



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN

División de Estudios Profesionales



Proyecto: “Análogos de Fluoroquinolonas usando química verde”

ALUMNO: Carlos Alejandro Fernández Magaña
NO. CONTROL: 11480159
CARRERA: Ingeniería Ambiental
AESOR: Dr. José Luis Hernández García
CO-AESOR: Dra. Diana Alonso Segura
EMPRESA: Instituto Tecnológico de Nuevo León

Guadalupe, Nuevo León

Febrero, 2016

Índice

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 1.1. Importancia de las Ciencias Ambientales en la actualidad..... | 1 |
| 1.2. Química verde..... | 2 |
| 1.3 Fluoroquinolonas..... | 5 |
| 2. Justificación..... | 7 |
| 3. Objetivos | 9 |
| 3.1. Objetivo general:..... | 9 |
| 3.2. Objetivos específicos: | 9 |
| 4. Antecedentes..... | 11 |
| 4.1. Antecedentes de la química verde..... | 11 |
| 4.2.Los 12 principios de la química verde | 12 |
| 4.3.Factor E y Economía del átomo | 13 |
| 4.3.1 Economía del átomo..... | 13 |
| 4.3.2 Factor E..... | 14 |
| 4.4.Catálisis | 15 |
| 4.4.1. Catálisis homogénea..... | 15 |
| 4.4.2.Catálisis heterogénea | 16 |
| 4.5.Biocatálisis | 17 |
| 4.5.1.Polimerización Enzimática | 18 |
| 4.6. Química verde en farmaceutica | 19 |

| | |
|---|----|
| 4.7.Obtención de medicamentos con principios de química verde | 19 |
| 5 Discusión de Resultados..... | 20 |
| 5.1 Manejo de equipo analítico..... | 22 |
| 5.2 Resultados experimentales..... | 25 |
| 5.3 Conclusión..... | 35 |
| 6 Referencias bibliograficas | 36 |

I N T R O D U C C I Ó N

1) INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de las ciencias ambientales en la actualidad.

Los seres humanos por medio de su propio ingenio y las herramientas que han desarrollado durante siglos, han encontrado muchas maneras de explotar la tierra y sus recursos. El resultado ha sido una acumulación de riqueza y bienestar material sólo para algunas personas, ya que más de la mitad de la población del planeta vive en la pobreza.

La explotación de los recursos ha traído consecuencias, como por ejemplo, la contaminación del agua, mala calidad del aire, deterioro en grandes áreas urbanas, como en la Ciudad de México, los residuos se han dispersado en la tierra dejando legados de contaminación para las generaciones futuras. Por otro lado los recursos de la tierra (minerales, agua, tierra para cultivar alimentos, bosques y combustibles fósiles) se han degradado seriamente y han sido dañados a un grado alarmante en un período corto de tiempo.

Esto ha sido reconocido como un problema ambiental durante las últimas décadas. Varias naciones han empezado a tomar medidas, dirigidas principalmente a reducir la contaminación del agua y del aire, así como a disminuir los efectos de los residuos tanto los sólidos como aquellos considerados como peligrosos que no son confinados de manera adecuada. Estas medidas son principalmente normas que controlen la emisión de contaminantes.¹

Por su parte, las ciencias ambientales, tienen un papel importante a desempeñar en la protección del planeta, un ejemplo de ello es la reducción o eliminación del uso de plaguicidas organoclorados y otros compuestos químicos persistentes, que se acumulan en el tejido graso de la mayoría de los mamíferos, entre ellos el de los seres humanos. Con estrategias como esa, se logra que los productos contaminantes se transformen en otros compuestos teóricamente menos dañinos o se envasen y almacenen lejos de poblaciones, cuerpos de agua o campos agrícolas para no

verterse directamente al ambiente.² Otra gran problemática causada por la contaminación, es que existe una inmensa industria petroquímica que produce una amplia gama de productos sintéticos, junto con los subproductos de su fabricación los cuales, entran al medio ambiente causando serios problemas.

