



## INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN

### División de Estudios Profesionales



### Proyecto de Tesis

### “Análogos de Fluoroquinolonas usando química verde”

**ALUMNA:** Valeria Pérez Rivas  
**NO. CONTROL:** 11480146  
**CARRERA:** Ingeniería Ambiental  
**ASESOR:** Dr. José Luis Hernández García  
**COASESORA:** Dra. Norma Alicia Ramos Delgado  
**EMPRESA:** Instituto Tecnológico de Nuevo León

Guadalupe, Nuevo León

Febrero, 2016

## Índice

### Contenido

1. Introducción.....	3
2. Justificación.....	7
3. Objetivos .....	9
3.1. Objetivo general:.....	10
3.2. Objetivos específicos: .....	10
4. Antecedentes .....	11
4.1 Química Verde. ....	12
4.2 Catálisis. . ....	16
4.2.1 Biocatálisis. ....	17
4.2.2 Catálisis Homogénea . ....	19
4.2.3 Catálisis Heterogénea. ....	20
4.3 Química verde con disolventes no tóxicos . ....	22
4.4 Obtención de fármacos en medio acuoso. ....	22
4.5 Química verde en fármacos. ....	24
5. Resultados y discusión.....	27
6. Conclusiones y recomendaciones.....	38
7. Referencias.....	40

# 1. INTRODUCCIÓN

En el área ambiental el mayor desafío que se enfrenta actualmente, es la preservación de nuestro planeta. Con el transcurso del tiempo, los seres humanos hemos encontrado muchas maneras de utilizar los recursos del planeta.

Todo esto nos ha llevado a tener problemas ambientales como el cambio climático, la contaminación del aire y de los recursos hídricos, la erosión, la deforestación, el declive de la biodiversidad, y el deterioro de la capa de ozono, entre otros, han avanzado de forma progresiva en los últimos años,<sup>1</sup> afectando la calidad de vida de los habitantes del planeta y la integridad de su patrimonio natural, lo cual ha generado la necesidad de promover acciones que tiendan a preservar el medio ambiente.

La química ambiental tiene un papel importante a desempeñar en la protección del ambiente. Por ejemplo, en el mundo existe una inmensa industria petroquímica que produce una amplia gama de productos sintéticos, junto con los subproductos de su fabricación, los cuales se incorporan al medio ambiente causando serios problemas. La solución a estos problemas está en las manos de las ciencias químico-ambientales.

La química ambiental debe de ir más allá de detectar solamente los problemas ambientales y explicar sus fenómenos. Debe de llegar a las soluciones de tales problemas, pero lo más importante, encontrar las vías para evitarlos. Afortunadamente, una nueva área relacionada con la química ambiental se ha desarrollado desde inicios de los años 1990, que se dedica a reducir los riesgos de la química y a disminuir los efectos adversos de la práctica de ésta ciencia y la ingeniería química. Ésta es el área de la *química verde*, que busca que se minimicen los riesgos y el consumo de los recursos no renovables.

Desde su inicio en 1991, la química verde ha crecido de forma continua, comienza con la creación de organismos, redes, instituciones, revistas y programas educativos.<sup>2 3</sup>

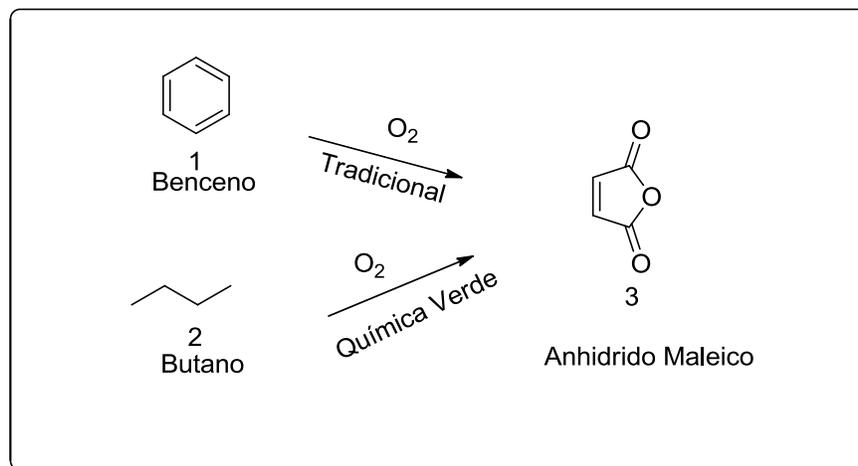
La química verde, se puede definir como la aplicación de la ciencia y la manufactura química de una manera sostenible y/o sustentable, segura, no contaminante y que consuma cantidades mínimas de materiales y energía mientras se produce poco o ningún material de desecho.<sup>4</sup> En el cumplimiento de sus objetivos, la química verde y la ingeniería verde pueden modificar o rediseñar totalmente procesos químicos y productos, con el objetivo de minimizar los residuos y el uso o la generación de materiales particularmente peligrosos. La práctica de la química verde debe centrarse en la prevención de la contaminación en origen, esto quiere decir, que si no se generan ni utilizan sustancias que sean peligrosas, el riesgo de emplear estos compuestos tóxicos queda eliminado y así no nos preocuparíamos de controlar la exposición a dichas sustancias, de la dispersión en el medio ambiente, ni de eliminar compuestos químicos peligrosos.

La química verde plantea 12 principios para cumplir sus objetivos. Los principios de la química verde fueron propuestos originalmente por Paul Anastas y John Warner en su libro *Green Chemistry, theory and practice* en 1998, y constituyen el pilar de la química verde. La aplicación de estas estrategias en la implementación de procesos innovadores, contribuirán a la sostenibilidad del planeta en la sociedad, la economía y el ambiente.<sup>5</sup> Estos doce principios son una guía dirigida a la química ambiental para evaluar el impacto de su trabajo.

Por ejemplo algunos de estos principios se ejemplifican en la síntesis del anhídrido maleico **3**, que es un compuesto utilizado como materia prima para la producción de muchas sustancias como el ácido maleico, entre otras. Tradicionalmente el punto de partida de este proceso catalítico era el benceno **1**,<sup>6a</sup> que fue

---

reemplazado por butano **2**, aplicando principios de la química verde, tales como: el uso de reactivos no tóxicos, economía de átomo, obtención del producto en una etapa sin uso de solventes y reducción en la producción de residuos (Esquema 1).



**Esquema 1.** Ruta de síntesis tradicional y ruta verde del anhídrido maleico.

En la ruta tradicional podemos observar la utilización de benceno **1**, el cual es poco utilizado por el costo creciente de este compuesto y los severos problemas ambientales y de salud asociadas al uso del mismo, ya que es fuertemente cancerígeno. En este ejemplo podemos ver claramente que haciendo uso de la química verde se logra la reducción del impacto ambiental en un proceso industrial.

En particular, uno de los puntos de la química verde que ha llamado la atención de nuestro grupo de investigación es el uso de disolventes no tóxicos, por ejemplo el uso de agua como disolvente en una parte de nuestra ruta sintética y el uso de reacciones catalíticas. En este sentido, este trabajo plantea el uso de agua como disolvente dentro de un paso de la ruta de síntesis para la obtención de un análogo de fluoroquinolonas, las cuales son agentes antimicrobianos sintéticos con amplio espectro de actividad antibiótica, utilizado para una mejora en la elaboración de medicamentos.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La química verde es un área de las ciencias ambientales que recientemente ha adquirido importancia a nivel global. Es por ello, que abordar retos donde se plantee la utilización de los principios de química verde es un desafío para todo ingeniero ambiental. En este sentido, en este trabajo se plantea la obtención de análogos de antibióticos actualmente empleados, pero haciendo uso de los principios de la química verde.

# **3. OBJETIVOS**

**Objetivo general.**

Obtener análogos de fluoroquinolonas por reacciones de acoplamiento de Heck, utilizando los principios de la química verde.

**Objetivos específicos.**

Realizar una búsqueda bibliográfica en el área de química verde.

Encontrar las condiciones óptimas para generar el acoplamiento de Heck y obtener los análogos de fluoroquinolonas

Caracterizar el compuesto obtenido de la reacción de Heck, por Espectroscopía de infrarrojo.

Generar el biciclo en condiciones acuosas.

# **4. ANTECEDENTES**

## 4.1 Química verde

Las ciencias naturales y exactas han desempeñado un papel vital en el desarrollo de diversas moléculas que se utilizan en medicamentos, agroquímicos, polímeros entre otros, y la mayoría de estos productos químicos se producen a escala industrial.

La química provocó una revolución médica hasta mediados del siglo XX cuando se descubrieron nuevos medicamentos, estos avances han dado lugar a que la esperanza de vida media pasara de 47 años en 1900 a 75 en el año de 1990.<sup>4</sup> La provisión de alimentos del mundo también aumentó gracias a la mejora de los métodos de agricultura, mejores semillas, el uso de insecticidas, herbicidas y fertilizantes. La vida se volvió más cómoda debido al descubrimiento de plásticos y nuevos materiales. Pronto, los efectos nocivos de la química también fueron evidentes, el principal entre ellos es la contaminación ambiental. Esto se debe a los efectos de los subproductos de la industria química, que están causando contaminación en los ríos/océanos y la tierra.

