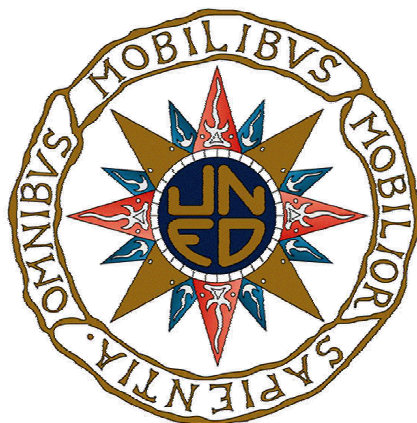


UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA



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

TESIS DOCTORAL

SANTIAGO FERRERA ESCUDERO

Licenciado en Ciencias Químicas

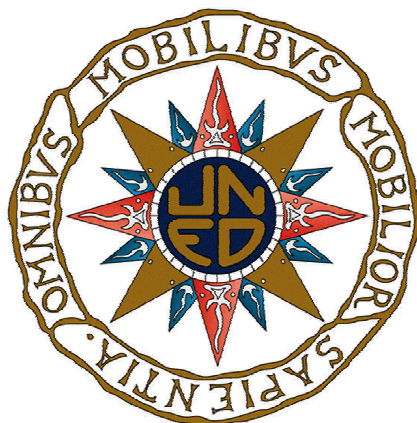
DIRECTORES:

Vanesa Calvino Casilda

Carlos Javier Durán Valle

AÑO 2016

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



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

SANTIAGO FERRERA ESCUDERO

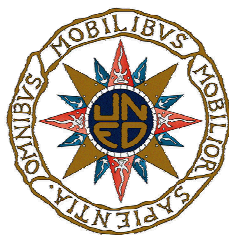
Licenciado en Ciencias Químicas

DIRECTORES:

Vanesa Calvino Casilda

Carlos Javier Durán Valle

AÑO 2016



Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional de Educación a Distancia

Dña. Vanesa CALVINO CASILDA, Contratada Postdoctoral Docente e Investigadora del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED y **D. Carlos Javier DURÁN VALLE**, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Extremadura,

INFORMAN:

Que **D. Santiago FERRERA ESCUDERO**, Licenciado en Ciencias Químicas, ha realizado su tesis Doctoral en el grupo de investigación “*Catálisis no Convencional Aplicada a la Química Verde*” en el Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED, y en el grupo de investigación “*Química Sostenible y medioambiental*”, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Extremadura.

Durante la realización de este trabajo D. Santiago Ferrera Escudero se ha mostrado como un doctorando muy responsable, interesado por su trabajo y ha estado dispuesto a realizar, con gran aprovechamiento, sus estancias en nuestros laboratorios, tanto de Madrid, como de Badajoz, siendo el responsable de la auto-organización y estructuración de su trabajo, en función de las tareas a realizar en cada uno de los laboratorios. Gracias a ello, las investigaciones llevadas a cabo son de carácter multidisciplinar, habiendo sido capaz de finalizarlas muy satisfactoriamente.

Su carácter dinámico y su trato amable con todos los integrantes de ambos grupos de investigación, le han facilitado el trabajo diario en el laboratorio, habiendo sido capaz de crear un clima de compañerismo que le ha acompañado durante todos los años que ha durado esta investigación.

Su formación viene avalada por la presentación de los resultados obtenidos en congresos de ámbito nacional e internacional, y por la publicación de **1 patente** y **5 artículos científicos** en revistas internacionales especializadas, tres de los cuales forman parte del contenido de esta memoria de tesis doctoral, presentada en la modalidad de “*por artículos*”. Todas las revistas en las que se ha publicado son de elevado índice de impacto en su categoría:

1. “*The effect of ultrasound on the catalytic activity of alkaline carbons: Preparation of N-alkyl imidazoles*” *Applied Surface Science*, **2004**, 238, 97-100.
2. “*Ultrasound-promoted N-propargylation of imiazole by alkaline-doped carbons*”. *Carbon*, **2004**, 42, 1362–1366
3. “*Alkylation of imidazole under ultrasound irradiation over alkaline carbons*”. *Applied Surface Science*, **2006**, 252, 6089-6092
4. “*Green chemistry: Efficient epoxides ring-opening with 1-butanol under microwave irradiation*”, *Applied Surface Science*, **2006**, 252, 6064-6066.
5. Patente: “*Carbón de carácter ácido, su procedimiento de preparación y su uso como catalizador en procesos de conversión catalítica de compuestos orgánicos*”, Rosa M^a Martín Aranda, Carlos Javier Durán Valle, Santiago Ferrera Escudero, N^o de solicitud: P200501605, N^o de publicación ES22755415. Concesión el 2-abr-2008. Publicado en BOPI: 1-jun-**2008**.
6. “*The effect of ultrasound on the N-alkylation of imidazole over alkaline carbons: Kinetic aspects*”. *Applied Catalysis A: General*, **2010**, 378, 26–32

Por todo ello, informamos que esta Tesis Doctoral titulada: “**Intensificación de procesos para la síntesis de heterociclos nitrogenados: carbones activados y activación ultrasónica**” realizada bajo nuestra dirección por D. Santiago Ferrera Escudero, reúne todos los requisitos, por lo que autorizamos su presentación y posterior defensa pública.

Madrid, 25 de noviembre de 2015

Fdo: Vanesa Calvino Casilda

Fdo: Carlos Javier Durán Valle

Las investigaciones realizadas en la presente memoria han sido financiadas con cargo a los proyectos del Ministerio de Ciencia e Innovación: CTM2007-60577/TECNO, MAT-2006-04486, NAN2006-27758-E y CTM-2014-56668-R y al proyecto de la Junta de Extremadura GRU09027.

*A mi esposa, M^a Angeles
e hijos David y Cristina-Zulema,
por su paciencia y aliento en
todos estos años que ha durado
la investigación*

Las investigaciones realizadas en la presente memoria han sido financiadas con cargo a los proyectos del Ministerio de Ciencia e Innovación: CTM2007-60577/TECNO, MAT-2006-04486, NAN2006-27758-E y CTM-2014-56668-R y al proyecto de la Junta de Extremadura GRU09027.

*-Ninguna ciencia, en cuanto a ciencia engañaría;
el engaño está en quien no sabe-*

Miguel de Cervantes Saavedra.
(Los trabajos de Persiles y Segismunda)

AGRADECIMIENTOS

Cuando concluyes un trabajo al que has dedicado tanto esfuerzo, tanta ilusión y tantos años, eres consciente de que, sin duda, lo has conseguido gracias a la ayuda y apoyo de mucha gente. Por ello, quiero mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, a los directores de esta trabajo de tesis doctoral, Dra. Vanesa Calvino Casilda, del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED y al Dr. Carlos Javier Durán Valle, del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Extremadura, por todo el tiempo que me han dedicado. A los dos, quiero agradecerles su confianza, consejos, apoyo y los medios que me han facilitado, en todo momento para poder desarrollar mi trabajo de investigación, además de su accesibilidad durante estos años.

También quiero expresar mi agradecimiento a la Profesora Rosa María Martín Aranda del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, por ofrecerme la posibilidad de llevar a cabo mi formación en la UNED, y por orientarme, en todo momento.

También, al resto de profesores de ambos Departamentos, por su disposición a ayudarme y su contribución a mi formación, en especial a los profesores Antonio José López Peinado, María Luisa Rojas Cervantes, de la UNED.

Quiero agradecer al Instituto del Corcho, la Madera y el Carbón, de la Junta de Extremadura que me permitiese utilizar sus instalaciones para realizar parte del trabajo experimental. Y al Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Extremadura por la misma razón.

Mi más sincero agradecimiento a María José Viejobueno, por haber colaborado en la parte de gestión que conlleva una tesis doctoral, y por facilitarme todos los trámites.

Y sobre todo a mis compañeros y amigos de toda la vida con los que he pasado muchos ratos y a los que agradezco su apoyo, su ayuda, y todos los buenos momentos que hemos compartido.

Por último, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia, a mi esposa M^a Ángeles, a mis hijos David y Cistina-Zulema por la paciencia y su constante apoyo en todos estos años que ha durado la investigación.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	33
<i>1.1. QUÍMICA FINA Y QUÍMICA VERDE.....</i>	<i>33</i>
<i>1.2. CATÁLISIS HETEROGÉNEA.....</i>	<i>35</i>
<i>1.3. CARBONES ACTIVADOS EN CATÁLISIS HETEROGÉNEA.....</i>	<i>37</i>
<i>1.4. SÍNTESIS ORGÁNICAS ACTIVADAS POR RADIACIÓN ULTRASONIDOS.....</i>	<i>42</i>
<i>1.5. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PRODUCTOS DE QUÍMICA FINA.....</i>	<i>48</i>
<i>1.5.1. Síntesis de derivados azólicos N-alquilados con actividad antifúngica, antiviral y bactericida.....</i>	<i>48</i>
<i>1.5.1.1. Azoles antimicóticos, derivados de imidazol.....</i>	<i>49</i>
<i>1.5.1.2. Azoles antivirales derivados de imidazol.....</i>	<i>50</i>
2. OBJETIVOS.....	55
<i>2.1. SINTETIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO.....</i>	<i>55</i>
<i>2.2. CARACTERIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO.....</i>	<i>56</i>
<i>2.3. EVALUAR LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS DIFERENTES SÓLIDOS SINTETIZADOS.....</i>	<i>56</i>
<i>2.4. SINTETIZAR HETEROCICLOS NITROGENADOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....</i>	<i>57</i>
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	61
<i>3.1. EQUIPOS.....</i>	<i>61</i>
<i>3.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES.....</i>	<i>61</i>
<i>3.3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....</i>	<i>62</i>
<i>3.3.1. Preparación de los catalizadores.....</i>	<i>62</i>
<i>3.3.2. Alquilación de imidazol con 1-bromobutano.....</i>	<i>63</i>
<i>3.3.3. Propargilación de imidazol.....</i>	<i>64</i>
<i>3.3.4. Reciclabilidad de los catalizadores.....</i>	<i>64</i>

3.4. TÉCNICAS EMPLEADAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES.....	65
3.4.1. <i>Adsorción de nitrógeno y dióxido de carbono, caracterización textural..</i>	65
3.4.2. <i>Caracterización química y estructural de los catalizadores.....</i>	68
3.4.2.1. <i>Análisis elemental.....</i>	69
3.4.2.2. <i>Espectroscopia Fotelectrónica de rayos X (XPS).....</i>	69
3.4.2.3. <i>Análisis Térmico.....</i>	72
3.4.2.4. <i>Medidas de pH de los catalizadores.....</i>	74
3.5. SISTEMAS DE REACCIÓN.....	74
3.5.1. <i>Reactor discontinuo (batch).....</i>	74
3.5.2. <i>Reactor de ultrasonidos.....</i>	75
3.5.3. <i>Análisis de productos de reacción.....</i>	76
4. RESULTADOS.....	81
4.1. ACTIVACIÓN ULTRASÓNICA PARA LA N-PROPARGILACIÓN DE IMIDAZOL MEDIANTE EL USO DE CARBONES ALCALINOS.....	83
4.2. ALQUILACIÓN DE IMIDAZOL BAJO RADIACIÓN ULTRASÓNICA EMPLEANDO CARBONES ALCALINOS.....	89
4.3. EFECTO DE LA RADIACIÓN ULTRASÓNICA EN LA N-ALQUILACIÓN DE IMIDAZOL SOBRE CARBONES ALCALINOS: ASPECTOS CINÉTICOS.....	95
5. DISCUSION INTEGRADORA.....	103
5.1. SÍNTESIS DE LOS CATALIZADORES.....	105
5.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES.....	105
5.2.1. <i>Textura/Estructura.....</i>	105
5.2.1.1. <i>Medidas de pH.....</i>	105
5.2.1.2. <i>Adsorción de nitrógeno.....</i>	107

5.2.1.3. Adsorción de dióxido de carbono.....	110
5.2.1.4. Análisis Térmico.....	111
5.2.1.5. Espectroscopia de absorción atómica. Analisis elemental....	113
5.2.1.6. Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS).....	113
5.3. ACTIVIDAD CATALÍTICA.....	115
5.3.1. Reacción de alquilación de imidazol.....	116
5.3.1.1. Reacciones de alquilación de imidazol con 1-bromobutano: mecanismo.....	117
5.3.1.2 Reacción de alquilación en reactor discontinuo.....	118
5.3.1.3 Reacción de alquilación en baño de ultasonidos.....	122
5.3.1.4 Activación térmica convencional frente a activación ultrasónica.....	124
5.3.1.5 Estudio cinético y mecanismo de la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano.....	126
5.3.2. Reacción de propargilación de imidazol.....	130
6. CONCLUSIONES.....	135
7. BIBLIOGRAFÍA.....	145

FIGURAS

Figura 1. La Química Sostenible, un proceso de reducción.....	35
Figura 2. Estructura del carbón activado (izquierda) y carbón grafitico (derecha).....	38
Figura 3. Grupos superficiales oxigenados presentes en un carbón activado.....	39
Figura 4. Enlaces de hidrógeno que forman las moléculas de H ₂ O con los grupos oxigenados y entre sí en el interior de la estructura porosa de un carbón activado.....	40
Figura 5. Adsorción de moléculas en los poros de un carbón activado.....	41
Figura 6. Microporos, mesoporos y macroporos de un carbón activado.....	42
Figura 7. Rangos de frecuencia del sonido y ultrasonido. Luque de Castro et al [41]..	44
Figura 8. Crecimiento y colapso de las microburbujas en ultrasonidos. Luque de Castro et al. [41].....	45
Figura 9. Ejemplos de estructuras químicas de imidazoles comercializados en España: miconazol (A), ketoconazol (B) y bifonazol (C).....	50
Figura 10. Estructura de los antivirales imidazólicos: Aciclovir, Ganciclovir, Penciclovir y Famciclovir.....	51
Figura 11. Reactor discontinuo (batch).....	75
Figura 12. Reactor de ultrasonidos.....	76
Figura 13. Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno del carbón activado de partida RX-1-EXTRA-Norit.....	107
Figura 14. Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno de los catalizadores Na-Norit, Cs-Norit y NaCs-Norit.....	108
Figura 15. Imidazol, equilibrio de transferencia protónica	116
Figura 16. Mecanismo de reacción en la alquilación de imidazol en medio básico....	117
Figura 17. Alquilación de imidazol con 1-bromobutano.....	117

Figura 18. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) en presencia de carbones alcalinos como catalizadores: (A) serie M-Norit y (B) serie MM-Norit.....	119
Figura 19. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) usando como catalizadores: Na-Norit (0.025 g) (A) y NaCs-Norit (0.025 g) (B)	120
Figura 20. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) a 333 K usando diferentes cantidades de catalizador Na-Norit (0.025 g) (A) y NaCs-Norit (0.025g) (B).....	121
Figura 21. Conversión obtenida en la reacción de alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación térmica convencional y bajo activación por ultrasonidos usando 0.050 g de catalizador monometálico (M-Norit) a diferentes temperaturas. (A) Na-Norit y (B) Cs-Norit. Tiempo de reacción: 60 min.....	124
Figura 22. Conversión obtenida en la reacción de alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación térmica convencional usando 0.05 g de catalizador bimetalico (MM'-Norit) a diferentes temperaturas para la serie de catalizadores MM-Norit. Tiempo de reacción: 60 min.....	125
Figura 23. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica usando 0.025 g de Cs-Norit como catalizador a 293K (A) y a 333K (B).....	126
Figura 24. Mecanismo para la reacción de N-Alquilación de imidazol con haluros de alquilo en presencia de carbones básicos como catalizadores.....	127
Figura 25. Cinética de pseudo primer orden para la reacción de N-Alquilación de imidazol con 1-bromobutano. Condiciones de reacción para este experimento mostrado en el gráfico: imidazol (5 mmol), 1-bromobutano (15 mmol), catalizador Na-Norit (0.025 g), temperatura de reacción: 313K.....	128
Figura 26. Propargilación de imidazol.....	131

TABLAS

Tabla 1. Grupos superficiales asignados a los picos, XPS.....	71
Tabla 2. Identificación de grupos oxigenados atendiendo a su descomposición por desorción térmica programada.....	73
Tabla 3. Tiempos de retención de los reactivos.....	77
Tabla 4. Tiempos de retención de los productos.....	77
Tabla 5. Espectrometría de masas de los productos de alquilación.....	78
Tabla 6. Valores de pH en disolución acuosa de los carbones básicos.....	106
Tabla 7. Medidas de área superficial BET, distribución de volumen de poro y diámetro medio de poro obtenidos por adsorción de nitrógeno para el carbón Norit de partida y los carbones básicos.....	108
Tabla 8. Medidas de área microporosa y volumen de microporo del carbón activado Norit de partida y de los carbones alcalino-Norit obtenidas por adsorción de CO ₂ a 273K.....	110
Tabla 9. Análisis termogravimétrico del carbón Norit de partida y los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos.....	112
Tabla 10. Análisis elemental por absorción atómica de algunos carbones básicos.....	113
Tabla 11. Energías de ligadura (eV) de electrones internos y relaciones atómicas superficiales del carbón de partida Norit y de los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos.....	115
Tabla 12. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación por ultrasonidos. Serie de catalizadores M-Norit.....	123
Tabla 13. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación por ultrasonidos. Serie de catalizadores MM'-Norit.....	123

Tabla 14. Constantes cinéticas para la reacción de N-Alquilación de imidazol con 1-bromobutano bajo activación térmica convencional (batch) y bajo activación por ultrasonidos en presencia de los catalizadores de carbón alcalinos.....	129
Tabla 15. Propargilación de imidazol empleando como catalizador el soporte Norit sin tratar.....	132
Tabla 16. Propargilación de imidazol empleando los carbones alcalinos como catalizadores. Tiempo de reacción 120 min.....	132

ABREVIATURAS

BDDT, Brunauer-Deming-Deming-Teller

BET, Brunauer-Emmet-Teller

DFT, Teoría del funcional de la densidad

DR, Dubinin-Radushkevich

DRS, Dubinin-Radushkevich-Stoeckli

TG, Termogravimetría

DTG, Termogravimetría derivativa

TG-ATD: Termogravimetría-Análisis Térmico Diferencial

eV, electrón voltio

IUPAC, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

nm, nanómetro

n(p), cantidad de gas adsorbido a la presión p

P, presión

p°, presión de saturación del adsorbible puro a la temperatura de la medida

V_{MESO}, volumen de mesoporos

V_{MICRO}, volumen de microporos

XPS, Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos-X

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Química Fina y Química Verde*

Los productos de Química Fina se obtienen generalmente a través de transformaciones químicas y biológicas, empleando recursos naturales que requieren elaborados procesos de aislamiento y purificación. Se trata de productos de un alto valor añadido, de composición y estructura conocidas. Su producción debe cumplir con estrictas especificaciones y generalmente es a escala pequeña asegurando de esta forma un máximo control. Forman parte de componentes en diversas formulaciones y también son intermediarios en la producción de compuestos químicos aún más complejos [1].

Tradicionalmente los productos de Química Fina se sintetizaban sin catalizador generándose gran cantidad de subproductos [2]. 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 [3]. Sin embargo, desde principios de los años ochenta la aplicación de métodos catalíticos permitió mejorar el proceso de producción y eliminar o transformar subproductos no deseados y/o tóxicos [4,5].

En el pasado el principal objetivo de las industrias químicas era la reducción de costes [6]. Sin embargo a partir de los años 90 el principal objetivo consistió en conseguir un desarrollo equilibrado y sostenible, desarrollar procesos altamente selectivos y con bajo impacto ambiental. Concretamente en 1993, 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 que definió como una forma eficaz de atacar la contaminación química diseñando productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas [7]. Desde entonces, la *Química Sostenible* o *Química Verde* ha crecido de forma sustancial debido al gran desarrollo científico guiado por la necesidad económica de lograr un desarrollo sostenible. Según Anastas, el diseño de productos y rutas medioambientalmente aceptables se guía siguiendo los *12 principios de la Química Verde* [8-10].

Los 12 principios de la Química Verde se resumen a continuación:

1. **PREVENCIÓN DE LOS RESIDUOS.** Prevenir los residuos desde el principio es mejor que tratarlos o eliminarlos a posteriori.
2. **ECONOMÍA ATÓMICA.** Diseñar métodos sintéticos que maximicen la incorporación de todos los átomos de los materiales de partida en el producto final, minimizando la formación de subproductos.
3. **SÍNTESIS MÁS SEGURAS.** Diseñar métodos sintéticos que minimicen el uso y generación de sustancias tóxicas.
4. **PRODUCTOS MENOS TÓXICOS.** Minimizar tanto el uso de reactivos químicos tóxicos como la generación de productos de elevada toxicidad.
5. **EVITAR EL USO DE SUSTANCIAS AUXILIARIES.** Minimizar el uso de disolventes y otras sustancias auxiliares, y que sean lo más inocuas posible.
6. **EFICIENCIA ENERGÉTICA.** Minimizar la energía utilizada en procesos químicos, y si es posible, realizarlos a temperatura ambiente y presión atmosférica.
7. **MATERIAS PRIMAS RENOVABLES.** Utilizar la biomasa y otras materias primas renovables siempre que sea posible.
8. **REDUCCIÓN DE LAS ETAPAS DE DERIVACIÓN.** Minimizar el uso de grupos protectores y otras modificaciones temporales de intermedios.
9. **CATÁLISIS.** Utilizar preferentemente sistemas catalíticos, tan selectivos como sea posible, frente a catalizadores en cantidades estequiométricas.
10. **DEGRADABILIDAD.** Diseñar productos químicos para su disponibilidad eventual, de modo que puedan ser destruidos posteriormente en compuestos no nocivos, que no persistan en el medio ambiente.
11. **PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN.** Desarrollar métodos de monitorización y control de procesos químicos que permitan evaluar en tiempo real la formación de sustancias peligrosas.
12. **PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES.** Elegir procesos y prácticas que minimicen la posibilidad de accidentes químicos, incluyendo derrames, explosiones y fuegos.

En la actualidad, la Química Sostenible se ha convertido en una herramienta imprescindible para introducir mejoras tecnológicas implantando para ello procesos menos contaminantes y más eficaces energéticamente [11-13]. El camino más eficiente para lograrlo, consiste en diseñar nuevos procesos y productos útiles y viables comercialmente pero de toxicidad reducida. Cualquier proceso productivo debe tener un control ambiental en todo momento para evitar o minimizar en lo posible la generación de contaminantes. La Química Sostenible se puede considerar como un proceso de reducción en costes, energía, residuos, materiales, planta, riesgo y peligrosidad, y compuestos orgánicos volátiles (**Figura 1**).

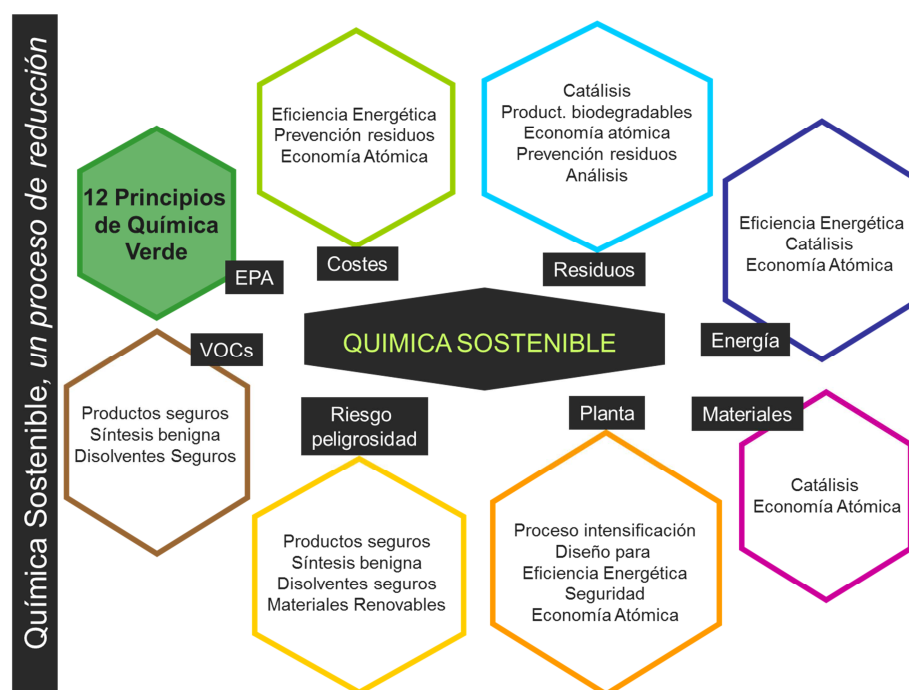


Figura 1. La Química Sostenible, un proceso de reducción

1.2. CATÁLISIS HETEROGÉNEA

La *catálisis* constituye una de las bases en las que se apoya la *Química Sostenible*. El diseño y la aplicación de nuevos catalizadores y sistemas catalíticos proporcionan la posibilidad de lograr simultáneamente un doble objetivo; la protección

del medioambiente y un beneficio económico [14]. A mediados de los años 90, el 80% de las síntesis orgánicas en las industrias de Química Fina se llevaban a cabo sin catalizador [15,16]. Desde entonces, se viene trabajando permanentemente en la utilización de la catálisis y en concreto, en procesos catalíticos para la obtención de productos de Química Fina y sus intermedios. Los catalizadores pueden contribuir de dos maneras en la síntesis de dichos productos; por un lado mejorando el proceso de producción (producción más limpia y respetuosa con el medioambiente), y por otro eliminando o transformando subproductos no deseados y/o tóxicos.

La catálisis, constituye una herramienta esencial para conseguir procesos altamente selectivos gracias al efecto que tienen los catalizadores sobre la velocidad de reacción y sobre los distintos tipos de selectividad. De forma particular, los catalizadores heterogéneos, tienen una gran repercusión económica gracias a sus características de actividad, selectividad y durabilidad que favorecen su aplicación en condiciones de presión y temperaturas muy diversas [3,17]. Además, la sustitución de catalizadores líquidos homogéneos por catalizadores sólidos heterogéneos, proporciona una serie de ventajas adicionales como son la reducción de vertidos (efluentes conteniendo sales inorgánicas) así como su fácil separación y reutilización.

Históricamente, la catálisis heterogénea ácida había despertado mayor interés que la básica por su empleo en el refino de petróleo y en los procesos de craqueo, de los más importantes en la industria química [18]. A finales de los años 90, Tanabe y Hölderich contabilizaron las aplicaciones industriales que habían sido realizadas hasta el momento empleando catalizadores sólidos ácidos y básicos (8% básicos, 81% ácidos y 11% bifuncionales ácido-base) [19]. Desde entonces, el empleo de catalizadores sólidos básicos ha crecido intermitentemente llegando a jugar un papel importante en diversos procesos catalíticos del sector de la Química Fina [18, 20-23]. La mayoría de estos procesos de fabricación de productos de Química Fina e intermedios orgánicos habían sido catalizados hasta hace pocos años por soluciones acuosas básicas, existiendo todavía en la actualidad procesos que utilizan la química tradicional en fase líquida. Algunos de los inconvenientes de la catálisis homogénea, como se comentó anteriormente, son la difícil recuperación del catalizador, problemas de corrosión de los reactores y la formación de efluentes acuosos como consecuencia de la neutralización de dichos ácidos o bases. En definitiva, la catálisis básica heterogénea constituye uno de los campos de investigación de la catálisis más importante y en pleno desarrollo, desde

el punto de vista económico y medioambiental, elaborando rutas catalíticas más ecoeficientes y sostenibles [24].

El primer estudio empleando catalizadores básicos heterogéneos fue llevado a cabo por *Pines et al* [25] dispersando sodio metálico en alúmina para su aplicación en reacciones de alquenos. Desde entonces, se han reconocido un número considerable de catalizadores básicos heterogéneos que son utilizados principalmente en el campo de la síntesis orgánica; óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, alúmina, zeolitas, metales alcalinos soportados sobre alúmina y sílice, hidrotalcitas, sepiolitas y carbones son algunos de ellos [26].

1.3. CARBONES ACTIVADOS EN CATÁLISIS HETEROGÉNEA

El carbón activado es un material carbonoso que posee un elevado grado de porosidad y una gran superficie interna. La preparación de un carbón activado se lleva a cabo a través de un proceso de carbonización al cual se adicionan en ocasiones productos químicos durante y después del proceso. El carbón activado es un adsorbente muy versátil donde el tamaño y la distribución de los poros en su estructura carbonosa pueden ser controlados con el fin de satisfacer cualquier necesidad tecnológica. Los carbones activados comerciales se preparan empleando materiales precursores con un alto contenido en carbono, principalmente materiales orgánicos como madera, huesos y cáscaras de semillas de frutos así como también, carbón mineral, breas, turba y coque. La elección del precursor depende principalmente de su disponibilidad, precio y pureza, aunque el proceso de fabricación y la posible aplicación del producto final son factores también a tener en cuenta. El interés en la utilización de los carbones activados radica en algunas de sus propiedades como son su gran estabilidad térmica, su resistencia al ataque de ácidos, su carácter esencialmente hidrófobo, su bajo precio y su estructura porosa [27].

Desde el punto de vista de su composición química, un carbón activado es un carbón prácticamente puro, como el diamante, el grafito, el negro de humo y los diversos carbones minerales o de leña, modificado para poseer una gran área superficial normalmente de entre 500 a 1500 m²/g. Se puede decir que la diferencia fundamental entre uno y otro tipo de carbón se encuentra en la estructura o disposición de sus

átomos. Así, en un carbón activado los átomos de carbono se distribuyen de forma irregular en forma de láminas aromáticas. Estas láminas presentan dimensiones limitadas y se encuentran apiladas con espacios entre ellas que constituyen la porosidad del carbón (**Figura 2, izquierda**) [28]. Es su estructura porosa interna altamente desarrollada y accesible la que permite que sea utilizado en procesos de adsorción [29]. Este ordenamiento al azar de las láminas y el entrecruzamiento entre ellas impiden el ordenamiento de su estructura como en el grafito (**Figura 2, derecha**), aun cuando se trate térmicamente hasta 3000 °C. Las láminas de anillos aromáticos condensados presentan átomos de carbono que poseen electrones desapareados y valencias residuales, estos son más reactivos y constituyen los sitios o centros activos del carbón [30].

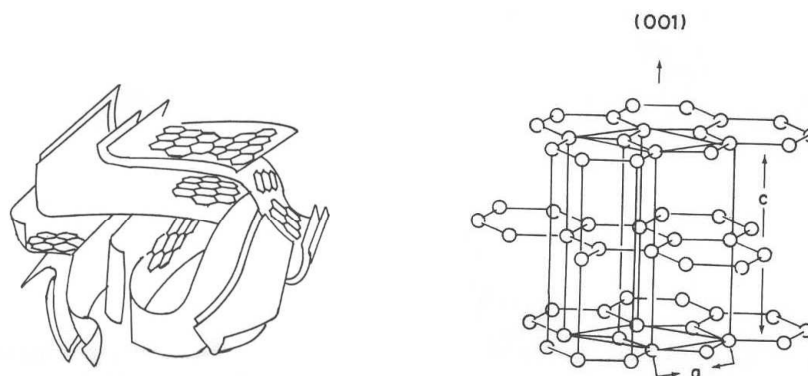


Figura 2. Estructura del carbón activado (izquierda) y carbón grafitico (derecha)

Las propiedades adsorbentes de un carbón activado están definidas por su naturaleza química y por su estructura porosa. En la superficie del carbón activado, los átomos de carbono dentro de los planos basales que poseen orbitales π con electrones deslocalizados, los heteroátomos (hidrógeno, oxígeno y nitrógeno) y los componentes inorgánicos procedentes de las cenizas, juegan un papel importante en los procesos de adsorción. Los heteroátomos se pueden encontrar unidos a los átomos de carbono de las láminas aromáticas o formando anillos heterocíclicos. En particular, el oxígeno es el segundo elemento más abundante en la composición de un carbón activado. La mayoría de los grupos superficiales que pueden encontrarse en un carbón son grupos oxigenados (grupos hidroxilo, carbonilo, carboxilo, etc.), debido a la tendencia de los carbones a oxidarse incluso a temperatura ambiente. Estos grupos oxigenados superficiales le confieren al carbón activado un carácter anfótero coexistiendo además con grupos

superficiales de carácter ácido y básico (grupos éter, γ -pirona, cromeno y dicetona) (**Figura 3**). El hecho de que un carbón sea ácido o básico depende de la concentración de estos grupos en su estructura y de la fuerza que presenten como ácido o como base [31]. La presencia de estos grupos en un carbón activado puede ser debida al material de partida, al proceso de activación empleado y a un tratamiento de oxidación en fase gaseosa o líquida tras su activación. Su eliminación también es posible parcial o totalmente mediante un tratamiento térmico en una atmósfera adecuada [30-33]. Sin embargo, algunos autores han propuesto que el principal responsable del carácter básico de los carbones activados es el sistema de electrones π de los anillos aromáticos condensados [34].