Debido a que el uso de productos químicos ha causado y sigue causando problemas ambientales severos, se ha desarrollado, a partir de los 70's, una subdisciplina de la química, que se conoce como química ambiental.¹

La química ambiental debe ir más allá de simplemente detectar los problemas ambientales y explicar sus fenómenos. Debe llegar a generar y proponer soluciones a tales problemas y, sobre todo, encontrar las vías para evitarlos. Una nueva área relacionada con la química ambiental, desarrollada desde el año 1990, que se dedica a reducir los riesgos de los desechos químicos y a disminuir los efectos adversos de la práctica de esta ciencia es la llamada **química verde**, que busca que se minimicen los riesgos y el consumo de los recursos no renovables.¹

1.2 Química verde

La química verde puede ser definida como la práctica de la ciencia química y manufactura de manera sustentable, segura, no contaminante y que consume mínimas cantidades de materiales y energía, mientras se producen pequeñas o casi nada de materiales de residuo. La práctica de la química verde comienza con el reconocimiento de que la producción, proceso, uso y la eventual disposición de productos químicos tal vez cause daño cuando sean manipulados incorrectamente. Para lograr estos objetivos, la química verde y la ingeniería de la química verde pueden modificar o totalmente rediseñar productos químicos y procesos con el objetivo de minimizar los desechos y el uso o generación de materiales particularmente peligrosos.³

Los que practican la química verde reconocen que son responsables de los efectos sobre el mundo, que sus productos químicos o procesos químicos pueden tener. Lejos de ser económicamente regresivo y un obstáculo para los beneficios, la química verde trata sobre el aumento de las ganancias y promueve la innovación al mismo tiempo que protege la salud humana y el medio ambiente.³

Actualmente la mayoría de las compañías tienen iniciativas de reducir el uso de solventes, con el objetivo de enfocarse en el desarrollo de procesos más eficientes que involucre un menor uso de disolvente, mayor recuperación del mismo y una elección razonable de disolventes para minimizar cualquier impacto al ambiente.

Durante los últimos 30 años, un número de alternativas verdes para los disolventes volátiles se han incrementado. Por ejemplo el utilizar agua, ya que es económica, relativamente abundante en muchas partes del mundo, segura, y benigna para el medio ambiente cuando se encuentra de forma pura.⁴ También es cierto que algunas reacciones muestran una inusual selectividad o una mejora en la velocidad cuando la muestra es realizada o sintetizada en agua.⁵

Sin embargo, una observación más detallada de muchas reacciones en agua revela que cuando uno o más reactivos líquidos han sido usados en gran exceso, se pueden generar reacciones bifásicas. También existe una errónea percepción acerca de que el agua, después de ser usada como un medio de reacción puede ser vertida por el desagüe.⁶ A escala industrial puede haber un considerable costo y un impacto al ambiente asociado con el tratamiento de aguas residuales.

Una ventaja no tan obvia del agua es el uso de agua con mezcla de detergentes para limpiar los reactores químicos de las plantas. La preparación de químicos como GMP estándar requiere extensos y rigurosos protocolos de limpieza. En una planta de producción hasta el 30% de su inventario de solventes es utilizado para limpiar. Si el

agua con detergente que se utiliza para limpiar se tratara y reciclara, se podría ahorrar hasta un 90% del solvente usado para la limpiar.⁷

Por otra parte, la formación de estructuras cíclicas es una poderosa transformación utilizada por químicos en diferentes procesos, realizar este tipo de reacciones en condiciones no orgánicas es altamente atractivo para diferentes campos. El efecto en solventes acuosos son ampliamente usados en reacciones de ciclación llamadas Diels-Alder.

En el año 2005 Sharpless y colaboradores demostraron el efecto del uso de agua como disolvente en la reacción Diels-Alder (tabla 1). De esta investigación podemos observar en la tabla 1, una mejora en los rendimientos cuando se realiza esta reacción en condiciones acuosas. Muy diferente a cuando se utiliza tolueno, con rendimientos del 16%.⁸

Tabla 1. Uso de agua como disolvente.

| Solvente | Rendimiento |
|--------------------|-------------|
| Tolueno | 16 |
| DMF | 21 |
| CH ₃ CN | 27 |
| CH ₃ OH | 56 |
| Puro | 73 |
| H ₂ O | >99 |

Fluoroquinolonas

Una de las líneas de investigación que se abordan en este trabajo es la obtención de análogos de fluoroquinolonas los cuales pueden ser obtenidos por síntesis haciendo uso de la química verde.

Las Quinolonas pertenecen a un grupo de agentes antibacterianos sintéticos. El agente más antiguo de esta familia, el ácido nalidíxico, utilizada a principios de los años 60, presenta un buen espectro contra las enterobacterias (espectro antibacteriano limitado) pero su farmacocinética no es muy favorable para el uso rutinario en la clínica por su baja biodisponibilidad en tejidos y su vida media corta.