Los residuos peligrosos generados se suman al problema, el uso de reactivos tóxicos también empeoraron la situación. La contaminación llegó a tales niveles que los diferentes gobiernos han generado leyes para minimizarlo. Bajo este escenario dio inicio la Química verde a finales del siglo XX.<sup>7</sup>

La química verde (QV) se define como *la síntesis química ambientalmente responsable*. Los esquemas sintéticos de QV están diseñados de tal manera que generen menos contaminación para el medio ambiente. Ya que al día de hoy, el máximo de contaminación para el medio ambiente es causado por las industrias químicas. El costo involucrado en la eliminación de los subproductos y desechos también es enorme, por lo tanto, se han hecho intentos para diseñar procesos de fabricación de tal manera que los productos de desecho sean mínimos y que no tengan ningún efecto sobre el medio ambiente. Para esto, es necesario que los materiales de partida, disolventes y catalizadores sean elegidos cuidadosamente.

Por ejemplo, el uso de benceno como disolvente debe ser evitado a toda costa, ya que es carcinógeno en la salud humana. Si es posible, lo mejor es llevar a cabo las reacciones en fase acuosa. Con esta visión en mente, los procesos deben diseñarse de tal manera que los materiales de partida se consuman hasta el máximo en el producto final y la reacción tampoco debe generar ningún subproducto tóxico.

Toda síntesis llevada a cabo en laboratorios de enseñanza o industrias, según la QV no debería crear ningún subproducto que contamine el medio ambiente, o en su defecto hacerlo en mínimas cantidades. Es por esto que a mediados de la década de 1990, Paul Anastas formuló los 12 principios básicos de la química verde los cuales se nombran a continuación.<sup>6</sup>

### **1. Prevención.**

- Es preferible evitar la generación de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.

### **2. Economía del átomo.**

- Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.

### **3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida.**

- Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

---

#### **4. Generar productos eficaces pero no tóxicos.**

- Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

#### **5. Reducir el uso de solventes y compuestos auxiliares.**

- Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

#### **6. Disminuir el consumo energético.**

- Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

#### **7. Utilización de materias primas renovables.**

- La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

#### **8. Evitar la derivatización innecesaria,**

- Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

#### **9. Potenciación de la catálisis.**

- Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

## **10. Generar productos biodegradables.**

- Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

## **11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real.**

- Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir un monitoreo y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.<sup>7</sup>

## **12. Minimizar el potencial de accidentes químicos.**

- Las sustancias y la forma de utilizarlas en un proceso químico deben ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, como explosiones e incendios.

De estos puntos podemos concluir que la química verde es: científicamente consistente, económicamente eficiente, y conduce hacia una civilización sostenible.

Estos principios deberían guían los procesos industriales y crear medidas para evaluar metodologías y desarrollar procesos que generen productos verdes. Si los tomamos en conjunto, estos principios verdes describen la manera en que cada paso del proceso deberá ser evaluado para la sostenibilidad.

La química verde hace un uso eficiente de las materias primas (preferentemente renovables), elimina residuos, y evita el uso de reactivos y disolventes tóxicos y/o peligrosos en la fabricación y aplicación de productos químicos. Se podría decir que es la prevención de la contaminación en lugar de remediación de residuos.

---

## 4.2 Catálisis

Sabemos que uno de los objetivos de la química verde es la minimización de residuos. Por otra parte, entendemos que un proceso sostenible es aquel que optimiza el uso de los recursos y que al mismo tiempo deja recursos suficientes para futuras generaciones. La catálisis es una herramienta importante en ambos casos. De hecho, en la medida que se refiere a los procesos industriales, la catálisis es la clave para la sostenibilidad.<sup>8</sup>

Un catalizador es una sustancia que facilita una reacción química, acelerando la velocidad de las reacciones químicas sin consumirse en ellas mismas. Desempeñan un papel económico importante en el mercado mundial, utilizándose en procesos como: convertidores catalíticos en los escapes de automóvil para disminuir la contaminación atmosférica, en la síntesis del amoníaco, en la síntesis del ácido sulfúrico o procesos para disminuir impurezas en el petróleo, por mencionar algunos.

Debido a que el catalizador no se consume en el proceso, cada molécula del catalizador puede participar en muchos ciclos consecutivos, por lo que necesitamos sólo una pequeña cantidad de catalizador con respecto al sustrato. La relación de sustrato/catalizador refleja la eficiencia del catalizador, que se mide como el número de frecuencia de rotación.

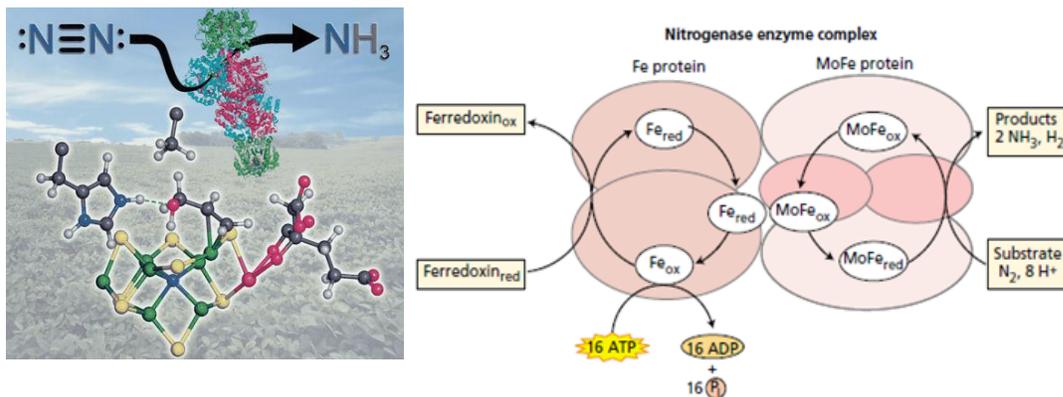
Por ejemplo, la catálisis es ampliamente utilizada en la industria para acelerar reacciones y esto a su vez tiene grandes beneficios. En términos generales la catálisis consiste en el aumento o disminución de la velocidad de una reacción debido a la participación de un catalizador.

La catálisis usualmente se divide en 3 grupos principales: biocatálisis, catálisis homogénea y catálisis heterogénea.

---

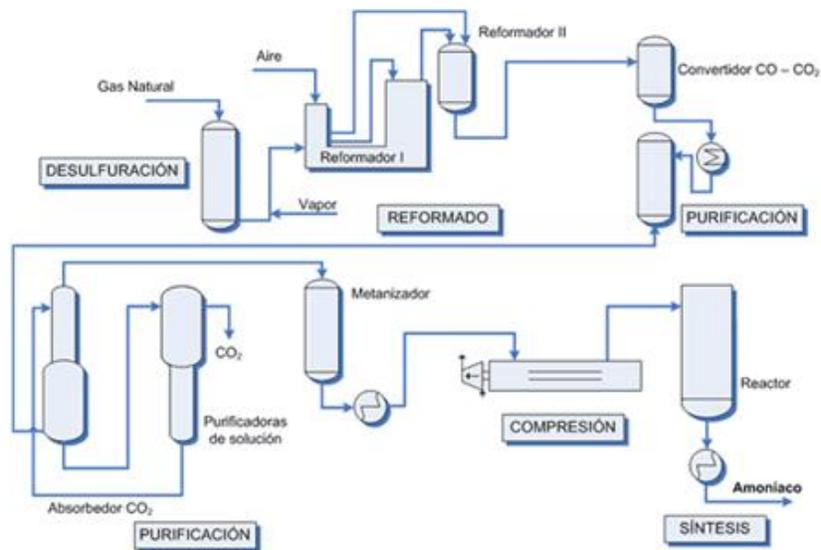
### 4.2.1 Biocatálisis.