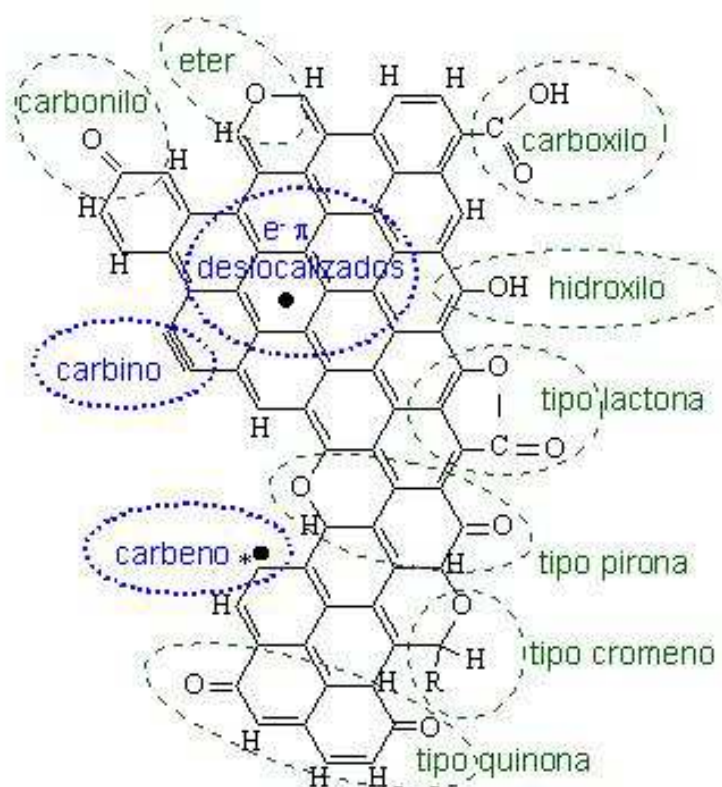


Figura 3. Grupos superficiales oxigenados presentes en un carbón activado

La presencia o ausencia de grupos superficiales así como el mayor o menor grado de deslocalización de los electrones π en la estructura de un carbón activado, afecta a su interacción con otros elementos o compuestos. Como se comentaba anteriormente, los carbones activados poseen un carácter hidrófobo que es posible

atenuar aumentando el número de grupos superficiales polares mediante oxidación de su superficie con un agente oxidante adecuado. Los grupos oxigenados constituyen centros primarios de adsorción de moléculas de agua que a su vez adsorben nuevas moléculas mediante enlaces de hidrógeno aumentando el carácter hidrófilo de los carbones (**Figura 4**).

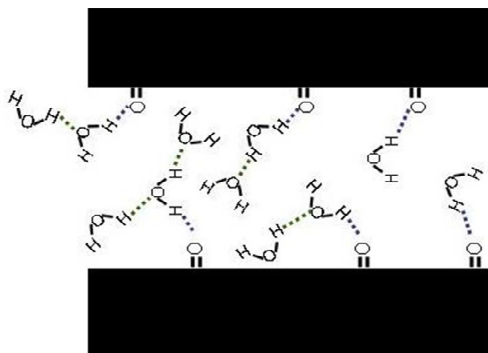


Figura 4. Enlaces de hidrógeno que forman las moléculas de H₂O con los grupos oxigenados y entre sí en el interior de la estructura porosa de un carbón activado

La adsorción de moléculas gaseosas o líquidas en la estructura de un carbón tiene lugar mediante fuerzas físicas del tipo Van der Waals originando una alta concentración de éstas en la interfase. Asimismo, existe la posibilidad de quimisorción como consecuencia de las fuertes uniones en los centros activos de la superficie del carbón. Esta propiedad permite que el carbón activado sea un útil adsorbente empleado en diversas aplicaciones industriales (**Figura 5**). Cuando un carbón activado es empleado para adsorber compuestos inorgánicos en fase acuosa, la ocupación o el bloqueo de sus poros por moléculas de agua puede ser beneficioso en algunos casos. Sin embargo, si se emplea para adsorber compuestos en fase gas, el bloqueo de los poros puede disminuir sustancialmente la capacidad de adsorción del carbón. Este efecto combinado de oxidación/adsorción de humedad en carbones activados es conocido como efecto de envejecimiento y hay que intentar evitarlo en la medida de lo posible.



Figura 5. Adsorción de moléculas en los poros de un carbón activado

La superficie específica y las dimensiones de los poros del carbón activado también influyen en sus propiedades adsorbentes y dependen del precursor y de las condiciones empleadas en los procesos de carbonización y activación. La porosidad de un carbón activado preparado por *activación física* consiste en la gasificación del material carbonizado a elevadas temperaturas. En el caso del carbón activado preparado por *activación química*, el desarrollo de la porosidad se produce por la adición de ciertos compuestos químicos durante el proceso.

En general, la estructura porosa de un carbón activado está constituida por poros de un amplio rango de tamaños con anchuras que van desde 0.3 nm hasta varios cientos de nanómetros [23]. Los poros de un carbón activado se pueden clasificar en *microporos*, *mesoporos* y *macroporos* (**Figura 6**). En concreto, se ha determinado que los microporos son los espacios entre láminas aromáticas con dimensiones moleculares comprendidas entre 0.4 y 2 nm y con forma de rendija [28,35]. Los microporos son principalmente los que le confieren al carbón activado su gran área superficial (aprox. 90-95% del área superficial total de un carbón activado) y capacidad de retención, mientras que los mesoporos y los macroporos permiten retener moléculas de gran tamaño resultando decisivos para las cinéticas de reacción, ya que favorecen la rápida difusión y acceso de las moléculas a los microporos.

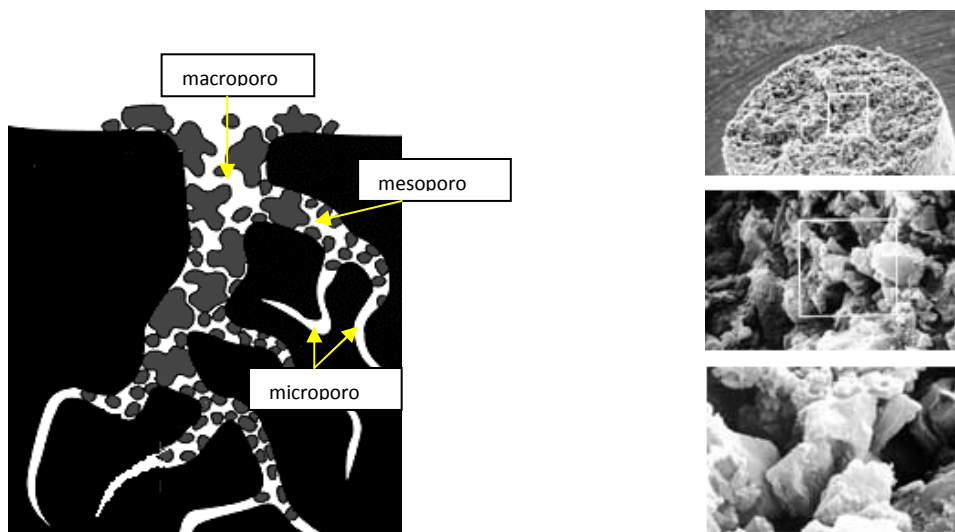


Figura 6. Microporos, mesoporos y macroporos de un carbón activado

1.4. SÍNTESIS ORGÁNICAS ACTIVADAS POR RADIACIÓN ULTRASONIDOS

El desarrollo de la *Química Verde* ha dado como resultado un cambio paradigmático en la forma en que los químicos llevan a cabo los procesos. Existe la necesidad de desarrollar caminos sintéticos que, además de cumplir con el requisito de obtener los productos con un alto rendimiento, sean sencillos, muestren una alta eficiencia atómica, un número reducido de pasos, no generen residuos (menor costo), sean seguros y sobre todo, medioambientalmente aceptables. Por motivos de economía y contaminación, se debería minimizar lo máximo posible o incluso evitar el uso de muchos disolventes orgánicos que son ecológicamente nocivos. Los métodos de reacciones sin disolvente han aumentado su interés en los últimos años encaminados a modernizar los procedimientos clásicos, hacerlos más limpios, seguros y fáciles de procesar conduciendo a una tecnología química menos perjudicial con el medioambiente. Las reacciones sin ningún disolvente, empleando soportes, y la catálisis por transferencia de fase sólido-líquido, se están empleando en la Química Orgánica con resultados exitosos tanto en lo referente al aumento de la reactividad como al de la selectividad. Desde el punto de vista ecológico la realización de reacciones sin disolvente en comparación con las reacciones realizadas en medios de reacción orgánicos u otros, presentan las siguientes ventajas:

- No hay ningún medio de reacción para recoger, purificar o reciclar.
- Los compuestos formados están lo suficientemente puros como para evitar una purificación general.
- Son posibles las reacciones secuenciales sin disolvente en sistemas de alto rendimiento.
- Las reacciones suelen ser muy rápidas, se suelen completar a menudo en varios minutos comparado con las horas necesarias en el caso de emplear disolventes orgánicos.
- No hay necesidad de un equipamiento específico o especializado.
- El uso de energía es consecuentemente más bajo.
- Puede evitarse en algunos casos la protección y desprotección de grupos funcionales.
- Menor capital de inversión para el equipamiento al montar procesos industriales.
- Se consigue una considerable reducción de los medios de reacción (matraces, reactores) y ahorro de los costes del proceso que hacen que los protocolos sin disolvente no sólo sean más benignos medioambientalmente sino también, más viables económicamente. Esta fue una de las consideraciones originales para desarrollar la *Química Verde*.

El empleo de técnicas sin disolvente, la utilización de soportes sólidos y de los ultrasonidos (US) como fuente de energía se inscribe en los programas marco de la Unión Europea como “técnicas preventivas o protectoras del medioambiente”. El uso en síntesis química de esta tecnología como alternativa a la calefacción clásica, cumple los principios de la *Química Verde* [36-40] y los beneficios se resumen en:

- 1) Reacciones más seguras.
- 2) Aumento de los rendimientos de reacción.
- 3) Tiempos de reacción más cortos; ahorro energético.
- 4) Menos residuos generados por la ausencia de disolventes y por la sustitución de ácidos minerales y bases homogéneas por soportes sólidos reciclables.
- 5) Ahorro de agua como método de refrigeración.

Tradicionalmente los métodos de calentamiento térmico convencional (fuente de calor externa; placa eléctrica, manta calefactora, etc.) eran lentos y poco eficientes para transferir energía a un sistema. Fue entonces cuando surgieron métodos alternativos de

calentamiento como la activación ultrasónica, muy eficiente para la síntesis de compuestos químicos que permiten conseguir unas condiciones, estructuras y propiedades a veces imposibles de alcanzar empleando otros métodos convencionales de calentamiento. Además, los costes de fabricación de los productos industriales se reducen gracias a la disminución del consumo energético y del tiempo empleado por estos procesos.

El origen de la utilización de la radiación ultrasonidos se remonta a 1930 cuando se utilizaba para la emulsificación y limpieza de superficies. Posteriormente en los años 60 se utilizaba para la limpieza y soldadura de plástico, una de sus principales aplicaciones en la actualidad. Hoy en día, la radiación de ultrasonidos presenta una gama amplia de aplicaciones en la ciencia, la medicina y la industria; electroquímica, tecnología alimentaria, *sonoquímica* (síntesis química, catálisis y estudios sobre cavitación), extracción de materiales, nanotecnología, diagnóstico (ensayos no destructivos y exploración médica), separación de fases, limpieza de superficie, y tratamiento de aguas residuales, etc.

Los principales campos de utilización de los ultrasonidos se muestran en la **Figura 7**. Las frecuencias de los ultrasonidos comprenden un intervalo amplio desde 20 kHz hasta los GHz pudiendo dividirse en dos regiones, una región de energía y una región de diagnóstico. La primera se sitúa en el extremo de baja frecuencia (20-40 kHz) y presenta suficiente energía acústica para producir el fenómeno conocido como cavitación, el origen a los efectos de la *sonoquímica*. Aquellas frecuencias cercanas a los 5 MHz y superiores, no producen cavitación, y presentan otras aplicaciones principalmente en el campo de la medicina [41].

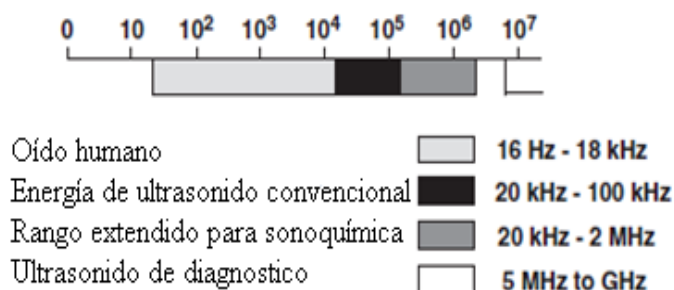


Figura 7. Rangos de frecuencia del sonido y ultrasonido. *Luque de Castro et al [41]*

La sonoquímica estudia como la energía transportada por las ondas de ultrasonidos es capaz de activar y acelerar una reacción química. Las ondas de ultrasonidos se propagan en el seno de un líquido siguiendo ciclos alternativos de compresión y expansión. Cuando la onda de expansión posee suficiente energía, se pueden generar presiones negativas provocando que las moléculas del líquido se separen formando microburbujas o cavidades, fenómeno conocido como cavitación. Es por lo tanto un efecto hidrodinámico, un líquido fluye a través de una región donde la presión es menor que su presión de vapor, por lo que el líquido ebulle. Posteriormente, las microburbujas crecen gradualmente durante diversos ciclos hasta que alcanzan su tamaño crítico, siendo a su vez transportadas por el líquido hasta zonas de mayor presión. Es en dichos puntos donde el vapor regresa al estado líquido de manera súbita, provocando que las microburbujas estallen bruscamente (**Figura 8**) y generando una gran cantidad de energía; temperaturas de hasta 5000 °C y presiones a niveles macroscópicos de hasta 108 MPa. Por lo tanto, la importancia de la cavitación en la sonoquímica radica más bien en el colapso de las microburbujas que en su formación [42,43].

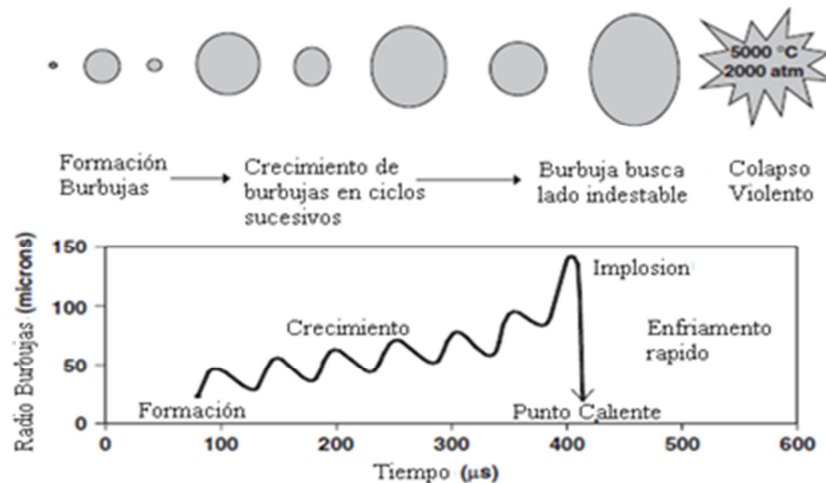


Figura 8. Crecimiento y colapso de las microburbujas en ultrasonidos. *Luque de Castro et al [41]*

Sin embargo, cuando la cavitación tiene lugar en el seno de un líquido próximo a una superficie sólida, la dinámica del colapso cambia drásticamente. En este caso, al ser la superficie sólida bastante asimétrica la elevada velocidad del líquido puede llegar a causar erosiones o deformaciones en la superficie del sólido. Además, en ausencia de

superficies sólidas la burbuja suele conservar su forma esférica durante el colapso ya que sus alrededores son uniformes.

Por lo tanto, podemos afirmar que la irradiación con ultrasonidos durante la activación de una reacción química induce una reactividad química característica y de forma particular en presencia de un sólido. Además en estos casos, los mecanismos de transferencia electrónica se encuentran favorecidos, lo que resulta especialmente útil para aplicaciones catalíticas [44]. Por consiguiente, los efectos de la radiación de ultrasonidos son; aceleración de la reacción química, reducción del período de inducción y mejora de la eficacia del catalizador.

Hay una serie de parámetros que influyen en el fenómeno de la cavitación que deben ser ajustados en función de la finalidad perseguida; temperatura, presión, frecuencia de la onda, naturaleza de las burbujas (tamaño y su vida media) entre otras.

En el caso de la utilización de los ultrasonidos como método de activación de reacciones químicas, los parámetros que afectan al rendimiento de la reacción se especifican de forma más detallada a continuación [39,40]:

- *Frecuencia.* Un aumento de la frecuencia de irradiación provoca una disminución de fase en la expansión de la onda ultrasónica y como consecuencia:
 - a) Para mantener la misma cavitación del sistema, se tendrá que aumentar la potencia de irradiación.
 - b) La cavitación disminuye cuando este aumento de frecuencia se aproxima a la región de megahertzios.
- *Viscosidad del disolvente.* La formación de cavidades en el líquido requiere una presión negativa en la región de expansión de la onda ultrasónica que sobrepase a las fuerzas cohesivas del líquido. Por ello, la cavitación tiene lugar más fácilmente en líquidos poco viscosos.
- *Presión de vapor.* Inducir cavitación es más fácil en un líquido con baja presión de vapor.
- *Temperatura.* Un aumento de temperatura supone un aumento de la presión de vapor del medio de reacción. Además, según aumenta la presión de vapor, por efecto del calentamiento, empiezan a aparecer microburbujas en el medio de propagación de las ondas, creando una barrera y disminuyendo consecuentemente la cavitación. Finalmente, cuando el líquido se calienta, la presión de vapor aumenta disminuyendo las fuerzas intermoleculares,

favoreciéndose la formación de cavidades y debilitando su colapso, por lo que el fenómeno sonoquímico será menor.

- *Presión externa.* Un aumento de presión supondría aplicar más energía ultrasonidos para provocar cavitación. Sin embargo, un aumento de presión significa un aumento en la intensidad del colapso cavitacional, potenciándose los efectos ultrasónicos.
- *Intensidad.* Generalmente, un aumento de la intensidad del colapso cavitacional potencia el efecto sonoquímico.

En la actualidad, el uso de la radiación ultrasonidos se considera que contribuye beneficiosamente a la Química Verde ya que implica condiciones de reacción más suaves, permite aumentar la selectividad hacia el producto deseado, minimiza el consumo de energía para las transformaciones químicas y es compatible con el empleo de materias primas renovables. También resaltar que en las últimas décadas la combinación de ultrasonidos con otras técnicas como la fotocatalisis, la catálisis por transferencia de fase, las microondas, o las reacciones químicas en medio acuoso han conseguido muy buenos resultados [45].

Además, se han desarrollado ya un número elevado de reactores sonoquímicos a gran escala a pesar de las dificultades encontradas. Re-escalar sistemas experimentales a escala industrial en el campo de la sonoquímica requiere del entendimiento de diversos parámetros de diseño. Los modelos disponibles van desde los relacionados con la dinámica fundamental de la cavitación de burbujas y sus efectos químicos a través de la formación de radicales, hasta formas más empíricas que intentan reproducir campos de presión acústica a escala mayor. En estos, la adecuada medición y modelización de la presión y los campos de la cavitación de burbujas constituyen el problema central [42]. Por ejemplo, la empresa Prosonix desarrolló un reactor compuesto por transductores piezoeléctricos unidos a la superficie externa de un tubo de metal a través del cual fluye el sistema líquido del proceso. También, Advance Sonic Processing Systems diseñó otro sistema compuesto por dos platos verticales paralelos a través de los cuales el sistema líquido del proceso es empujado y transductores magneto-restrictivos para que cada plato posea frecuencias diferentes y así provocar mayor actividad cavitacional. Este sistema es ampliamente utilizado en la eliminación de contaminantes químicos acuosos. Además de estas empresas nombradas aquí, hoy en día existen muchas otras empresas que se dedican a la fabricación industrial de reactores sonoquímicos [42].

1.5. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PRODUCTOS DE QUÍMICA FINA

Los productos de Química Fina son *intermedios* empleados básicamente en la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos, herbicidas, cosméticos, etc., La química heterocíclica tiene una importancia particular en las industrias de Química Fina, ya que son numerosos los productos de alto valor añadido que contienen en su estructura heterociclos, y en particular heterociclos nitrogenados [46]. La tecnología de ultrasonidos se presenta en las industrias de Química Fina como una interesante alternativa a las técnicas convencionales utilizadas para conducir las distintas rutas de síntesis de estos compuestos heterocíclicos y/o sus intermedios obteniendo muy buenos rendimientos y haciendo más sencilla la tarea de purificación de los productos [47].

1.5.1. Síntesis de derivados azólicos N-alquilados con actividad antifúngica, antiviral y bactericida

Los derivados de anillos imidazólicos N-sustituídos son de gran interés farmacéutico debido a sus *propiedades fungicidas, antivirales y bactericidas*, entre otras (tratamiento virus herpes simple, Citomegalovirus y Varicela-Zoster) [48-52].

Los compuestos antimicrobianos constituyen la base principal para el tratamiento de enfermedades infecciosas, las más frecuentes y causantes del mayor índice de mortalidad en cualquier especialidad médica. Los antimicrobianos son sustancias químicas que pueden ser naturales, sintéticas o semisintéticas, que destruyen o evitan el crecimiento de microbios invasores del cuerpo humano o animal (bacterias, hongos y virus) produciendo ninguna o muy baja toxicidad sobre éstos.

Los antimicrobianos actúan sobre los gérmenes a través de cuatro mecanismos: 1) inhibiendo la síntesis de la pared celular, 2) inhibiendo las funciones de la membrana celular, 3) inhibiendo irreversible y reversiblemente la síntesis de proteínas celulares y/o bien 4) inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos. Los antimicrobianos azólicos N-sustituídos, pertenecen al cuarto grupo y actúan inhibiendo la función de los ácidos nucleicos por interacción con el ADN molde, dificultando la transcripción o replicación al interaccionar con las polimerasas implicadas o al incorporarse en un ácido nucleico llegando a provocar alteraciones en su estructura y función cuando se trata de antibióticos nucleósidos análogos a los componentes de los ácidos nucleicos.

Entre estos antimicrobianos se encuentran:

1. *Azoles antimicóticos, derivados de imidazol*, inhiben la biosíntesis de lípidos en la pared celular.
2. *Azoles antivirales, derivados de imidazol*, inhiben la replicación viral.

1.5.1.1. Azoles antimicóticos, derivados de imidazol

La micosis es una infección provocada por los hongos que puede ser superficial, afecta a la piel y mucosas, o profunda/sistémica, afecta a diferentes órganos y tejidos. Actualmente, los azoles son la familia de *antimicóticos* más utilizada y estudiada, con quince moléculas comercializadas en el mundo. Los azoles actúan impidiendo la síntesis del ergosterol, uno de los principales componentes de las membranas de los hongos, que actúa ejerciendo un efecto fungicida alterando la permeabilidad de la membrana celular del hongo. Dentro de los azoles existen dos subgrupos importantes según presenten dos o tres nitrógenos en el anillo, imidazoles (clotrimazol, ketoconazol, miconazol, etc.) y triazoles (itraconazol y fluconazol) respectivamente [53]. En la bibliografía, se ha descrito que los N-alquilimidazoles de estructura simple presentan efectos inhibidores en la oxidación microsómica [54], citotoxicidad [55] y actividad antifúngica [56]. Y que además, la longitud de la cadena alquilante en el anillo imidazólico de estas estructuras influye en su actividad biológica final. Así por ejemplo, los N-alquilimidazoles precisan cadenas de una longitud determinada, generalmente 12 átomos de carbono, para poder mostrar actividad antifúngica y citotóxica [57,58] y 10 átomos de carbono para inhibir en la oxidación microsómica [54].

Los imidazoles N-sustituídos fueron introducidos en la terapia antifúngica a finales de los años 60 y desde entonces han sido ampliamente estudiados, siendo la mayor posibilidad terapéutica que se presenta en la actualidad tanto para el tratamiento sistémico (infecciones más graves) como para el tópico (infecciones leves). Además, en las últimas décadas ha crecido el interés por el estudio de este grupo de fármacos debido al aumento de infecciones de origen fúngico, como consecuencia del empleo masivo de nuevas drogas (antibióticos, corticosteroides e inmunosupresores) así como por la utilización de técnicas quirúrgicas agresivas (cateterismos, trasplantes, prótesis, etc.) y la aparición de nuevas enfermedades inmunosupresoras como el virus de la

inmunodeficiencia humana (HIV).

En la actualidad son diez los imidazoles comercializados en España para el tratamiento tópico de infecciones fúngicas, estos son clotrimazol, miconazol, econazol, tioconazol, ketoconazol, bifonazol, oxiconazol, sertaconazol, fenticonazol y flutrimazol (**Figura 9**) [57-59].

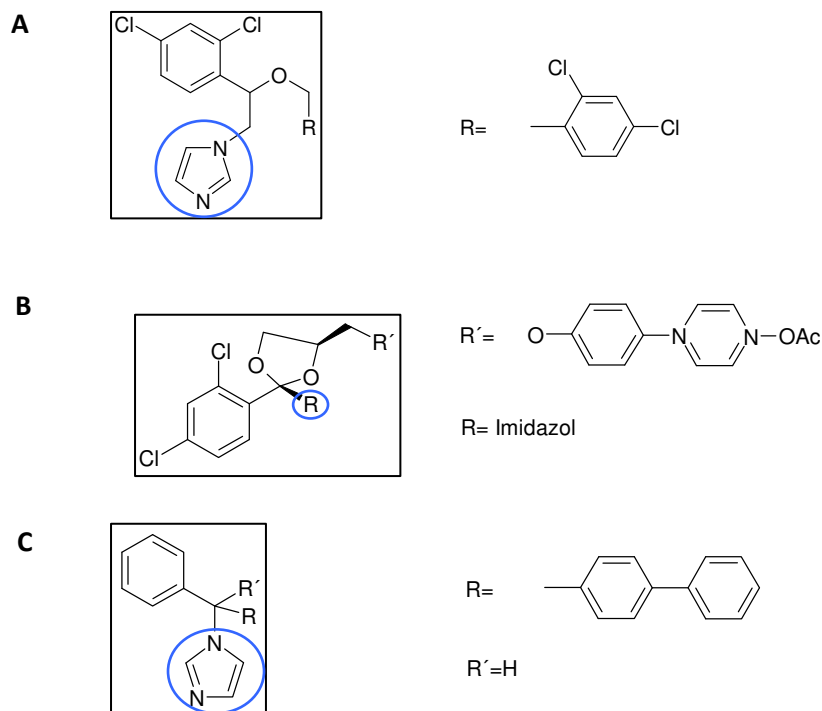


Figura 9. Ejemplos de estructuras químicas de imidazoles comercializados en España: miconazol (A), ketoconazol (B) y bifonazol (C)

1.5.1.2. Azoles antivirales, derivados de imidazol

Los fármacos antivirales ejercen su acción sobre distintos puntos y procesos del ciclo replicativo del virus existiendo como mínimo 14 grupos distintos de antivirales. Los azoles antivirales pertenecen al grupo de los nucleósidos y entre ellos se encuentran; *Aciclovir*, *Ganciclovir* y *Penciclovir* (forma oral = *Famciclovir*) todos con un mecanismo de acción similar (**Figura 10**). Se trata de análogos sintéticos de las purinas que actúan incorporándose en el ADN viral inhibiendo así su replicación. El *Aciclovir* fue el primer fármaco específico antivírico desarrollado en 1977 y ha sido uno

de los antivirales más utilizado en las dos últimas décadas. Se utiliza para el tratamiento y prevención de infecciones producidas por el herpes virus, especialmente herpes simple I y II (HVS-1 y HVS-2) y el virus varicela zoster (VVZ), siendo más efectivo cuando se utiliza en las primeras fases de la enfermedad. Los virus del Epstein-Barr y el Citomegalovirus también pueden ser inhibidos utilizando concentraciones más altas del medicamento. El *Aciclovir* (9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina) tras ser fosforilado por una enzima (Timidina Quinasa) inducida por el virus, inhibe la replicación del virus mediante la inhibición de la síntesis de la polimerasa de ADN viral, enzima encargada de la replicación del ADN. El *Ganciclovir* se utiliza para el tratamiento de infecciones por Citomegalovirus (CMV), siendo 100 veces más activo contra el CMV que el *Aciclovir*. El *Famciclovir* es la prodroga del *Penciclovir*, que además de actuar contra los virus de herpes simple (HVS-1 y HVS-2), actúa contra VVZ y el virus de la hepatitis B. El *Penciclovir* tiene actividad contra los virus HVS-1 y HVS-2, siendo en este caso más efectivo que el *Aciclovir* debido a que su vida media intracelular es más larga en las células infectadas.

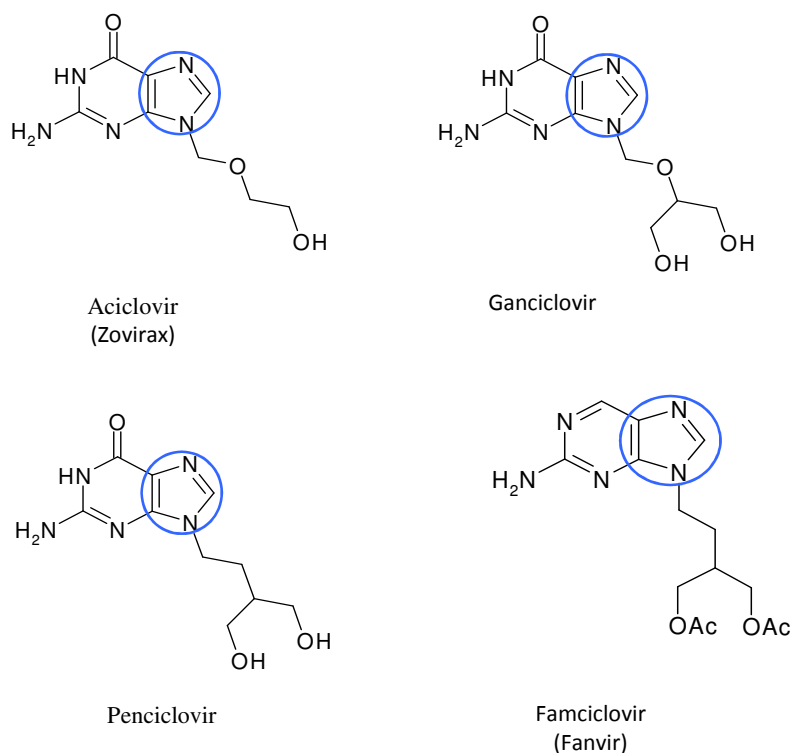


Figura 10. Estructura de los antivirales imidazólicos: Aciclovir, Ganciclovir, Penciclovir y Famciclovir

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El desarrollo de metodologías más limpias ha fomentado la investigación y desarrollo de nuevos catalizadores básicos para sustituir a los clásicos catalizadores homogéneos empleados en la industria química. Entre estos procesos, se encuentran reacciones de gran interés en la industria farmacéutica como la alquilación de heterociclos nitrogenados.

Por otro lado, la utilización de la radiación asistida por ultrasonidos ha puesto de manifiesto su capacidad para reducir los tiempos de reacción, trabajando en condiciones de reacción suaves con respecto a los métodos de calentamiento convencional, permitiendo controlar la selectividad en la distribución de los productos de reacción mediante el control de diferentes parámetros de reacción (temperatura, potencia, tiempo de irradiación y cantidad de catalizador empleada, entre otros).

En este contexto, el objetivo principal del presente trabajo es el diseño, síntesis y caracterización de nuevos catalizadores útiles en la síntesis de heterociclos con actividad biológica y de aplicación en la industria farmacéutica. En este sentido, nuestro interés se centra en el empleo de carbones activados, de tipo Norit, dopados con metales alcalinos (Na, K, y Cs, y sus respectivas combinaciones) que presentan diferentes composiciones y propiedades ácido-base. Además, se pretende desarrollar un estudio mecanístico completo de la reacción de N-alquilación del imidazol mediante el uso de estos carbones como catalizadores.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

2.1. SINTETIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO

2.1.1. Carbones alcalinos

Se prepararán diferentes series de carbones alcalinos, basados en la estructura de tipo RX-1-EXTRA Norit, con diferentes características texturales y propiedades ácido-base: M-Norit y MM'-Norit.

2.1.1.1. Carbones alcalinos dopados con un metal alcalino

Los carbones dopados con un solo metal Na, K y Cs fueron respectivamente sintetizados mediante intercambio iónico usando la correspondiente disolución del cloruro alcalino. Se preparó una serie de carbones con estructura de RX-1 EXTRA Norit: Na-Norit, K-Norit, Cs-Norit. Serie denominada M-Norit.

2.1.1.2. Carbones alcalinos dopados con dos metales alcalinos

A partir de un carbón de partida RX-1 EXTRA Norit, se preparó, por intercambio iónico, una serie de carbones alcalinos con dos metales, usando la correspondiente disolución de los cloruros alcalinos. Así se obtuvieron las muestras de carbones con estructura RX-1 EXTRA Norit: NaK-Norit, NaCs-Norit, KCs-Norit. Serie denominada MM-Norit.

Los catalizadores así obtenidos se han nombrado siguiendo la nomenclatura:

Na-Norit, K-Norit, Cs-Norit

NaK-Norit, NaCs-Norit, KCs-Norit

2.2. CARACTERIZAR LOS SÓLIDOS OBJETO DE ESTUDIO

Los carbones sintetizados se caracterizaron empleando diferentes técnicas analíticas y espectroscópicas. Así, se determinaron sus características texturales – área superficial, volumen y diámetro de poro, y distribución de tamaño de poro – mediante adsorción física de nitrógeno, y de dióxido de carbono, y su estabilidad térmica mediante Termogravimetría (TG-ATD). El pH de los sólidos se midió mediante un medidor de pH y se analizó la composición química de los mismos mediante análisis elemental. La espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) permitió determinar la naturaleza y distribución metálica en la superficie de los carbones.

2.3. EVALUAR LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS DIFERENTES SÓLIDOS SINTETIZADOS

La actividad catalítica de los carbones sintetizados se estudiara en la alquilación de imidazol con 1-bromobutano y en la propargilación de imidazol, ambas en ausencia de disolvente, tanto bajo calentamiento térmico convencional como bajo activación por ultrasonidos. Además, se llevarán a cabo experimentos para la optimización de la

cantidad de catalizador empleada en cada proceso, así como estudios de reutilización del mismo. Finalmente, se determinará cual es la serie de catalizadores y/o el catalizador que presenta mayor actividad catalítica en las reacciones de catálisis básica investigadas. Se realizará un estudio del mecanismo y cinética del proceso bajo las condiciones de reacción seleccionadas en esta investigación.

