

TESIS DOCTORALES

INTENSIFICACIÓN DE PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS: CARBONES ACTIVADOS Y ACTIVACIÓN ULTRASÓNICA

Tradicionalmente los productos de Química Fina se sintetizaban sin catalizador generándose gran cantidad de subproductos [1]. La complejidad de estas moléculas, el elevado número de etapas de síntesis necesarias así como la alta pureza exigida en la síntesis de estos productos son la causa de que estos procesos no fuesen considerados previamente aceptables desde el punto de vista medioambiental [2]. Sin embargo, desde principios de los años ochenta del siglo XX la aplicación de métodos catalíticos permitió mejorar el proceso de producción y eliminar o transformar subproductos no deseados y/o tóxicos [3,4].

Paul T. Anastas marcó un punto de partida en estas investigaciones cuando estableció oficialmente en la Agencia de protección medioambiental de Estados Unidos (EPA) lo que se conoce como *Green Chemistry*, *Química Verde (QS)* o *Química Sostenible (QV)* y cuyos principios se pueden resumir en la figura 1.

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue el diseño, síntesis y caracterización de nuevos catalizadores sólidos, útiles en la síntesis de heterociclos con actividad

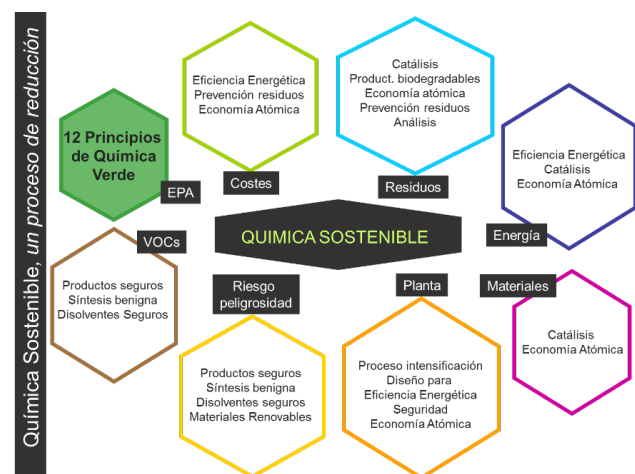


Figura 1. Química Sostenible, un proceso de reducción.

biológica y de aplicación en la industria farmacéutica. En este sentido, este trabajo se centró en el empleo de carbones activados, tipo Norit, dopados con metales alcalinos (Na, K, y Cs, y sus respectivas combinaciones) que presentan propiedades básicas. Los catalizadores preparados fueron aplicados en reacciones de síntesis orgánica para la formación de enlaces carbono-nitrógeno, C-N, partiendo de un heterociclo nitrogenado, imidazol. Además, se desarrolló un estudio mecanístico completo de la reacción de N-alkilación del imidazol mediante el uso de estos carbones como catalizadores.

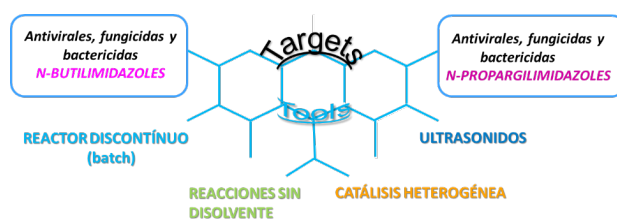
La actividad catalítica de los sólidos sintetizados fue probada en:

- La obtención de heterociclos nitrogenados intermedios para la síntesis de compuestos antivirales.
- En particular, la preparación de imidazoles propargilados, ampliamente utilizados en numerosas estructuras de fármacos.

Para realizar un estudio de intensificación de estos procesos, las reacciones de alquilación de imidazol, tanto con bromuro de propargilo, como con 1-bromo-butano, se llevaron a cabo bajo activación térmica convencional y mediante activación por ultrasonidos. De esta manera, se realizó un estudio comparativo entre ambos métodos de activación (térmica *vs* ultrasónica).