La biocatálisis es la rama de la catálisis en donde se utilizan microorganismos para hacer la función de catalizadores. Algunas de sus características son que las condiciones de reacción son suaves, el disolvente es agua, y los catalizadores son totalmente biocompatibles y biodegradables.<sup>9</sup> Por ejemplo, la enzima nitrogenasa, fija el nitrógeno del aire y lo convierte en amoníaco a temperatura ambiente (Figura 1).<sup>10,11</sup>



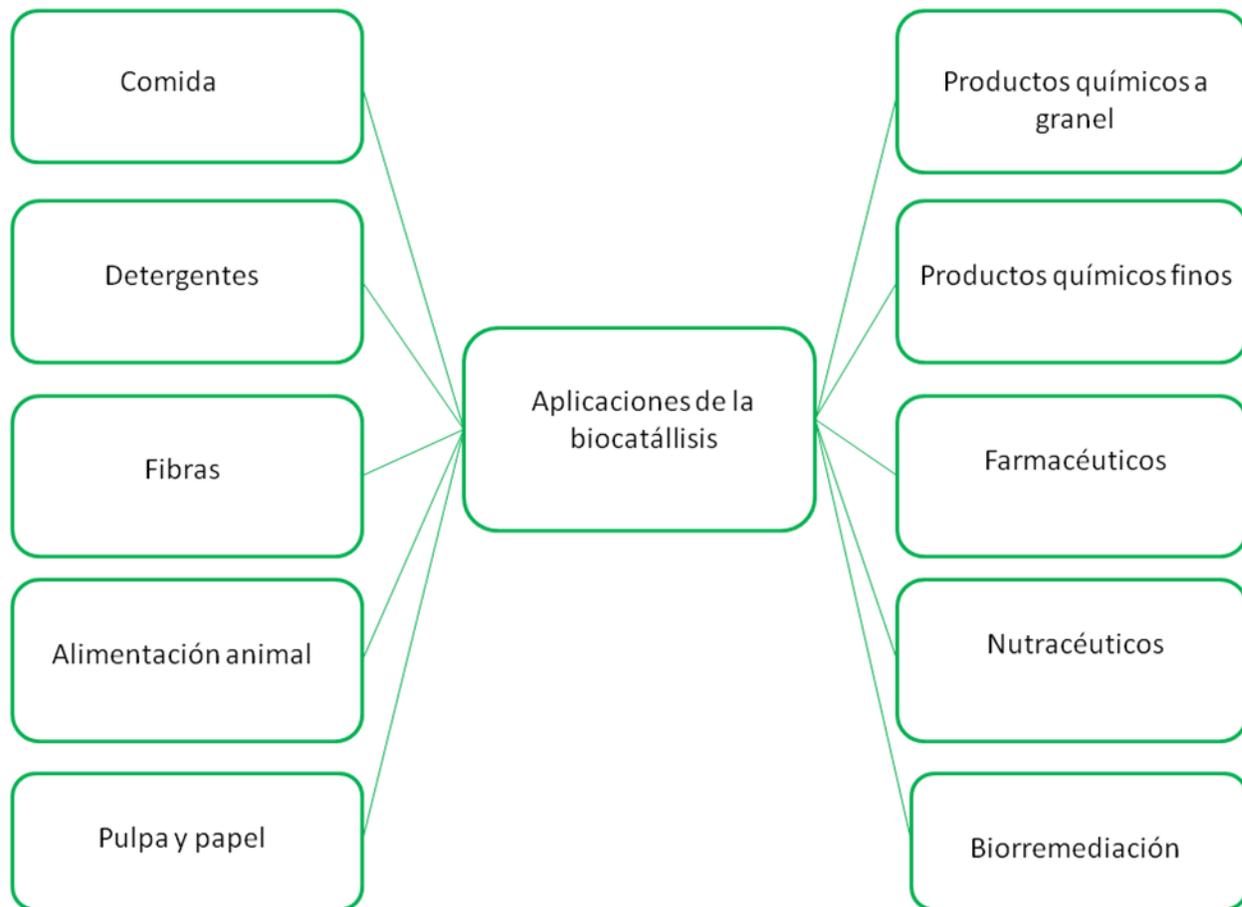
**Figura 1.** Transformación de nitrógeno en amoníaco mediante biocatálisis.

Por otro lado el proceso industrial para la generación de amoníaco usualmente realizado en la industria, requiere una serie de métodos que es conocido como el proceso de Haber-Bosch que requiere temperaturas superiores a  $700^\circ \text{K}$  y además diferentes intermediarios y productos de desechos que pudieran ocasionar problemas ambientales. (Figura 2).



**Figura 2.** Generación de amoníaco a nivel industrial.

En este sentido podemos observar que las enzimas son catalizadores muy eficientes y también son altamente regioselectivos, esto quiere decir que distinguen entre grupos funcionales similares en una sola molécula de sustrato, y eliminan así la necesidad de proteger/desproteger grupos funcionales. Esto significa menos (o no) subproductos, entre otras cosas. Otra ventaja importante es que muchas reacciones enzimáticas son enantioespecíficas, esto es la generación de productos quiralmente puros. Con todas estas ventajas se ha cuestionado por qué no se ha utilizado la catálisis desde siempre, ya que la biocatálisis no es un descubrimiento reciente (la fermentación de la levadura se ha utilizado en la elaboración del vino y horneado durante miles de años), los investigadores han llegado a la conclusión que las enzimas son generalmente caras, inflexibles en su elección de sustrato, e inestables a altas temperaturas, además de que funcionan mal en los medios orgánicos. En 1997 alrededor de 150 procesos biocatalíticos corrían alrededor del mundo en diferentes sectores.<sup>12</sup> Esto se ejemplifica en la Figura 3, donde se muestran diversas aplicaciones de la biocatálisis en diferentes sectores productivos.

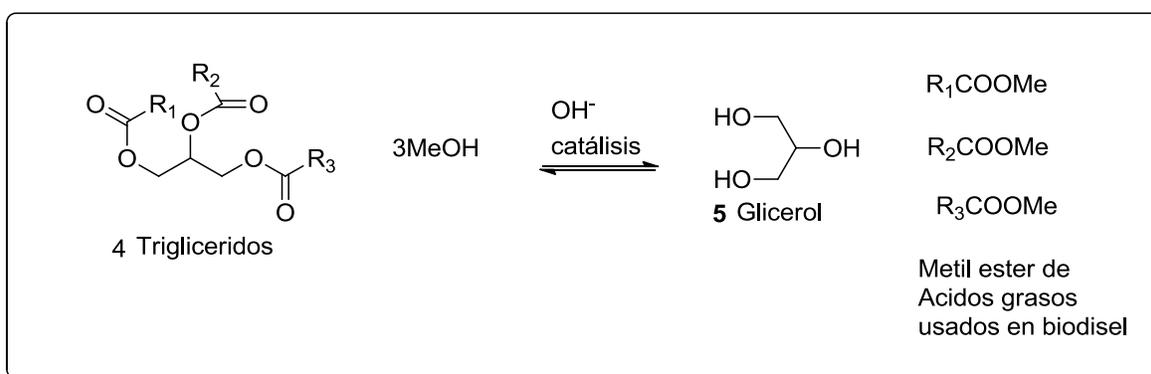


**Figura 3.** Aplicaciones de biocatálisis en sectores industriales (derecha) y sectores tradicionales (izquierda).

#### 4.2.2 Catálisis homogénea

En la catálisis homogénea se puede decir que los reactivos y el catalizador están en una misma fase. La fase más común en una catálisis homogénea es la líquida. En el caso clásico, el sustrato, las moléculas y el catalizador se hacen reaccionar en un disolvente. Por ejemplo, la transesterificación de triglicéridos de ácidos grasos con metanol (Esquema 2), es catalizada por iones hidróxido ( $\text{OH}^-$ ). Este es un importante proceso para fabricar ésteres metílicos de ácidos grasos que luego

se utilizan como biodiesel.<sup>22</sup> Podemos observar que en la esquema 2, está escrito el OH por encima de la flecha de reacción, en lugar que en la misma línea que los reactivos y productos, esta notación nos dice que el catalizador, a pesar de que participa en la reacción, se mantiene sin cambios cuando se completa la reacción. Esto no significa que el catalizador no cambie durante la reacción. Una reacción catalítica se compone de varios pasos, estos forman un proceso cíclico, llamado ciclo catalítico. Aunque el catalizador puede hacer cambios durante el ciclo catalítico, vuelve a su forma original en el final del ciclo.



**Esquema 2.** Transesterificación en triglicéridos en condiciones catalíticas.

#### 4.2.3 Catálisis heterogénea

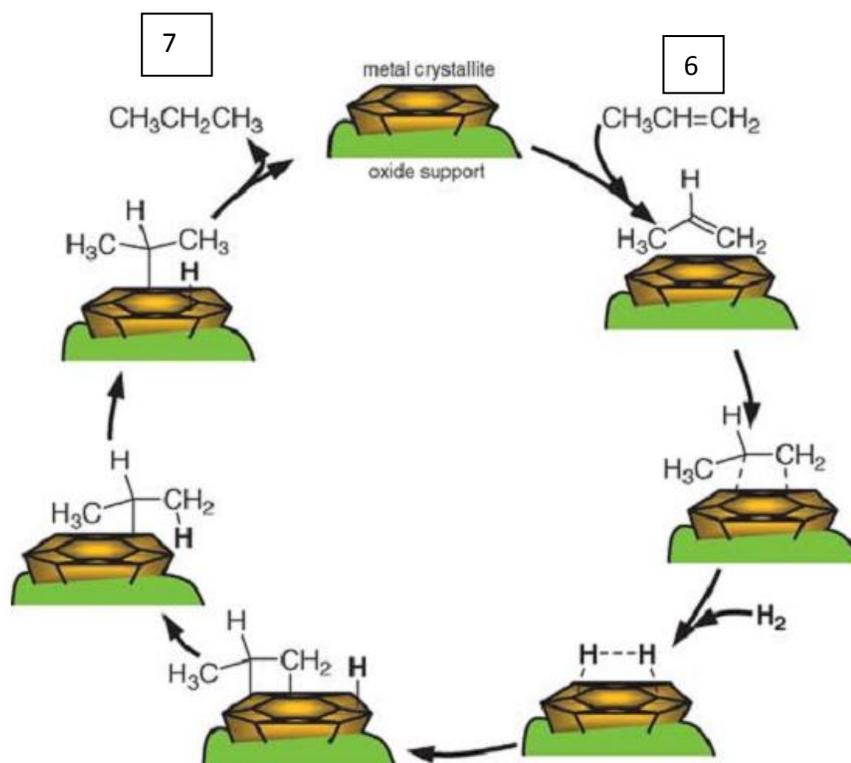
Decimos que una catálisis es heterogénea cuando el catalizador y el sustrato están en diferentes fases. Sin embargo, cuando los investigadores hablan sobre catálisis heterogénea, por lo general se refieren a un sistema en el que el catalizador es un sólido y los reactivos son (más a menudo) gases o líquidos. La combinación de sólido/gas es tan común que algunos libros y revistas se refieren a ella como la clásica catálisis heterogénea o incluso simplemente como la catálisis heterogénea. Esto tiene orígenes históricos: la mayoría de las catálisis heterogéneas “clásicas” fueron desarrolladas en la industria petroquímica. Debido a consideraciones de reactividad y el tamaño de proceso, estas industrias favorecen procesos continuos a altas temperaturas. Esto significaba que el trabajo