2.4. SINTETIZAR HETEROCICLOS NITROGENADOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Una vez evaluada la actividad catalítica de los sólidos sintetizados, se emplearán en:

- La obtención de heterociclos nitrogenados intermedios para la síntesis de compuestos antivirales.
- La preparación 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-bromobutano, se llevarán a cabo bajo activación térmica convencional y mediante activación por ultrasonidos. De esta manera, se realizará 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

3. PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. EQUIPOS

La caracterización de los catalizadores se llevó a cabo usando las siguientes técnicas experimentales y equipos, respectivamente:

- Adsorción de nitrógeno (77 K) y dióxido de carbono (273 K) usando el equipo Micromeritics ASAP 2010
- Análisis Elemental usando un equipo Vario EL III
- Análisis Termogravimétrico utilizando el equipo modelo SEIKO SYSTEM 320
- PH-Metro Omega, modelo PHB-62
- Equipo de Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS), modelo VG ESCALAB 200R
- Cromatógrafo de gases, Agilent technologies (modelo 6890N) con columna capilar de 60 m (fenil-silicona) y detector de llama.
- Espectrómetro de masas Hewlett-Packard (modelo HP5971A)
- Equipo de ultrasonidos Selecta (modelo Ultrasound-H), 40 kHz, 550W

3.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES

Síntesis de los catalizadores:

- Cloruro sódico, Aldrich, pureza > 99 %
- Cloruro potásico, Aldrich, pureza > 99 %
- Cloruro de cesio, Aldrich, pureza > 99 %
- Carbón RX-1 EXTRA Norit
- Agua destilada
- Nitrato de plata, Aldrich, pureza > 99 %

Reacciones catalíticas:

Alquilación de imidazol:

- *Imidazol*, Aldrich, pureza 98 %
- *1-bromobutano*, Fluka, pureza 98 %

Propargilación de imidazol:

- *Imidazol*, Aldrich, pureza 98 %
- *Bromuro de propargilo*, Fluka, pureza 98 %

Disolventes:

- Acetona, PANREAC, pureza 99.8 %

Gases:

- Nitrógeno, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS
- Helio, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS
- Aire sintético, PREMIER X50S, CARBUROS METALICOS
- Hidrógeno, CARBUROS METALICOS
- Dióxido de carbono, PREMIER X50S, CARBUROS METÁLICOS

3.3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

3.3.1. 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. La preparación del carbón activado RX-1-EXTRA Norit a partir de precursores orgánicos, le confirieron una serie de propiedades como mayor dureza, densidad, resistencia y un menor porcentaje de cenizas (materia mineral) que en el caso del carbón activado preparado a partir de madera. Este carbón activado posee además cierta basicidad de partida [48,60,61] siendo uno de los objetivos en este trabajo de tesis, acentuar la basicidad de este carbón activado por intercambio iónico con cloruros de metales alcalinos, resultando así catalizadores básicos soportados sobre carbón activado. Los distintos catalizadores básicos se obtuvieron mediante intercambio iónico del carbón con una disolución del correspondiente cloruro alcalino (Na, K y Cs) (353 K, 60 h). En todos los casos, la relación carbón-agua fue de 1:10, en peso. Todas las muestras se lavaron hasta ausencia de cloruros (test nitrato de plata) y se secaron en estufa 16 h a 383 K. Las muestras se filtraron, molturaron y tamizaron a distintos tamaños de partícula, empleándose en la reacción las muestras de tamaño de partícula inferior a 0.140 mm. Los catalizadores preparados fueron:

- Catalizadores Metal-alcalino-Norit (M-Norit) empleando una concentración 2 M de la disolución del metal alcalino correspondiente \Rightarrow **Na-Norit, Cs-Norit y K-Norit**

- Catalizador Bimetal-alcálico-Norit (MM'-Norit) empleando una concentración 1 M de cada una de las disoluciones de los metales alcalinos correspondientes \Rightarrow **NaCs- Norit, NaK- Norit, KCs- Norit**

3.3.2. Alquilación de imidazol con 1-bromobutano

La reacción entre imidazol (5 mmol) y 1-bromobutano (15 mmol) se llevó a cabo a 293, 313 y 333 K en un reactor batch y en un baño de ultrasonidos. Antes de iniciar la reacción, los catalizadores se secaron en un horno convencional durante 24 h a 333 K con objeto de eliminar por completo el agua absorbida del ambiente. La metodología seguida durante la realización de los experimentos en reactor discontinuo (batch) fue la siguiente. En un matraz provisto de dos bocas, una de ellas conectada a un refrigerante y la otra libre para la toma de muestras, se colocó la mezcla de reactivos en ausencia de disolvente. Posteriormente la mezcla se mantuvo bajo agitación continua, en un baño de silicona sobre placa calefactora, hasta alcanzar la temperatura de reacción deseada, momento en el que se añadió el catalizador, empezando a contabilizar el tiempo de reacción. La toma de muestra se realizó de forma periódica, a tiempos predeterminados, filtrando la muestra mediante una jeringa de émbolo provista de filtro (Millipore, 0.45 μ m HV) y acetona, separando de esta forma el catalizador sólido de los productos de reacción y reactivos no consumidos. Posteriormente, la muestra extraída se analizó en un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con detector de llama (FID) y columna capilar de fenil-silicona de 60 metros de longitud. Los productos de reacción también eran analizados por espectrometría de masas en un espectrómetro Hewlett-Packard HP5971A.

Las reacciones llevadas a cabo bajo activación ultrasónica se realizaron en un baño de ultrasonidos marca Selecta Ultrasound-H, con sistema de calefacción, a una frecuencia de 40 kHz y una potencia de 550 W. El procedimiento para la toma de muestras de reacción y su posterior análisis fue igual que el descrito anteriormente, para las reacciones llevadas a cabo por calentamiento térmico convencional (batch).

Previamente a la realización de los experimentos, se llevó a cabo un estudio de la reacción en ausencia de catalizador (reacción blanco), para constatar que, en ausencia del mismo, no tiene lugar la reacción.

Para descartar efectos difusionales en la reacción bajo activación térmica convencional (batch), se llevaron a cabo experimentos a distintas velocidades de

agitación (300, 500 y 1000 rpm), para descartar efectos de difusión externa, y empleando distintos tamaños de partícula del catalizador (0.025, 0.140 y 0.250 mm), para descartar efectos de difusión interna. En el caso de las reacciones llevadas a cabo en el baño de ultrasonidos, los efectos difusionales se descartaron utilizando igualmente diferentes tamaños de partícula del catalizador (efectos de difusión interna) y para el caso de los efectos difusionales externos, colocando el reactor en diferentes zonas del baño de ultrasonidos, constatándose que la reacción bajo activación ultrasónica tampoco estaba controlada por fenómenos de difusión.

3.3.3. 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, como el descrito en el anterior apartado, compuesto por placa calefactora con agitación magnética, baño de silicona, matraz de dos bocas y refrigerante de reflujo. La mezcla de reacción constituida por imidazol (5 mmol) y bromuro de propargilo (15 mmol) se calentó, hasta la temperatura de reacción (298 y 323 K). Alcanzada la temperatura, se añadió el correspondiente catalizador (0.025 g) y la reacción se mantuvo hasta un tiempo máximo de 120 min. Antes de iniciar la reacción, los catalizadores se secaron en un horno convencional durante 24 h a 333 K con objeto de eliminar por completo el agua absorbida del ambiente.

La metodología de trabajo seguida para la realización de las reacciones activadas por ultrasonidos fue el mismo que el aplicado en el apartado 3.3.2 para la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano.

Previamente a la realización de los experimentos, se llevó a cabo un estudio de la reacción en ausencia de catalizador, para constatar que, en ausencia del mismo, no tiene lugar la reacción.

Para descartar efectos difusionales en la reacción, se procedió de la misma forma que en el apartado 3.3.2.

3.3.3. Reciclabilidad de los catalizadores

La recuperación y reutilización de los catalizadores, tanto en la reacción de alquilación con 1-bromobutano, como en la propargilación de imidazol con bromuro de propargilo, se realizó empleando la muestra Cs-Norit. Finalizada la reacción, el catalizador se filtró y se lavó con acetona repetidas veces. Posteriormente se secó en

estufa a 373 K durante 24 h y se reutilizó en ciclos sucesivos de la reacción, hasta un máximo de 4 ciclos.

3.4. TÉCNICAS EMPLEADAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES

En este trabajo, los carbones activados utilizados se caracterizaron químicamente empleando las siguientes técnicas: adsorción de nitrógeno y dióxido de carbono para su caracterización textural, análisis elemental para determinar su composición química, análisis termogravimétrico (estabilidad y estudio de grupos funcionales) y análisis superficial por espectroscopia electrónica de rayos-X. A continuación se describen más detalladamente las distintas técnicas empleadas:

3.4.1. Adsorción de nitrógeno y dióxido de carbono

Según la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) la textura de un sólido se define como “la geometría detallada del espacio hueco en el interior de las partículas” [62] comprendiendo, su caracterización textural el estudio de los siguientes parámetros:

- *Superficie específica*, se refiere el área superficial por unidad de masa de sólido.
- *Volumen específico de los poros*, hace referencia al volumen total de los poros por unidad de masa del sólido.
- *Tamaño o anchura de poro*, en función de la geometría.
- *Distribución de tamaños de poro*, proporciona información sobre el volumen de poros presentes en la muestra, en un rango determinado de tamaños.

Respecto a estas propiedades texturales, los carbones activados se caracterizan por presentar una gran superficie interna, y en la mayor parte de los casos, una gran irregularidad del sistema de poros. Esta es la razón de que muchas zonas de su estructura porosa sólo sean accesibles a través de constricciones estrechas. En función de la accesibilidad de un fluido externo o un gas, los poros se clasifican en *poros cerrados*, que son aquellos que se encuentran totalmente aislados del exterior y por ello suelen ser inactivos en procesos de flujo de fluidos y adsorción de gases, o *abiertos*, que se utilizan como *canales de comunicación* con la superficie externa del sólido. Las geometrías más frecuentes en los sistemas porosos son las formas de rendija o hendidura, en cuello de botella, cilíndricos, globulares, etc. La clasificación adoptada

por la IUPAC hace referencia a sus dimensiones y fue establecida por Dubinin [63,64]. La anchura de poro se define como la distancia entre las paredes de un poro en forma de rendija, o bien en el caso de un poro cilíndrico, su diámetro. Los poros se pueden clasificar en tres grupos:

- *Microporos*: con una anchura menor de 2 nm.
- *Mesoporos*: con anchura en el intervalo 2 y 50 nm.
- *Macroporos*: con anchura mayor de 50 nm.

Sin embargo esta clasificación presenta ciertas limitaciones al estar las técnicas de determinación del tamaño de poro influenciadas por la forma del poro, las propiedades de la sustancia utilizada en la medida, y por las interacciones de dicha sustancia con el material carbonoso. Para un análisis más detallado de la porosidad en los carbones activados, algunos autores [65, 66] han propuesto distinguir entre microporos estrechos o ultramicroporos (tamaño < 0,7 nm) y microporos anchos o supermicroporos (tamaño entre 0,7-2 nm).

La adsorción física de gases es una de las técnicas más apropiadas para la medida del área superficial y la caracterización de la estructura porosa de los carbones. A partir de las isotermas de adsorción se puede calcular la superficie específica y la porosidad de la correspondiente matriz carbonosa. Así, las isotermas de adsorción de gases son siempre diferentes, y dependen significativamente de la naturaleza del gas adsorbente y del sólido que actúa como adsorbato.

Sing propuso que la clasificación más adecuada para las isotermas de adsorción aceptada por la IUPAC [62] está compuesta por 6 tipos de isotermas. Los primeros cinco tipos de esta clasificación fueron propuestos por Brunauer, Deming, Deming y Teller (BDDT) y posteriormente fueron incluidas las isoterma tipo VI.

La isoterma **tipo I**, está representada por la ecuación matemática de Langmuir, es característica de procesos de quimisorción donde se produce el llenado de microporos, o adsorción física en aquellas superficies muy homogéneas. Su forma es cóncava con respecto al eje de abscisas, y a presiones relativas bajas, su pendiente aumenta rápidamente hasta adquirir un valor constante.

La isoterma **tipo II** hace referencia a la adsorción en mono-multicapas, en aquellos sólidos macroporosos o no porosos con superficie heterogénea. Se trata de isotermas cóncavas respecto al eje de abscisas a presiones relativas bajas, mientras que

son convexas para presiones relativas elevadas. Como peculiaridad, las isoterma de desorción y adsorción coinciden exactamente.

La isoterma **tipo III** hace referencia a procesos de adsorción en sólidos no porosos que muestran una interacción adsorbato/adsorbente débil. En este caso no existe prácticamente interacción superficial sólido-gas por lo que el estudio resulta difícil.

La isoterma **tipo IV** presentan ciclos de histéresis. Su forma es similar a la isoterma tipo II en la zona de presiones bajas e intermedias, sin embargo a presiones medias la condensación capilar en los mesoporos comienza a ser evidente.

La isoterma **tipo V** muestra una adsorción débil al comienzo, y después una condensación capilar. Se trata de isoterma poco comunes, y difíciles de interpretar ya que la afinidad adsorbente-adsorbato es baja. Finalmente, las isoterma de **tipo VI** hacen referencia a procesos de adsorción multicapa de gases nobles en superficies muy homogéneas, en las que cada capa comienza a formarse cuando la anterior está ya casi completa.

En el caso de los carbones la adsorción tiene lugar en las paredes de los poros estrechos, dentro de la partícula. En el caso de los poros de gran tamaño (macroporos), el adsorbato los atraviesa y penetra hasta los poros de menor tamaño (microporos), situados en el interior de la estructura [67]. Puesto que son pocos el número de microporos conectados directamente con la superficie externa del carbón, el acceso a su interior tiene lugar a través de los mesoporos, y es por ello que gran parte de la adsorción tenga lugar precisamente en ellos.

En este trabajo, el carbón utilizado se ha caracterizado mediante adsorción física de nitrógeno y dióxido de carbono lo que permitió obtener la superficie específica y volumen total de poros, así como la distribución de tamaños de poro. El estudio de la estructura microporosa de un carbón activado puede realizarse a partir de las isoterma de adsorción de ambos gases, nitrógeno a 77 K y dióxido de carbono a 273 K. Aunque ambas moléculas gaseosas poseen dimensiones moleculares relativamente próximas (0,36 y 0,33nm de diámetro cinético, respectivamente) la diferencia de temperaturas durante la adsorción (77 K para N₂ y 273 K para CO₂, respectivamente) conlleva una cinética de adsorción más rápida para el dióxido de carbono, en aquellos poros con dimensiones cercanas a las de ambas moléculas [68]. La baja difusión del nitrógeno se traduce en la imposibilidad de llenar los microporos de menor tamaño ($d < 0,7\text{nm}$) [69]. Por ello, se encuentra en la bibliografía descrito [70] que la adsorción de dióxido de

carbono a 273 K permite establecer el volumen de microporos estrechos, mientras que la adsorción de nitrógeno a 77 K da información del volumen total de microporos. Por lo tanto, la elección del gas empleado en la adsorción se hará en función de la información que se quiera obtener. Es decir, el nitrógeno se utilizará para caracterizar mesoporos y microporos de mayor tamaño, mientras que el dióxido de carbono dará información de los microporos más estrechos.

En este trabajo la superficie específica de los materiales se determinó mediante el método BET aplicado a las isothermas de adsorción de nitrógeno a 77 K. La evaluación de la microporosidad se realizó teniendo en cuenta los datos de adsorción de nitrógeno, con objeto de conocer en profundidad las características texturales de los carbones empleados y de contrastar el mayor número de resultados experimentales posibles. El estudio de la microporosidad, área microporosa y volumen de microporos, de los catalizadores preparados se llevó a cabo empleando, también la técnica de adsorción de CO₂ a 273 K utilizando un equipo Micromeritics ASAP 2010, en el Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED en Madrid.

3.4.2. Caracterización química y estructural de los catalizadores

En los carbones activados, tan importante es conocer su textura como su estructura a la hora de definir sus propiedades catalíticas y adsorbentes. Del mismo modo, también lo son sus propiedades ácido-base, redox, electroquímicas, hidrofílicas e hidrofóbicas, etc. Por ello, un estudio completo de la estructura porosa y el conocimiento riguroso de la química superficial es fundamental para optimizar y aprovechar las potenciales aplicaciones que ofrecen los materiales carbonosos.

Destacar que en la superficie de los carbones activados se diferencian dos zonas con distintas propiedades físico-químicas. Por un lado se encuentran los planos basales que configuran una superficie apolar, formada por el conjunto aromático de las capas grafénicas, y por otra, los bordes de dichos planos basales, en los que se concentran defectos e imperfecciones (átomos de carbono terminales, radicales de carbono, grupos oxigenados, enlaces no saturados, etc.) que se convierten en zonas de gran reactividad [73]. Los átomos de carbono de los planos basales, poseen orbitales π que contienen electrones deslocalizados. La presencia o ausencia de grupos superficiales y el mayor o menor grado de deslocalización de los electrones π afecta a las interacciones del carbón con cualquier otra sustancia.

En este trabajo, los carbones activados utilizados se caracterizaron químicamente siguiendo la siguiente pauta: composición química por análisis elemental, identificación de los grupos funcionales mediante análisis termogravimétrico y XPS, y por último medidas de pH.

3.4.2.1 Análisis elemental

El análisis elemental permite cuantificar los heteroátomos presentes en el carbón activado, lo que nos proporciona una primera idea sobre los posibles grupos funcionales presentes en el carbón. Para la determinación del contenido de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre, las muestras son quemadas a altas temperaturas, aproximadamente unos 1200 °C en flujo de oxígeno. Los productos obtenidos en esta combustión se determinan a través de un análisis simple. Los compuestos de carbono se convierten en CO₂ por combustión completa en presencia de oxígeno en exceso, el hidrógeno se transforma en vapor de agua, el azufre en dióxido de azufre y los óxidos de nitrógeno se reducen a nitrógeno. Previamente a la realización del análisis elemental de los carbones activados, se desgasifica la muestra a vacío a una temperatura de 120 °C durante 2 horas, con objeto de eliminar las posibles especies químicas fisisorbidas en la superficie (ej. humedad) durante la exposición de las mismas a las condiciones ambientales. Los contenidos de carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno se determinaron empleando un analizador elemental LECO CHMS-932. Todos los resultados se expresan en relación a base seca de carbón activado. Estos análisis fueron realizados en el Servicio Interdepartamental de Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid (Sidi).

https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242663062412/contenidoFinal/Acerca_del_SIdI.htm

3.4.2.2. Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS)

Esta técnica se basa en la emisión de electrones de las capas más internas de un átomo cuando éste es irradiado con un haz de longitud de onda suficientemente pequeña. La capacidad de análisis de la técnica se fundamenta en que la energía cinética de los electrones emitidos se encuentra relacionada con la energía de enlace de dicho electrón al átomo del que proviene. De esta forma se analizan muestras sólidas, tanto cualitativa como cuantitativamente, y se puede discriminar en la mayoría de los casos entre los diferentes estados de oxidación de un elemento químico e incluso detectar

diferencias energéticas según el entorno en que se encuentre el átomo. La radiación utilizada en esta técnica no penetra en el interior de los sólidos (penetración ~ 1 nm), por lo que la información que pueda aportar esta técnica de análisis es exclusivamente de su superficie más externa. La aplicación de la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X en materiales carbonosos, resulta especialmente útil, ya que, a diferencia de lo que ocurre con otras técnicas, no se ve perturbada por la intensa absorción de fotones por parte de los carbones.

El oxígeno es determinado por XPS junto con el resto de elementos, con muy buena precisión, y, a través de un espectro general se detectan todos los elementos presentes en proporciones significativas. Por el contrario, una de las debilidades de esta técnica cuando se emplean materiales carbonosos, es que no permite determinar el contenido en hidrógeno.

Una de las ventajas de mayor utilidad de la técnica de XPS, en el caso de carbones, es la capacidad para discriminar el entorno químico del elemento en función del desplazamiento sufrido por el pico característico. Así, desplazamientos hacia energías de enlace mayores reflejan una disminución en densidad electrónica en torno al núcleo (oxidación), mientras que desplazamientos hacia energías de enlace menores reflejan la reducción del elemento correspondiente. Se encuentran descritas en la bibliografía, correlaciones lineales entre estos desplazamientos y la carga sobre los átomos en complejos carbono-oxígeno [74,75], de tal forma que enlaces simples, dobles, simples más dobles o triples se relacionan con complejos fenólicos, carbonílicos y carboxílicos, respectivamente [76]. El problema de la cuantificación de la variedad de especies oxigenadas ha sido objeto de diferentes estudios. En la mayoría de los casos, se realiza la deconvolución, previo suavizado, de los picos de alta resolución C1s y O1s, mediante un ajuste por mínimos cuadrados a funciones gaussianas [77] o gaussianas/lorenzianas [78,79] según el esquema que se describe a continuación. Para el C1s se utiliza como referencia el pico principal, que se asigna a C-Cgrafítico/C H (no resoluble por la escasa separación entre ellos) a 284,6 eV. El pico O1s, generalmente presenta una peor resolución, y es más difícil de precisar (**Tabla 1**). La deconvolución del pico N1s es dudosa, aunque se han llegado a describir cinco especies diferentes [80].

Tabla 1. Grupos superficiales asignados a los picos, XPS [81]

	Pico (eV)	Grupo superficial	Asignación
C _{1s}	284.2-284.9	C	Carbono grafitico
	285.4-286.3	C-O-	fenol, alcohol, éter
	287.2-287.9	C=O	carbonilo o quinona
	288.7-289.3	COO	carboxilo o éster
	290.2-290.8	C=O/C=C	carbonato, CO ocluido, Electrones π de anillo aromáticos
	291.0-291.6	Transición π - π	transición por conjugación
O _{1s}	530.1-530.6	Oxígeno/H	óxidos de metales, Fe ₂ O ₃ , Al ₂ O ₃
	531.7-532.4	C=O	oxígeno doble unido a carbono
	533.2-533.8	C-O	oxígeno simple unido a carbono en anillos aromáticos, fenoles o éteres
	536.2-536.8	C=O	CO ocluido, CO ₂

Las diferencias observadas en los resultados obtenidos a partir de los picos C1s y O1s se atribuyen a diferencias en la profundidad implicada [80] puesto que la sensibilidad superficial aumenta con la mayor energía cinética del electrón, y en consecuencia en el sentido C1s > N1s > O1s. En este trabajo, los espectros XPS han sido obtenidos en un espectrómetro VG ESCALAB 200R, utilizando una radiación MgK α (1253,6 eV), operando en un vacío residual de 5×10^{-9} mbar durante la adquisición de los datos. Todos los espectros han sido realizados en el Grupo del Profesor J.L.G. Fierro, del Instituto de Catálisis y Petroleoquímica del CSIC en Madrid.

3.4.2.3 Análisis Térmico

Los cambios de masa de una muestra en función de la temperatura establecen la base de la Termogravimetría (TG), donde dichos cambios de masa son medidos de una forma continua, mientras la muestra se somete a un programa controlado de calentamiento o enfriamiento [82]. Los análisis convencionales pueden ser de tres tipos:

- Termogravimetría isoterma (temperatura constante) donde se registra la masa de la muestra en función del tiempo.
- Termogravimetría quasi-isoterma; la muestra es calentada a una velocidad considerablemente lenta, de tal forma que el proceso transcurre a través de sucesivas situaciones de equilibrio termodinámico.
- Termogravimetría dinámica; la muestra se somete a una velocidad de calentamiento constante, siendo éste el procedimiento más utilizado.

Las curvas de TG representan la masa de una muestra en función de la temperatura o del tiempo. En una curva termogravimétrica típica, donde se produce un proceso de pérdida de masa en una única etapa, hay que tener en cuenta los valores de la temperatura inicial de descomposición (T_i), temperatura a la que la termobalanza comienza a detectar cambios de masa, y los valores de la temperatura final de descomposición (T_f), temperatura en la que la variación de masa alcanza un máximo. El espacio entre ambas temperaturas se conoce como intervalo de reacción.

La Desorción Térmica Programada (DTP) es una técnica muy apropiada para la caracterización de superficies [73, 83]. El termograma de desorción, representa la velocidad de desorción en función de la temperatura (la curva DTG es la primera derivada de la curva TG). Por tanto, ambas curvas TG y DTG contienen información idéntica de un mismo experimento. La gran ventaja de las curvas DTG, es que

proporciona una mejor cuantificación de procesos con etapas solapadas. Es posible caracterizar los grupos funcionales superficiales de los carbones activados a través de esta técnica, considerando que un tratamiento térmico en atmósfera inerte de dichos grupos funcionales muestra sus reacciones de composición. Así, es ampliamente conocido que los grupos funcionales de tipo carboxílico se descomponen mediante calentamiento por reacción de descarboxilación en dióxido de carbono y vapor de agua. Los grupos de tipo quinona o fenoles se descomponen en monóxido de carbono y monóxido de carbono y agua, respectivamente, por reacción de descarboxilación. De esta manera, analizando por espectrometría de masas los gases, y teniendo en cuenta los intervalos de temperaturas a los cuales ocurren estas reacciones de descomposición, es posible identificar la naturaleza y cuantificar los grupos funcionales superficiales de un carbón. En la **Tabla 2** se resumen los valores de temperaturas de descomposición de los grupos funcionales oxigenados más frecuentes, presentes en un carbón activado.

Tabla 2. Identificación de grupos funcionales oxigenados atendiendo a su descomposición por desorción térmica programada (DTP) [84-86]

Grupo funcional	Gas	T (°C)
<i>Ácido carboxílico</i>	CO ₂	150-400
<i>Lactona</i>	CO ₂	350-400, 630
<i>Fenol</i>	CO	600-700
<i>Carbonilo</i>	CO	700-900
<i>Anhídrido</i>	CO + CO ₂	300-400, 600-650
<i>Éter</i>	CO	700
<i>Quinona</i>	CO	700-900

En este trabajo, la estabilidad térmica de los catalizadores de carbón alcalinos preparados se realizó utilizando un equipo de análisis termogravimétrico TA Instruments, modelo SDT Q600 TG-DSC acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar Balzers THERMOSTAR empleando una rampa de calentamiento de 1 °C/min hasta 1000 °C en flujo de helio (100 mL/min). También se determinó la cantidad de metal alcalino de cambio presente en el carbón activado a partir de las cenizas obtenidas. Todos los análisis de termogravimetría se llevaron a cabo en el laboratorio del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED en Madrid.

http://portal.uned.es/portal/page?_pageid=93.678753&_dad=portal&_schema=PORTAL

3.4.2.4 Medidas de pH de los catalizadores

El pH de las muestras se determinó mediante el método descrito en la bibliografía por Rivera y Ferro [87], usando un medidor de pH. El método consiste en mantener agitando una mezcla de cada uno de los catalizadores de carbón en agua en una proporción 1:20 durante 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se tomaron medidas de pH empleando un medidor pH modelo pH METER BASIC 20. Todos los análisis de se llevaron a cabo en el laboratorio del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED en Madrid.

3.5. SISTEMAS DE REACCIÓN

3.5.1. Reactor discontinuo (batch)

Uno de los sistemas de reacción utilizados en el desarrollo de las diferentes reacciones químicas de formación de enlaces carbono-nitrógeno (C-N) que se presentan en esta tesis fue el reactor discontinuo (batch) provisto de un sistema de reflujo. En este sistema, el reactor de vidrio Pyrex se encuentra sumergido en un baño de silicona termostatzado y provisto de agitación magnética.

A continuación se expone detalladamente la metodología seguida durante la realización de los experimentos en reactor discontinuo (batch) (**Figura 11**). En un matraz provisto de dos bocas, una de ellas conectada al refrigerante y la otra libre para la toma de muestras, se colocaba la mezcla de reactivos en ausencia de disolvente. Posteriormente la mezcla se mantenía en continua agitación hasta alcanzar la

temperatura de reacción deseada, momento en el que se añadía el catalizador, y se empezaba a contabilizar el tiempo de reacción. La toma de muestra se realizaba de forma periódica, a tiempos predeterminados, filtrando la muestra con ayuda de acetona (5 mL) mediante una jeringa de émbolo provista de filtro, separando de esta forma el catalizador sólido de los productos de reacción y reactivos no consumidos. Posteriormente, la muestra extraída era analizada en un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con detector de llama (FID) y columna capilar de metil-fenil-silicona de 60 metros de longitud. Los productos de reacción también eran analizados por espectrometría de masas en un espectrómetro Hewlett-Packard HP5971A.

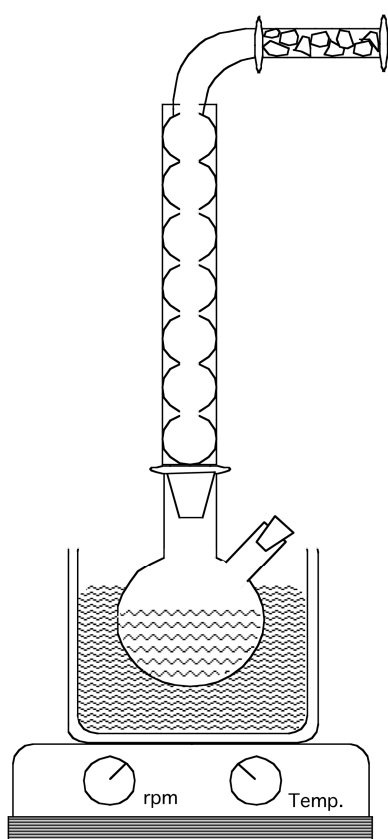


Figura 11. Reactor discontinuo (batch)

3.5.2. Reactor de ultrasonidos

El equipo de ultrasonidos empleado para el desarrollo de las diferentes reacciones químicas de formación de enlaces C-N que se presentan en esta tesis fue un baño de ultrasonidos modelo Selecta Ultrasound-H, con sistema de calefacción, frecuencia de 40kHz y potencia de 550W.

En este sistema (**Figura 12**), en un tubo de ensayo de 30 mL provisto de tapa de rosca, se colocaba la mezcla de reactivos en ausencia de disolvente. Posteriormente la mezcla se mantenía sumergida en el baño ultrasónico hasta alcanzar la temperatura de reacción deseada, momento en el que se añadía el catalizador, y se empezaba a contabilizar el tiempo de reacción. La toma de muestra se realizaba de forma periódica, a tiempos predeterminados, filtrando la muestra con ayuda de acetona (5 mL) mediante una jeringa de émbolo provista de filtro, separando de esta forma el catalizador sólido de los productos de reacción y reactivos no consumidos. Posteriormente, la muestra extraída era analizada en un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con detector de llama (FID) y columna capilar de metil-fenil-silicona de 60 m. Los productos de reacción también eran analizados por espectrometría de masas en un espectrómetro Hewlett-Packard HP5971A.

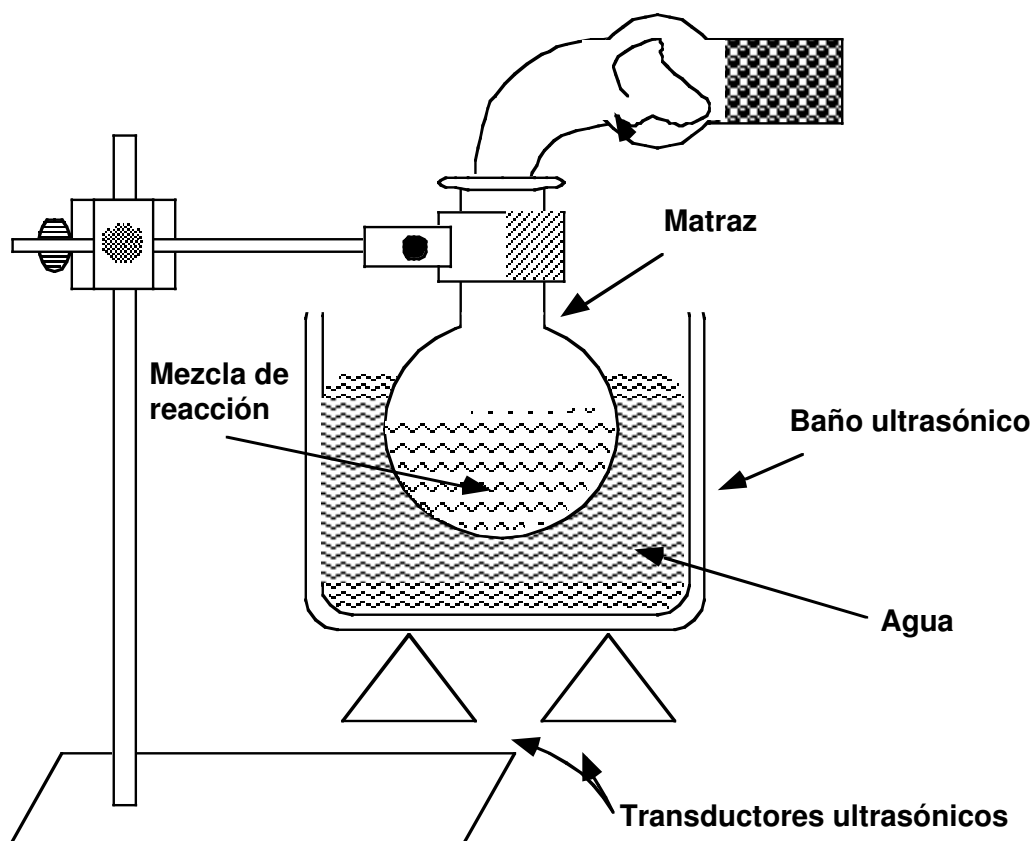


Figura 12. Reactor de ultrasonidos

3.5.3. Programa de análisis de productos de reacción

Las condiciones de análisis por cromatografía de las muestras de reacción fueron las siguientes:

- Tiempo inicial: 0 min
- Temperatura inicial: 100 °C
- Rampa de temperatura: 5 °C/ min.
- Temperatura final: 240 °C
- Temperatura del inyector: 230 °C
- Temperatura del detector: 240 °C

Tiempos de retención

En las **Tablas 3 y 4** se recogen los tiempos de retención observados, bajo las condiciones especificadas en el apartado anterior, tanto de los reactivos como de los productos de reacción:

Tabla 3. Tiempos de retención de los reactivos

Reactivos	Tiempo de retención (minutos)
Imidazol	3.46
1-bromobutano	1.55
Bromuro de propargilo	1.75

Tabla 4. Tiempos de retención de los productos

Productos	Tiempo de retención (minutos)
N-butilimidazol	6.92
N-propargilimidazol	7.26

Cálculo de rendimientos

El detector de ionización de llama (FID) proporciona una señal que es proporcional al peso de muestra detectado, la cual debe ser corregida por el factor de corrección correspondiente, que depende únicamente de cada producto y que ha sido calculado empleando un patrón. Las conversiones molares X_i se calculan dividiendo el área obtenida en el análisis del producto A_i por su factor de respuesta y por la relación entre el peso molecular del producto y del reactivo M_i .

$$X_i \text{ (moles}_i\text{)} = A_i / (\text{Factor de respuesta}_i \cdot M_i)$$

El cociente entre los moles de producto y los moles de reactivo es el valor del rendimiento molar a cada producto.

$$R_i \text{ (\%)} = (\text{moles}_i / \text{moles de reactante}) \cdot 100$$

La suma de los rendimientos molares da la conversión total obtenida en la reacción.

$$X_{\text{total}} = \sum_0^n R_i$$

El cociente del rendimiento de cada producto y la conversión total proporciona la selectividad molar hacia ese producto.

$$S_i \text{ (\%)} = R_i / X_{\text{total}}$$

Espectrometría de masas

A continuación se exponen los datos obtenidos del análisis de espectrometría de masas sobre los productos de reacción. Estos análisis han sido realizados en un espectrómetro Hewlett-Packard HP 5971 A (**Tabla 5**).