Estos objetivos se han conseguido y plasmado en los trabajos:

- *Ultrasound-promoted N-propargylation of imidazole by alkaline-doped carbons*. Carbon, 2004, 42,1362-1366
- *Alkylation of imidazole under ultrasound irradiation over alkaline carbons*. Applied Surface Science, 2006, 252, 6089-6092
- *The effect of ultrasound on the N-alkylation of imidazole over alkaline carbons: Kinetic aspects*. Applied Catalysis A: General, 2010, 378, 26-32



PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES

Para el estudio se seleccionó un carbón activado comercial con propiedades físico-químicas determinadas. El carbón activado RX-1-EXTRA Norit es fabricado por la compañía Norit Activated Carbon, y fue preparado a partir de una mezcla de coque, turba y cáscara de coco, seguido de una activación física y un lavado con ácido fosfórico.

Los catalizadores preparados fueron:

- Catalizadores Metal-alcino-Norit (M-Norit) empleando una concentración de la disolución del metal alcalino correspondiente \Rightarrow Na-Norit, Cs-Norit y K-Norit.
- Catalizador Bimetal-alcino-Norit (MM'-Norit) empleando una concentración de cada una de las disoluciones de los metales alcalinos correspondientes \Rightarrow NaCs-Norit, NaK-Norit, KCs-Norit.

ALQUILACIÓN DE IMIDAZOL CON 1-BROMO-BUTANO

La reacción entre imidazol y 1-bromo-butano se llevó a cabo en un reactor batch y en un baño de ultrasonidos variando diferentes parámetros de reacción con el fin de optimizar el proceso de síntesis. En la Figura 2 se muestra la conversión obtenida en la reacción de alquilación de imidazol y 1-bromobutano bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica empleando catalizadores bimetalicos y 0.05 gramos de catalizador durante 60 minutos de reacción.

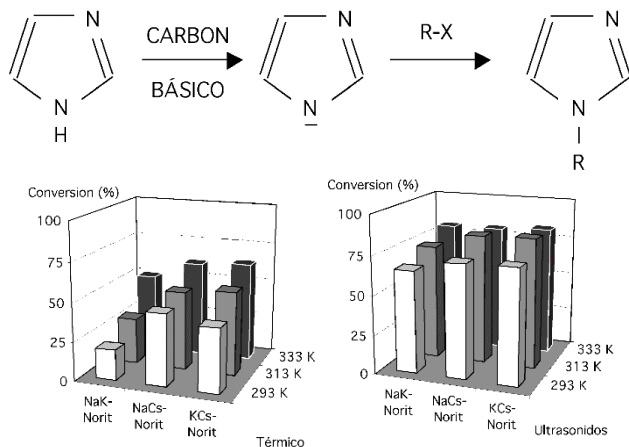
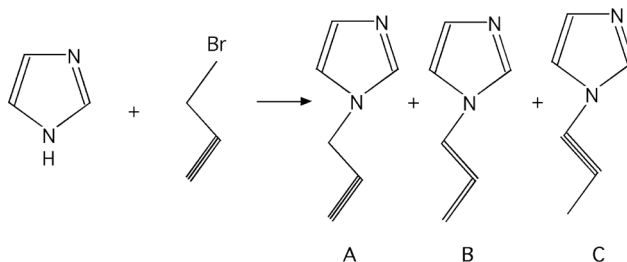


Figura 2. Resultados obtenidos en la reacción de alquilación de imidazol y 1-bromobutano bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica.

PROPARGILACIÓN DE IMIDAZOL

La evaluación de la actividad catalítica de los sólidos en la propargilación de imidazol se llevó a cabo en un sistema de reacción discontinuo tipo batch y mediante activación ultrasónica variando diferentes parámetros de reacción (Figura 3). El Esquema 1 muestra los posibles productos de reacción entre imidazol y bromuro de propargilo.



Esquema 1. Reacción entre imidazol y bromuro de propargilo.