con catalizadores sólidos y reactivos gaseosos era a menudo lo mejor, y la única opción. Una ventaja importante de la catálisis heterogénea es la facilidad de separación del catalizador. En gas/sólido los sistemas de catalizador se separan y se limpian con facilidad, y en los sistemas de líquidos/sólidos se puede simplemente filtrar.

Durante la reacción química, los reactivos entran en el ciclo catalítico y los productos se generan, mientras que el catalizador cambia durante el ciclo, pero recupera su forma original al final del ciclo.

Un ejemplo sencillo de catálisis heterogénea gas/sólido es la hidrogenación de propeno a propano. En esta reacción, se añade una molécula de hidrógeno al propeno en el doble enlace en presencia de un catalizador usualmente un metal del grupo VIII (Ni, Pd, o Pt).<sup>23</sup> El ciclo catalítico (Figura 4) implica varios pasos, en primer lugar, una molécula de propeno **6** es adsorbida sobre la superficie del catalizador. Las roturas del enlace carbono-carbono se realiza en la superficie. Mientras tanto, las moléculas de H<sub>2</sub> también son adsorbidas sobre el catalizador.

El enlace H-H entonces se rompe, y los átomos de H se mueven a través de la superficie del metal. Eventualmente, un átomo de H se difunde cerca de uno de los átomos de carbono unidos con un doble enlace. El enlace de C-metal es reemplazado por un enlace H-C. Cuando esto sucede en el otro átomo de C, la conexión con las roturas en la superficie y la nueva molécula de propano se difunde de nuevo en la fase gaseosa.



**Figura 4.** Hidrogenación catalítica del propeno.

### 4.3 Química verde con solventes no tóxicos

Actualmente, el uso de disolventes es masivo en todo tipo de industrias, lo que plantea problemas de contaminación al medio ambiente y repercusiones sobre la salud humana.

Los peligros que presentan el uso y manipulación de estos productos para la salud, han motivado la adopción de una serie de normas de seguridad para evitar enfermedades e intoxicaciones para las personas que los utilizan.

Ya que los disolventes siguen desempeñando un papel importante en los procesos farmacéuticos, la minimización del uso de disolventes y la generación de residuos se ha convertido en un punto clave para reducir el impacto medioambiental global de la industria. La buena práctica de selección de disolventes, la eliminación de

disolventes peligrosos y reciclaje han sido utilizados como medidas para reducir el uso de disolvente y la generación de residuos. Varios métodos de valoración se han desarrollado específicamente como objetivo para ayudar a los ingenieros a identificar disolventes “verdes” a medida que trabajan para reducir la cantidad y número de disolventes utilizados. El uso de procesos continuos, procesos biosintéticos, y algunos disolventes alternativos en algunos casos, ha reducido el uso de disolventes orgánicos peligrosos dentro de un proceso.

#### **4.4 Obtención de fármacos en medio acuoso.**

Las industrias farmacéutica y química producen la mayoría de sus productos en grandes cantidades, que a menudo contienen reacción múltiple y etapas de purificación.<sup>13 14</sup> La mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos se producen utilizando reacciones orgánicas en fase líquida, que a menudo requieren grandes cantidades de diferentes disolventes. Estos disolventes se utilizan para facilitar las reacciones y la purificación en procesos, así como para garantizar la integridad de los productos intermedios o productos finales. Dependiendo de las reacciones químicas realizadas y de las propiedades físicas de los reactivos y productos, así como de los tipos de disolventes, las cantidades requeridas pueden variar ampliamente. Los disolventes se utilizan también en la industria farmacéutica para la limpieza de equipos de proceso y para una gran cantidad de instrumentos analíticos empleados para control de procesos y garantía de calidad.

Para un proceso químico por lotes típico en la industria farmacéutica, el uso de solventes puede dar cuenta de hasta el 80-90% del total de masa en el proceso. Como los disolventes comprenden la fracción más grande de esta misma, también son un factor importante para el potencial global de toxicidad asociada con el

proceso, y la mayor parte de los disolventes pasados son reciclados o eliminados como residuos.<sup>15</sup>

Típicamente la cantidad de residuos generados a partir de disolventes en una etapa de procesamiento farmacéutico varía de 25 kg a considerablemente más de 100 kg de disolvente por kilogramo.<sup>16</sup> Históricamente, la generación de residuos de disolvente ha sido por lo general debido a las malas deficiencias de selección y procesamiento ineficiente de disolventes.

Los residuos generados por las empresas farmacéuticas han aumentado las preocupaciones sobre la seguridad ambiental y humana. Liberaciones directas de residuos tratados como disolventes, condiciones de trabajo peligrosas, y los escapes accidentales de productos químicos tóxicos en el medio ambiente han dado lugar a la aplicación de muchas leyes y reglamentos. Estas regulaciones gubernamentales, además de muchas otras personas han creado un gran interés en la química y la tecnología verde.<sup>17</sup> Este movimiento "verde" también ha contribuido a un renovado deseo de llevar a cabo la investigación en disolventes más ambientalmente.