Tabla 5. Espectrometría de masas de los productos de alquilación

PRODUCTO	Masas productos de reacción
N-butylimidazol	m/s: 124(M ⁺), 97, 81, 55(100), 41
N-propargilimidazol	m/s: 106(M ⁺), 79 (100), 52, 39

4. RESULTADOS

4.1. ACTIVACIÓN ULTRASÓNICA PARA LA N-PROPARGILACIÓN DE IMIDAZOL MEDIANTE EL USO DE CARBONES DOPADOS CON METALES ALCALINOS

Artículo 1

Título: *“Ultrasound-promoted N-propargylation of imidazole by alkaline-doped carbons”*

Autores: Vanesa Calvino-Casilda, Antonio José López-Peinado, Rosa María Martín-Aranda, Santiago Ferrera-Escudero, Carlos Javier Durán-Valle

Revista: Carbon, 2004, 42,1362–1366

Ultrasound-promoted N-propargylation of imidazole by alkaline-doped carbons

RESUMEN

En este trabajo se investigó la síntesis y caracterización de carbones basados en la estructura de RX-1-EXTRA Norit. Los sólidos sintetizados fueron Na-Norit y Cs-Norit.

Las propiedades texturales de los materiales sintetizados se determinaron a partir de las isotermas de adsorción de nitrógeno, presentando un área superficial comprendida en el intervalo de 1882-1541 m²g⁻¹ y un volumen total de poro de 1.054 cm³g⁻¹. Todas las isotermas de adsorción son de tipo I, característica de un material microporoso, según la clasificación de la IUPAC y un ciclo de histéresis de tipo H4, característico de carbones activados con poros en forma de rendija, pero también con una importante contribución de mesoporos. El área superficial del carbón Norit de partida decrece tras el intercambio iónico con metales alcalinos, al igual que lo hace la relación $V_{\text{micro}}/V_{\text{meso}}$ en las muestras de carbones alcalinos.

La composición química de los sólidos investigados fue estudiada por análisis elemental. Por análisis termogravimétrico se calculó el contenido del metal alcalino correspondiente de cada catalizador. Así, se estimó que la capacidad de intercambio del carbón RX-1-EXTRA Norit es, para el sodio, tres veces mayor que la capacidad de intercambio para el cesio. Para disponer de un mayor conocimiento de la superficie de los carbones, de su estado químico y del grado de dispersión metálica, se realizaron estudios por XPS. Mediante esta técnica, también se calculó la relación atómica metal/carbono (M/C) a partir de la intensidad de los picos y del factor de sensibilidad atómico. La relación M/C disminuye a medida que aumenta el tamaño del catión alcalino, siendo la relación Cs/C 2.4 veces menor que para el sodio, como consecuencia del menor grado de intercambio del cesio, hecho que también quedó reflejado en los resultados obtenidos por análisis termogravimétrico. Por el contrario, mediante XPS se detectó un enriquecimiento en cesio en la superficie. Mientras que relación entre Cs y Na (at-gr M/100) determinada por termogravimetría es 3 veces mayor en la muestra Na-Norit que en la muestra Cs-Norit.

El orden de basicidad establecido a partir de las medidas de pH fue el siguiente: Norit < Na-Norit < Cs-Norit; Norit (pH= 8.0), Na-Norit (pH= 8.3) y Cs-Norit (pH= 10.3).

Los sólidos objeto de estudio se probaron en la reacción de propargilación de imidazol con bromuro de propargilo a 298 y 323 K bajo activación térmica convencional (batch). Para intensificar el proceso, la reacción se llevó a cabo también bajo activación por ultrasonidos. En ambas condiciones de reacción, el catalizador más activo fue Cs-Norit. En todos los casos, la conversión aumenta cuando se emplea ultrasonidos, obteniéndose una selectividad del 100 % en todos los casos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la combinación de un catalizador de tipo RX-1-EXTRA Norit con metales alcalinos (Na y Cs) en su estructura, unidos a los efectos de la sonocatálisis sobre la reacción, constituyen un excelente método, limpio y eficaz, para la preparación de imidazoles propargilados en la posición del nitrógeno. Además, este método es una alternativa práctica y sencilla al calentamiento térmico convencional, presentándose como un proceso ambientalmente benigno en el que se minimiza la generación de residuos.

Los materiales de tipo carbonoso se pueden usar eficazmente en la preparación de fármacos antivirales de estructura imidazólica, lo que es una alternativa al uso de catalizadores en fase líquida, empleados por la industria de forma tradicional, como es NaOH/EtOH.

Los resultados obtenidos en este trabajo mostraban por primera vez en bibliografía el uso combinado de la radiación ultrasonidos con carbones alcalinos como catalizadores para intensificar procesos de Química Fina, y en particular la síntesis de intermedios de fármacos.

Ultrasound-promoted *N*-propargylation of imidazole by alkaline-doped carbons

V. Calvino-Casilda ^a, A.J. López-Peinado ^{a,*}, R.M. Martín-Aranda ^a,
S. Ferrera-Escudero ^a, C.J. Durán-Valle ^b

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

^b Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Extremadura, Avda. de Elvas s/n, 06071 Badajoz, Spain

Received 10 July 2003; accepted 28 December 2003

Available online 20 February 2004

Abstract

The synthesis of *N*-propargyl imidazoles via alkylation of imidazole with propargyl bromide by sonochemical and thermally activated reactions over two alkaline promoted carbons (Na and Cs-Norit) as catalysts is reported. In this green, solvent free procedure, we produce exclusively *N*-propargyl imidazoles in very high yields (>80%) when the Cs⁺-Norit carbon is employed under ultrasound activation. The basicity of the alkaline cation increases the conversion and ultrasound activation affords a remarkable increase in the yields. The catalysts were characterized by thermal analyses, X-ray photoelectron spectroscopy and nitrogen adsorption isotherms.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: A. Activated carbon; B. Catalyst; D. Catalytic properties

1. Introduction

The anionic alkylation of *N*-heterocycles is the primary route to obtain pharmaceutically important intermediate products [1]. *N*-propargyl heterocycles are of interest because of their pharmacological properties. Their synthesis in basic media usually affords low yields of the desired product, affording a mixture of *N*-allyl and *N*-propargyl derivatives. The practical use of base catalysts has largely been restricted to the production of specialty chemicals. Many solid base catalysts often tend to deactivate more rapidly than their acidic counterparts. However, there are numerous classes of reactions that can be catalysed by heterogeneous bases [2].

In an attempt to meet effective conditions for the *N*-alkylation of heterocycles, attention has turned to the use of heterogeneous catalysts, which can be removed from the reaction mixture by filtration. In this context, we have shown earlier that the alkaline-doped carbons are highly effective in the imidazole alkylation [3]. Other

methods have augmented the effect of the catalysts with the addition of microwave irradiation [4] and ultrasound activation [5].

In the present work, our goal is to study the influence of alkaline-doped metal on the effective basicity of carbon materials during the *N*-propargylation of imidazole by propargyl bromide. The *N*-propargyl imidazoles of type A (Fig. 1) are key intermediates in the synthesis of pharmaceutically important anticonvulsant and bactericidal products. Moreover, this work reports the experimental results obtained in a sonicated heterogeneously catalysed reaction on basic carbon materials, showing remarkable effect of ultrasonic activation for the catalytic *N*-propargylation of imidazole.

The chemical effects of ultrasounds have been attributed to the implosive collapse of the cavitation bubbles formed during the interaction between a suitable acoustic wave field and a potentially reacting chemical system [6]. The bubbles are generated at localized points in the liquid mixture. Trapped within a microbubble, the reactant mixture is exposed to a high pressure and temperature, where the molecules fracture forming very reactive species, which react with the surrounding molecules. When the catalyst is a solid

* Corresponding author. Fax: +34-91-398-8378.

E-mail address: alopez@ccia.uned.es (A.J. López-Peinado).

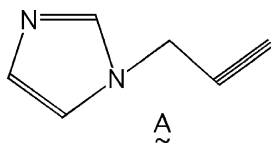


Fig. 1. *N*-propargyl imidazole.

material, the ultrasonic irradiation has additional enhancement effects such as surface cleaning, particle size reduction, crystal defects and metal activation [7].

For comparison, the results obtained under thermal activation are also presented. The influence of several other factors during the reaction has been investigated as well.

2. Experimental

An activated carbon RX-1 EXTRA Norit has been employed as pristine carbon. The basic catalysts were prepared by ionic exchange using the corresponding solution (2 M) of the alkaline chlorides for about 60 h at 353 K. In all cases the liquid-to-solid ratio was 10 by weight. The samples were filtered and washed with water until no chloride anions could be detected. After drying for 16 h at 383 K, the carbons were crushed and sieved to a particle size <0.140 mm. The Norit RX-1 EXTRA carbon is a well-characterized steam activated peat-char, which has a total open pore volume of $1.054 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ and a wide range of pores ($V_1 = 0.455 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, $V_2 = 0.108 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ and $V_3 = 0.491 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$; V_1 = pore volume of $\phi < 7.5 \text{ nm}$, V_2 = pore volume of $7.5 < \phi < 50 \text{ nm}$ and V_3 = pore volume of $\phi > 50 \text{ nm}$). The apparent specific areas of the carbon samples were calculated by the BET method from N_2 adsorption data at 77 K, measured in a Micromeritics ASAP 2010 equipment (Table 1).

Photoelectron spectra (XPS) were acquired with a VG ESCALAB 200R spectrometer equipped with a hemispherical electron analyzer and $\text{MgK}\alpha$ ($h\nu = 1253.6 \text{ eV}$) X-ray source. The residual pressure in the ion-pumped analysis chamber was maintained below $5 \times 10^{-9} \text{ mbar}$ during data acquisition. The intensities of C 1s, O 1s, and Na 1s or Cs 3d_{5/2} peaks were estimated by calculating the integral of each peak after smoothing and subtraction of the “S”-shaped background and fitting the experimental curve to a combination of Gaussian and Lorentzian lines of variable proportion.

Table 1
Characterization of the catalysts

Catalyst	S_{BET} (m^2/g)	pH	Ash (%)	Metal (at-g/100 g cat.)
Norit	1882	8.0	3.1	–
Na-Norit	1541	8.3	4.8	0.055
Cs-Norit	1686	10.3	5.5	0.017

The binding energies (BE) were referenced to the major C 1s component at 284.9 eV, this reference giving BE values with an accuracy of $\pm 0.1 \text{ eV}$.

The ash contents of the studied catalysts were obtained by thermogravimetric analysis (TG/DTA Seiko System 320). The calculated metal contents (Table 1) indicate that the exchange capacity of Norit RX-1 EXTRA carbon for sodium is around three times the exchange capacity for cesium. This is not surprising taking into account that the surface of the active carbon has a determined density of surface groups with negative charge, which interact with the M^+ ions by electrostatic forces during the adsorption–impregnation process. For reasons of steric hindrance, and principally in the micropores of the substrate, it is obvious that the Na^+ ions (ionic radius = 0.095 nm) can easily access the centers located in micropores, whereas the Cs^+ ions (ionic radius = 0.169 nm) have to overcome a diffusional barrier [8].

The pH of the samples studied was measured following the method described by Rivera et al. [9] using an Omega pH-meter, model PHB-62.

Thermally activated experiments were performed using a batch reactor system under stirring. A mixture of the two reactants, imidazole (5 mmol) and propargyl bromide (15 mmol) without any solvent, is kept in a Pyrex flask under stirring while heating to the reaction temperature (298 and 323 K). Then, the catalyst is added and the reaction time starts. Samples are taken periodically between 15 and 120 min.

The ultrasonically activated reactions were carried out in a flask, suspended into the ultrasonic bath (Selecta Ultrasound-H) with a heating system, 40 kHz, and 550 W at the reaction temperature. Dry media, atmospheric pressure, 0.025 g of the corresponding catalyst (Na- or Cs-Norit) and an excess of propargyl bromide were employed at either reaction temperature.

The products were isolated by standard procedures and characterized by GC. Previously to any experiment blank runs were carried out, concluding that the reaction, in the absence of the catalyst was negligible.

3. Results and discussion

3.1. Catalysts characterization

Table 1 summarizes the apparent specific area, the pH and the metal contents of the catalysts. The pristine carbon, RX-1 EXTRA Norit, exhibits a basic pH (8.0), which increases only slightly in the sample exchanged with sodium, but considerably in the Cs-Norit sample. In spite of the exchange capacity for cesium being around three times less than the capacity of sodium, the higher basicity of the former cation could be responsible for the observed increase in the pH.

Table 2
Binding energies (eV) of core electrons and atomic ratios calculated by XPS

Catalyst	C 1s	O 1s	M	M/C atomic ratio
Norit	284.9 (57)	531.2 (29)	–	–
	286.4 (23)	532.5 (41)		
	288.9 (7)	533.9 (19)		
	290.6 (6)	535.2 (11)		
	292.5 (7)			
Na-Norit	284.9 (57)	530.9 (44)	1072.5 ^a	0.0050
	286.2 (15)			
	287.5 (15)			
	289.4 (13)			
Cs-Norit	284.9 (59)	530.9 (47)	723.9 ^b	0.0027
	286.5 (20)			
	288.1 (10)			
	289.7 (11)			

Values in parenthesis indicate the percentage of each peak.

^a Na 1s.

^b Cs 3d_{5/2}.

In order to get a more precise idea about the chemical state and the relative dispersion of the alkaline metals on the surface of the carbon, a surface analysis of the different samples by X-ray photoelectron spectroscopy was carried out. The binding energies of C 1s and O 1s core levels and the characteristic inner levels of the alkaline elements are given in Table 2, together with the M/C atomic ratios, determined from the peak intensities and the tabulated sensitivity atomic factors.

Peak synthesis procedures revealed several components in the C 1s core level. A major peak at 284.9 eV and another three (four in the case of pristine Norit) at higher binding energies can be discerned. The peak located at 284.9 eV can be assigned to the C–C bonds of graphitic-like structure of the carbon. The H-containing species (–CH–) should be included in the same peak, due to the small chemical shift between these species and C–C [10]. A second peak with 15–23% ratio of the total area is observed around 286.4 eV, which can be associated with C–O bonds in alcohols. The third component close to 288 eV, in general less intense than the former, is attributed to ketonic species (C=O) and the last one, above 289 eV, to more oxidized (–COO–) or carbonate species.

Similarly, the O 1s line profile is quite complex, especially in the Norit sample. The first component at 531 eV, is due to C–O and/or COO species of the carbonaceous support. The second one, at 532 eV, is attributed to hydroxides (and carbonates) of the corresponding alkaline metals. In the Norit carbon sample, another two components above 533 eV are observed, which could be assigned to molecular water, probably with different interaction degree with the surface or different localization, for example, at the external surface and micropores [10].

The binding energies of the inner electrons of the alkaline elements fit well with hydroxide species, al-

though carbonate species cannot be discarded, due to the proximity of the binding energies. Nevertheless, this does not mean that Na⁺ and Cs⁺ are not ion exchanged on surface negative groups. As it is known, the surface of carbon materials contains negative groups that easily interact with alkaline cations when the corresponding ion exchange treatment is carried out [11]. This ion exchange generates the active sites. By contrast, exposure to ambient condition can generate a partial carbonation, of alkaline cations on the surface, by reaction with CO₂, as detected by XPS. This is a frequent process in basic solid materials.

With respect to the M/C atomic ratios, they tend to diminish when the size of the alkaline cation increases as a consequence of the lower exchange in the case of cesium, as determined by thermogravimetric analysis. However, the XPS results show slight cesium enrichment at the surface, because the M/C ratio is around 2.4 times less for cesium than for sodium, meanwhile the content in metal (at-g M/100 g carbon) determined by thermogravimetric analysis is three times higher for Na-Norit than for Cs-Norit carbon.

3.2. Catalytic experiments under ultrasonic activation

In general, the propargylation of *N*-heterocycles in basic media affords several products with low yield and selectivity for the desired *N*-propargyl derivative **A**.

Under ultrasonic activation, the *N*-propargyl derivative **A** is selectively obtained when imidazole is alkylated with propargyl bromide. The mass spectrum of the reaction product [MS m/s: 106(M⁺), 79 (100), 52, 39] confirms that the only product obtained is compound **A**.

Undoped Norit catalyst affords conversion values of 7.2% and 10.6% under thermal and ultrasonic activation, respectively, at 298 K after 120 min (Table 3).

Table 3

Thermally and ultrasonically activated alkylation of imidazole with propargyl bromide on undoped Norit carbon

Time (min)	Thermal conversion (%)		Ultrasound conversion (%)	
	298 K	323 K	298 K	323 K
60	3.0	7.0	6.6	10.5
120	7.2	12.0	10.6	14.4

Table 4

Yields of isolated pure *N*-propargyl imidazole obtained on alkaline-doped carbons under thermal and ultrasonic activation

Catalyst	<i>T</i> (K)	Yield (%) ^a	
		Thermal	Ultrasound
Na-Norit	298	10	42
	323	19	50
Cs-Norit	298	20	63
	323	39	75

^a Reaction rate: 120 min.

Conversion on undoped Norit catalyst increases moderately with temperature and is higher under ultrasound activation. Nevertheless, when the reaction is carried out on Na- and Cs-promoted carbons, these values are considerably higher, reaching values of conversion around 50% and selectivity of 100% when Na-Norit is employed as catalysts, and 75% when Cs-Norit is the catalyst under ultrasound activation. The main noticeable effect was a marked increase of *N*-propargyl imidazole production with the Cs-doped carbon under ultrasonic activation while a high selectivity is maintained. Table 4 shows the yields of isolated pure products obtained under thermal and ultrasonic activation after 2 h of reaction. The conversion is greater for the Cs-Norit carbon, which affords the highest yields to *N*-propargyl imidazole (75% at 120 min). This is attributed to the significant increase of the strength of basic sites on the surface of the catalyst. The basicity of alkali-doped Norit carbons increases with the size of the alkaline cation, being the order of activity Na-Norit < Cs-Norit, which parallels the order of activity under thermal and ultrasound activation temperatures.

The enhancing effects on the reaction rate by combining the basicity of the alkaline-doped carbon with ultrasonic waves is presented as an alternative method for the production of *N*-propargyl imidazoles. In general, the use of ultrasonic waves can be extended to

enhance the activity of other types of heterogeneous catalysts for industrial reactions, which demand very mild reaction conditions [12–14].

4. Conclusions

The results demonstrate that *N*-propargylation of imidazole with suitable activated carbons under ultrasound activation results in the mild and effective synthesis of *N*-propargyl imidazole with nearly 100% selectivity. This method thus offers a practical alternative to conventional heating and traditional base catalysts and the process itself is environmentally friendly with minimal waste.

Acknowledgements

Financial support by the Spanish CICYT (Project MAT2001-0319) is gratefully acknowledged. Norit pristine carbon has been kindly supplied by Norit Company. The authors thank Prof. JLG Fierro for the XPS fruitful discussion.

References

- [1] Mingos DMP, Baghurst DR. *Chem Soc Rev* 1991;20:1–7.
- [2] Weitkamp J, Hunger M, Ryma U. *Microporous Mesoporous Mater* 2001;48:255–70.
- [3] Martín-Aranda RM, Rojas-Cervantes ML, López-Peinado AJ, López-González JD. *J Mol Catal* 1993;85(2):253–64.
- [4] Calvino-Casilda V, López-Peinado AJ, Fierro JLG, Martín-Aranda RM. *Appl Catal A: Gen* 2003;240:287–93.
- [5] López-Pestaña JM, Avila-Rey MJ, Martín-Aranda RM. *Green Chem* 2002;4:628–30.
- [6] Suslick KS. *Science* 1990;247:1439.
- [7] Cintas P, Luche JL. *Green Chem* 1999;1:15–7.
- [8] Bailar JC, Emeleus HJ, Nyholm R, Trotman-Dickenson AF. *Comprehensive inorganic chemistry*. 1st ed. Pergamon Press; 1973.
- [9] Rivera-Utrilla J, Ferro-García MA. *Carbon* 1987;25:645–51.
- [10] Wagner CD, Riggs WM, Davis LE, Moulder JF, Muilenberg GE. *Handbook of X-ray photoelectron spectroscopy*. Eden Praire, MN: Perkin Elmer; 1978.
- [11] Rubio-Gómez J, Martín-Aranda RM, Rojas-Cervantes ML, López-González JD, Fierro JLG. *Carbon* 1999;37:213–9.
- [12] Mason TJ. In: Mason TJ, editor. *Chemistry with ultrasound*. London: Elsevier; 1990.
- [13] Nevskaja D, Martín-Aranda RM. *Catal Lett* 2003;87:143–7.
- [14] Yadav GD, Arruman MS, Mujeebur MSM. *Ultrason Sonochem* 2003;10:135–8.

4.2. ALQUILACIÓN DE IMIDAZOL BAJO RADIACIÓN ULTRASÓNICA EMPLEANDO CARBONES ALCALINOS

Artículo 2

Título: *“Alkylation of imidazole under ultrasound irradiation over alkaline carbons”*

Autores: Laureano Costarrosa, Vanesa Calvino-Casilda, Santiago Ferrera-Escudero, Carlos Javier Durán-Valle, Rosa María Martín-Aranda

Revista: Applied Surface Science, **2006**, 252, 6089-6092

Alquilación de imidazol bajo radiación ultrasónica empleando carbones alcalinos

RESUMEN

Este trabajo continúa la senda iniciada por el anterior y desarrolla completamente la caracterización de una serie de carbones microporosos de distintas composiciones químicas, que han sido modificados mediante el intercambio iónico con dos cationes alcalinos (catalizadores bimetálicos) de forma simultánea:

- Na y K
- Na y Cs
- K y Cs

Los catalizadores así obtenidos son nombrados siguiendo la siguiente nomenclatura: catalizadores bimetálicos MM'-Norit, que son: NaK-Norit, NaCs-Norit, KCs-Norit, y su actividad catalítica ha sido probada en la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano.

En este caso se presenta una serie de catalizadores bimetálicos, con el objetivo de probar su actividad catalítica básica. La novedad más importante de este trabajo, en comparación con los publicados hasta la fecha es el uso combinado de carbones alcalinos bimetálicos de diferentes composiciones y, por consiguiente, con diferentes propiedades básicas, y la radiación ultrasonidos que intensifica su actividad catalítica en la reacción de alquilación de imidazol en condiciones suaves de reacción.

Los estudios de caracterización realizados confirman que, de forma general, las áreas superficiales decrecen a medida que aumenta el tamaño de los cationes alcalinos. Además, se calcula la concentración de cada metal en los carbones básicos preparados, tanto por XPS como por análisis termogravimétrico.

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que un aumento de la basicidad de los catalizadores de carbón preparados por intercambio iónico con dos metales alcalinos, aumenta su eficiencia en la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano. Además se observó, que la selectividad de la reacción se mantenía constante e igual al 100% para todos los carbones alcalinos estudiados.

Por último, el orden de actividad observado en la alquilación de imidazol con 1-bromobutano para los carbones alcalinos bimetálicos fue:



La finalidad de este trabajo fue potenciar la actividad catalítica de los carbones alcalinos mostrados en el anterior trabajo llevando a cabo su preparación por intercambio iónico con dos metales alcalinos diferentes. Los resultados obtenidos mostraron de nuevo que la combinación de carbones alcalinos bimetálicos con activación ultrasónica para intensificar procesos de síntesis de intermedios imidazólicos N-alquilados bajo condiciones suaves de reacción, resulta un método eficaz y de fácil manejo. Es por ello que el presente trabajo resulta de gran interés para ser generalizado en el área de síntesis de otros productos de Química Fina.

Alkylation of imidazole under ultrasound irradiation over alkaline carbons

L. Costarrosa^a, V. Calvino-Casilda^a, S. Ferrera-Escudero^a, C.J. Durán-Valle^b,
R.M. Martín-Aranda^{a,*}

^aDpto. de Química Inorgánica y Química Técnica, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED),
C/Senda del Rey, 9, E-28040 Madrid, Spain

^bDpto. de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura,
Avenida de Elvas s/n, 06071 Badajoz, Spain

Available online 9 December 2005

Abstract

N-Alkyl-imidazole has been synthesized by sonochemical irradiation of imidazole and 1-bromobutane using alkaline-promoted carbons (exchanged with the binary combinations of Na, K and Cs). The catalysts were characterized by X-ray photoelectron spectroscopy, thermal analysis and N₂ adsorption isotherms. Under the experimental conditions, *N*-alkyl-imidazoles can be prepared with a high activity and selectivity. It is observed that imidazole conversion increases in parallel with increasing the basicity of the catalyst. The influence of the alkaline promoter, the reaction temperature, and the amount of catalyst on the catalytic activity has been studied. For comparison, the alkylation of imidazole has also been performed in a batch reactor system under thermal activation.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

PACS: 82.65; 81.05.Uw; 61.43.Gt

Keywords: Alkaline carbons; Ultrasound irradiation; Imidazole; Alkylation

1. Introduction

Ultrasonic irradiation leads to the acceleration of numerous catalytic reactions in homogeneous as well as in heterogeneous systems [1]. Furthermore, significant improvements can be realized with regards to the yields [2–4]. The sonochemical phenomena originate from the interaction between a suitable field of acoustic waves and a potentially reacting chemical system; the interaction takes place through the intermediate phenomenon of the acoustic cavitation [5,6].

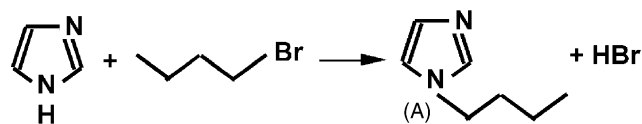
In general, sonication presents beneficial effects on the chemical reactivity, such as to accelerate the reaction, to reduce the induction period, and to enhance the catalyst efficiency [7].

The present paper reports the experimental results obtained in a heterogeneous reaction (imidazole alkylation with 1-bromobutane) catalyzed by alkali-loaded carbons under ultrasonic activation, and in dry media (Scheme 1). For

comparison, the results obtained under thermal activation are also presented. We have also investigated the influence of different factors during the reaction, such as basicity of the catalyst, catalyst amount and reaction temperature.

Activated carbons have been employed as selective catalysts in this type of reactions [8], because of their microporous structure, high degree of surface reactivity and extended surface area [9]. The presence of alkaline promoters on the surface of the carbons results in the generation of basic sites on their structures [10].

The *N*-alkylation of heterocycles, particularly imidazole, has been reported as key route to prepare important bactericidal compounds [11]. The combination of ultrasound irradiation with alkaline carbons as catalysts offers interesting prospects



Scheme 1. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane.

* Corresponding author. Tel.: +34 913987351; fax: +34 913986697.

E-mail address: rmartin@ccia.uned.es (R.M. Martín-Aranda).

because excellent selectivity is achieved under very mild conditions.

2. Experimental

2.1. Catalysts preparation and characterization

An activated Norit RX-1-EXTRA carbon was employed as pristine carbon. A series of basic carbons were prepared by ionic exchange using the corresponding solution of the alkaline chlorides for approximately 60 h at 353 K. In all cases, the liquid-to-solid weight ratio was 10:1. After ion exchange, the samples were filtered and washed until the washed water was chloride free. After drying, the carbons were pelletized, crushed and sieved to particle size ranging from 0.074 to 0.140 mm in diameter. The series of alkali-loaded catalysts is named: MM-N (NaK-Norit, NaCs-Norit and KCs-Norit). The MM-N series was prepared by impregnation of the carbon with a 1 M solution of each of the two alkaline chlorides of the corresponding metals. Thus, all the samples have the same theoretical amount of alkaline cations. The ash contents of the catalysts were obtained by thermogravimetric analysis (TG/DTA Seiko System 320). The pH of the samples were measured following the method described previously [12] using an Omega pH-meter, model PHB-62.

Specific surface areas of the carbon samples were determined by N₂ adsorption isotherms at 77 K, applying the BET method [13] in a Micromeritics ASAP 2010 Volumetric System. Volume adsorbed in the different types of pores was calculated by the Density Functional Theory (DFT) method [14] by means of DFT plus software.

Photoelectron spectra (XPS) were acquired with a VG ESCALAB 200R spectrometer equipped with a hemispherical electron analyzer and Mg K α ($h\nu = 1253.6$ eV, 1 eV = 1.6302×10^{-19} J) X-ray source.

2.2. Reaction procedure

2.2.1. Thermal induced reactions

A mixture of imidazole (5 mmol) and 1-bromobutane (15 mmol) was heated (293, 313 and 333 K), while stirring, in a batch reactor and in absence of any solvent. Then, the catalyst was added and the reaction time commenced. The reactions were followed by gas chromatography–mass spectrometry. The conversion is expressed in terms of amount of A in wt% (Scheme 1).

Table 1
Some characterization data of the carbons

Carbon	Ash (%)	M ₂ O (%)	pH
Norit	3.1	–	8.0
NaK-N	5.2	1.9	9.8
NaCs-N	5.3	2.2	10.0
KCs-N	4.4	1.3	10.4

2.2.2. Ultrasound induced reactions

Imidazole (5 mmol) and 1-bromobutane (15 mmol) were mixed in a flask without any solvent. The flask was suspended into the ultrasonic bath at the reaction temperature (293, 313 and 333 K). Then, the catalyst was added and the reaction time started. The reactions were performed in an ultrasonic bath (Selecta Ultrasound-H) with a heating system, 40 kHz of frequency and 550 W of power.

3. Results and discussion

3.1. Catalyst characterization

The pH values of the carbons are given in Table 1. The pristine carbon presents a basic pH of 8.0, while the values for the alkaline carbons are around 10.

The pristine carbon has 1450 m²/g of specific surface area, with a total adsorbed volume of N₂ of 0.571 cm³/g in pores up to 2000 Å (Table 2). The pore size distribution of this carbon is principally microporous (81.8%) with an important contribution of mesopores (16.5%). These data are reflected in N₂ isotherms profile, which is type I in BDDT classification [13]. The hysteresis loop, classified as type H4, is typical of activated carbons and it is due to the slit-shaped pores, which are present in the carbon. A decrease in the $V_{\text{micro}}/V_{\text{meso}}$ ratio is observed for alkaline impregnated carbons (Table 2).

Table 3 listed the XPS data for the catalysts. The O 1s line profile is complex, especially in the Norit sample. Several components can be distinguished. The first component centered at 531 eV, may be due to the presence of C–O and/or COO species of the carbonaceous support. The second one, at 532 eV, is attributed to the hydroxides (and carbonates) of the corresponding alkaline metals. In the pristine sample, other two components above 533 eV are observed, which could be assigned to molecular water, probably with different interaction degree with the surface or different localization, for example, at the external surface and in micropores. The binding energies of

Table 2
Specific area (S_{BET}) and adsorbed volume data obtained by DFT

Carbon	S_{BET} (m ² /g)	V_{micro} (cm ³ /g)	V_{meso} (cm ³ /g)	V_{tot} (cm ³ /g)
Norit	1450	0.467 (81.8)	0.094 (16.5)	0.571
NaK-N	1415	0.455 (74.8)	0.135 (22.2)	0.608
NaCs-N	1338	0.434 (78.2)	0.104 (18.7)	0.555
KCs-N	1416	0.463 (80.9)	0.095 (16.6)	0.572

Values in parenthesis indicate the percentage of each type of pore in carbon sample. Micropore: $\emptyset < 20$ Å; mesopore: 20 Å $< \emptyset < 500$ Å. V_{tot} : volume adsorbed by pores $\emptyset < 2000$ Å.

