, E. Janssen, F. J. J. De Kanter, E. Ruijter, R. V. A. Orru, A Multicomponent Reaction Towards *N*-(Cyanomethyl)amides, *Angew. Chem.* 2009, 121, 5970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856.
159. Hantzsch A., Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. *Liebigs Annalen*, **1882**, 215, 1-82.
160. G. Brahmachari, *ACS Sustainable Chem. & Eng.*, 2015, **3**, 9, 2058.

161. K. Mahato, P. R. Bagdi and A. T. Khan, *SYNLETT*, 2014, **25**, 2438
162. E. Ali, M. R. Naimi-Jamal, Z. Rashid and R. Ghahremanzadeh, *Polycycl. Aromat. Compd.*, 2020, **0**, 1
163. Z. Zareai, M. Khoobi, A. Ramazani, A. Foroumadi, A. Souldozi, K. Slepokura, T. Lis and A. Shafiee, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 6721.
164. L. Saher, M. Makhloufi-Chebli, L. Dermeche, S. Dermeche, B. Boutemour-Khedis, C. Rabia, M. Hamdi and A. M. S. Silva, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 872-879.
165. C. Yao, Y. Wang, T. Li, C. Yu, L. Li and C. Wang, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 0593.
166. A. A. Mohammadi, S. Makarem, R. Ahdenov and N. Notash, *Mol. Divers.*, 2020, **24**, 763.
167. H. S. Prakash Rao and A. Parthiban, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 6223.
168. F. V. Ryzhkov, M. N. Elinson, Y. E. Ryzhkova, A. N. Vereshchagin, V. A. Korolev and M. P. Egorov, *J. Heterocycl. Chem.*, 2021, **58**, 793.
169. A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, Y. E. Anisina, F. V. Ryzhkov, R. A. Novikov and M. P. Egorov, *ChemistrySelect*, 2017, **2**, 4593-4597.
170. M. S. Abaee, F. Ehteshami, S. Forghani, M. M. Mojtahedi and A. Hadizadeh, *J. Iran. Chem. Soc.* 2017, **14**, 1151.
171. M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, S. I. Bobrovsky, R. F. Nasybullin, A. I. Ilovaisky and V. M. Merkulova, *C. R. Chim.*, **2015**, **19**, 1
172. M. S. Abaee, S. Forghani, M. M. Mojtahedi and K. Harms, *J. Sulfur Chem.*, 2016, **37**, 683.
173. S. Maharani and R. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 4800.
174. S. M. Chinchkar, J. D. Patil, S. N. Korade, G. S. Gokavi, R. V. Shejawal and D. M. Pore, *Lett. Org. Chem.*, 2017, **14**, 403.
175. Y. Chen, T. Zhang, D. Wang, J. Zhou, Y. Zhang and Y. Li, *J. Chem. Sci.*, 2017, **129**, 421.
176. M. Roozifar, N. Hazeri and H. F. Niya, *J. Heterocycl. Chem.*, 2021, **58**, 1117.
177. J. Safaei-Ghomi, B. Khojastehbakht-Koopaei and H. Shahbazi-Alavi, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 46106.
178. R. Jahanshahi and B. Akhlaghinia, *Chem. Pap.*, 2017, **71**, 1351.
179. A. Khazaei, F. Abbasi and A. R. Moosavi-Zare, *New J. Chem.*, 2014, **38(11)**, 5287.
180. A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham and J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3925.

181. H. Mofakham, A. Shaabani, S. Mousavifaraz, F. Hajishaabanha and S. Shaabani, S. W. Ng, *Mol Divers.* 2012, **16**, 351.
182. M. Shiri, M. M. Heravi, V. Zadsirjan, A. Nejatinezhad-Arani, S. A. Shintre and N. A. Koorbanally, *IJCCE*, 2018, **37**, 101.
183. A. Olyaei, A. Aghajanzadeh, E. Feizy and M. Sadeghpour, *J. Chin. Chem. Soc.*, 2021, **68**, 704.
184. A. N. Vereshchagin, K. A. Karpenko, M. N. Elinson, E. O. Dorofeeva, A. S. Goloveshkin and M. P. Egorov, *Mendeleev Commun.*, 2018, 28, 384.
185. J. Safaei-Ghomi, R. Sadeghzadeh and H. Shahbazi-Alavi, *RSC Adv.*, 2016, **40**, 33676.
186. F. Tamaddon and A. Khorram, *Synlett*, 2020, **31**, 691.
187. L. E. Cárdenas-Galindo, A. Islas-Jácome, K. M. Colmanero-Martínez, A. Martínez-Richa and R. Gámez-Montaño, *Molecules*, 2015, **20**, 1519.
188. I. V. Kutovaya, D. P. Zarezin, O. I. Shmatova and V. G. Nenajdenko, *Eur. J. Org., Chem.* 2019, **24**, 3908.
189. N. Hazeri, M. Lashkari, S. García-Granda and L. Torre-Fernández, *Aust. J. Chem.* 2014, **67**, 1656.
190. S. Salahi, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, S. García-Granda and L. Torre-Fernández, *J. Chem. Res.*, 2014, **38**, 383.
191. S. Salahi, M. T. Maghsoodlou, N. Hazeri, M. Lashkari, N. A. Torbati, M. A. Kazemian, S. García-Granda and L. Torre-Fernández, *J. Saudi Chem. Soc.*, 2016, **20**, 349.
192. M. Fatahpour, M. Lashkari, N. Hazeri, F. N. Sadeh and M. T. Maghsoodlou, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2019, **51**, 576.
193. A. Alizadeh, Z. Noaparast, H. Sabahno and N. Zohreh, *Helv. Chim. Acta*, 2010, **93**, 1401.
194. A. F. Darweesh, S. K. Salama, I. A. Abdelhamid and A. H. M. Elwahy, *J. Heterocycl. Chem.*, 2021, **58**, 315.
195. (a) R. E. Blanco-Carapia, J. C. Flores-Reyes, Y. Medina-Martínez, P. Islas-Jácome, D. Pérez-Martínez, L. Lomas-Romero, I. A. Ibarra, A. Islas-Jácome and E. González-Zamora, *Proceedings* 2019, **9**, 32. (b) J. C. Flores-Reyes, R. E. Blanco-Carapia, A. López-Olvera, P. Islas-Jácome, Y. Medina-Martínez, M. A. Rincón-Guevara, I. A. Ibarra, L. Lomas-Romero, E. González-Zamora and A. Islas-Jácome, *Proceedings* 2019, **41**, 26