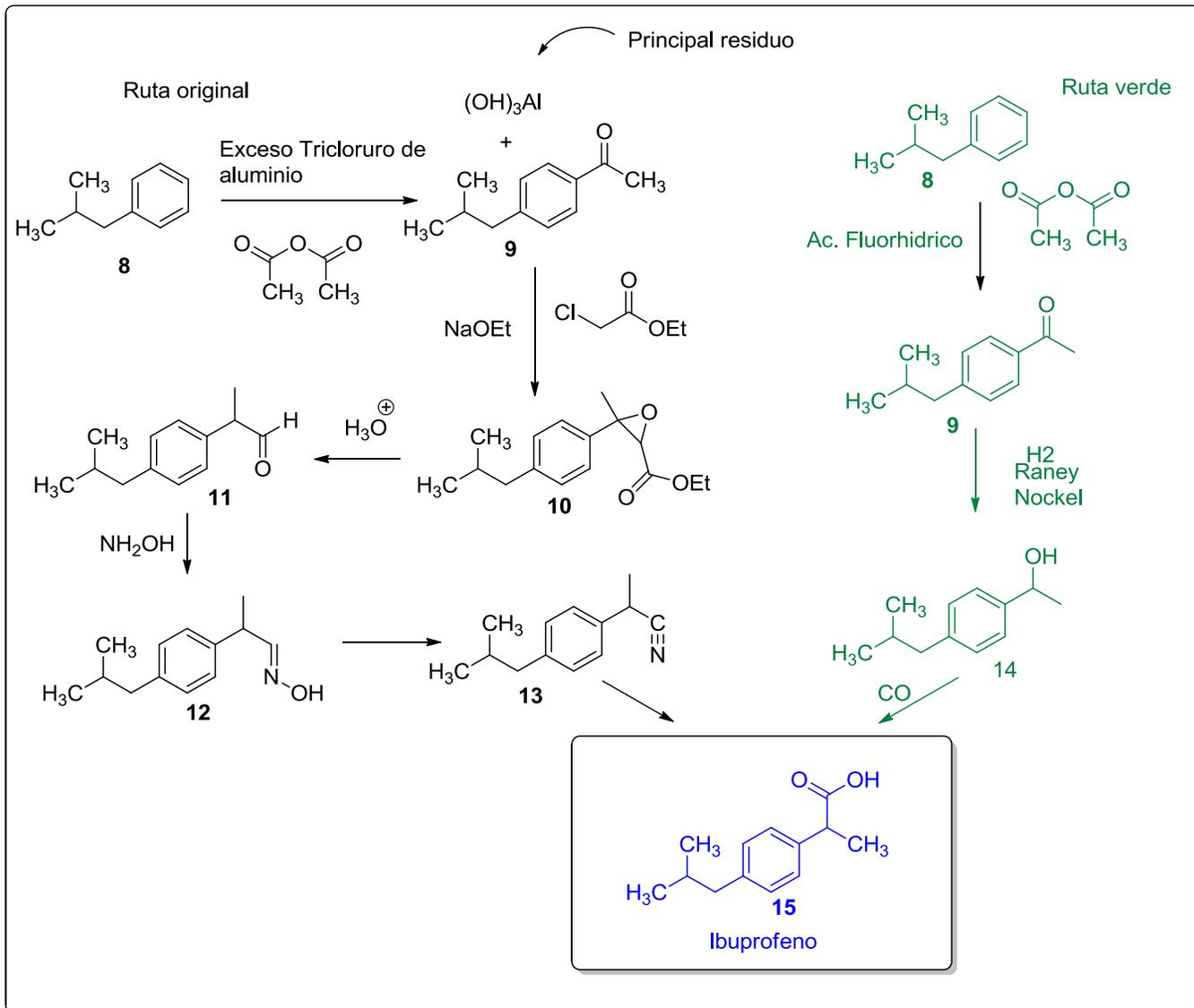
#### **4.5 Química verde en fármacos.**

En 1992, BASF empezó a producir unas 35,000 toneladas por año de ibuprofeno en su planta de producción en Bishop, Texas. Esta planta fue el resultado de la ruta en química verde desarrollado por el consorcio BHC.<sup>24</sup> La síntesis limpia de ibuprofeno es un excelente ejemplo de cómo la combinación de la catálisis y química verde puede producir tanto éxito comercial como beneficios ambientales. El ibuprofeno es un analgésico anti-inflamatorio no esteroideo. Es un popular medicamento de venta libre contra el dolor de cabeza, dolor de muelas y dolores musculares, comercialmente es reconocerlo mejor como Advil, Motrin o Nurofen.

---

El ibuprofeno, al igual que muchos otros medicamentos, es un compuesto bastante simple y fue patentado por primera vez por Boots en 1962. La ruta de producción original consistía en seis pasos, a partir del 2-metilpropilbenzato y anhídrido acético. Cada uno de estos pasos involucraba reactivos estequiométricos (Esquema 3). La economía global del átomo en el proceso tradicional es sólo el 40%. Esto significa que más de la mitad de los materiales que entraron en el proceso se desechaba como residuo. Por ejemplo, teniendo en cuenta la adición de hidroxilamina, ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ), en el paso 4: este grupo se utiliza para crear la imina 5, la cual se convierte entonces en el derivado ciano 6 y, finalmente, oxidado para generar el ácido carboxílico 7. La hidroxilamina se añade y luego es reducida en la molécula. Este tipo de síntesis es, precisamente, lo que la química verde trata de evitar.

Cuando los derechos de patente sobre el ibuprofeno caducaron, Boots se asoció con la Hoechst Celanese Corporation y formó el consorcio BHC, y fue así como se desarrolló un nuevo proceso para la elaboración de ibuprofeno. Comenzaron con las mismas materias primas, pero sustituyen el proceso de seis pasos estequiométricos con un proceso catalítico de tan solo tres pasos (Esquema 3). La economía global del átomo de este nuevo proceso se incrementó al 77%, con ácido acético como el único subproducto. El consorcio también desarrolló métodos para recuperar y reciclar el ácido acético, con esto se llegó al aumento de la economía del átomo en un 99%, y la creación de una síntesis esencialmente libre de desechos. El uso de HF como catalizador y disolvente ofrece ventajas importantes en la selectividad de la reacción y la reducción de residuos, la nueva ruta también ha eliminado los grandes volúmenes de residuos de sal acuosa asociado con la fabricación de ibuprofeno.



**Esquema 3.** Síntesis de ibuprofeno: ruta Boots (6 pasos), ruta BHC (3 pasos).

# **5. RESULTADOS Y DISCUSION**

### **5.1 Resultados experimentales.**

El proyecto está dirigido hacia la aplicación de la química verde en el proceso de generación de un análogo de fluoroquinolonas, el cual es un antibiótico ampliamente usado en nuestro país.

### **5.2 Manejo de equipo.**

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación se recibió la capacitación para manejar el equipo de infrarrojo con (FTIR) con el que cuenta el ITNL en las instalaciones del Centro de Investigación e Innovación Tecnológica (CIIT).

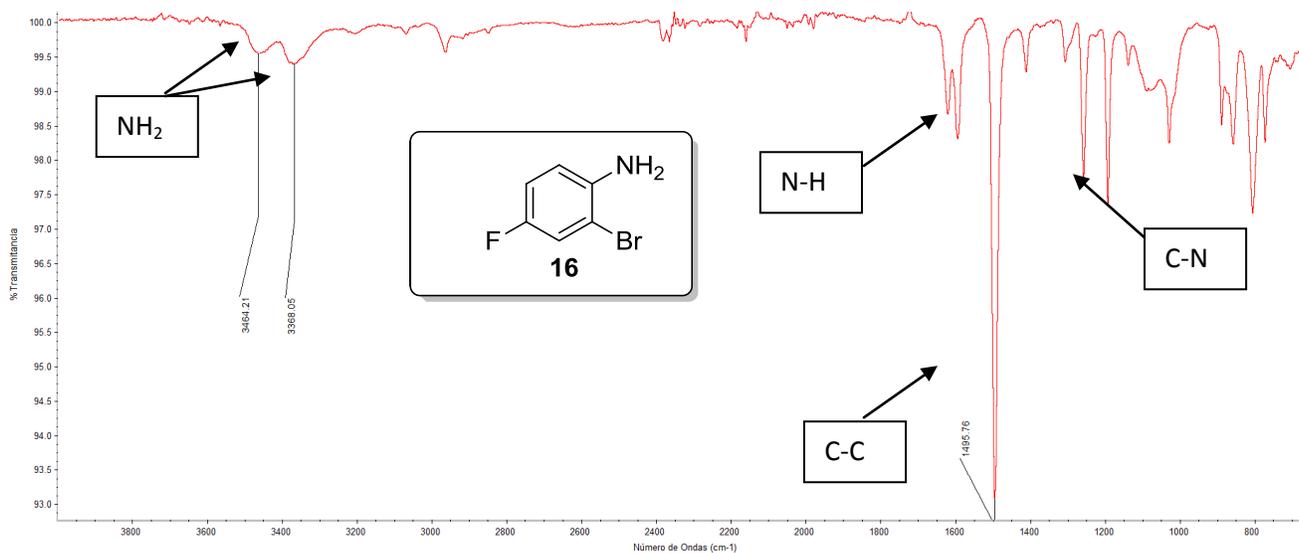
El FTIR es un equipo espectroscópico que nos da información de los grupos funcionales presentes en una muestra que se pretenda analizar. Siendo una herramienta poderosa para observar modificaciones estructurales en moléculas orgánicas. Según los principios de esta técnica, es posible monitorear transformaciones moleculares en compuestos puros, ya que las señales que se generan son características para cada una de los distintos grupos funcionales químicos que se encuentre en la molécula.

En la figura 5 se muestra el equipo de FTIR con el cual se estuvieron realizando la espectroscopia de infrarrojo para monitorear nuestra investigación.



**Figura 5.** Equipo de Infrarrojo con transformadas de Fourier (FTIR).

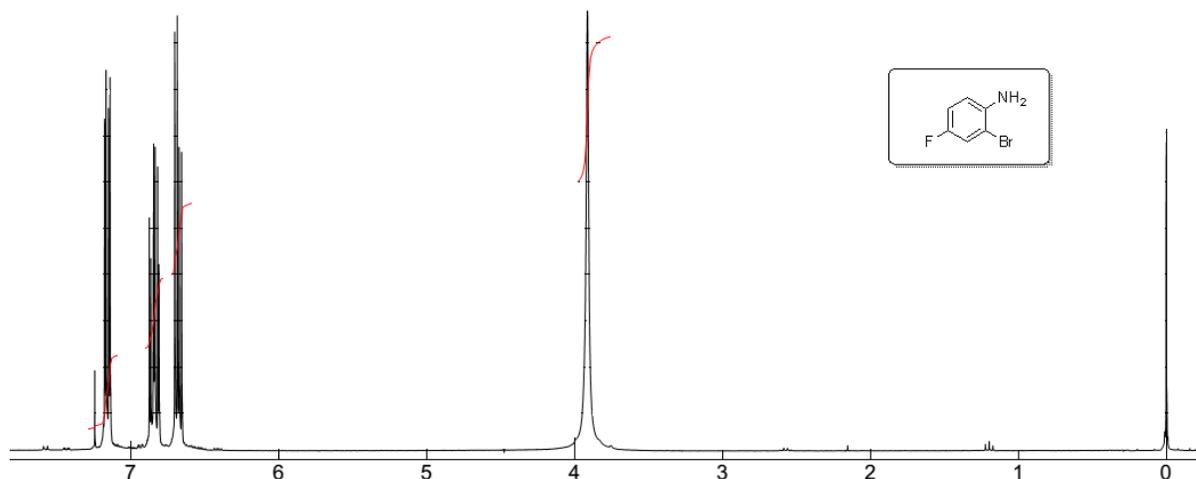
La primera actividad realizada, fue el análisis con FTIR de la materia prima. El compuesto inicial es el 2-Bromo-4-fluoroanilina **16**, del cual se muestra en su espectro de FTIR en la Figura 6.