Table 3
Binding energies (eV) of core electrons and atomic ratios calculated by XPS

Catalyst	C 1s	O 1s	M (BE)	M/C atomic ratio		
				Na	Cs	K
Norit	284.9 (57) 286.4 (23) 288.9 (7) 290.6 (6) 292.5 (7)	531.2 (29) 532.5 (41) 533.9 (19) 535.2 (11)	–	–	–	–
NaK-N	284.9 (74) 286.6 (20) 288.3 (6)	531.4 (25) 533.0 (44) 534.8 (28)	1071.2 ^b ; 292.9 ^a	0.0002		0.0005
NaCs-N	284.9 (73) 286.6 (18) 288.3 (9)	531.4 (27) 533.0 (45) 534.8 (28)	1071.2 ^b ; 723.9 ^c	0.0001	0.0001	
KCs-N	284.9 (74) 286.6 (18) 288.3 (8)	531.4 (25) 533.0 (47) 534.8 (28)	292.8 ^a ; 723.9 ^c		0.0001	0.0006

Values in parenthesis indicate the percentage of each peak.

^a K 2p_{3/2}.

^b Na 1s.

^c Cs 3d_{5/2}.

the inner electrons of the alkaline elements fit well with hydroxide species, although carbonates species cannot be discarded, due to the proximity of the binding energies of these latter species. The exposure to ambient condition can generate a partial carbonation of the surface by reaction with CO₂, as detected by XPS.

3.2. Synthesis of *N*-alkyl-imidazoles under ultrasound irradiation

In this work, the influence of external parameters on the ultrasound activated reaction is studied. In this way, the influence of the basicity of the carbon and the reaction temperature were analyzed. As example the conversions at 333 K are given in Fig. 1. The mass spectrum of the reaction product confirms that A (MS *m/s*: 124 (*M*⁺), 97, 81, 55 (100),

41) is the only product formed, that is *N*-alkylated imidazole is selectively obtained.

From these results it can be said that the order of activity is: NaK-N < NaCs-N < KCs-N. The same trend is observed at 293 and 313 K. Conversions around 95% are obtained for the KCs-N carbon.

The effect of the catalyst amount was studied using two different amounts of catalyst (0.025 and 0.050 g). The results are shown in Table 4. It can be said that the increase of the catalyst amount is not as significant as expected. In general, under ultrasound activation the conversion increases in a factor of 1.2 when the catalyst amount is doubled. This can be due to the equilibrium limited nature of the reaction.

The effect of the reaction temperature has been studied during the alkylation of imidazole with 1-bromobutane under ultrasonic waves and in a batch reaction system using different

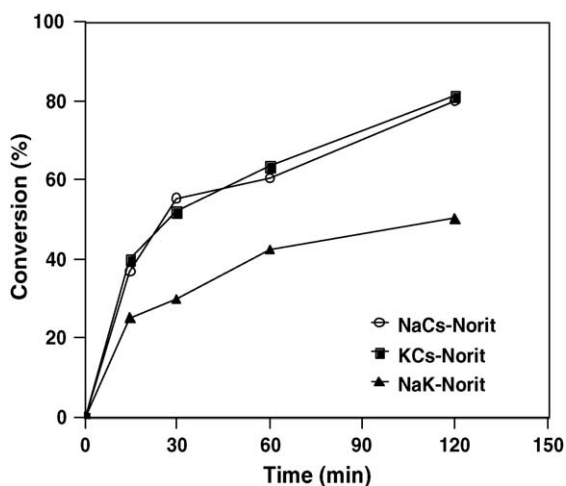


Fig. 1. Alkylation of imidazole (5 mmol) with 1-bromobutane (15 mmol) using 0.025 g of alkaline-promoted carbons under sonochemical activation at 333 K.

Table 4
Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under sonochemical activation

Catalyst	Time (min)	Conversion (%)	
		(A)	(B)
NaK-N	15	25.3	35.6
	30	30.1	53.2
	60	42.6	65.6
	120	50.2	74.7
NaCs-N	15	37.0	45.0
	30	52.6	52.6
	60	60.6	72.5
	120	80.0	86.7
KCs-N	15	40.0	45.3
	30	52.3	53.2
	60	63.6	73.3
	120	81.3	87.0

Influence of the catalyst amount: (A) 0.025 g and (B) 0.050 g. Reaction temperature: 293 K.

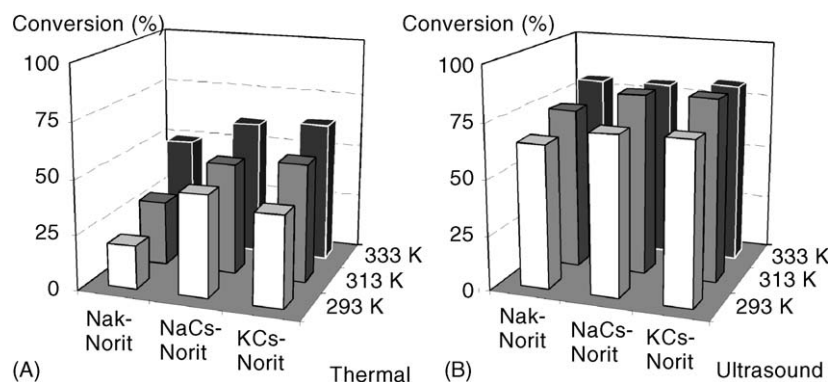


Fig. 2. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under thermal (A) and sonochemical (B) activation with 0.05 g of catalyst after 60 min at different reaction temperatures for the catalysts of the MM-N series.

amounts of catalysts. As an example, Fig. 2 shows the activity of the catalyst at 60 min of reaction using 0.05 g of catalysts.

The ultrasonic irradiation enhances *N*-alkylation of imidazole much better than thermal activation at any temperature.

4. Conclusions

The use of alkaline carbons under ultrasound irradiation, in the absence of any solvent, has been studied during the alkylation of imidazole with 1-bromobutane at moderate temperatures. An important enhancing effect in the yield was found when ultrasound was used. This increase, combined with the basicity of the carbons is an alternative method for the clean production of *N*-substituted imidazoles.

Acknowledgements

V.C.C. thanks the Universidad Nacional de Educación a Distancia (U.N.E.D.) for a Ph.D. fellowship. Authors thank Prof. J.L.G. Fierro for the XPS fruitful discussion. Financial Support of this work by Spanish CICYT (project CTQ2004–00243/PPQ) is gratefully acknowledged. Norit pristine carbon has been kindly supplied by Norit Company.

References

- [1] R. Miethchen, *Ultrasonics* 30 (1992) 173.
- [2] L.H. Thompson, L.K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.* 38 (1999) 1215.
- [3] T.J. Mason, *Industrial applications of sonochemistry and power ultrasonics*, NATO ASI Ser. C 524 (1999) 377.
- [4] J.M. López-Pestaña, M.J. Ávila-Rey, R.M. Martín-Aranda, *Green Chem.* 4 (2002) 682.
- [5] M.A. Margulis, *Ultrasonics* 30 (1992) 152.
- [6] D. Peters, *J. Mater. Chem.* 6 (1996) 1605.
- [7] T.J. Mason, in: T.J. Mason (Ed.), *Chemistry with Ultrasound*, Elsevier, London, 1990.
- [8] J. Rubio-Gómez, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, J. de D. López-González, J.L.G. Fierro, *Carbon* 37 (1999) 213.
- [9] L.R. Radovic, F. Rodríguez-Reinoso, in: P.A. Thrower (Ed.), *Chemistry and Physics of Carbon*, vol. 25, Marcel Dekker, New York, 1997, p. 243.
- [10] R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, A.L. López-Peinado, J. de D. López-González, *J. Mol. Catal.* 85 (1993) 253.
- [11] C.J. Durán-Valle, S. Ferrera-Escudero, V. Calvino-Casilda, J. Díaz-Terán, R.M. Martín-Aranda, *Appl. Surf. Sci. Catal.* 238 (2004) 97.
- [12] J.M. López-Pestaña, J. Díaz-Terán, M.J. Avila-Rey, M.L. Rojas-Cervantes, R.M. Martín-Aranda, *Microporous Mesoporous Mater.* 67 (2004) 87.
- [13] F. Rouquerol, J. Rouquerol, K. Sing, *Adsorption by Powders and Porous Solid*, Academic Press, 1999 (Chapter 6).
- [14] C. Lastoskie, K.E. Gubbins, N. Quirke, *Langmuir* 9 (10) (1993) 2693.

4.3. EFECTO DE LA RADIACIÓN ULTRASÓNICA EN LA N-ALQUILACIÓN DE IMIDAZOL SOBRE CARBONES ALCALINOS: ASPECTOS CINÉTICOS

Artículo 3

Titulo: *“The effect of ultrasound on the N-alkylation of imidazole over alkaline carbons: Kinetic aspects”*

Autores: Santiago Ferrera-Escudero, Elizabeth Perozo-Rondón, Vanesa Calvino-Casilda, Blanca Casal, Rosa María Martín-Aranda, Antonio José López-Peinado, Carlos Javier Durán-Valle

Revista: *Applied Catalysis A: General*, **2010**, 378, 26–32

Efecto de la radiación ultrasónica en la N-alquilación de imidazol sobre carbones alcalinos: aspectos cinéticos

RESUMEN

Los resultados presentados en los apartados 4.1 y 4.2, mostraban la influencia sobre la basicidad de la presencia de metales alcalinos en soportes de carbón activado Norit (catalizadores monometálicos: Na, K, Cs y catalizadores bimetálicos: NaK, NaCs y KCs). Además, la actividad catalítica de estos carbones básicos se estudió en la alquilación de imidazol para la obtención de imidazoles N-alquilados, tanto en condiciones de activación térmica convencional como por activación ultrasónica. Para completar este estudio, se decidió realizar un estudio mecanístico y cinético de la reacción de alquilación, profundizando en el estudio cinético, tanto en reactor discontinuo (batch) como en reactor ultrasónico, con idea de estudiar también la influencia de la activación ultrasónica sobre la cinética de la reacción.

Nuestro grupo ya poseía experiencia en reacciones de alquilación de imidazol, pues en trabajos previos [90] se estudió la alquilación de imidazol en presencia de una serie de catalizadores alcalinos modificados con distintos cationes alcalinos (Li, Na, K y Cs) y bajo activación por microondas. Sin embargo, hasta el momento no habíamos intensificado los procesos de síntesis de intermedios de productos de Química Fina combinando carbones alcalinos y activación ultrasónica. Es por ello que el estudio cinético, más profundo en este caso, resultaba interesante.

En este apartado, con la caracterización físico-química completa de los catalizadores, se estudió el efecto de la composición química y la naturaleza de los metales alcalinos, así como su combinación en el caso de los bimetálicos, sobre la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano, en ausencia de disolvente. Además, se realizó también un estudio completo de la reutilización de los catalizadores alcalinos.

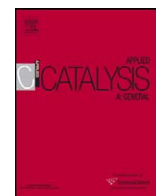
Los primeros resultados de este estudio permitieron establecer un orden de actividad de los catalizadores alcalinos influenciado por su composición química y el metal alcalino o combinación de metales alcalinos presentes en el catalizador de carbón,

observándose para el caso de la obtención de N-butylimidazol el siguiente orden de actividad:



La reacción de alquilación de imidazol con haluros de alquilo tiene lugar tanto en medio ácido como en medio básico siguiendo un mecanismo de reacción diferente. Los cálculos cinéticos de la reacción objeto de estudio se realizaron empleando un modelo cinético de pseudo-primer orden, puesto que uno de los reactivos (el agente alquilante) se encuentra en exceso. Calculando las constantes cinéticas de la velocidad de la reacción a tres temperaturas diferentes (293, 313 y 333 K) se pudo concluir que la velocidad de reacción aumentaba con la temperatura como era de esperar tanto bajo activación térmica convencional como bajo activación ultrasónica, lo que confirmaba también que no había control difusional en ambos casos, como ya habíamos comprobado en experimentos previos (experimentos realizados empleando velocidades de agitación diferentes y tamaños de partícula diferentes). Estos resultados nos permitieron establecer también que el catalizador Na-Norit era aproximadamente la mitad de activo catalíticamente, que los catalizadores conteniendo Cs en su estructura, es decir Cs-Norit, NaCs-Norit y KCs-Norit, y ligeramente menos activo que el catalizador conteniendo sodio y potasio, esto es NaK-Norit. Se observó que la cinética de la reacción de N-alquilación en medio básico estaba, tanto bajo activación térmica convencional como por activación ultrasónica, influenciada por el tamaño del catión alcalino presente en la estructura del catalizador de carbón.

En cuanto a los estudios de recuperación y reutilización del catalizador, los catalizadores KCs-Norit y Cs-Norit fueron reutilizados en esta reacción en 4 ciclos sucesivos sin apreciarse pérdida significativa de actividad (condiciones de reacción, 323 K, 10 h). A partir del cuarto ciclo se observó una ligera pérdida de actividad catalítica de aproximadamente un 5 %.



The effect of ultrasound on the N-alkylation of imidazole over alkaline carbons: Kinetic aspects

S. Ferrera-Escudero^a, E. Perozo-Rondón^a, V. Calvino-Casilda^b, B. Casal^c, R.M. Martín-Aranda^a, A.J. López-Peinado^a, C.J. Durán-Valle^{d,*}

^a Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), C/Senda del Rey, 9, E-28040 Madrid, Spain

^b Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (C.S.I.C.), Campus UAM, Cantoblanco, E-28049 Madrid, Spain

^c Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM; CSIC), Avda. Gregorio del Amo, 8, 28040 Madrid, Spain

^d Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, Avda. de Elvas s/n, E-06071 Badajoz, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 December 2009

Received in revised form 27 January 2010

Accepted 28 January 2010

Available online 4 February 2010

Keywords:

Reaction kinetic

Sonocatalysis

Basicity

Activated carbons

Imidazole

Alkylation

ABSTRACT

N-Alkylimidazoles have been synthesized by sonochemical irradiation of imidazole and 1-bromobutane using alkaline-promoted carbons. The catalysts were characterized by X-ray photoelectron spectroscopy, thermal analysis and nitrogen adsorption isotherms. Under the experimental conditions, N-alkylimidazoles can be prepared with a high activity and selectivity. It is observed that imidazole conversion increases in parallel with increasing the basicity of the catalyst. For comparison, the alkylation of imidazole has also been performed in a batch reactor system under thermal activation.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Ultrasonic irradiation leads to the acceleration of numerous reactions in homogeneous or heterogeneous systems [1]. Furthermore, significant improvements can be realized with regards to the yields [2–4].

The sonochemical phenomena are originated from the interaction between a suitable field of acoustic waves and a potentially reacting chemical system; the interaction takes place through the intermediate phenomenon of the acoustic cavitation. Three important factors have to be considered when an ultrasonic induced reaction is performed: the acoustic field, the bubbles field and the chemical system [5,6].

The chemical effects of ultrasounds have been attributed to the implosive collapse of the cavitation period of the sound waves. The bubbles are generated at localized sites in the liquid mixture that contain small amounts of dissolved gases. Trapped within a microbubble, the reactants are exposed to a high pressure and temperature upon implosion, the molecules are fractured forming highly reactive species with a great tendency to react with the surrounding molecules. When one of the phases is a solid, the

ultrasonic irradiation has several additional enhancement effects and this is especially useful when the solid acts as catalyst [7,8]. So, the cavitation effects form microjets of solvent which bombard the solid, increasing the interphase surface able to react. In general, the sonication presents beneficial effects on the chemical reactivity, such as to accelerate the reaction, to reduce the induction period, and to enhance the catalyst efficiency [9].

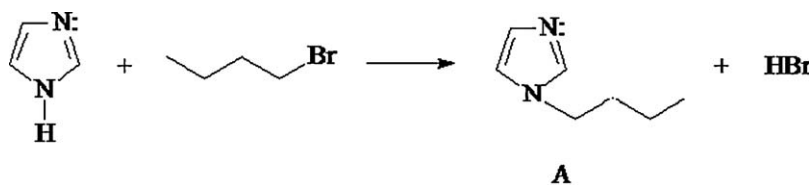
The objective of this contribution is to investigate the kinetics and the mechanism of the imidazole alkylation reaction (Scheme 1) catalyzed by basic carbons under both ultrasound and conventional thermal activation. The authors have previously proved that this reaction can be carried out over acid zeolites and under ultrasound activation following a different reaction mechanism [10]. In this report, the authors study the influence of different external parameters in this reaction such as basicity (alkaline promoter on the carbon), porosity, and amount of catalyst and reaction temperature. The combination of these parameters of the catalysts enabled to be used for the highly selective synthesis of N-alkylimidazoles.

The N-alkylation of heterocycles, particularly imidazole, has been reported as a key route to prepare important bactericidal, fungicidal [11] and anticonvulsant [12] compounds.

Activated carbons have been employed as selective catalysts in related reactions, because of their microporous structure, high degree of surface reactivity and extended surface area [13].

* Corresponding author. Tel.: +34 924289300.

E-mail address: carlosdv@unex.es (C.J. Durán-Valle).



Scheme 1. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane.

Moreover, the inclusion of alkaline promoters on the carbons results in the generation of basic sites on their surface [14,15].

2. Experimental

2.1. Catalysts preparation and characterization

RX-1-EXTRA Norit carbon from Norit Company was treated with the corresponding aqueous alkaline chloride solution (2 M) at 353 K for 1 h. The liquid/solid ratio was 10. The samples were filtered and washed with distilled water until chloride free (AgNO_3 test). After drying at 373 K, overnight, the resulting carbons were pelletized, crushed and sieved to particle size of 0.074–0.140 mm diameter.

The two series of alkali-loaded catalysts are named: M-N (Na-Norit, K-Norit and Cs-Norit), and MM'-N (NaK-Norit, NaCs-Norit and KCs-Norit). The ash contents of the catalysts were obtained by thermogravimetric analysis (TG/DTA Seiko System 320). The pH of the samples was measured following the method described by Rivera-Utrilla and Ferro-García [16] using an Omega pH-meter, model PHB-62.

Specific surface areas of the carbon samples were determined by nitrogen adsorption isotherms at 77 K, applying the BET method [17] in a Micromeritics ASAP 2010 Volumetric System. Volume adsorbed in the different types of pores was calculated by the DFT (density functional theory) method [18] by means of DFT plus software.

Photoelectron spectra (XPS) were acquired with a VG ESCALAB 200R spectrometer equipped with a hemispherical electron analyzer and $\text{MgK}\alpha$ ($h\nu = 1253.6$ eV, 1 eV = 1.6302×10^{-19} J) X-ray source. The powder samples were pressed into aluminum holders and mounted on a sample rod placed in the pretreatment chamber of the spectrometer. After outgassing 1 h at room temperature, they were placed into the analysis chamber. The residual pressure in the ion-pumped analysis chamber was maintained below 5×10^{-9} Torr during data acquisition. The intensities of C 1s, O 1s, and Na 1s or Cs $3d_{5/2}$ peaks were estimated by calculating the integral of each peak after smoothing and subtraction of the "S"-shaped background and fitting the experimental curve to a combination of Gaussian and Lorentzian lines of variable proportion. The binding energies (BE) were reference to the major C 1s component at 284.9 eV, this reference giving BE values with an accuracy of ± 0.1 eV.

2.2. Reaction procedure

2.2.1. Ultrasonic induced reactions

Imidazole (5 mmol) and 1-bromobutane (15 mmol) were mixed in a flask suspended into the ultrasonic bath (Selecta Ultrasound-H, with a heating system, 40 kHz of frequency, and 550 W of power). Then, the corresponding catalyst was added and the reaction started. The reactions were carried out at the reaction temperatures: 293, 313 and 333 K, respectively in the absence of any solvent.

2.2.2. Thermal induced reactions

Similar procedure was adopted for conventional thermal heating. The samples were magnetically stirred, in a batch reactor

in the absence of any solvent. Then, the catalyst was added to the reaction mixture and the reaction started.

The reaction was followed by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS), using a 60-m-long phenyl-silicone capillary column and a flame ionization detector. The conversion is expressed in terms of amount of **A** product (Scheme 1).

In previous experiments, it was found that for stirring speeds above 1000 rpm, and particle sizes of diameter minor than 0.250 mm, nor diffusion processes control exists, either external or internal [15].

3. Results and discussion

3.1. Catalyst characterization

The pH of samples is given in Table 1. The pristine carbon, RX-1-EXTRA Norit, exhibits a basic pH (8.0) that increases only slightly in the sample exchanged with sodium, but considerably in the Cs-Norit sample (pH = 10.3). In spite that the amount of cesium in the solid is around one-third of the sodium cation, the higher basicity of the Cs ions could be the cause of the increase observed in the pH of the cesium samples. The pH of the series MM'-N is within the values of M-N series, being all of them around 10 pH units.

As it was above mentioned the amount of sodium ion into the Norit is around 3 times the amount of cesium ions. This is expected because the surface of the active carbon has a determined density of active groups [17] which interact with the M^+ ions by electrostatic forces during the adsorption–impregnation process. For steric hindrance, mainly at the micropores of the substrate, it is obvious that the Na^+ ions (ionic radius = 0.095 nm) can access the centers located at the micropores, whereas the Cs^+ ions (ionic radius = 0.169 nm) have to overcome a diffusional barrier.

Table 1
Some characterization data of the catalysts.

Catalyst	pH	Ash (%)	M_2O (%)	Metal (at-g/100 g cat.)
Norit	8.0	3.1	–	–
Na-N	8.4	4.8	1.7	0.055
Cs-N	10.4	5.5	2.4	0.017
K-N	10.1	5.1	2.0	0.035
NaK-N	9.8	5.2	2.1	–
NaCs-N	10.0	5.3	2.2	–
KCs-N	10.4	4.4	1.3	–

Table 2
Specific area (S_{BET}) and adsorbed volume data obtained by DFT.

Sample	S_{BET} (m^2/g)	$V_{\text{micropore}}$ (cm^3/g)	V_{mesopore} (cm^3/g)	V_{tot} (cm^3/g)
Norit	1450	0.467 (81.8%)	0.094 (16.5%)	0.571
Na-N	1375	0.440 (77.2%)	0.111 (19.5%)	0.570
Cs-N	1447	0.460 (84.7%)	0.074 (13.6%)	0.543
NaK-N	1415	0.455 (74.8%)	0.135 (22.2%)	0.608
NaCs-N	1338	0.434 (78.2%)	0.104 (18.7%)	0.555
KCs-N	1416	0.463 (80.9%)	0.095 (16.6%)	0.572

Values in parenthesis indicate the percentage of each type of pore in carbon sample. Micropore: $\emptyset < 20 \text{ \AA}$; mesopore: $20 \text{ \AA} < \emptyset < 500 \text{ \AA}$. V_{tot} : volume adsorbed by pores $\emptyset < 2000 \text{ \AA}$.

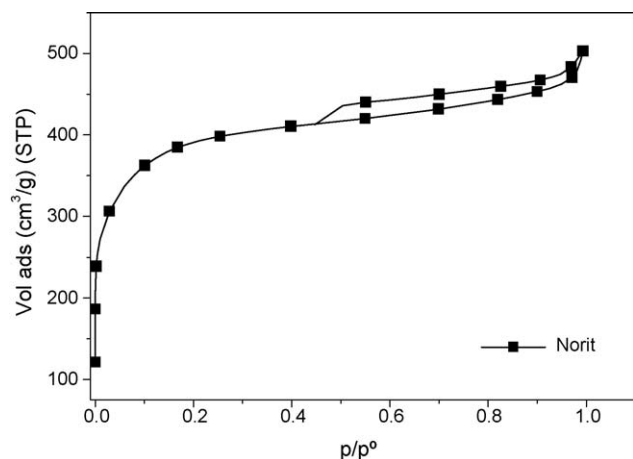


Fig. 1. N_2 adsorption isotherm of pristine Norit carbon.

Norit carbon used as pristine solid has a high specific surface area ($1450 \text{ m}^2/\text{g}$) and the total adsorbed volume of nitrogen ($0.571 \text{ cm}^3/\text{g}$) (Table 2). The pore size distribution of this carbon is principally micropores (81.8%) with an important contribution of mesopores (16.5%). This data is reflected in N_2 isotherms profile (Fig. 1), which is type I in BDDT classification [18]. The hysteresis loop, classified as type H4 [18], is typically of activated carbons as it is explained by the slit-shaped pores, present in the carbon [19,20].

The impregnation with different alkaline metals does not change significantly the specific surface area characteristics of the substrate (Table 2). The isotherm curves show the same profile, and slight differences in specific surface area and micropore volume (Table 2). The Cs-N sample presents the higher value of surface area and nitrogen adsorption into the micropores.

In order to get a more precise idea about the chemical state and the relative dispersion of the alkaline metals at the surface of the carbon, a study of the different samples by X-ray photoelectron spectroscopy was carried out. The binding energies of C 1s and O 1s core levels and the characteristic inner levels of the alkaline elements are given in Table 3, together with the M/C atomic ratios, determined from the peak intensities and the tabulated sensibility atomic factors [18]. The C 1s core level is complex, in which several components can be revealed. A major peak at 284.9 eV and another three (four in the case of the Norit pristine) centered at higher binding energies can be discerned. The peak located at 284.9 eV can be assigned to the C–C bonds of graphitic-like structure of the carbon, and even to H-containing species (–CH–), because the small chemical shift of these last species with respect to the first ones makes it difficult to distinguish. A second peak with a 15–23% ratio of the total area is observed around 286.4 eV, which can be associated with C–O bonds in alcohols or ethers. The third component close to 288 eV, in general less intense than the former, is attributed to ketonic species (C=O) and the last one, above 289 eV, to more oxidized (–COO–) or carbonates species [21]. In the Norit sample, besides this peak, which is observed at 290.6 eV, another component around 292.5 eV is detected. This last peak, due to a shake-up satellite ($\pi \rightarrow \pi^*$) produced in the photoionization process of graphitic structure, is not observed in the alkaline-containing samples.

Similarly, the O 1s line profile is quite complex, especially in the Norit sample and several components can be distinguished. The first component centered at 531 eV, can be assigned to C–O and/or COO species of the carbonaceous support [21]. The second one, at 532 eV, is attributed to the hydroxides (and carbonates) of the corresponding alkaline metals. In the Norit sample, another two components above 533 eV are observed, which could be assigned

Table 3

Binding energies (eV) of core electrons and atomic ratios calculated by XPS.

Catalyst	C 1s	O 1s	M (BE)	M/C atomic ratio		
				Na	Cs	K
Norit	284.9 (57)	531.2 (29)	–	–	–	–
	286.4 (23)	532.5 (41)				
	288.9 (7)	533.9 (19)				
	290.6 (6)	535.2 (11)				
	292.5 (7)					
Na-N	284.9 (57)	530.9 (44)	1072.5 ^a	0.0050		
	286.2 (15)	532.7 (56)				
	287.5 (15)					
K-N	289.4 (13)	531.0 (24)	293.0 ^b			0.0030
	284.9 (70)	532.8 (51)				
	286.8 (30)	534.5 (25)				
Cs-N	284.9 (59)	530.9 (47)			0.0027	
	286.5 (20)					
	288.1 (10)	532.6 (53)	723.9 ^c			
	289.7 (11)					
NaK-N	284.9 (74)	531.4 (25)	1071.2 ^a ;	0.0002		0.0005
	286.6 (20)	533.0 (44)	292.9 ^b			
	288.3 (6)	534.8 (28)				
NaCs-N	284.9 (73)	531.4 (27)	1071.2 ^a ;	0.0001	0.0001	
	286.6 (18)	533.0 (45)	723.9 ^c			
	288.3 (9)	534.8 (28)				
KCs-N	284.9 (74)	531.4 (25)	292.8 ^b ;		0.0001	0.0006
	286.6 (18)	533.0 (47)	723.9 ^c			
	288.3 (8)	534.8 (28)				

Values in parenthesis indicate the percentage of each peak.

^a Na 1s.

^b K $2p_{3/2}$.

^c Cs $3d_{5/2}$.

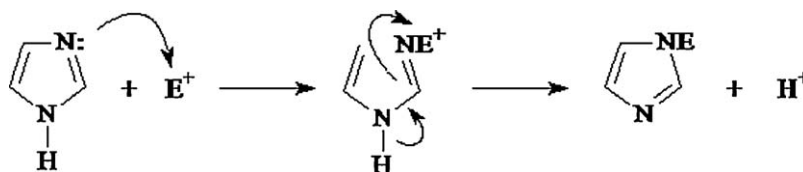
to molecular water [21], probably with different interaction degrees with the surface.

The binding energies of the inner electrons of the alkaline elements fit well with hydroxide species, although carbonates species cannot be discarded, due to the proximity of the binding energies of these last species. Nevertheless, it does not mean that Na^+ and Cs^+ are not ion exchanged on surface negative groups. As it is known, the surface of carbon materials presents negative groups that easily interact with alkaline cations when the corresponding ion exchange treatment is carried out. This ion exchange generates the active sites. By contrast, the exposure to ambient condition can generate a partial carbonation of the surface by reaction with CO_2 , as detected by XPS. This is a frequent process in basic solid materials. Hence, the alkaline carbon is considered as the true catalyst [21].

With respect to the M/C atomic ratio, this ratio diminishes when the size of the alkaline cation increases as a consequence of the less exchange in the case of cesium than in the case of sodium, as determined by thermogravimetric analysis. However, the XPS results show a slight cesium enrichment at the surface, because the M/C ratio is around 2.4 times less for the cesium than for the sodium, meanwhile the content in metal (at-g M/100 g carbon) determined by thermogravimetric analysis is 3 times higher for the Na-Norit than for the Cs-Norit.

3.2. Sonochemical synthesis of N-alkylimidazoles

Under our experimental conditions, N-substituted imidazole of type **A** is selectively obtained. The mass spectrum of the reaction product confirms that **A** (MS m/z : 124 (M^+), 97, 81, 55(100), 41) is



Scheme 2. Reaction mechanism between imidazole and electrophiles.

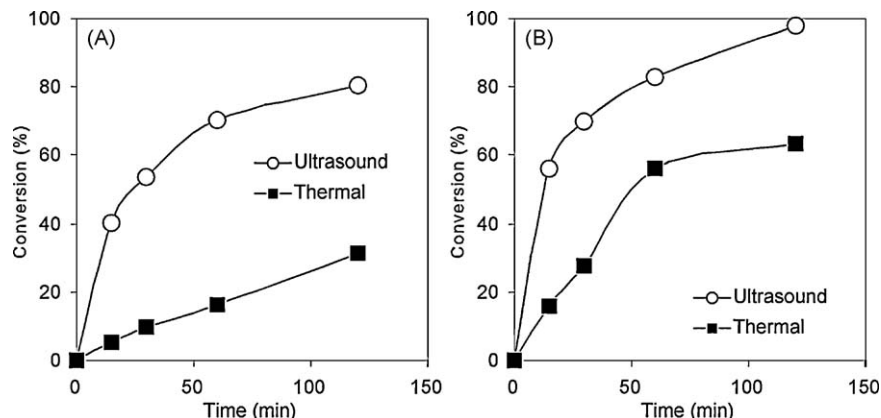


Fig. 2. Alkylation of imidazole (5 mmol) with 1-bromobutane (15 mmol) using 0.025 g of alkaline-promoted carbons under sonochemical activation at 298 K. (A) M-N series and (B) MM'-N series.

produced. Under base catalysis, imidazole reacts with electrophiles at the N-position (Scheme 2). The nature of the products depends upon the choice of the alkylating conditions and of catalyst type. As we have shown, alkaline-promoted carbons are appropriate materials to catalyze basic organic reactions showing, under our experimental conditions, basic sites up to $pK_a = 16.5$ [22]. Considering that the NH group of imidazole presents a $pK_a = 14.5$, these carbons could be appropriate catalysts to perform the alkylation [23].

3.2.1. Kinetic study

The alkylation of imidazole with alkyl halides proceeds under both acid [10] and basic (Scheme 2) media following a different reaction mechanism. In Table 4 is shown the kinetic parameters

Table 4
Kinetic rate constants for the alkylation of imidazole (5 mmol) with 1-bromobutane (15 mmol) under sonochemical activation using alkaline carbons (0.05 g).

Catalyst	T (K)	Batch k ($\times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ g}_{\text{cat}}^{-1}$)	Ultrasounds k ($\times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ g}_{\text{cat}}^{-1}$)
Na-Norit	293	0.82	3.65
	313	2.00	9.85
	333	2.78	15.3
Cs-Norit	293	2.28	7.48
	313	4.36	8.61
	333	5.11	18.7
K-Norit	293	1.68	4.37
	313	2.11	8.57
	333	3.53	8.87
NaCs-Norit	293	2.22	7.18
	313	3.10	7.80
	333	4.79	8.77
KCs-Norit	293	2.36	7.27
	313	4.32	7.95
	333	4.89	9.10
NaK-Norit	293	1.83	4.80
	313	2.26	7.52
	333	3.06	8.99

obtained from the alkylation of imidazole reactions under both conventional thermal and sonochemical activation by using different basic solid catalysts. In the present work N-substituted imidazole (A) was obtained as the only product of the alkylation of imidazole. The reaction proceeds with 100% selectivity to N-butylimidazole under all reaction conditions. The reported selectivity was determined in the following way [yield of desired product]/([yield of detected product] + [detected reactant]). The total balance calculated to carbon atoms was in all cases better than 98%.

The results obtained in Table 4 were obtained by fitting a pseudo-first order kinetic model considering that one of the reactant is in excess [10], in our case 1-bromobutane concentration, not showing any significant change during the reaction. From these results it can be said that Na-Norit catalyst is approximately half as active as catalysts containing caesium, these are Cs-, NaCs- and KCs-Norit and slightly lower than that containing potassium, this is NaK-Norit. It can be observed that the rate constants decrease in the order: Cs-Norit > KCs-Norit > NaCs-Norit > NaK-Norit > K-Norit < Na-Norit.