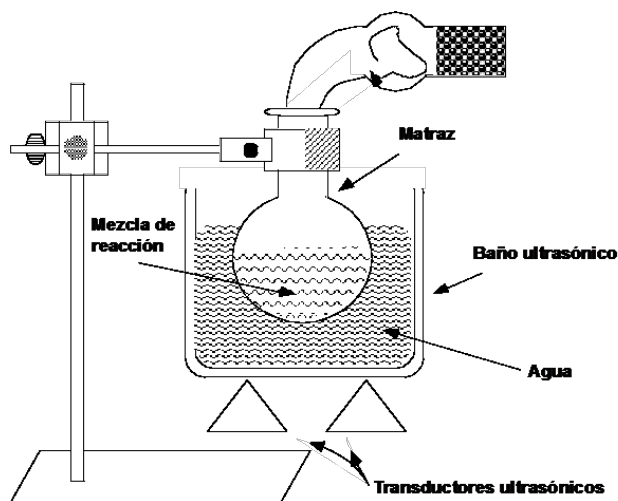


Figura 3. Reactor de Ultrasonidos.

Los resultados obtenidos en este apartado mostraron que la utilización combinada de carbones básicos y activación ultrasónica resulta ser un método alternativo y eficaz para la intensificación selectiva del proceso de síntesis de N-propargilimidazoles. Además esta metodología *Sostenible* de trabajo, puede ser extensible a cualquier otra reacción de propargilación de gran interés en las industrias de Química Fina, y en particular en las industrias farmacéuticas.

CONCLUSIONES

Síntesis y caracterización de carbones alcalinos

Se han sintetizado catalizadores de carbón básicos basados en la estructura de carbón activado RX-1-EXTRA Norit, dopados con metales alcalinos.

La incorporación de metales alcalinos en el carbón Norit de partida aumenta la basicidad del mismo, como lo demuestra las medida de pH, comprendidas entre $\text{pH} = 8$ y $\text{pH} = 10.4$.

En relación a los resultados obtenidos se puede concluir que, la relación carga/radio de los cationes alcalinos implicados en el intercambio iónico así como la porosidad del soporte, juegan un papel muy importante en el intercambio de los cationes alcalinos en la estructura del carbón.

Respecto a la alquilación de imidazol con 1-bromobutano bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica

Los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos poseen centros básicos capaces de abstraer el protón del grupo NH del anillo imidazólico y reaccionar con haluros de alquilo para obtener compuestos N-alquilimidazólicos.

La reacción fue llevada a cabo bajo activación térmica convencional (batch) y bajo activación ultrasónica conduciendo en todos los casos a mejores valores de conversión, y una selectividad del 100 % hacia el producto N-alquilado en comparación con la reacción blanco.

La alquilación de heterociclos nitrogenados, y en concreto del imidazol, es el primer paso industrial para la obtención de importantes intermediarios de productos farmacéuticos con propiedades antivirales.

Respecto a la reacción de propargilación de imidazol con bromuro de propargilo bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica

La reacción de alquilación de imidazol con bromuro de propargilo mostró que la basicidad de los carbones alcalinos aumentaba con el radio del catión alcalino.

Los resultados obtenidos en la reacción de N-propargilación de imidazol sobre los carbones alcalinos bajo activación ultrasónica resultaron ser mejores en todos los casos que bajo activación térmica convencional.

La propargilación de heterociclos nitrogenados tipo imidazol, es el primer paso industrial para la obtención de importantes intermediarios de productos de alto valor añadido. El empleo de activación ultrasónica para la síntesis de N-propargil imidazoles, se presenta como una alternativa eficiente extensible a otras reacciones de propargilación útiles en las industrias de Química Fina.

REFERENCIAS

- [1] Blaser, H.U., Studer, M.: *Appl. Catal. A: Gen.*, **189**, (1999).
- [2] Sheldon, R.A., Arends, I., Hanefeld, U.: *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH (2007).
- [3] Parshall, G.W.: *Organom.*, **6**, 687 (1987).
- [4] Holderich, W.F.: "*Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals*", M. Guisnet (1988).

Santiago Ferrera Escudero

Dpto. de Química Inorgánica y Química Técnica