**Figura 6.** Espectro de FTIR de materia prima, 2-Bromo-4-fluoroanilina

Podemos observar en el espectro anterior, la señal de stretching del enlace  $\text{NH}_2$  que se aprecian en las bandas  $3464$  y  $3368\text{ cm}^{-1}$ , así como la vibración scissoring del enlace  $\text{NH}$  en la región de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , en el enlace  $\text{C-C}$  en anillos aromáticos es característica la vibración de estiramiento en  $1400\text{ cm}^{-1}$  y en nuestro espectro también se presenta una fuerte absorción en  $1300\text{ cm}^{-1}$  que es del enlace  $\text{C-N}$ .

Se obtuvo también el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de la materia prima, el cual se muestra en la figura 7.

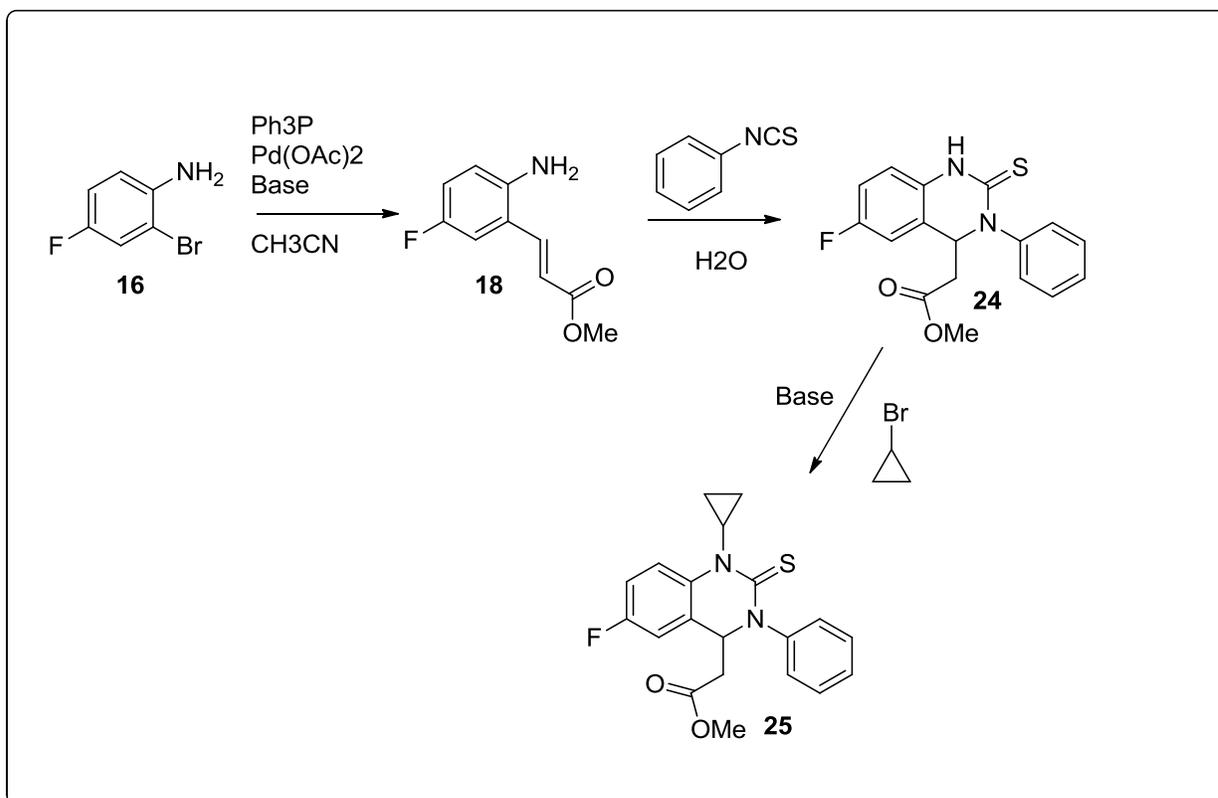


**Figura 7.** Espectro de RMN del 2-Bromo-4-fluoroanilina

En este espectro logramos observar las señales en 6.5 a 7.3 ppm correspondientes a los 3 hidrógenos del anillo aromático y en 3.9 ppm una señal simple que integra para 2 hidrógenos de la amina.

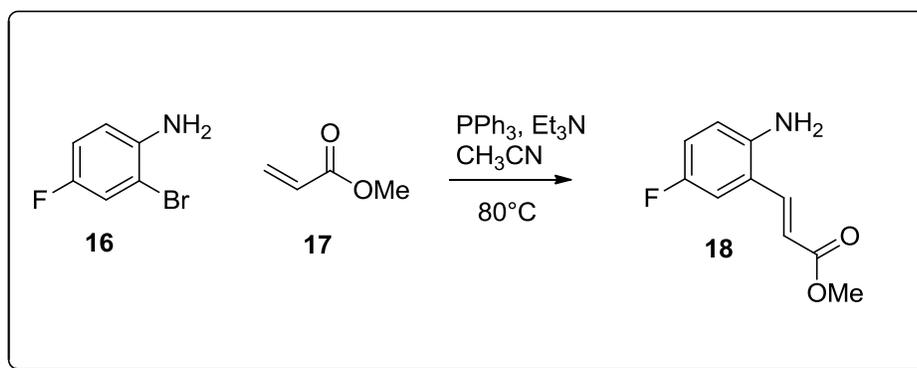
Estos análisis espectroscópicos fueron necesarios para poder observar los cambios estructurales en nuestra materia prima.

La obtención del compuesto de interés en nuestro trabajo de investigación, inicia con un acoplamiento de Heck, generando el compuesto 18. Este compuesto será tratado en condiciones acuosas y en presencia de fenil isocianato, para generar 24 y finalmente con la incorporación del ciclo propilo obtendremos el compuesto deseado (Esquema 4).



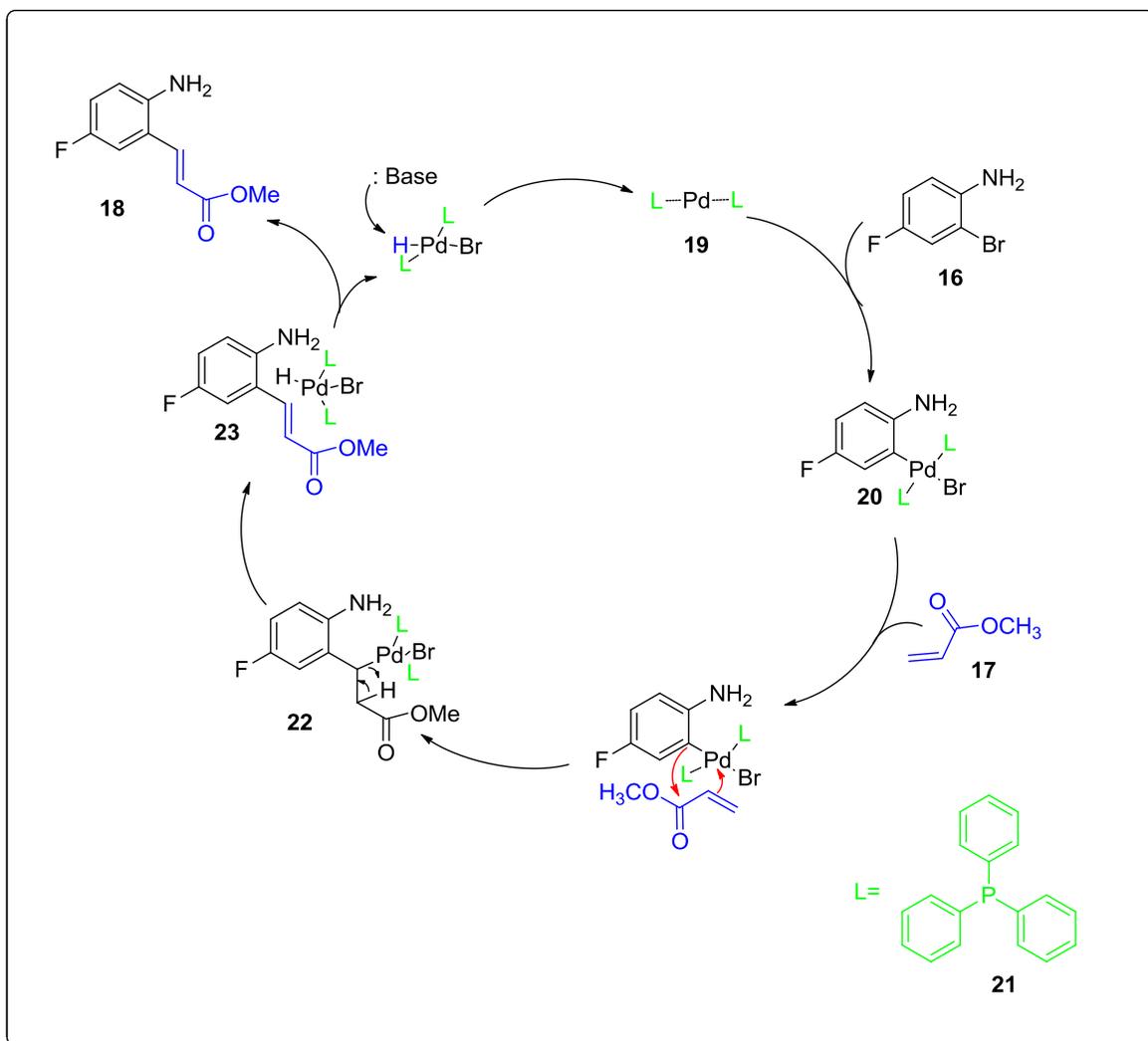
**Esquema 4.** Esquema general del trabajo de investigación.