Under our experimental conditions, the reaction was neither controlled by external nor internal diffusion as it was confirmed by using different particle sizes of the catalysts (0.074, 0.140 and 0.250 mm) and different stirring rates (600 and 1500 rpm). From the Arrhenius equation, the activation energies were also calculated. The results obtained for the five catalysts employed in this study confirm that the reaction rate is not limited by pore diffusion and that it is controlled chemically ($E_a > 20 \text{ kJ/mol}$).

3.2.2. Influence of external parameters

3.2.2.1. Influence of the basicity of the catalyst and temperature. The alkylation of imidazole with 1-bromobutane was performed on both series of catalysts, M-N and MM'-N at different temperatures. As an example the conversions at 333 K are given in Fig. 2.

From these results it can be said that the order of activity is

Na-N < K-N < NaK-N < NaCs-N < KCs-N \approx Cs-N.

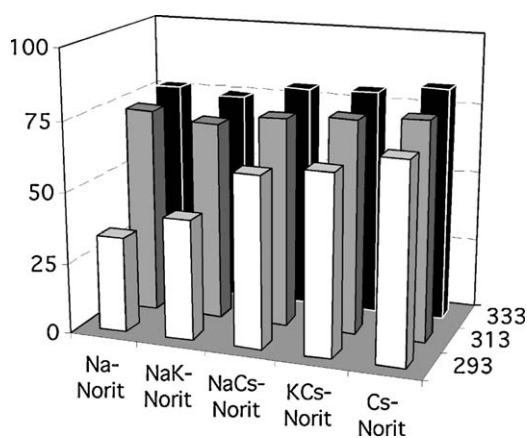


Fig. 3. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under sonochemical activation with 0.025 g of catalyst after 60 min at different reaction temperatures. (A) M-N series and (B) MM'-N series.

Cs-N is around 1.3 times more active than Na-N. Thus, conversions of 99% are reached in only 120 min of reaction when Cs-N is the catalyst at 333 K. Closer conversions (around 93%) are obtained when the catalyst is doped with K and Cs (KCs-N). The activity of the samples NaK-N and NaCs-N is intermediate between Cs-N and Na-N catalysts. This trend indicates that the type of promoter is decisive to define the basicity of these catalysts. Moreover, the reaction is extremely sensitive to slight modification of the catalyst basicity. Thus, the Lewis basic character is determined by the alkaline dopant. The same trend is observed at 293 and 313 K. Fig. 3 displays the conversion values at 120 min of reaction as an example of the influence of the temperature on the ultrasonic induced reactions. As this figure shows, from the results obtained at 293 and 313 K, the conversion increases with the reaction temperature, keeping the selectivity 100% in all cases due to the cavitation phenomena during the sonochemical reactions. However no significant changes in the conversion are observed when temperature of sonication is increased from 313 to 333 K. This fact confirms some previous works in the literature [10,25] which describes that a liquid sonicated at a temperature near the boiling point of the medium, enhanced effect is diminished or even no important sonochemical effect may be expected.

As expected, an increase of the reaction temperature implies an increase of the yield of the N-alkylimidazole, keeping the selectivity 100% in all cases. High yields (between 75% and 99%) are obtained when Cs-N is employed as catalyst.

3.2.2.2. Influence of the catalyst amount. In order to study the effect of the catalyst amount, imidazole was alkylated with 1-bromobutane using two different amounts of catalyst (0.025 and 0.050 g). The results are shown in Table 5.

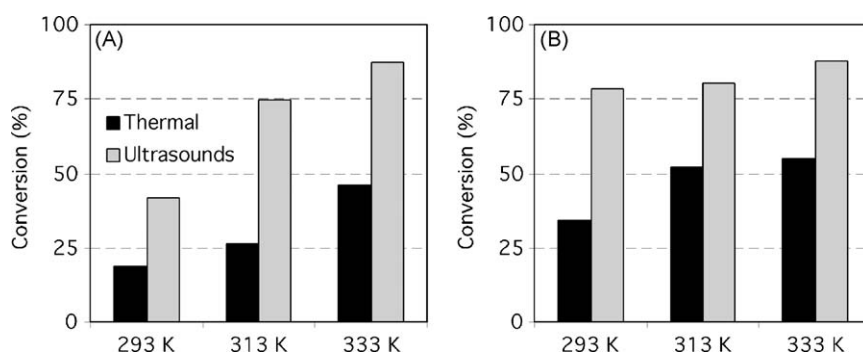


Fig. 4. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under sonochemical and thermal activation with 0.05 g of catalyst after 60 min at different reaction temperatures. (A) Na-N and (B) Cs-N.

Table 5

Alkylation of imidazole (5 mmol) with 1-bromobutane (15 mmol) under sonochemical activation. Influence of the catalyst amount. M-N and MM'-N series. Reaction temperature: 293 K.

Catalyst	Time (min)	Conversion (%)	
		0.025 g	0.050 g
Na-N	15	22.2	32.4
	30	27.5	39.6
	60	33.7	41.8
	120	60.7	70.6
Cs-N	15	40.1	44.6
	30	53.6	57.3
	60	70.3	78.3
	120	80.4	87.3
K-N	15	24.2	32.0
	30	28.9	50.1
	60	40.2	63.4
	120	49.1	72.2
NaK-N	15	25.3	35.6
	30	30.1	53.2
	60	42.6	65.6
	120	50.2	74.7
NaCs-N	15	37.0	45.0
	30	52.6	52.6
	60	60.6	72.5
	120	80.0	86.7
KCs-N	15	40.0	45.3
	30	52.3	53.2
	60	63.6	73.3
	120	81.3	87.0

In general, under ultrasound activation the conversion increases by a factor of 1.2 when duplicates the catalyst amount.

3.2.2.3. Comparison of ultrasonic activation with thermal activation: influence of the reaction temperature. The effect of the reaction temperature has been studied during the alkylation of imidazole with 1-bromobutane under ultrasonic waves and in a batch reaction system using different amounts of catalysts. As an example, Figs. 4 and 5 show the activity of the catalyst at 60 min of reaction using 0.05 g of the two series of catalysts.

The comparison evidences that the ultrasonic activation enhances N-alkylation of imidazole much better than thermal activation at any temperature since higher conversion levels are reached at the same reaction times. The improvement of the reactivity is more drastic at low temperatures. This can be explained due to the fact that an increase of the temperature will raise the vapor pressure of the liquid medium of the ultrasonic bath, leading to an easier cavitation but to a less violent collapse, which makes the cavitation less effective [24]. On the other hand, a

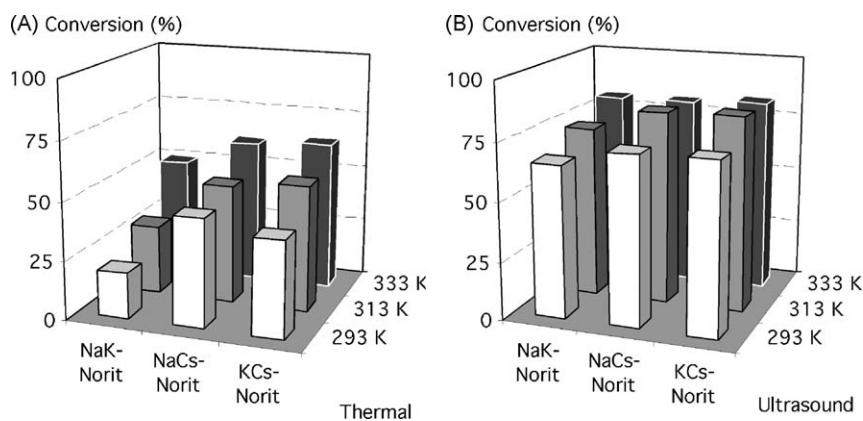


Fig. 5. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under thermal (A) and sonochemical (B) activation with 0.05 g of catalyst after 60 min at different reaction temperatures for the catalysts of the MM-N series.

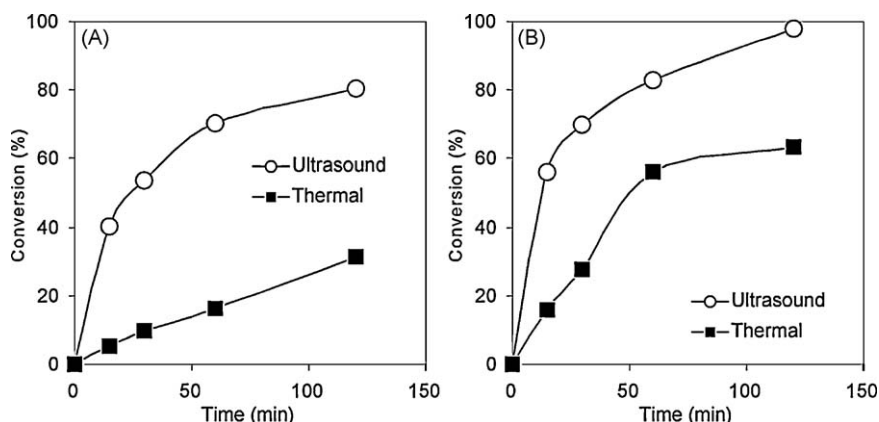


Fig. 6. Alkylation of imidazole with 1-bromobutane under thermal and sonochemical activation with 0.025 g of catalyst at 293 K (A) and 333 K (B) on Cs-N catalyst.

further factor to be considered is that at temperatures near boiling point of the ultrasonic liquid medium, a large number of microbubbles are generated concurrently in it, acting as a barrier to the sound transmission. These bubbles dampen the effective ultrasonic energy from the source that enters the reaction liquid medium. Thus, our experimental results confirm some previous works published in the literature [25], which describe that when a liquid is sonicated at a temperature near its boiling point, enhanced effects are diminished or even any important sonochemical effects may be expected.

As a final example, the evolution of the reaction under sonochemical and thermal activation at 293 and 333 K using the Cs-N carbon, which is the most basic catalysts are displayed in Fig. 6. It is evidenced that at lower temperatures, the differences of activity between ultrasound and thermal activation are higher than at higher temperatures again because there is no sonochemical effect during the ultrasound activation when the temperature is increased up to 333 K. In any case our basic carbons turned out as suitable catalysts to carry out the proposed reaction under both conventional thermal and ultrasound activation, in short times and under mild conditions being also able to be reused in four cycles of reaction without important changes in the final yield of the reaction.

4. Conclusions

The effect of ultrasound waves in the activation of alkaline-promoted carbons has been explored in the alkylation of imidazole with 1-bromobutane. It was found that there is a substantial

enhancing effect in the yield when ultrasound was used to activate the reaction. Enhancement effect on the reaction rate by combining the basicity of the carbon catalysts and ultrasound is presented as an alternative method for the production of N-substituted imidazoles and, in general, for the production of other fine chemicals due to the mild conditions that this system offers. In spite of the large body of work dealing with sonocatalysis, only a relatively small number of papers report the influence of the reaction conditions on the rate and yields of chemical reactions. It is well documented that, external parameters have a great influence on the cavitation and, since the cavitation is necessary to induce sonochemical reactions. It is important that those parameters are fine tuned and controlled, to maximize the sonochemical effects. We have found here that among all the experimental procedures induced by heterogeneous media employed in this synthesis, the combination of ultrasound irradiation with alkaline carbons offers interesting prospects because excellent yields are achieved under very mild conditions.

Acknowledgements

V.C.C. acknowledges CSIC for the award of a JAE-Doctor contract. E.P.R. also acknowledges the grant supported by the Carabobo University (Valencia, Rep. Bolivariana Venezuela). This work has been supported by Spanish Minister of Science and Innovation (project CTM2007-60577/TECNO, MAT-2006-04486 y NAN2006-27758-E) and Junta de Extremadura (GRU09027). Authors thank Prof. JLG. Fierro for the fruitful discussion of XPS data. Pristine Norit Carbon was kindly supplied by Norit Company.

References

- [1] W. Carruters, L. Coldham, *Modern Methods of Organic Chemistry*, 2004 Cambridge.
- [2] L.H. Thompson, L.K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.* 38 (1999) 1215–1249.
- [3] T.J. Mason, J.P. Lorimer, *Applied Sonochemistry*, Wiley-VCH, 2002.
- [4] T.J. Mason, *Industrial Applications of Sonochemistry and Power Ultrasonics*. NATO ASI Ser. C, vol. 524, 1999, pp. 377–390.
- [5] E.V. Rokhina, P. Lens, J. Virkutyte, *Trends Biotechnol.* 27 (2009) 298–306.
- [6] K.S. Suslick, D.J. Casadonte, M.L.H. Green, M.E. Thompson, *Ultrasonics* 25 (1987) 56–59.
- [7] B. Toukoniitty, J.-P. Mikkola, D.Yu. Murzin, T. Salmi, *Appl. Catal. A: Gen.* 279 (2005) 1–22.
- [8] T.J. Mason, in: T.J. Mason (Ed.), *Chemistry with Ultrasound*, Elsevier, London, 1990.
- [9] M.D. Luque de Castro, F. Priego-Capote, *Talanta* 72 (2007) 321–344.
- [10] V. Calvino-Casilda, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, M. Bejblova, J. Cejka, *Appl. Catal. A: Gen.* 338 (2008) 130–135.
- [11] J. Rubio-Gómez, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, J. de D. López-González, J.L.G. Fierro, *Carbon* 37 (1999) 213–219.
- [12] V. Calvino-Casilda, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, *Catal. Lett.* 129 (2009) 281–286.
- [13] L.R. Radovic, F. Rodríguez-Reinoso, in: P.A. Thrower (Ed.), *Chemistry and Physics of Carbon*, vol. 25, Marcel Dekker, New York, 1997, p. 243.
- [14] R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, A.L. López-Peinado, J. de D. López-González, *J. Mol. Catal.* 85 (1993) 253–264.
- [15] J.M. López-Pestaña, J. Díaz-Terán, M.J. Ávila-Rey, M.L. Rojas-Cervantes y, R.M. Martín-Aranda, *Micropor. Mesopor. Mater.* 67 (1) (2004) 87–94.
- [16] J. Rivera-Utrilla, M.A. Ferro-García, *Carbon* 25 (1987) 645–652.
- [17] R. Schlögl, Surface composition and structure of active carbon, in: Schuth, Sing, Weitkamp (Eds.), *Handbook of Porous Solids*, vol. 3, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.
- [18] F. Rouquerol, J. Rouquerol, K. Sing, *Adsorption by Powders and Porous Solid*, Academic Press, 1999 Ch. 6.
- [19] K.S.W. Sing, *Colloid. Surf.* 38 (1989) 113–124.
- [20] C. Lastoskie, K.E. Gubbins, N. Quirke, *Langmuir* 9 (10) (1993) 2693–2702.
- [21] C.D. Wagner, W.M. Riggs, L.E. Davis, J.F. Moulder, G.E. Muilenberg, *Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy*, PerkinElmer, Eden Prairie, MN, 1978.
- [22] J. de D. López-González, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, *Carbon* 31 (1993) 1231–1236.
- [23] T.L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed., Wiley, New York, 1992.
- [24] T.J. Mason, *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood, New York, 1991.
- [25] C.J. Durán-Valle, I. Fonseca, V. Calvino-Casilda, M. Picallo, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catal. Today* 107 (2005) 500–506.

5. DISCUSIÓN INTEGRADORA

5. DISCUSIÓN INTEGRADORA

El trabajo de investigación desarrollado en esta Tesis Doctoral consiste en la preparación y caracterización de diferentes materiales carbonosos basados en la estructura de un carbón activado comercial RX-1-EXTRA Norit y en el estudio de su actividad catalítica en procesos de Química Fina. En particular, en las reacciones de alquilación de imidazol con halogenuros de alquilo, 1-bromobutano y bromuro de propargilo. Resaltar, que en este trabajo se emplea la sonocatálisis como método alternativo, limpio y eficaz para la intensificación del proceso con el fin de optimizar la síntesis de compuestos con actividad farmacológica.

5.1. SÍNTESIS DE LOS CATALIZADORES

Los materiales carbonosos se prepararon a partir de la correspondiente matriz de carbón activado Norit comercial [90, 91], y se modificaron por intercambio iónico preparándose dos series de catalizadores de carbones alcalinos (monometálica M-Norit y bimetálica MM'-Norit) [92-94].

Las formas alcalinas se prepararon vía intercambio catiónico de metales alcalinos M^+ a partir de una disolución del cloruro metálico correspondiente.

Los catalizadores de las dos series así obtenidos se denominaron:

Serie monometálica: Na-Norit, K-Norit, Cs-Norit

Serie bimetálica: NaK-Norit, NaCs-Norit, KCs-Norit

5.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES

5.2.1. Textura/estructura

5.2.1.1 Medidas de pH

Los diferentes grupos superficiales presentes en un carbón activado y los componentes inorgánicos pueden variar el pH de una disolución acuosa cuando se ponen en contacto con ella. Como se ha indicado anteriormente, el método seguido para las medidas de pH del carbón activado Norit de partida y de los carbones alcalinos fue

descrito por Rivera y Ferro [87]. Los resultados obtenidos para los catalizadores preparados se muestran a continuación en la **Tabla 6**.

Se observó que en las medidas de pH en disolución acuosa obtenidas para los distintos catalizadores, la impregnación del carbón activado Norit de partida con los cloruros alcalinos, cambiaba ligeramente el pH de la disolución, presentando todas las muestras analizadas un mayor carácter básico que la muestra de partida (Norit), como era de esperar a consecuencia de la incorporación de metales alcalinos en soporte carbonoso.

El pH del carbón Norit de partida fue de 8.0, ligeramente básico, pero a medida que se incorporaban metales alcalinos, este valor aumentaba hasta valores de pH de 10.3 en el caso de Cs-Norit y 10.4 en el caso de KCs-Norit.

Se observó que la incorporación de dos metales de forma simultánea en las muestras, NaK-Norit, NaCs-Norit y KCs-Norit, aumentaba el pH respecto a las muestras con un solo metal alcalino, Na-Norit, K-Norit y Cs-Norit, como se refleja en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Valores de pH en disolución acuosa de los carbones básicos

CATALIZADOR	pH
Norit	8.0
Na-Norit	8.4
K-Norit	10.1
Cs-Norit	10.4
NaK-Norit	9.8
NaCs-Norit	10.0
KCs-Norit	10.4

5.2.1.2 Adsorción de nitrógeno

Las isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno características de cada muestra se exponen a continuación en las **Figuras 13 y 14**. A partir de estos datos y empleando el método de *Brunauer, Emmet y Teller* (método BET) se calcularon el área superficial específica S_{BET} y el diámetro medio de poro (D_p) de cada uno de los catalizadores sólidos preparados y el volumen de microporos y mesoporos fue calculado empleando el método de *Barrett, Joyger y Halenda* (BJH). Todos estos resultados se muestran en la **Tabla 7**.

El tratamiento por intercambio iónico con metales alcalinos del carbón de partida Norit no alteraba de forma importante las características texturales de este substrato, como queda reflejado en las isothermas de adsorción características de cada muestra que presentan un mismo perfil (**Figuras 13 y 14**). De esta manera, los carbones preparados no mostraban un cambio significativo en los valores texturales, área superficial, diámetro medio de poro y volumen de microporo/mesoporo, respecto al carbón Norit de partida. El área superficial de los carbones activados tratados mostraba un ligero descenso mientras que el porcentaje de microporos aumentaba ligeramente (**Tabla 7**).

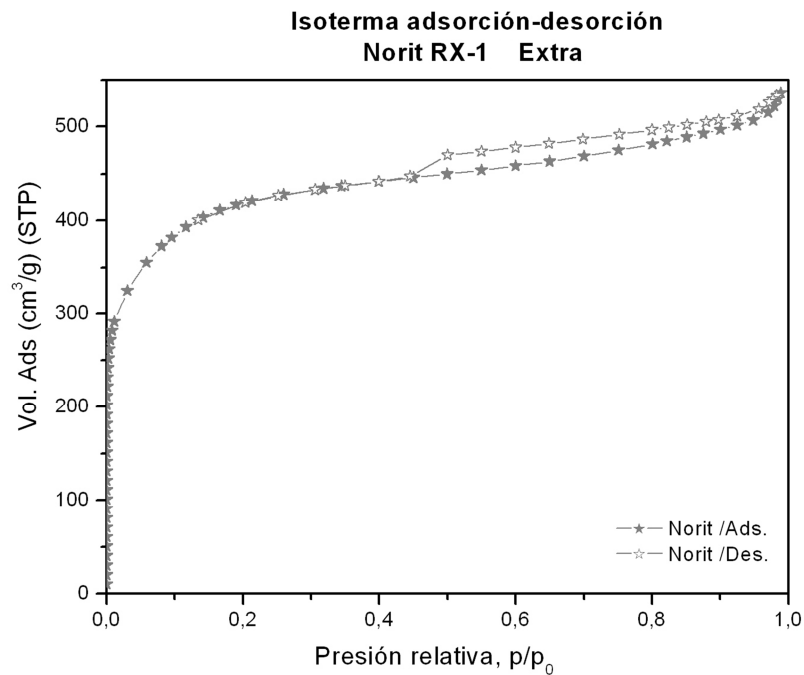


Figura 13. Isoterma de adsorción-desorción de nitrógeno del carbón activado de partida RX-1-EXTRA-Norit

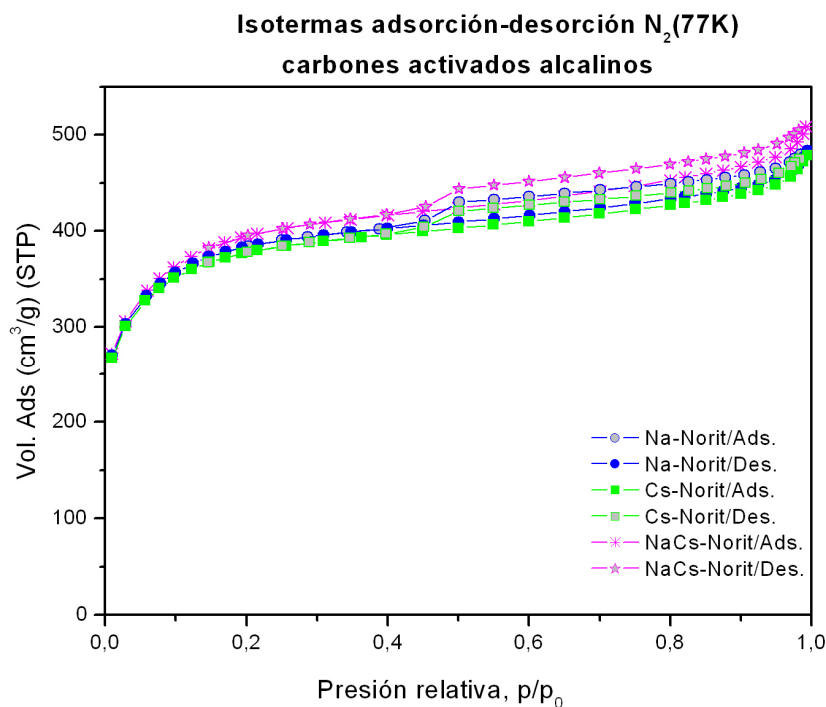


Figura 14. Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno de los catalizadores Na-Norit, Cs-Norit y NaCs-Norit

Tabla 7. Medidas del área superficial BET y distribución de volumen de poros obtenidos por adsorción de nitrógeno para el carbón Norit de partida y los carbones básicos

Carbones	S _{BET} (m ² /g)	V _{microporo} (cm ³ /g)	V _{mesoporo} (cm ³ /g)	V _{tot} (cm ³ /g)
Norit	1450	0.467 (81.8 %)	0.094 (16.5 %)	0.571
Na-Norit	1375	0.440 (77.2 %)	0.111 (19.5 %)	0.570
Cs-Norit	1447	0.460 (84.7 %)	0.074 (13.6 %)	0.543
NaK-Norit	1415	0.455 (74.8 %)	0.135 (22.2 %)	0.608
NaCs-Norit	1338	0.434 (78.2 %)	0.104 (18.7 %)	0.555
KCs-Norit	1416	0.463 (80.9 %)	0.095 (16.6 %)	0.572

Los valores entre paréntesis indican el porcentaje de cada tipo de poro en el carbón. (Microporo: $\varnothing < 20 \text{ \AA}$; mesoporo: $20 \text{ \AA} < \varnothing < 500 \text{ \AA}$. V_{tot}: Volumen adsorbido por los poros $\varnothing < 2000 \text{ \AA}$)

Según la clasificación establecida por la IUPAC, las isothermas de fisisorción obtenidas para los catalizadores carbonosos preparados en este trabajo, son isothermas del *tipo I*. Estas isothermas son características de sólidos microporosos con superficies externas relativamente pequeñas como las correspondientes a los carbones activados. Estas se caracterizan por una fuerte adsorción a valores de p/p_0 próximos a 0 y una meseta de suave pendiente hasta $p/p_0=1$ como se puede apreciar en las **Figuras 12 y 13**. Las isothermas *tipo I* se pueden subclasificar en isothermas de *tipo Ia* y *Ib* siendo en concreto las isothermas *tipo Ib* características de carbones activados con un *plateau* casi horizontal. Esto es debido a que la adsorción de nitrógeno crece relativamente poco cuando p/p_0 aumenta, a causa de la menor cantidad de mesoporos presentes. Aunque los carbones activados se caracterizan fundamentalmente por su microporosidad, resulta también interesante el estudio de su estructura no microporosa ya que ésta es la que permite el acceso de los distintos adsorbtivos al interior de los microporos.

5.2.1.3 Adsorción de dióxido de carbono

Hay que resaltar que la principal característica de un carbón activado, además de su elevada área superficial, es su microporosidad. Aunque la adsorción de nitrógeno a 77 K es una de las técnicas más empleada en la caracterización de sólidos porosos, presenta una desventaja cuando se trata de caracterizar sólidos microporosos con microporosidad estrecha debido a la existencia de problemas difusionales. Los carbones activados empleados en este trabajo son sólidos microporosos por lo que también se ha empleado la técnica de adsorción de CO_2 a 273 K hasta presiones de 0.1 MPa para poder analizar el mismo rango de porosidad que con nitrógeno a 77 K sin los inconvenientes que pueda presentar esta última técnica (**Tabla 8**). Aunque ambos gases, N_2 y CO_2 poseen dimensiones relativamente parecidas (0.36 y 0.33 nm de diámetro cinético, respectivamente) la gran diferencia en la temperatura de adsorción de ambos adsorbtos (N_2 , 77 K y CO_2 , 273 K) se manifiesta en sus isothermas de adsorción. El CO_2 presenta una cinética de adsorción más rápida en poros estrechos que tienen dimensiones parecidas a estas dos moléculas (microporosidad estrecha). Por este motivo, la adsorción de CO_2 permite medir la porosidad estrecha, mientras que el uso de nitrógeno permite calcular el volumen total de microporos.

Tabla 8. Medidas del área microporosa y volumen de microporos del carbón activado Norit de partida y de algunos de los catalizadores alcalino-Norit obtenidas por adsorción de CO₂ a 273K

Catalizador	S_{microporosa(D-R)*} (m²/g)	V_{microporo(D-R)*} (cm³/g)	S_{microporosa(D-A)*} (m²/g)	V_{microporo(D-A)*} (cm³/g)
Norit	554	0.201	683	0.272
Na- Norit	300	0.109	255	0.092
Cs- Norit	370	0.135	363	0.135
NaCs- Norit	460	0.167	508	0.192

*Cálculos obtenidos aplicando la ecuación de Dubinin Radushkevich (D-R) y la ecuación de Dubinin-Astakhov (D-A) a los datos obtenidos por adsorción de CO₂.

5.2.1.4 Análisis térmico (TG-DTG-MS)

Para estudiar la estabilidad térmica del soporte de partida y de los catalizadores preparados alcalino-Norit (M-Norit y MM'-Norit), se realizó un análisis termogravimétrico (TG) y un análisis térmico diferencial (DTG) en atmósfera inerte (He, 100 cm³/min) desde temperatura ambiente hasta 1000 °C a una rampa de calentamiento de 1 °C/min. El equipo de análisis térmico fue acoplado a un espectrómetro de masas (TG-DTG-MS) registrándose cualitativa y cuantitativamente los gases que eran desprendidos durante el análisis de cada una de las muestras.

Todos los termogramas y espectros de masas obtenidos para todos los carbones alcalinos, y soporte de partida Norit, presentaban un perfil similar cuando eran sometidos a un proceso de calentamiento en atmósfera inerte. Los catalizadores M-Norit, mostraban una mayor pérdida de peso que el soporte de partida Norit (Ej. Norit, 6.94 %; Na-Norit, 8.85 %; Cs-Norit, 8.01 %; NaCs-Norit, 8.40 %) si se tiene en cuenta la descomposición de los nuevos grupos superficiales oxigenados que se habrían formado durante la manipulación de las muestras como consecuencia de la re-oxidación de la superficie del carbón, así como las especies óxido o carbonato que los metales alcalinos habrían formado en la estructura del carbón después de la impregnación.

Los resultados obtenidos mostraban que las pérdidas de peso que se producían para temperaturas por debajo de los 500 °C aproximadamente, se podían atribuir principalmente a dióxido de carbono y agua. Las pérdidas de peso en forma de H₂O se debían normalmente al agua adsorbida superficialmente durante la manipulación de las muestras, o si esta pérdida se producía a temperaturas superiores a los 100 °C suele estar relacionada con la deshidratación de grupos alcohólicos o fenólicos de la superficie del carbón. En los termogramas obtenidos para las muestras, se podían observar por debajo de los 100 °C las pérdidas de peso debidas a CO₂ y H₂O ocluidos en la estructura porosa del carbón. Los grupos superficiales oxigenados más sensibles se perdían a temperaturas inferiores a los 300 °C aproximadamente incluyéndose aquí los grupos ácidos tipo carboxilo, lactona y anhídrido.

Las pérdidas de peso que se producían a temperaturas a partir de los 700 °C aproximadamente, se podían atribuir a la pérdida de grupos superficiales oxigenados débilmente ácidos, neutros o básicos como tipo éter, fenol, carbonilo, quinona, pirona y también a la ruptura de la estructura molecular del carbón por la expulsión de gases tipo hidrógeno, dióxido de carbono e hidrocarburos. A partir de los 1000 °C aproximadamente se podía decir que prácticamente todos los grupos superficiales oxigenados se habían descompuesto.

Los resultados obtenidos por análisis termogravimétrico de las muestras calcinadas en corriente de aire (100 cm³/min) a 1000 °C se muestran en la **Tabla 9**. La muestra de carbón Norit de partida presentaba un contenido en cenizas del 3.1 % aumentado el contenido en cenizas para los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos. Por diferencia entre el contenido de cenizas de los carbones impregnados y del carbón de partida sin tratar, se calculaban los porcentajes correspondientes de la cantidad de óxido alcalino presente en cada muestra y a partir de este se determinaba el contenido del metal alcalino correspondiente en cada catalizador.

Tabla 9. Análisis termogravimétrico del carbón Norit de partida y los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos

Carbón	Cenizas %	M₂O	Metal (at-g/100g cat.)
Norit	3.1	---	---
Na-Norit	4.8	1.7	0.055
Cs-Norit	5.5	2.4	0.017
K-Norit	5.1	2.0	0.035
NaK-Norit	5.2	1.9	---
NaCs-Norit	5.3	2.2	---
KCs-Norit	4.4	1.3	---

5.2.1.5 Espectroscopia de absorción atómica. Análisis elemental

El contenido en carbono, hidrógeno y nitrógeno del carbón activado Norit de partida y de los catalizadores de carbón alcalino-Norit preparados, se determinó por análisis elemental empleando la técnica de espectroscópica de absorción atómica. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 10**. A partir de estos datos y conociendo el contenido en cenizas de las muestras por análisis térmico (**Tabla 9**), se determinó por diferencia el contenido en oxígeno de cada muestra.

En general, el porcentaje en oxígeno aumentaba ligeramente para las muestras de carbón tratadas respecto al carbón Norit de partida. Este aumento era debido a la presencia de un mayor número de grupos superficiales oxigenados en la estructura carbonosa de las muestras preparadas como consecuencia de la re-oxidación de su superficie durante su manipulación.

Tabla 10. Análisis elemental por absorción atómica de algunos carbones básicos

Catalizador	%C	%H	%N	%O
Norit	90.50	0.38	0.45	4.37
Na- Norit	88.82	0.52	0.45	5.11
Cs- Norit	87.94	0.60	0.47	5.79
NaCs- Norit	89.12	0.50	0.46	4.52

5.2.1.6 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

Para conocer mejor el estado químico y la dispersión relativa de los metales alcalinos depositados en la superficie del carbón de los catalizadores preparados, se empleó la técnica de espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS). Para cada uno de los catalizadores preparados y para el carbón Norit de partida, se registraron las energías de ligadura de los niveles C1s, O1s y del nivel interno característico del elemento alcalino o alcalinotérreo correspondiente a cada catalizador. Estos datos se muestran en la **Tabla 11** junto con la relación atómica Metal/Carbón (MC).

De forma general para todas las muestras, el nivel C1s presenta tres picos, uno a 284.5 eV que tiene su origen en los enlaces $>C=C<$ de la propia estructura del carbón o en especies $-CH-$ no funcionalizadas que aún conservan átomos de hidrógeno y cuyo desplazamiento químico con respecto al de los enlaces $>C=C<$ es tan pequeño que el instrumento no puede diferenciarlo. El segundo pico a aproximadamente 285.9 eV con una contribución del 25-39% del área total, estaría asignado a especies C-O y el tercer pico a 288.0 eV de intensidad más baja, correspondería a grupos funcionales conteniendo especies $>C=O$.