La preparación de nuestra primera reacción se realizó a partir de 2-bromo-4-fluor anilina (**16**), adicionamos el acrilato de metilo (**17**) usando como catalizador acetato de paladio y trifenilfosfina, empleando como disolvente acetonitrilo, colocándose a una temperatura de reflujo de 80°C, esta reacción es mejor conocida como el protocolo de Heck.<sup>18</sup> Según el artículo consultado, todos los componentes se colocan en un matraz a reflujo durante una hora.<sup>19</sup> después de 6 horas de reacción se adicionó hexano para detener nuestra reacción (Esquema 5).



**Esquema 5.** Protocolo de la reacción de Heck.

Cabe señalar, que en química verde la reacción de Heck es muy importante ya que el paladio cataliza el acoplamiento entre un enlace C-C de compuestos aromáticos con olefinas. El mecanismo de reacción sugiere el uso de compuestos aromáticos halogenados y la estabilización del paladio con ligantes derivados de trifenilfosfina **21** son frecuentemente empleados y usualmente trietilamina como agente regenerador del proceso catalítico durante la reacción, el mecanismo más aceptado por la comunidad científica se muestra en el esquema 6.



**Esquema 6.** Mecanismo del acoplamiento de Heck.

El ciclo catalítico de la reacción de Heck puede ser explicado en los siguientes 4 pasos:

1. Formación del complejo aril-paladio **20**, entre el paladio cero y en nuestro caso la anilina **16**.
2. Adición del complejo **20** al acrilato **18** (inserción de olefina).
3. Reacción de  $\beta$ -eliminación **23** entre el complejo generado y el alqueno sustituido **18**.

4. Regeneración del paladio 0 al reaccionar con una base **19**  
(trietilamina).

Se realizó un análisis por FTIR de nuestra materia prima, que es la anilina y tomamos alícuotas de cada reacción para poder comparar sus espectros. Se obtuvieron espectros similares, es decir, no se logró un nuevo producto. La materia prima no reaccionó. Es posible que la trietilamina estuviera húmeda, por lo que se tomó la decisión de poner a secar este reactivo con KOH y procedió a destilar. La forma de secado de la trietilamina fue la siguiente:

Se colocó en un matraz la trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) líquida, y se adicionó KOH como agente secante, previamente se colocó una cabeza de destilación acoplada a nuestro matraz, así como un refrigerante para condensar la  $\text{Et}_3\text{N}$  cuando esta pasará a estado gaseoso ya que al estar en contacto con bajas temperaturas pasaría a su estado líquido y de esta manera poder recolectarla. Cabe señalar, que en este sistema generamos una atmósfera inerte utilizando un globo con  $\text{N}_2$  para que desplazaré el aire que pueda existir en el sistema. Se colocó en un baño de aceite a una temperatura de  $100^\circ\text{C}$ , ya que es la temperatura ideal para destilar la  $\text{Et}_3\text{N}$ , después de una hora de reflujo se recolectó en un matraz y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se almacenó. El equipo de destilación se muestra en la figura 8.



**Figura 8.** Sistema de secado de la  $\text{Et}_3\text{N}$  con cabeza de destilación.

Para solucionar este inconveniente, se plantearon diferentes estrategias, entre ellas, cambiar los equivalentes de los reactivos, así como, utilizar 2 bases distintas a la trietilamina, que fueron el bicarbonato de sodio y el imidazol.

Nuestra estrategia para obtener el compuesto de acoplamiento se resume en la tabla 1. El primer paso fue llevar a cabo la reacción de Heck siguiendo la metodología reportada en la patente WO2006133822,<sup>20</sup> en la cual se utiliza la 1.5 equivalente de Et<sub>3</sub>N, 0.04 equivalentes de Ph<sub>3</sub>P y 0.02 equivalentes de Pd(AOAc)<sub>2</sub> (Rx 1). Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó la formación del producto deseado. Una de la posible razón para obtener este resultado fue que la Et<sub>3</sub>N no estaba anhidra, por esa razón en la siguiente reacción se utilizó la Et<sub>3</sub>N seca y se aumentaron los equivalentes de los catalizadores lográndose obtener el compuesto deseado en tan solo un 13% de rendimiento (Rx 2).

Rx	Ph <sub>3</sub> P eq	Pd(AOAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	NaHCO <sub>3</sub>	Imidazol	T °C	Rendimiento
1	0.04	0.02	1.5 *	-	-	90	0 %
2	0.2	0.1	1.5	-	-	80	13 %
3	0.3	0.3	1.5	-	-	80	20 %
4	0.2	0.2	1.2			100	15 %
5	0.1	0.1	1.2	-	-	100	18 %
6	0.5	0.5	1.5		-	80	23 %
7	1	0.3	1.5	-	-	80	25 %
8	4	0.3	9	-	-	80	30 %
9	4	0.2	0	4	--	90	82 %
10	4	0.2	0	0	4	80	80 %

\*Et<sub>3</sub>N sin secar

**Tabla 1.** Porcentaje del rendimiento de la reacción de Heck, bajo diferentes condiciones.

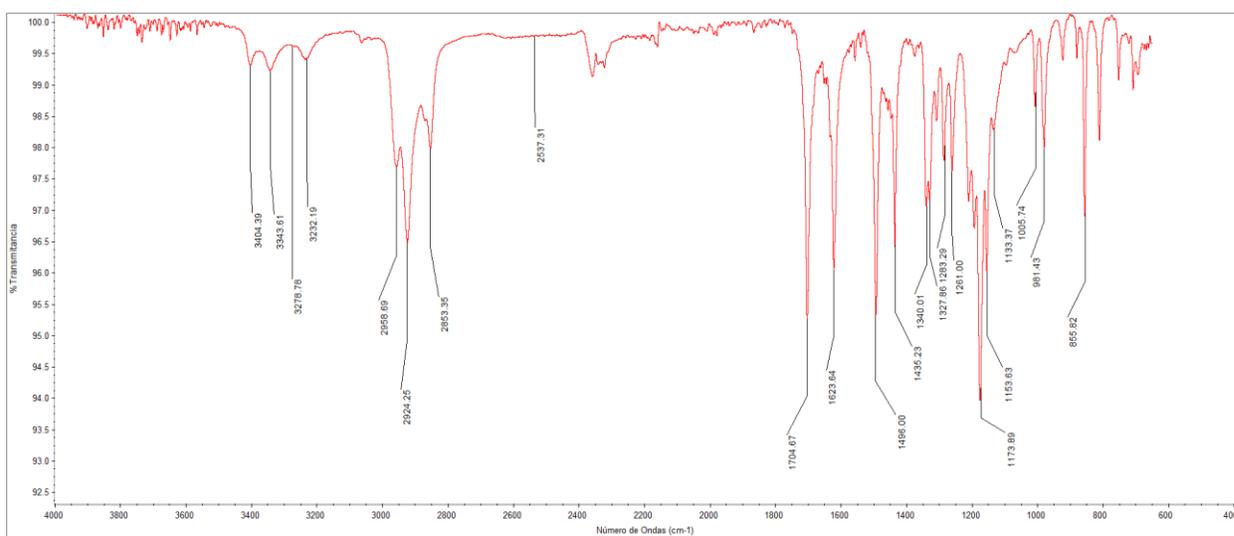
La siguiente estrategia fue incrementar a 0.3 los equivalentes de Ph<sub>3</sub>P y de acetato con esto se observó una ligera mejora en el rendimiento (20%) (Rx 3). Debido a estos resultados obtenidos, se tomó la decisión de disminuir los equivalentes de la base (Et<sub>3</sub>N) e incrementar la temperatura de la reacción, sin embargo, los resultados tampoco fueron los esperados (Rx 4 y 5).

La siguiente estrategia (Rx 6) fue incrementar a 0.5 los equivalentes de los catalizadores y a 1.5 de equivalentes en la Et<sub>3</sub>N, sin embargo, se obtuvo una mejora casi imperceptible con un rendimiento de 23%.

Debido a esto, se decidió incrementar los equivalentes de la Ph<sub>3</sub>P 3 veces más que los de el acetato (Rx 7), buscando con esto generar una mayor cantidad de complejo Ph<sub>3</sub>P – Pd(AOAc)<sub>2</sub>. Sin embargo los resultados no fueron los que esperábamos. Por último se tomó la decisión de incrementar a 4 equivalentes de Ph<sub>3</sub>P y 9 equivalentes de Et<sub>3</sub>N (Rx 8). Sin embargo; los resultados siguieron siendo desfavorables.