Los valores de energías de ligadura del nivel O1s proporcionaban información de la naturaleza de los grupos superficiales de oxígeno presentes en la superficie carbonosa de las muestras. En el nivel O1s se encontraban dos picos, uno próximo a 531 eV con origen en especies tipo C=O (grupos carboxilo y lactona) del soporte carbonoso y otro pico próximo a 533 eV debido a especies del tipo C-O⁻ (fenol o grupo éter) de la propia estructura del carbón y posibles especies tipo óxido formadas al interactuar las especies alcalinas o alcalinotérreas con los grupos superficiales oxigenados presentes en

la estructura del carbón. En la **Tabla 11** se puede observar como el porcentaje correspondiente a este pico aumentaba con respecto al del Norit de partida para las muestras alcalino-Norit confirmando la formación de especies del tipo óxido en los carbones tratados. Además las energías de ligadura de los electrones internos de los átomos alcalinos se ajustaban a las de especies tipo óxido aunque por la proximidad de las energías de ligadura de las especies tipo carbonato no se podía descartar una pequeña proporción de estas últimas. Estas especies tipo carbonato tendrían su origen en la formación de grupos metal alcalino/alcalinotérreo-oxígeno que se habrían formado al interaccionar los cationes metálicos con los grupos superficiales oxigenados de la superficie del carbón y que se habrían oxidado durante la manipulación de las muestras. En la **Tabla 11**, se muestra también la relación O_{total}/C_{total} que indicaba el grado de oxidación de las superficies de las muestras. Si se observan estos valores existe un aumento en el contenido de oxígeno en los carbones tratados lo que confirmaba la aparición de nuevos grupos oxigenados en la superficie de las muestras (grupos superficiales oxigenados de la estructura del carbón y especies óxido y/o carbonato alcalinas).

También se llevó a cabo el cálculo de la concentración en la región superficial de los elementos alcalinos incorporados en el carbón activado Norit para la preparación de las muestras alcalino-Norit. Para ello, se midieron las intensidades de los picos corregidos por los factores atómicos de sensibilidad. En la **Tabla 11** se puede observar como la relación M/C no era elevada (0.0001-0.050). Durante el proceso de adsorción-impregnación los cationes alcalinos M^+ interaccionarían por fuerzas electrostáticas con los grupos superficiales presentes en la superficie del carbón. Sin embargo, a la hora de acceder a centros localizados en los microporos del sustrato y por razones de impedimento estérico, dos variables importantes como son radio iónico y carga del catión entraban en juego (capacidad de polarización carga/radio). A medida que aumentara la relación carga/radio del catión implicado la barrera difusional que tendrán que vencer para acceder al interior de los microporos sería superior tendiendo por lo tanto a quedarse en la superficie. Para la muestra Na-Norit, no fue posible detectar la presencia del catión Na^+ en la superficie del carbón mediante este estudio ya que su baja relación carga/radio le permitía acceder al interior de la estructura porosa del carbón y su pequeño radio adentrarse en la profundidad de los microporos. Y para la muestra Cs-Norit, pese a su menor relación carga/radio que Na^+ , se pudo detectar su presencia en la

superficie debido a que encontraba una mayor dificultad a la hora de acceder a los microporos por su mayor radio. Estos datos fueron contrastados con los obtenidos por análisis térmico y medidas de área superficial.

Tabla 11. Energías de ligadura (eV) de electrones internos y relaciones atómicas superficiales del carbón de partida Norit y de los carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos

Catalizador	C 1s	O 1s	M (BE)	Relación atómica M/C		
				Na	Cs	K
Norit	284.9 (57) 286.4 (23) 288.9 (7) 290.6 (6) 292.5 (7)	531.2 (29) 532.5 (41) 533.9 (19) 535.2 (11)	-	-		
Na-Norit	284.9 (57) 286.2 (15) 287.5 (15)	530.9 (44) 532.7 (56)	1072.5 ^a	0.0050		
K-Norit	289.4 (13) 284.9 (70) 286.8 (30)	531.0 (24) 532.8 (51) 534.5 (25)	293.0 ^c			0.0030
Cs-Norit	284.9 (59) 286.5 (20) 288.1 (10) 289.7 (11)	530.9 (47) 532.6 (53)	723.9 ^b		0.0027	
NaK-Norit	284.9 (74) 286.6 (20) 288.3 (6)	531.4 (25) 533.0 (44) 534.8 (28)	1071.2 ^a ; 292.9 ^c	0.0002		0.0005
NaCs-Norit	284.9 (73) 286.6 (18) 288.3 (9)	531.4 (27) 533.0 (45) 534.8 (28)	1071.2 ^a ; 723.9 ^b	0.0001	0.0001	
KCs-Norit	284.9 (74) 286.6 (18) 288.3 (8)	531.4 (25) 533.0 (47) 534.8 (28)	292.8 ^c ; 723.9 ^b		0.0001	0.0006

Los valores en paréntesis indican el porcentaje de cada pico.

^a Na 1s; ^b Cs 3d_{5/2}; ^c K 2p_{3/2}.

5.3. ACTIVIDAD CATALÍTICA

Una vez caracterizados los carbones, la actividad catalítica de los sólidos se investigó en reacciones de alquilación de imidazol con 1-bromobutano y con bromuro de propargilo [92-94].

5.3.1 Reacción de alquilación de imidazol

Los heterociclos nitrogenados son compuestos orgánicos en los que uno o más carbonos del anillo han sido reemplazados por átomos de nitrógeno. El trabajo de investigación de esta tesis se ha centrado en la reactividad presentada por el imidazol en reacciones de alquilación con haluros de alquilo en medio básico catalizadas por carbones alcalinos.

Formalmente, el imidazol está relacionado con el pirrol, aunque presenta una mayor estabilidad frente a ataques de oxidación y reducción, así como a ataques ácidos. El imidazol es más básico que el pirrol ($pK_a = 3.6$) y que la piridina ($pK_a = 5.2$), ya que posee un $pK_a = 7.0$ [95]. Al igual que los 1,3-azoles, tiazol y oxazol, el imidazol es miscible con el agua. Además de actuar como base moderadamente fuerte [96] puede actuar como ácido débil, con un $pK_a = 14.5$, mediante el siguiente equilibrio de transferencia protónica (**Figura 15**).

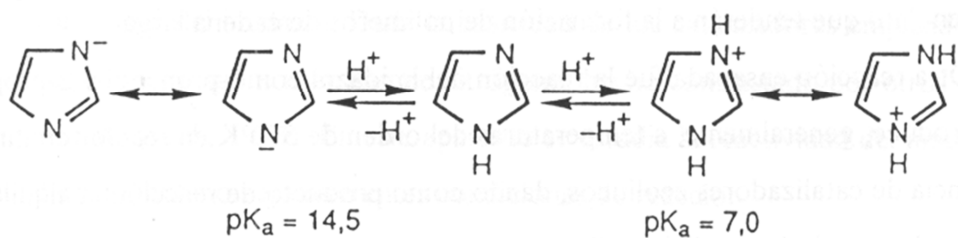


Figura 15. Imidazol, equilibrio de transferencia protónica

5.3.1.1 Reacciones de alquilación con 1-bromobutano: mecanismo

Después de lo expuesto anteriormente, las reacciones de alquilación son posibles en la posición N- del heterociclo imidazólico. El imidazol reacciona rápidamente con haluros de alquilo en ausencia de bases fuertes dando lugar a la formación de sales cuaternarias que rápidamente se desprotonan y forman los N-alquilimidazoles, que posteriormente pueden también reaccionar con otra molécula de haluro de alquilo formándose las sales 1,3-dialquilimidazólicas. Sin embargo, esto no ocurre en presencia de bases fuertes donde el ataque electrófilo al átomo de nitrógeno en posición 3, con un par de electrones libres, es seguido por la pérdida del hidrógeno del grupo NH en posición 1 dando lugar a los N-alquilimidazoles (**Figura 16**). En medio ácido, la reacción de alquilación también es posible, pudiendo conducir a imidazoles sustituidos en el carbono en posición 2 (entre los dos átomos de nitrógeno) o alquilados en la posición N [44,97,98].

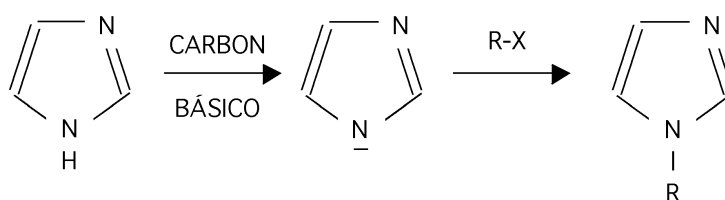


Figura 16. Mecanismo de reacción en la alquilación de imidazol en medio básico

En el presente trabajo de investigación los carbonos básicos empleados como catalizadores condujeron a la obtención de N-alquilimidazol como único producto. La **Figura 17** muestra la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano en medio básico.

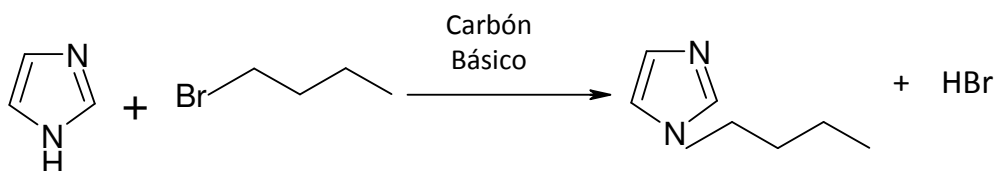


Figura 17. Alquilación de imidazol con 1-bromobutano

5.3.1.2 Reacción de alquilación en reactor discontinuo

La reacción de alquilación de imidazol (5mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) se llevó a cabo a distintas temperaturas (293, 313 y 333 K) utilizando como catalizadores las dos series de carbones alcalinos monometálicos y bimetálicos (M-N y MM'-N).

Para descartar la presencia de control difusional en la reacción, antes de abordar el estudio sistemático de todos los catalizadores se realizaron los siguientes experimentos. En primer lugar, se seleccionaron varias velocidades de agitación (500, 700 y 1500 rpm) y varios tamaños de partícula (0.100, 0.140 y 0.250 mm) y se llevó a cabo la reacción objeto de estudio sobre los catalizadores Cs-Norit y NaCs-Norit respectivamente a 333 K durante dos horas. En todos los casos se obtuvieron conversiones análogas, concluyéndose que no existía control por difusión externa ni interna empleando los carbones básicos como catalizadores en reactor discontinuo (batch). También se llevaron a cabo las correspondientes reacciones blanco, es decir, en ausencia de catalizador pudiéndose observar que en esas condiciones la reacción no tenía lugar.

- Efecto del catión de cambio

Para estudiar este efecto se llevó a cabo la reacción de alquilación de imidazol con 1-Bromobutano a 333 K utilizando catalizadores de carbón alcalinos de ambas series M-Norit y MM'-Norit (Na-Norit, Cs-Norit y NaCs-Norit) (**Figura 18**). De los resultados mostrados en la **Figura 18** pudimos deducir el siguiente orden de actividad catalítica:

- Monometálicos M-Norit: Na-Norit < Cs-Norit
- Bimetálicos MM'-Norit: NaK-Norit < NaCs-Norit < KCs-Norit

Comparando ambas series de catalizadores, podíamos ver que el orden de actividad era el siguiente:



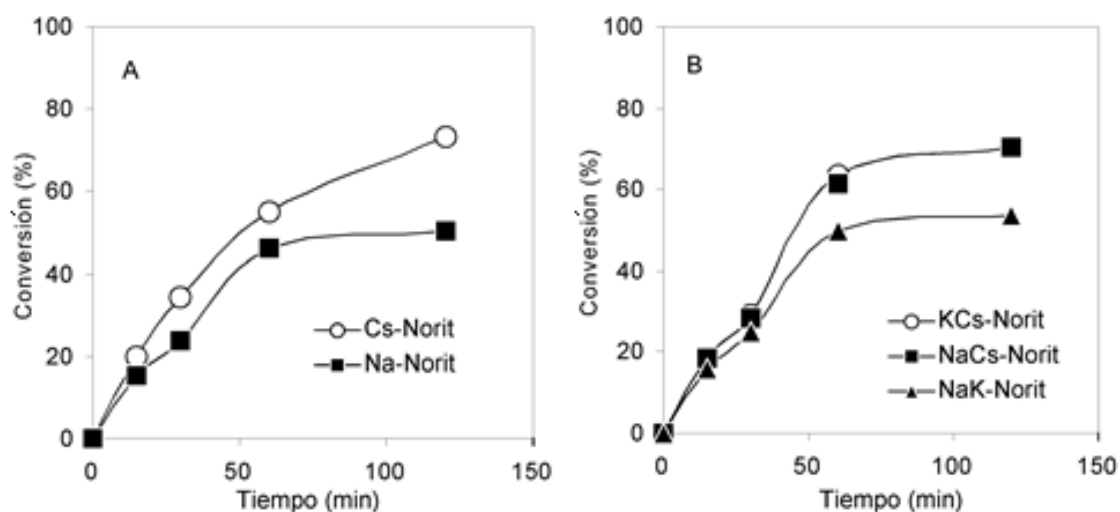


Figura 18. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) en presencia de carbones alcalinos como catalizadores: (A) serie M-Norit y (B) serie MM'-Norit

Es decir, a pesar de que en principio cabría esperar un posible efecto sinérgico en la serie MM'-Norit que acentuara la basicidad de los catalizadores aumentando su actividad catalítica en la reacción estudiada esto no ocurrió así. Los resultados obtenidos mostraron que el catalizador más activo era aquel que contenía exclusivamente un solo metal de cambio (serie M-Norit), y en particular aquel que contenía cesio (Cs-Norit), aunque su actividad era comparable con la del catalizador bimetalico KCs-Norit de la serie MM'-Norit. El carbón Cs-Norit resultó ser aproximadamente 1.5 veces más activo que el carbón Na-Norit, obteniéndose conversiones del 75 % en tan solo 120 minutos de reacción cuando se utilizaba Cs-Norit como catalizador. Conversiones del 70 % se obtenían al mismo tiempo si se utilizaban KCs-Norit o NaCs-Norit como catalizadores. Así, la presencia de dos metales alcalinos diferentes en el carbón (carbones MM'-Norit) no parecía influir de forma significativa en su actividad catalítica.

A la vista de los primeros resultados se pudo apreciar cómo el efecto del tipo de catión de cambio resultaba decisivo para definir el grado de basicidad de los catalizadores y como la reactividad del anillo imidazólico variaba ligeramente según la basicidad de los catalizadores empleados. Este mismo orden de actividad fue observado

en la reacción de Knoevenagel que como ha sido estudiada en nuestro laboratorio, es una reacción modelo de gran utilidad para estimar la fuerza de centros básicos y ácido-básicos de un amplio número de catalizadores sólidos (carbones, arcillas, zeolitas, óxidos etc.) [99,107].

- Efecto de la temperatura de reacción

Para evaluar el efecto que ejerce la temperatura sobre la reacción en estudio, se seleccionaron tres temperaturas diferentes: 293, 313 y 333 K empleando las dos series de catalizadores sintetizados durante un tiempo total de dos horas. A modo de ejemplo se presentan los valores obtenidos para los catalizadores Na-Norit y NaCs-Norit (**Figura 19**).

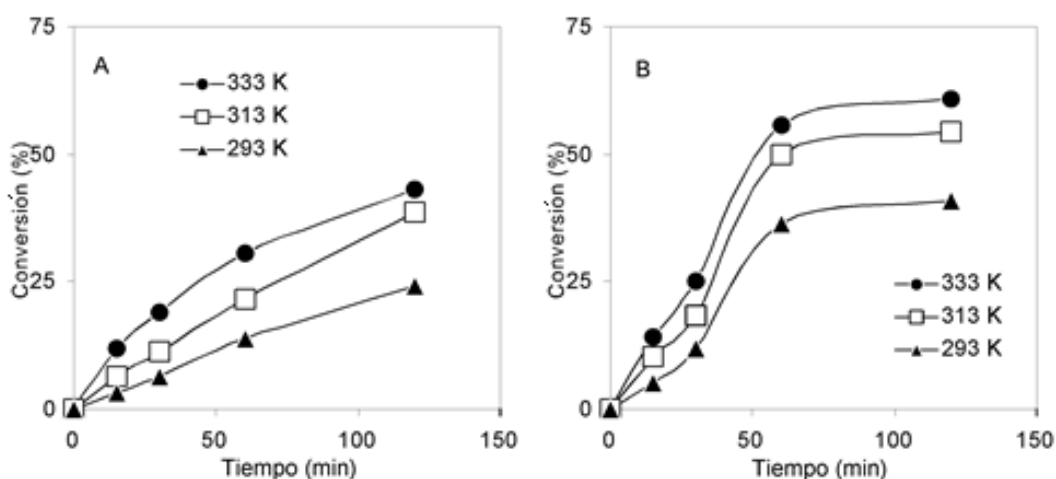


Figura 19. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) usando como catalizadores Na-Norit (0.025 g) (A) y NaCs-Norit (0.025 g) (B)

En la **Figura 19** pudimos ver que, a los 15 minutos de reacción, las conversiones a 293, 313 y 333 K eran similares y que conforme iba aumentando el tiempo de reacción, las diferencias entre los valores de conversión eran mayores. Es evidente que un aumento de la temperatura de reacción implica un aumento en el rendimiento de la reacción. Hay que destacar el hecho de que la selectividad era siempre del 100 % en todos los casos, obteniéndose N-butilimidazol como único producto de reacción para todas las temperaturas.

- Efecto de la cantidad de catalizador

El estudio de la influencia de la cantidad de catalizador sobre el rendimiento de la reacción se realizó empleando dos cantidades de catalizador diferentes, 0.025 g y 0.050 g respectivamente, para todos y cada uno de los catalizadores. A modo de ejemplo, se muestra en la **Figura 20**, los valores de conversión alcanzados cuando se utilizaron Na-Norit y NaCs-Norit como catalizadores a 333 K.

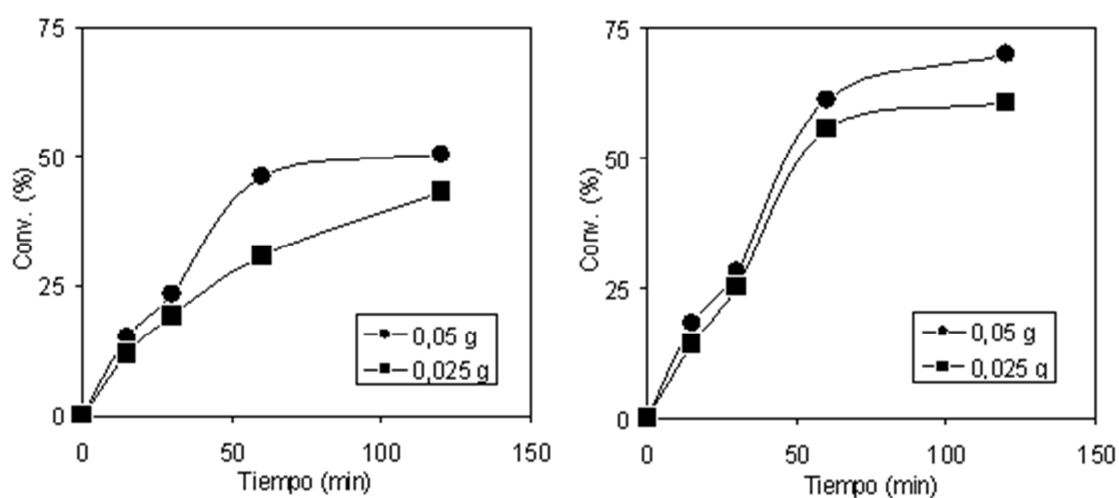


Figura 20. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) a 333 K usando diferentes cantidades de catalizador (0.025 y 0.050 g). (A), Na-Norit y (B), NaCs-Norit

En todos los casos se pudo observar que, como era de esperar, un aumento en la cantidad del catalizador, suponía un aumento en la conversión sobre todo a largos tiempos de reacción. No obstante, se apreciaba que este aumento no era lineal, es decir, el duplicar la cantidad de catalizador no suponía que la conversión también se duplicara. Una posible explicación a este hecho es la gran actividad que presentan todos los catalizadores desde el comienzo de la reacción.

5.3.1.3 Reacción de alquilación en baño de ultrasonidos

Como se indicó en la introducción de esta memoria de tesis doctoral, el empleo de radiación ultrasónica para la activación de reacciones químicas, se ha convertido en los últimos años en un campo importante para la catálisis. La activación ultrasónica potencia de modo significativo la catálisis y de forma particular, ante la presencia de sólidos. Es por ello que la combinación de catalizadores sólidos, como los carbones alcalinos propuestos en este trabajo de Tesis Doctoral, y la activación ultrasónica nos pareció un tema interesante objeto de estudio.

Para realizar un estudio comparativo completo entre la activación térmica convencional comentada en apartados anteriores y la activación ultrasónica, se llevaron a cabo las mismas reacciones presentadas en los anteriores apartados utilizando un baño de ultrasonidos provisto de control de temperatura. De esta manera, las reacciones se realizaron a tres temperaturas de reacción diferentes (293, 313 y 333 K), utilizando dos cantidades de catalizador (0,025 y 0,050 g) y empleando las dos series de catalizadores de carbón monometálicos y bimetálicos (M-Norit y MM'-Norit), todo ello al igual que bajo activación térmica convencional (batch) en ausencia de disolvente. Los resultados obtenidos se presentan en las **Tablas 12 y 13**.

A partir de estos resultados se concluyó que se mantenían las mismas tendencias en el orden de reacción que bajo activación térmica convencional, es decir, la actividad de los catalizadores aumentaba conforme lo hacía la temperatura y la cantidad de catalizador, siendo el orden de actividad para cada serie el siguiente:

- Monometálicos M-Norit: Na-Norit < Cs-Norit
- Bimetálicos MM'-Norit: NaK-Norit < NaCs-Norit \approx KCs-Norit

Además, al igual que bajo activación térmica convencional, el catalizador más activo resultó ser Cs-Norit, también con una actividad semejante a la observada para el catalizador KCs-Norit de la serie MM'-Norit.

Tabla 12. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación ultrasónica. Serie de catalizadores M-Norit

Cat.	t (min)	293 K		313 K		333 K	
		0.025 g	0.050 g	0.025 g	0.050 g	0.025 g	0.050 g
Na-Norit	15	22.2	32.4	34.5	44.6	50.1	57.4
	30	27.5	39.6	49.8	53.6	64.1	81.0
	60	33.7	41.8	73.2	74.6	76.9	87.1
	120	60.7	70.6	83.1	91.0	92.0	96.0
Cs-Norit	15	40.1	44.6	48.4	57.4	56.3	69.7
	30	53.6	57.3	58.2	63.6	70.1	79.8
	60	70.3	78.3	77.3	80.4	83.1	87.7
	120	80.4	87.3	89.9	89.6	98.0	99.5

Tabla 13. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación por ultrasonidos. Serie de catalizadores MM'-Norit

Cat.	t (min)	293 K		313 K		333 K	
		0.025 g	0.050 g	0.025 g	0.050 g	0.025 g	0.050 g
NaK-Norit	15	25.3	35.6	36.3	46.2	50.3	53.9
	30	30.1	53.2	55.6	60.3	65.1	69.5
	60	42.6	65.6	70.3	73.2	75.0	80.9
	120	50.2	74.7	86.3	88.3	88.3	88.8
NaCs-Norit	15	37.0	45.0	45.6	55.9	56.3	69.5
	30	52.6	52.6	58.3	63.2	70.9	76.3
	60	60.6	72.5	74.1	82.6	79.6	80.9
	120	80.0	86.7	88.3	89.2	90.3	93.5
KCs-Norit	15	40.0	45.3	45.3	56.3	56.9	63.6
	30	52.3	53.2	59.2	63.9	71.3	71.9
	60	63.6	73.3	75.7	83.4	80.2	82.7
	120	81.3	87.0	88.6	89.6	91.7	93.2

5.3.1.4 Activación térmica convencional frente a activación ultrasónica

Se llevó a cabo un estudio comparativo entre activación térmica convencional (batch) y activación ultrasónica para la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano.

Como se comentó anteriormente, la activación ultrasónica de reacciones orgánicas en presencia de catalizadores heterogéneos potencia de forma considerable su reactividad cuando se compara con los medios de reacción tradicionales. Sin embargo, resulta novedoso si el catalizador que se utiliza para estas reacciones activadas ultrasónicamente es un carbón activado. En las **Figuras 21** y **22** muestran los resultados obtenidos bajo activación ultrasónica y bajo activación térmica convencional utilizando los catalizadores de carbón monometálicos y bimetálicos en el rango de temperaturas, 293-333 K, utilizando 0.050 g de catalizador, observándose que en todos los casos bajo activación ultrasónica se obtenían mejores valores de conversión hacia el producto deseado N-butilimidazol, manteniéndose la selectividad máxima (100 %).

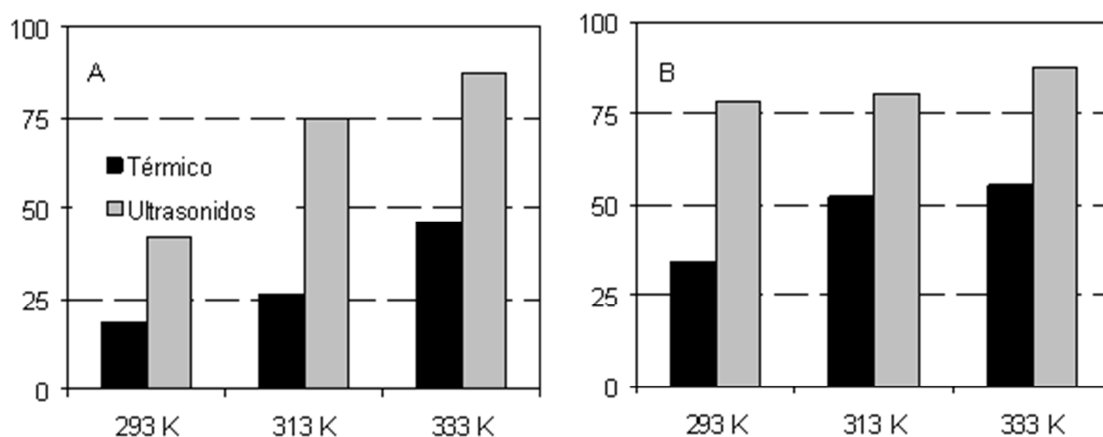


Figura 21. Conversión obtenida en la reacción de alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación térmica convencional y bajo activación por ultrasonidos usando 0.050 g de catalizador monometálico (M-Norit) a diferentes temperaturas. (A), Na-Norit y (B), Cs-Norit. Tiempo de reacción: 60 min

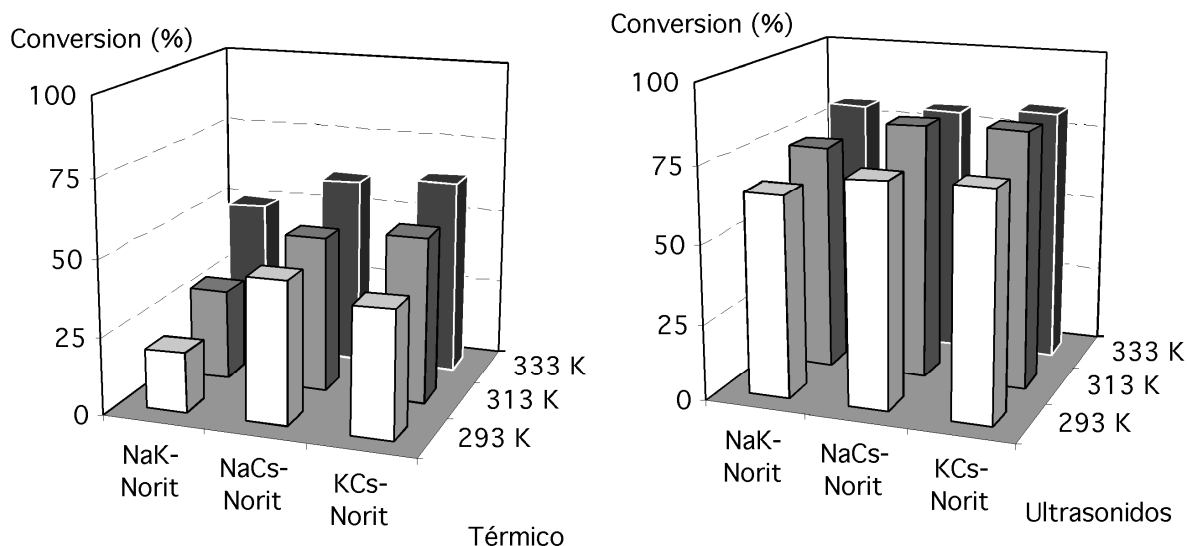


Figura 22. Conversión obtenida en la reacción de alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (15 mmol) bajo activación térmica convencional y bajo activación por ultrasonidos usando 0.05 g de catalizador bimetálico (MM'-Norit) a diferentes temperaturas. Tiempo de reacción: 60 min

Para ver en detalle la evolución de la conversión con el tiempo es este estudio comparativo térmico convencional versus ultrasonidos, en la **Figura 23** se representa la reacción de alquilación catalizada por el catalizador que resultó más activo, el Cs-Norit.

A temperatura más baja (293K), las diferencias de conversión entre la activación térmica y ultrasónica son mayores que a mayor temperatura (333K). Esto pone de manifiesto que el efecto de la cavitación es máximo a temperaturas bajas, como se comentó en la introducción de este trabajo. Así, para la reacción a 293 K a tiempos de reacción cortos se aprecia que bajo activación por ultrasonidos la reactividad es 5 veces mayor que bajo activación térmica convencional mientras que a temperaturas mayores, 333 K, a tiempos cortos la reactividad bajo activación por ultrasonidos es 3 veces mayor que bajo activación térmica convencional. Esta diferencia de reactividad va disminuyendo a lo largo de las dos horas de reacción con ambos métodos de activación a medida que aumenta la temperatura.

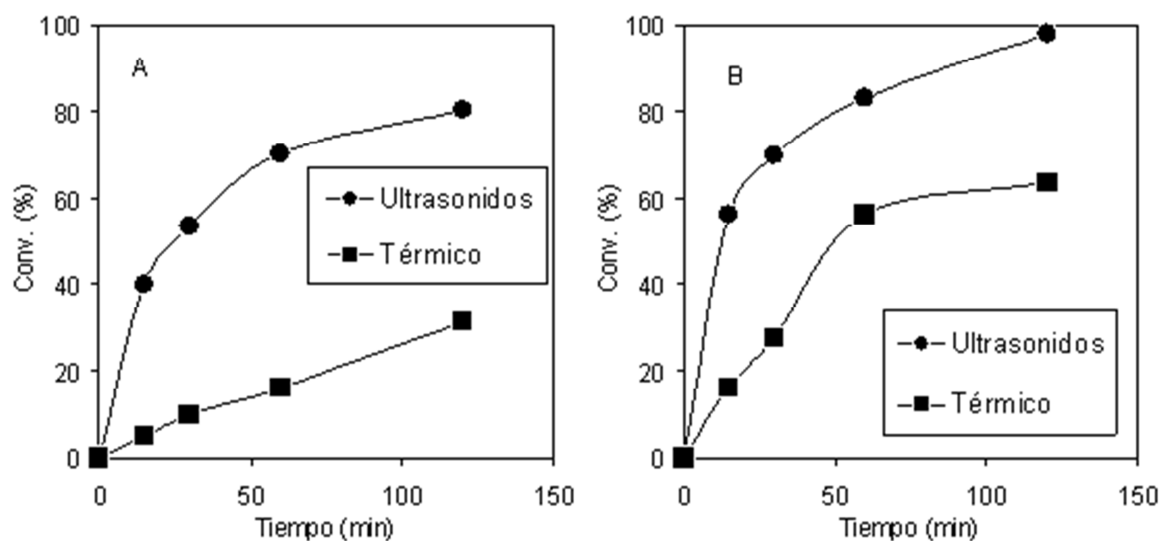


Figura 23. Alquilación de imidazol (5 mmol) con 1-bromobutano (5 mmol) bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica usando 0.025 g de Cs-Norit como catalizador a 293 K (A) y 333 K (B)

5.3.1.5 Estudio cinético y mecanismo de la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano

La cinética estudia la velocidad a la que se producen las reacciones químicas es decir, el modo en el que la concentración de las especies moleculares de dicha reacción varía en función del tiempo. Además, el modo exacto en el que las velocidades de reacción varían en función del tiempo depende del mecanismo de dicha reacción química, sin olvidar también de las concentraciones de los reactivos utilizadas. Por todo ello, los estudios cinéticos resultan útiles para probar los mecanismos de reacción propuestos.

Las ecuaciones de velocidad de las reacciones químicas muestran cómo varía la concentración de un componente determinado con respecto al tiempo como función matemática de una **constante de velocidad** o **constante cinética** (k), así como de las concentraciones de cada componente que interviene en la reacción. Considerando el mecanismo propuesto para la reacción de N-Alquilación de imidazol con haluros de alquilo (**Figura 24**) en el que la etapa controlante de la reacción es el ataque del anión

imidazólico al haluro de alquilo, la ecuación de velocidad correspondiente sería una ecuación de segundo grado:

$$-d[\text{imidazol}]/dt = -d[1\text{-bromobutano}]/dt = k[\text{imidazol}][1\text{-bromobutano}]$$

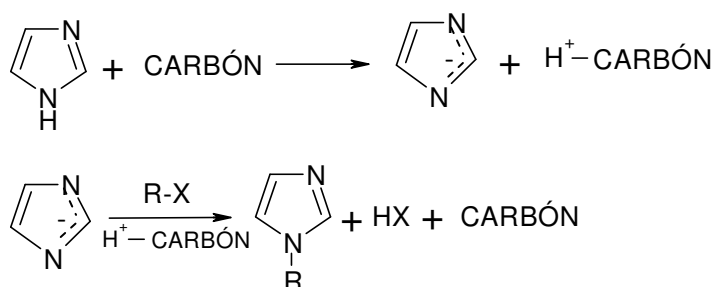


Figura 24. Mecanismo para la reacción de N-Alquilación de imidazol con haluros de alquilo en presencia de carbonos básicos como catalizadores

Teniendo en cuenta que uno de los reactivos se encuentra en exceso con respecto al otro, $[1\text{-bromobutano}] \gg [\text{imidazol}]$, la concentración de 1-bromobutano no presentará un cambio significativo durante la reacción y, en consecuencia, la ecuación cinética de segundo orden se puede abreviar de la siguiente forma;

$$-d[\text{imidazol}]/dt = k[1\text{-bromobutano}]_{t=0} [\text{imidazol}] = k' [\text{imidazol}]$$

siendo k' la *pseudo constante de reacción* con un valor $k' = k[1\text{-bromobutano}]_{t=0}$ que sustituyendo quedaría la siguiente ecuación cinética:

$$\ln[\text{imidazol}] = -k't + \ln[\text{imidazol}]_{t=0}$$

$$\ln [A_0(1-x)] = -k't + \ln[A_0]$$

donde A_0 es la concentración inicial de imidazol y $A_0(1-x)$ es la concentración de imidazol a un tiempo t , que no ha reaccionado. Cuando representamos los datos cinéticos experimentales como $\ln[\text{imidazol}]$ frente al tiempo (rango $t_{\text{reacción}} = 0\text{-}60$ minutos, coeficiente de correlación lineal $r=0.999$) (**Figura 25**), observamos que la aproximación era lineal y que por lo tanto, la reacción propuesta era de pseudo-primer

orden con una pendiente igual a $-k[1\text{-bromobutano}]_{t=0}$. Además, como el producto se forma a medida que desaparece el reactivo, la concentración del producto N-butylimidazol, aumenta exponencialmente.

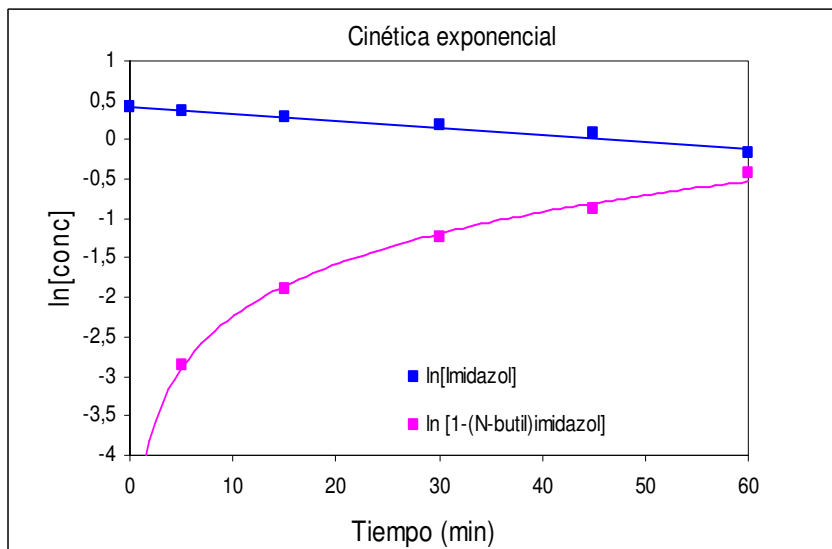


Figura 25. Cinética de pseudo primer orden para la reacción de N-Alquilación de imidazol con 1-bromobutano. Condiciones de reacción para este experimento mostrado en el gráfico: imidazol (5 mmol), 1-bromobutano (15 mmol), catalizador Na-Norit (0.025 g), temperatura de reacción: 313 K

En la **Tabla 14** se muestran los valores de las constantes cinéticas para la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano a tres temperaturas de reacción diferentes bajo activación térmica convencional y bajo activación por ultrasonidos. Como se puede observar en los resultados mostrados en esta tabla, los valores de las constantes cinéticas son diferentes dependiendo del tipo de catalizador empleado y del método de activación empleado. A partir de esto resultados pudimos concluir que el catalizador Na-Norit resultó ser aproximadamente la mitad de activo que los catalizadores que contienen cesio, Cs-, NaCs- y KCs-Norit y ligeramente menos activo que el bimetalico de sodio conteniendo potasio, NaK-Norit. De forma general las constantes cinéticas bajo ambos métodos de activación seguían el siguiente orden de reacción decreciente: Cs-Norit > KCs-Norit > NaCs-Norit > NaK-Norit > K-Norit > Na-Norit.

Bajo las condiciones de reacción empleadas en estos experimentos, comentamos previamente que la reacción no estuvo controlada en ningún momento por fenómenos de difusión externa e interna. A partir de este estudio cinético y empleando la ecuación de Arrhenius, calculamos las energías de activación de cada proceso, resultando ser en todos los casos superiores a 20 KJ/mol, lo que corroboraba que tanto bajo activación térmica convencional como ultrasónica la velocidad de reacción no estaba limitada por problemas de difusión en los poros ni controlada químicamente para ninguno de los catalizadores alcalinos.

Tabla 14. Constantes cinéticas para la reacción de N-Alquilación de imidazol con 1-bromobutano bajo activación térmica convencional (batch) y bajo activación por ultrasonidos en presencia de los catalizadores de carbón alcalinos

CATALIZADOR	T (K)	BATCH*	ULTRASONIDOS*
		$k \cdot 10^4 (M^{-1} s^{-1} g^{-1}_{cat})$	$k \cdot 10^4 (M^{-1} s^{-1} g^{-1}_{cat})$
Na-Norit	293	0.82	3.65
	313	2.00	9.85
	333	2.78	15.3
Cs-Norit	293	2.28	7.48
	313	4.36	8.61
	333	5.11	18.7
NaCs-Norit	293	2.22	7.18
	313	3.10	7.80
	333	4.79	8.77
K-Norit	293	1.68	4.37
	313	2.11	8.57
	333	3.53	8.87
KCs-Norit	293	2.36	7.27
	313	4.32	7.95
	333	4.89	9.10
NaK-Norit	293	1.83	4.80
	313	2.26	7.52
	333	3.06	8.99

* $t_{reacción}=0 - 120 \text{ min}$

La alquilación de heterociclos nitrogenados es una reacción de gran interés industrial pues se trata de una ruta de síntesis muy importante para la obtención de productos de alto valor añadido. Cuando la alquilación del anillo imidazólico se produce en el nitrógeno, los compuestos obtenidos son fármacos con propiedades antivirales como es el caso de famcyclovir y acyclovir [54-59]. Actualmente en la industria se

usan, para su síntesis, medios homogéneos de reacción o condiciones de transferencia de fase. La incorporación de medios heterogéneos de activación como es el caso de los carbones activados alcalino, o incluso, nuevos métodos de activación para la intensificación de procesos, como los ultrasonidos, puede aportar interesantes beneficios en las industrias de Química Fina, no sólo desde el punto de vista de contaminación ambiental, disminución en la obtención de productos secundarios, sino también respecto al ahorro energético y facilidad de operación. Por ello, todos los resultados a escala de laboratorio presentados en esta memoria, pueden ser el punto de arranque de todo un proceso de escalado en las industrias de Química Fina. Además, tanto los catalizadores empleados como la activación ultrasónica pueden ser aplicados o extendidos a procesos de Química Fina de otro tipo (condensaciones, adiciones, isomerizaciones, etc.), presentándose como una alternativa interesante para la integración e intensificación de procesos de mayor compatibilidad ambiental [100-107].

5.3.1 Reacción de propargilación de imidazol

En las últimas décadas, el diseño de catalizadores altamente activos y selectivos para la producción de compuestos de alto valor añadido está experimentando un importante auge gracias a la búsqueda de nuevos procesos y metodologías más eficientes y respetuosas con el medio ambiente que sustituyan los procesos químicos tradicionales. Para la preparación de catalizadores, se requiere un esfuerzo en el desarrollo de nuevas metodologías sencillas y efectivas y con bajo impacto medioambiental conservando e incluso mejorando las propiedades que garanticen la eficacia funcional del catalizador. Los catalizadores propuestos en la presente memoria son catalizadores preparados empleando una metodología sencilla y efectiva y que han demostrado ser altamente activos y selectivos en reacciones de alquilación. Es por ello que estos catalizadores de carbón fueron empleados en la síntesis de N-propargilimidazoles tipo A, cuya dificultad de síntesis radica en la dificultad de obtener el producto deseado con una alta selectividad.

La propargilación de imidazol con bromuro de propargilo es una reacción que puede conducir a la obtención de 3 productos de reacción (A, B y C) como se muestra en la **Figura 26**. A partir de investigaciones previas realizadas en nuestro laboratorio, se sabe que la reacción transcurre de forma selectiva cuando se emplea activación microondas [108,109]. Sin embargo, bajo activación térmica convencional, a tiempos

prolongados de reacción, se obtiene de forma no selectiva, la mezcla de los 3 isómeros A, B y C.

La síntesis de N-propargilimidazoles vía alquilación de imidazol con bromuro de propargilo (**Figura 26**) se llevó a cabo bajo activación térmica convencional y activación ultrasónica usando dos catalizadores básicos; Na-Norit y Cs-Norit. El proceso transcurrió en ausencia de disolvente de manera limpia y eficaz, con una selectividad del 100 % hacia el producto deseado (**A**) (espectro de masas m/s: 106(M⁺), 79(100), 52, 39), siendo los rendimientos cercanos al 80 % cuando se usaba Cs-Norit como catalizador bajo activación ultrasónica. Cuando la reacción transcurría empleándose como catalizador el carbón de partida sin tratar (Norit) los valores de conversión eran bajos, del orden del 7 % bajo activación térmica convencional y del 11 % bajo activación ultrasónica, a 298 K y 120 minutos de reacción. Los resultados obtenidos para la propargilación de imidazol tanto bajo activación térmica convencional como bajo activación ultrasónica empleando los catalizadores de carbón alcalinos mostraron en todo momento una selectividad total hacia el producto N-propargilimidazol (**A**). El catalizador Cs-Norit resultó ser el catalizador con mayor número de centros básicos capaces de abstraer el protón del anillo imidazólico, siendo el catalizador más activo bajo ambos métodos de activación térmica convencional y ultrasonidos. El orden de actividad de los carbones alcalinos resultó ser el siguiente: Na-Norit < Cs-Norit.

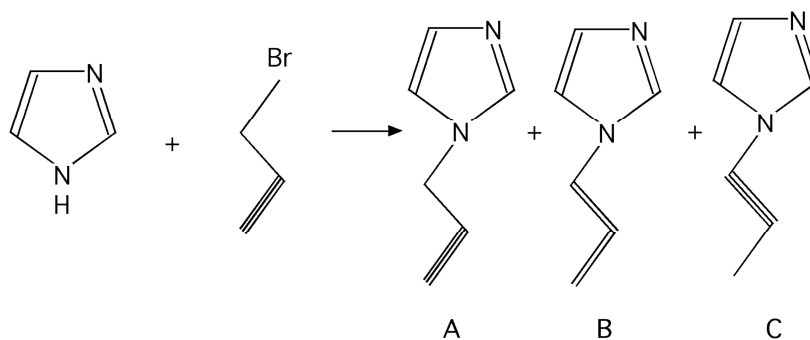


Figura 26. Propargilación de imidazol

En las **Tablas 15** y **16** se muestran los valores de conversión a las temperaturas de 298 K y 323 K al emplear el carbón de partida Norit como catalizador.

Tabla 15. Propargilación de imidazol empleando como catalizador el soporte Norit sin tratar

Tiempo (min)	Batch		Ultrasonidos	
	298 K	323 K	298 K	323 K
60	3.0	7.0	6.6	10.5
120	7.2	12.0	10.6	14.4

Tabla 16. Propargilación de imidazol empleando los carbones alcalinos como catalizadores. Tiempo de reacción 120 min

Catalizador	T (K)	Rendimiento (%)	
		Batch	Ultrasonidos
Na-Norit	298	10	42
	323	19	50
Cs-Norit	298	20	63
	323	39	75

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.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Como resultado de las investigaciones realizadas para la elaboración de la presente Memoria de Tesis Doctoral, respecto a la medida de basicidad de los catalizadores carbonosos y a su comportamiento catalítico en reacciones de Química Fina, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

6.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBONES ALCALINOS

1. Se han sintetizado catalizadores de carbón básicos basados en la estructura de carbón activado RX-1-EXTRA Norit, dopados con metales alcalinos conteniendo un solo metal (monometálicos, M-Norit) y conteniendo dos metales diferentes (bimetálicos, MM'-Norit). Se ha determinado la relación entre la composición química de los sólidos carbonosos preparados y su actividad catalítica en reacciones de catálisis básica para la síntesis de productos de Química Fina.
2. 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 pH = 8 y pH = 10.4.
3. En relación a los resultados obtenidos en la caracterización textural de los carbones alcalinos 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. Los resultados obtenidos por XPS y análisis térmico mostraron que la cantidad de metal que se había incorporado al carbón, disminuía de forma general, según aumentaba el radio del catión alcalino implicado.

6.2. REACCIONES ORGÁNICAS CON FORMACIÓN DE ENLACE C-N

6.2.1. Con respecto a la alquilación de imidazol con 1-bromobutano bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica:

Los carbones alcalinos (Na-Norit, Cs-Norit, K-Norit, NaK-Norit, NaCs-Norit y KCs-Norit) resultaron ser catalizadores apropiados para llevar a cabo reacciones de Química Fina y en particular aquellas reacciones catalizadas por bases para la formación de

enlaces carbono-nitrógeno como la N-alquilación de heterociclos nitrogenados tipo imidazol.

1. 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 % hacía el producto N-alquilado en comparación con la reacción blanco y con la reacción llevada a cabo utilizando el carbón Norit de partida como catalizador.

2. Los resultados obtenidos en la reacción de alquilación de imidazol con 1-bromobutano mostraron que la basicidad de los carbones alcalinos aumentaba con el radio del catión alcalino.

3. La presencia de dos metales alcalinos en la matriz carbonosa no supuso un efecto sinérgico en su actividad catalítica cuando se comparaba con la matriz carbonosa conteniendo un único tipo de metal alcalino.

4. La modificación de los parámetros como el tamaño de partícula del catalizador y la velocidad de agitación de la mezcla de reacción no supuso variación apreciable en el rendimiento de la reacción lo que permitió concluir que no existía control difusional bajo las condiciones ensayadas con los sólidos carbonosos.

5. A todas las temperaturas estudiadas y con cualquiera de las cantidades de catalizador utilizadas bajo activación térmica convencional, se estableció el siguiente orden de actividad para los catalizadores:



Dicho orden de actividad-basicidad era concordante con los datos de caracterización obtenidos.

6. Los resultados obtenidos en la reacción de N-alquilación de imidazol con 1-bromobutano sobre las matrices carbonosas alcalinas bajo activación ultrasónica resultaron ser mejores en todos los casos que bajo activación térmica convencional.

7. La alquilación de heterociclos nitrogenados, utilizando carbones alcalinos bajo activación ultrasónica, se presenta como una alternativa eficiente a la catálisis heterogénea utilizada clásicamente en la industria.

8. 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. Todos los carbones utilizados en el presente trabajo, especialmente Cs-Norit y KCs-Norit, resultaron ser muy eficaces empleando condiciones de reacción suaves. Además, la utilización de ultrasonidos como medio de activación contribuye a mejorar los rendimientos, manteniendo una elevada selectividad, que, como es bien sabido, es fundamental en la obtención de productos de alto valor añadido como son los productos farmacéuticos.

9. Los intermedios N-alquilimidazoles se obtuvieron con rendimientos próximos al 90 % cuando se intensificó el proceso de reacción bajo activación ultrasónica con catalizadores de carbón activado conteniendo cesio en su estructura, en tan solo 120 minutos de reacción a 333 K.

10. Los resultados obtenidos en el estudio cinético de mecanismo de reacción de la síntesis de N-alquilimidazoles, constantes cinéticas y energías de activación del proceso, mostraron que tanto bajo activación térmica convencional (batch) como bajo activación ultrasónica no existía control difusional de la reacción y que el catalizador Na-Norit era aproximadamente la mitad de activo que los catalizadores que contenían cesio, Cs-, NaCs- y KCs-Norit, y ligeramente menos activo que el bimetálico conteniendo potasio, NaK-Norit.

11. El estudio de la reutilización de los carbones alcalinos en la reacción de N-alquilación de imidazol mostró que los carbones básicos tras ser reutilizados en tres ciclos de reacción sucesivos, no mostraban pérdida significativa de actividad catalítica, mostrando sólo una pérdida de cerca del 5 % a partir del cuarto ciclo de reutilización.

6.2.3. Con respecto a la reacción de propargilación de imidazol con bromuro de propargilo bajo activación térmica convencional y bajo activación ultrasónica:

Los carbones alcalinos (Na-Norit y Cs-Norit) resultaron ser catalizadores apropiados para llevar a cabo reacciones de propargilación de heterociclos nitrogenados como la síntesis de N-propargilimidazoles por formación de enlace carbono-nitrógeno.

1. Los carbones alcalinos monometálicos poseen centros básicos capaces de abstraer el protón del grupo NH del anillo imidazólico y reaccionar con bromuro de propargilo

para obtener compuestos N-propargilimidazólicos. La reacción fue llevada a cabo bajo activación térmica convencional (batch) y bajo activación ultrasónica conduciendo la intensificación del proceso por ultrasonidos a valores de conversión más elevados y a una selectividad del 100 % hacía el producto N-propargilo en comparación con la reacción blanco.

2. Los resultados obtenidos en la reacción de alquilación de imidazol con bromuro de propargilo mostraron que la basicidad de los carbones alcalinos aumentaba con el radio del catión alcalino.

3. La modificación de parámetros como el tamaño de partícula del catalizador y la velocidad de agitación de la mezcla de reacción no supuso variación apreciable en el rendimiento de la reacción no existiendo control difusional bajo las condiciones de reacción empleadas.

4. A todas las temperaturas estudiadas y con cualquiera de las cantidades de catalizador utilizadas bajo activación térmica convencional, se estableció el siguiente orden de actividad: Na-Norit < Cs-Norit. Este orden de actividad-basicidad era concordante con los datos de caracterización obtenidos.

5. 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.

6. La propargilación de heterociclos nitrogenados, utilizando carbones alcalinos bajo activación ultrasónica, se presenta como una alternativa eficiente extensible a otras reacciones de propargilación útiles en las industrias de Química Fina.

7. 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 carbón alcalino Cs-Norit resultó ser el catalizador más efectivo empleando condiciones de reacción nada agresivas. La utilización de ultrasonidos como medio de activación potencia la actividad de los carbones alcalinos contribuyendo a mejorar los rendimientos y manteniendo una elevada selectividad en la reacción de N-propargilación.

8. Los intermedios N-propargilimidazólicos se obtuvieron con rendimientos próximos al 80 % cuando se trabajaba bajo activación ultrasónica con catalizadores de carbón

activado conteniendo cesio en su estructura, en tan solo 120 minutos de reacción a 323 K.

9. El estudio de la reutilización de los carbones alcalinos en la reacción de N-propargilación de imidazol mostraron que los carbones básicos resultaban activos hasta en cuatro ciclos de reacción sucesivos.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Cybulski, J.A. Moulijn and M.M Sharma, R.A. Sheldon, “*Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering*”, Elsevier Science (2001).
- [2] H.U. Blaser, M. Studer; *Appl. Catal., A: Gen.*, 189 (1999) 191.
- [3] R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, “*Green Chemistry and Catalysis*”, Wiley-VCH (2007).
- [4] G.W. Parshall, *Organom.*, 6 (1987) 687.
- [5] W.F. Holderich, “*Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals*”, M. Guisnet et al. Eds. Elsevier Science. Pub. Amsterdam (1988).
- [6] R.A. Sheldon, R.S. Downing; *Appl. Catal. A: Gen.*, 189 (1999) 163.
- [7] P.T. Anastas, T.C. Williamson (Eds); “*Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*”, ACS Symposium Series 626, American Chemical Society: Washington, DC (1996).
- [8] P. Anastas, J.C. Warner (Eds.), “*Green Chemistry: Theory and Practice*”, Oxford University Press, Oxford (1998).
- [9] P.T. Anastas, L.G. Heine, T.C. Williamson, “*Green Chemical Synthesis and Processes*”, American Chemical Society, Washington DC (2000).
- [10] P.T. Anastas, M.M. Kirchoff; *Acc. Chem. Res.*, 35 (2002) 686.
- [11] Comm to the European Council, “*The 2005 Review of the European Union Sustainable Development Strategies*” (2005) p.18.
- [12] J. Sempere, R. Nomen; *Ingeniería química*, 418 (2004) 83.
- [13] M. Poliakoff, P. Licence; *Nature*, 450 (2007) 810.
- [14] P.T. Anastas, *Appl. Catal.: Gen.*, (2001) 221.
- [15] F. Roessler, *Chimia.*, 50 (1996) 106.
- [16] A. Budrinski, *Europa Chemie.*, 24 (1997) 4.
- [17] J. H. Clark, C.N. Rhodes, “*Clean Synthesis using Porous Inorganic Solid Catalysts and Supported Reagents*”, Royal Society of Chemistry (2000).
- [18] A. Corma, *Chem. Rev.*, 95 (1995) 559.
- [19] K. Tanabe, W.F. Hölderich, *Appl. Catal. A: Gen.*, 181 (1999) 399.
- [20] D.J. Driscoll, K.D. Campbell, J.M. Lundsford, *Adv. Catal.*, 35 (1987) 139.
- [21] Y. Ono, T. Baba, *Catal. Today*, 38 (1997) 321.
- [22] H. Hattori, *Appl. Catal. A: Gen.*, 222 (2001) 247.

- [23] A. Capelle, F. De Vooy, “*Activated Carbon, a fascinating material*”, Amersfoort, NORIT N. V., (1983) p. 13.
- [24] W. F. Hölderich, *Catal. Today*, 62 (2000) 115.
- [25] H. Pines, J. A. Veseley, V. N. Ipatie, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 6314.
- [26] Y. Ono, *J. Catal.*, 216 (2003) 406.
- [27] V. Calvino-Casilda, A.J. López-Peinado, C.J. Durán-Valle and R.M. Martín-Aranda, *Catal. Rev.*, 52 (3) (2010) 325.
- [28] H.F. Stoeckli, *Carbon*, 28 (1990) 1.
- [29] F. Rodríguez-Reinoso, “*Carbón activado: estructura, preparación y aplicaciones*”, Revista Uniandes, Colombia, (2005) p.66.
- [30] R.C Bansal, J.B. Donet, F. Stoecki, “*Active Carbon*”, Marcel Dekker, Inc. New York (1988).
- [31] B.R. Puri, P.L. Walker Jr, “*Chemistry and Physics of Carbon*”, Vol. 6, New York, Marcel Dekker, (1970) p.91.
- [32] H. Jankowska, A. Swiatkowski, J. Choma; “*Active Carbon*”, New York, Ellis Horwood (1991).
- [33] H. Marsh, E.A. Heintz, F. Rodríguez-Reinoso, “*Introduction to Carbon Technologies*”, Universidad de Alicante, Capítulo 2 (1997).
- [34] H.P. Boehm, *Carbon*, 28 (1990) 1.
- [35] M. Huttepain, A. Oberlin, *Carbon*, 28 (1990) 103.
- [36] B.R. Asolekar, R. Gopichandran, “*Preventive Environmental management*”, Centre for Environment Education (2005).
- [37] D. Chen, S.K. Sharma and A. Mudhoo, “*Handbook on Applications of Ultrasounds: Sonochemistry for Sustainability*”, CRC Press (2011).
- [38] M.A. Margulis, “*Sonochemistry and Cavitation*”, Gordon and Breach Publishers (1995).
- [39] F. Grieser, P.-K. Choi, N. Enomoto, H. Harada, K. Okitsu and K. Yasui, “*Sonochemistry and the Acoustic bubble*”, Elsevier (2015).
- [40] P.M. Ashokkumar, “*Theoretical and Experimental Sonochemistry*”, Springer (2011).
- [41] M.D. Luque de Castro and F. Priego Capote, “*Fundamentals of Ultrasound and Basis of its Analytical Uses*”, Elsevier (2007).
- [42] C. Leonellia and T.J. Mason, *Chem. Engin. Process.*, 49 (2010) 885.
- [43] A.F. Collings, P.B. Gwan, and A.P. Sosa-Pintos, *Ultrason. Sonochem.*, 17 (2010) 1049.

- [44] V. Calvino-Calsida, R.M. Martín-Aranda, A.J. Lopez-Peinado, M. Bejblová, and J. Cejka, *Appl. Catal. A: Gen.*, 338 (2008) 130.
- [45] R.M. Martín-Aranda and V. Calvino-Calsida, *Recent Pat. Chem. Engin.*, 3 (2010) 82.
- [46] E. Pérez-Mayoral, V. Calvino-Casilda, M. Godino, A.J. López Peinado and R.M. Martín-Aranda, “*Green synthetic approaches for biologically relevant heterocycles*”, Chapter 15: “*Porous catalytic systems in the synthesis of bioactive heterocycles and related compounds*” pp. 377-408, Elsevier (2014).
- [47] V. Calvino-Casilda, “*Green Chemistry*”, Chapter 5: “*Progress in solvent-free sonochemical assisted synthesis of fine and specialty chemicals*”, pp. 107-126, Nova Science Publishers, Inc (2011).
- [48] J.D. López-González, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, *Carbon*, 31 (1993) 1231.
- [49] R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, A.J. López-Peinado, J.D. López-González, *J. Mol. Catal.*, 85 (1993) 253.
- [50] D.R. Hirschfield, *Eur. Pat. Appl.*, 33 pp (1983).
- [51] E. Klaus, *Eur. Pat. Appl.*, 9 pp (1991).
- [52] K.A.M. Walker, *U.S. Pat.* (1977), 4,059,705, 14 pp. Laboratorios Syntex USA.
- [53] D.J. Sheehan, C.A. Hitchcock, C.M. Sibley, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 12 (1999) 40.
- [54] C.F. Wilkinson, K. Hetnarski, *Biochem. Pharmacol.*, 23 (1974) 2377.
- [55] D.K. Miller, E. Griffiths, J. Lenard, R.A.J. Firestone, *Cell Biol.*, 97 (1983) 1841.
- [56] S.M. Norman, R.D. Bennett, S.M. Poling, V.P. Maier, M.D. Nelson, *Plant Physiol.*, 80 (1986) 122.
- [57] J. Heeres, L.J.J. Backx, J.H. Mostmans, J. Van Cutsem; *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 1003.
- [58] E.F. Godefroi, J. Heeres, E. Van Cutsem, P.A. Janssen; *J. Med. Chem.*, 12 (1969) 784.
- [59] H. Urabe, N. Zaias, S. Stettendorf; “*International Antifungal Symposium: Bifonazole*”, Excerpta Medica: Amsterdam (1982) p.104.
- [60] V. Calvino-Casilda, *Tesis Doctoral*, UNED (2008).
- [61] V. Calvino-Casilda, A.J. López-Peinado and R.M. Martín-Aranda, *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 30(3) (2011) 469.

- [62] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.S. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniewska, *Pure and Applied Chemistry*, 57 (1985) 603.
- [63] M.M. Dubinin, M.M., *Zhurnal Fizicheskoi. Khimii*, 34 (1960) 2019.
- [64] IUPAC. “Manual of Symbols and Terminology, Appendix 2, Part I, Colloid and surface chemistry”. *Pure and Applied Chemistry*, 31 (1972) 578.
- [65] S. Brunauer, “*Surface Area Determination*”, Ed. Everett, D.H., Ottewill, R.H., Butterworths, Londres, 1970.
- [66] M.M. Dubinin, “*Characterization of porous solids*”. Editado por Gregg, S.J., Sing, K.S.W. y Stoeckli, H.F. Society of Chemical Industry, Londres, 1979.
- [67] J.M. Martín-Martínez, “*Adsorción física de gases y vapores por carbones*”. Ed. Universidad de Alicante, 1988.
- [68] O.P. Mahajan, *Carbon*, 29 (1991) 735.
- [69] F. Rodríguez-Reinoso, A. Linares-Solano, J.M. Martín-Martínez, J.D. López-Carbon, 22 (1984) 123.
- [70] J. Garrido, A. Linares-Solano, J.M. Martín-Martínez, M. Molina-Sabio, F. Rodríguez-Reinoso, R. Torregrosa, R. *Langmuir*, 3 (1987) 76.
- [71] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller, *J. A.Chem. Soc.*, 60 (1938) 309.
- [72] M.M. Dubinin, *Progress in Surface and Membrane Science*, 9 (1975) 1.
- [73] Bandosz, T.J. (Ed.). “*Activated carbon surfaces in environmental remediation, interface science and technology*”. Academic Press, Inc Nueva York, 2006.
- [74] S.R. Kelemen, H. Freund, *Energy and Fuels*, 2 (1988) 111.
- [75] H. March, A.D. Foord, J.S. Mattson, J.M. Thomas, E.L. Evans. *Journal of Colloid and Interface Science*, 49 (1974) 368.
- [76] T. Takahagi, A. Ishitani, *Carbon*, 22 (1984) 43.
- [77] A. Ishitani, A. *Carbon*, 19 (1981) 269.
- [78] C. Kozłowski, P.M.A. Sherwood, *Carbon*, 25 (1987) 751.
- [79] Y. Xie, P.M.A. Sherwood, *Applied Spectroscopy*, 44 (1990) 797.
- [80] Y Xie, P.M. A. Sherwood, *Applied Spectroscopy*, 43 (1989) 1153.
- [81] A.P. Terzyk, A.P. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 177 (2001) 23.
- [82] Hill, J.O. “*For better thermal analysis and calorimetry*”. 3a edición. Editado por Hill, J.O. International Confederation for Thermal Analysis, Bundoora, Australia, 1991.
- [83] S. Haydar, C. Moreno-Castilla, M.A. Ferro-García, F. Carrasco-Marín, J. Rivera-Utrilla, A. Perrard, J.P. Joly, *Carbon*, 38, (2000) 1297.

- [84] Y. Otake, R.G. Jenkins, *Carbon*, 31 (1993) 109.
- [85] U. Zielke, K.J. Huttinger, W.P. Hoffman, *Carbon*, 34 (1996) 983.
- [86] J.L. Figueiredo, M.F.R. Pereira, M.M.A. Freitas, J.J.M. Órfao, *Carbon*, 37 (1999) 1379.
- [87] J. Rivera-Utrilla, M.A. Ferro, *Carbon*, 25 (1987) 645.
- [88] A. Corma, R.M. Martín-Aranda, V. Fornés y F. Rey, *J. Catal.*, 134 (1992) 58.
- [89] J de D. López-González, A. J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, y M- L. Rojas-Cervantes, *Carbon*, 31 (1993) 1231.
- [90] J.M. López-Pestaña, M.J. Ávila-Rey, R.M. Martín-Aranda, *Green Chem.*, 4 (2002) 628.
- [91] V. Calvino-Casilda, J.L.G. Fierro, R.M. Martín-Aranda, *Appl. Catal: A Gen.*, 240 (2003) 287.
- [92] V. Calvino-Casilda, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, S. Ferrera-Escudero, *Carbon*, 42 (2004) 1363.
- [93] L. Costarrosa, V. Calvino-Casilda, S. Ferrera-Escudero, C.J. Durán-Valle, R.M. Martín-Aranda, *Appl. Stud. Surf. Sci.*, 252 (2006) 6089.
- [94] S. Ferrera-Esudero, E. Pérozo-Rondón, V. Calvino-Casilda, B. Casal, R.M. Martín Aranda y C.J. Durán-Valle. *Appl. Catal, A*. 378 (2010) 26.
- [95] N.L. Allinger, M.P Cava, D.C. De Jongh, C.R. Jonshon, N.A. Lebel, Y. Stevens, "Química Orgánica" Ed. Reverté, Barcelona (1991).
- [96] T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd ed. Wiley, New York (1992)
- [97] Y. Ono, *Cattech.*, 1 (1997) 31.
- [98] R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, A.J. López-Peinado, y J de D. López-González, *J. Mol. Catal.*, 85 (1993) 253.
- [99] J. Hannah, R.L. Tolman, J.D. Harkas, R. Liov, H.C. Perry y A.K. Field, *J. Het. Chem.*, 26 (1989) 1261
- [100] J. Rubio-Gómez, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, J. de D. López-González y J.L.G. Fierro, *Carbon* 37 (1999) 213.
- [101] H. Marsh, F. Rodríguez-Reinoso, "Activated carbon". Elsevier, Oxford, 2006.
- [102] R.M. Martín-Aranda, J. López-Sanz, "Green Solvents I, Properties and applications in Chemistry", A. Mohammad, Inmamuddin Ed., NY, (2012).
- [103] R.M. Martín-Aranda y V. Calvino-Casilda, *Recent Patents in Chemical Engineering* 3(2) (2010) 82.

- [104] I. Sobczak, M. Ziolk, E. Pérez-Mayoral, D. Blasco-Jiménez, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, *Catal Today*, 179 (2012) 159.
- [105] I. Matos, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, A. Zukał, R.M. Martín-Aranda, A.J. López-Peinado, I. Fonseca, J. Cejka, *Chem. Eng. J.*, 161 (2010) 377.
- [106] M. Godino-Ojer, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, J. Przepiorki, E. Pérez-Mayoral, E. Soriano, *Chem. Cat. Chem.*, 3 (2014) 3440.
- [107] V. Calvino-Casilda, M. Olejniczak, M. Ziolk, R.M. Martín-Aranda, *Microp. Mesop. Mater.*, (2016), DOI 10.1016/j.micromeso.2015.11.027.
- [108] R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes, A.J. López-Peinado y J. de D. López-González, *Catal. Lett.*, 25 (1994) 385.
- [109] E. Perozo-Rondón, L. Costarrosa, R.M. Martín-Aranda, M.L. Rojas-Cervantes y M.A. Vicente-Rodríguez, *Appl. Surf. Science*, 252 (2006) 6067.