Siguiendo la metodología de Deeth<sup>21</sup> decidimos cambiar la base a NaHCO<sub>3</sub>. En esta ocasión se utilizaron 4 equivalentes de Ph<sub>3</sub>P y 4 equivalentes de la base. Lográndose finalmente el objetivo buscado, ya que el producto se obtuvo en un rendimiento del 82% (Rx 9). También se realizó la reacción con 4 equivalentes de imidazol obteniéndose el producto en un 80% de rendimiento (Rx 10).

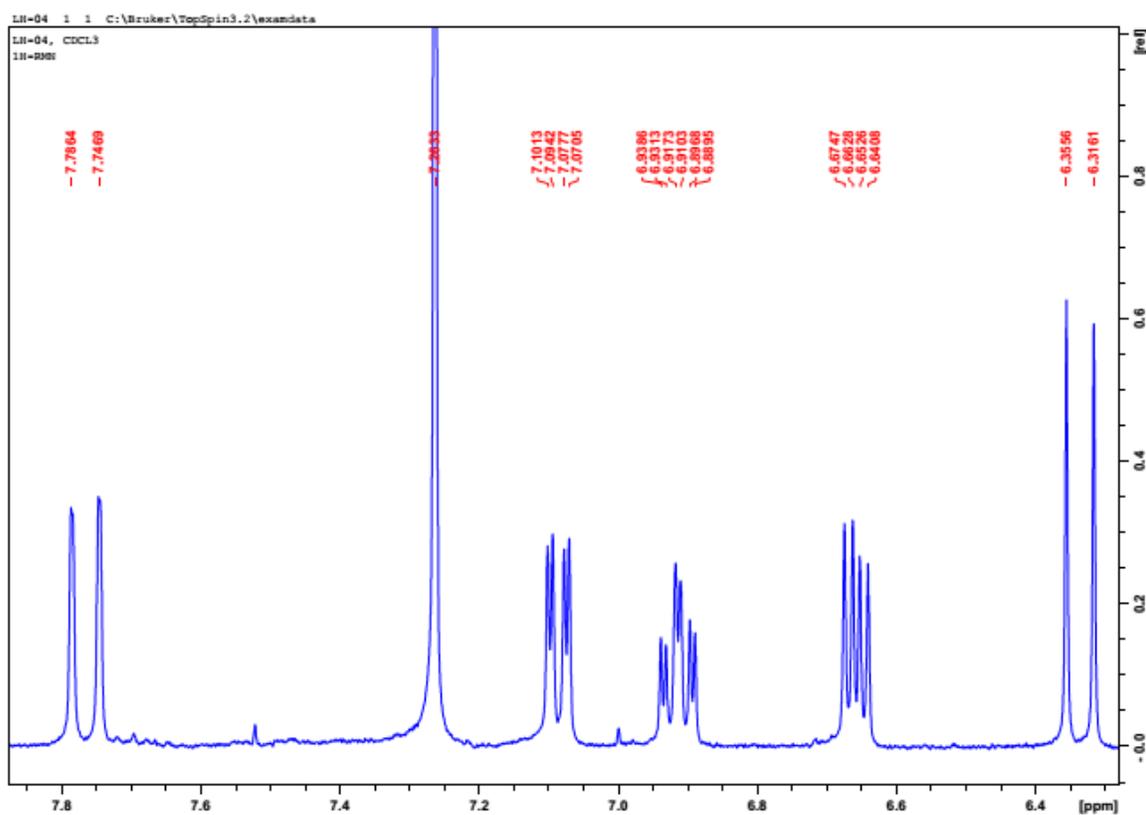
Los espectros del producto obtenido se muestran a continuación.



**Figura 9.** Espectro de FTIR del producto de acoplamiento. (Anilina y acrilato).

En la figura 9, podemos observar el espectro de FTIR donde permanecen las señales de la amina entre 3343 y 3404  $\text{cm}^{-1}$  pertenecientes al  $\text{NH}_2$  y la incorporación de las señales del acrilato en 2924.

Por otro lado también se realizó la resonancia magnética nuclear del producto cuyo espectro se muestra en la figura 10.



**Figura 10.** Espectro de RMN del compuesto de acoplamiento.

# **6. CONCLUSIONES**

Con la utilización de  $\text{Et}_3\text{N}$  como base para la regeneración de Pd, se obtuvieron rendimientos menores del 30%, resultado muy poco eficiente. La información reportada en la patente consultada no es viable para obtener el producto deseado.

El uso de  $\text{NaHCO}_3$  e imidazol como bases para la regeneración de Pd son más eficaces en el acoplamiento de la reacción de Heck en nuestra materia prima, donde se obtuvieron rendimientos mayores de 80%.

Se tienen las condiciones idóneas para obtener el compuesto de acoplamiento (anilina - acrilato) necesario para continuar la síntesis del antibiótico haciendo uso de la química verde. Cabe señalar, que la reacción de Heck al hacer uso de cantidades catalíticas de paladio es considerado una reacción de química verde.

Los avances de este trabajo, sientan las bases para que nuestro equipo de investigación obtenga el antibiótico propuesto.

# **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- <sup>1</sup> Heine L. (2007). Sustainable materials and green chemistry, Access Science McGraw-Hill. En: <http://www.accessscience.com>, Consultada el 27 de Julio del 2010.
- <sup>2</sup> Kirchhoff M. (2005). *Resour. Conserv. Recy.*, Vol.44, pp. 237-243.
- <sup>3</sup> Anastas P., and Kirchhoff M. (2002). *Acc. Chem. Res.*, Vol.35, pp. 686-694.
- <sup>4</sup> Stanley E. Manahan. Introducción a la química ambiental, 2914 Ed. Reverte, Cap. 1.
- <sup>5</sup> Anastas P., Kirchhoff M., and Williamson T. (2001). *Appl. Catal., A*, Vol.221, pp. 3-13.
- <sup>6</sup> Green Chemistry, Theory and Practice, Paul T. Anastas and John C. Warner, Oxford University Press, 1998, New York, USA.
- <sup>6a</sup> Minoura, Y.; Ueda, M.; Mizunuma, S.; Oba, M. (1996), *J. Appli. Pol. Sci.* 13, 1625.
- <sup>7</sup> Anastas, P. T. and Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.
- <sup>8</sup> Sheldon, R.A. (2000). *Pure Appl. Chem.*, 72, 1233.
- <sup>9</sup> Truesdell, S. (2005) *Eng. Prog.*, 101,44.
- <sup>10</sup> Igarashi, R. Y.; Dos Santos, P. C.; Niehaus, W. G.; Dance, I. G.; Dean, D. R.; Seefeldt, L. C., (2004) *J. Biol. Chem.*, 279, 3477.
- <sup>11</sup> Hinnemann, B. and Nørskov, J.K. (2006). *Top. Catal.*, 37, 55.
- <sup>12</sup> surface properties of solids. NATO ASI Ser. *Appl. Sci.*(1997),331, 479.
- <sup>13</sup> Slater, C.S., and Savelski, M. (2007) *J. Environ. Sci. Health*, 42, 1595 – 1605.
- <sup>14</sup> Elgue , S. , Prat , L. , Cabassud, M., and Cezerac, J. (2006) *Chem. Eng. J.*, 117, 169 – 177.
- <sup>15</sup> Constable , D.J.C. , Jiménez - González , C. , and Henderson , R.K. (2007) *Org. Process Res. Dev.*, 11, 133 – 137.
- <sup>16</sup> Sheldon , R.A. (1997) *Chem. Ind.*, 1, 12 – 15.

<sup>17</sup> Jiménez - González, C. Curzons , A.D. , Constable , D.J. , and Overcash , M.R. ( 2001 ) *Clean Prod. Processes*, 3, 35 – 41.

<sup>18</sup> Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5518 – 5526.; Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581; Heck, R. F., Nollely, J. P., *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2320 - 2322.; Dieck, H. A., Heck, R. F.,(1974). *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1133 – 1136.

<sup>19</sup> Hao, W; Huang, J; Jie, S; Cai, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 6655 – 6660.

<sup>20</sup> Chemichael, A. J.; Earle, M. E.; Holbrey, J. D.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. (1999) *Org. Lett.* 1, 997.

<sup>21</sup> Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K., Brow, J. M. (1998) *Tetrahedron Lett.* 39, 3229 – 3232.

<sup>22</sup> Fukuda, H.; Kondo, A.; Noda, H. J. (2001) *Biosci. Bioeng.* 92, 405.

<sup>23</sup> Schweitzer, N. M.; Hu, B.; Das, U.; Kim, H.; Greeley, J.; Curtiss, L.; Strair, P. C.; Miller, J. T.; Hock, A. S. (2014) *Catal*, 4, 1091.

<sup>24</sup> Hendricks, J. D.; Beach, V.; Mott, G. N.; Corpus Christi, Tex. Method for producing Ibuprofen. PCT (1992) *Int. Appl*, 5,166,418.