Por esta razón fue necesario sintetizar nuevos antibacterianos de esta familia para mejorar el espectro de actividad, el perfil farmacocinético, disminuir los efectos adversos y la aparición de resistencia bacteriana. Este nuevo grupo son las llamadas fluoroquinolonas, generadas durante la década de los 80.⁹

En este sentido nuestro grupo de trabajo esta interesado en realizar reacciones de química verde como por ejemplo la reacción de Heck la cual consiste en la adición catalítica de paladio cuyo mecanismo abordaremos en este trabajo.

J U S T I F I C A C I Ó N

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 generar análogos de antibióticos actualmente empleados, pero haciendo uso de los principios de la química verde.

O B J E T I V O S

3) OBJETIVOS

3.1. Objetivo general.

Hacer un estudio del estado del arte y realizar trabajo experimental para encontrar análogos de fluoroquinolonas mediante los principios de la química verde.

3.2. Objetivos específicos.

- Realizar una búsqueda bibliográfica en el área de química verde.
- Buscar antecedentes de procesos catalíticos para la síntesis de fluoroquinolonas.
- Encontrar las condiciones adecuadas para llevar a cabo el acoplamiento de Heck entre 2 bromo 4 fluorianilona y el acrilato.
- Caracterizar el compuesto obtenido.

A N T E C E D E N T E S

4) Antecedentes

4.1. Antecedentes de la química verde

Actualmente no se cuenta con una fecha precisa sobre el momento del nacimiento de la química verde pero se ha convenido que el nacimiento ocurrió a comienzos de los años 90s por Anastas y colegas de la Agencia de Protección al medio ambiente de los Estados Unidos.¹⁰ La química verde fue adoptada como una propuesta novedosa para reducir y/o eliminar los problemas ambientales derivados de actividades industriales y con el fin de promover e innovar tecnologías químicas que reduzcan o eliminen la generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y uso de productos químicos.¹¹

En cierto sentido, la química verde es la práctica más eficaz posible de la química y la menos costosa, cuando se tienen en cuenta todos los costos de la práctica de la química, incluyendo los riesgos y el daño ambiental potencial. Esto no significa que las investigaciones en química verde no hubieran existido antes de los 1990's, sino que simplemente no tenía un nombre.

Unos años más tarde, Anastas y Warner introdujeron los 12 principios de la química verde que consisten en una hoja de verificación relativamente simple que permite a los químicos e ingenieros poder evaluar que tan verde es un proceso en particular.^{12,13}

4.2. Los 12 principios de la química verde.

Los 12 principios de la química verde, de acuerdo con Warnes y Anastas son:

- 1.- Es mejor prevenir la generación de residuos que tratarlos una vez formados.
- 2.- Se deben diseñar los métodos de síntesis de forma que maximicen la incorporación en el producto final de todos los materiales utilizados en los procesos.
- 3.- Cuando sea posible, deben diseñarse metodologías de síntesis que utilicen sustancias inocuas o poco tóxicas para la salud de los seres humanos y para el medio ambiente.
- 4.- Los compuestos químicos deben diseñarse de modo que se preserve la eficacia en su función y se reduzca su toxicidad.
- 5.- Debe evitarse la utilización de sustancias auxiliares (por ejemplo disolventes, agentes de separación, etc.) siempre que sea posible, y en caso de emplearse, estas deben ser inocuas.
- 6.- Las necesidades de energía deben considerarse en relación con su impacto ambiental, económico, y deben minimizarse. Los métodos de síntesis han de llevarse a cabo a presión y temperatura ambiente.
- 7.- Las materias primas renovables deben tener preferencia sobre las no renovables, siempre y cuando ello sea técnica y económicamente factible.
- 8.- Siempre que sea posible, debe evitarse la derivación (uso de grupos protección/desprotección, modificaciones temporales de procesos físicos/químicos).
- 9.- La utilización de catalizadores es preferible a la de reactivos estequiométricos.
- 10.- Los compuestos químicos deben diseñarse de manera que al final de su vida útil no persistan en el medio ambiente y se degraden formando productos inocuos.
- 11.- Deben desarrollarse métodos de análisis que permitan el seguimiento en tiempo real durante el proceso y el control antes de la formación de sustancias peligrosas.

12.- Las sustancias y su forma de uso en un proceso químico deben elegirse de manera que se minimice su potencialidad para causar accidentes químicos, como vertidos, explosiones e incendios.

Tales ideas fueron verdaderamente revolucionarias, especialmente a comienzo de los 90's. Ahora, después de 20 años, Tal vez el concepto más innovador de la química verde ha sido el *factor E*, introducido por Sheldon.¹⁴

4.3. Factor E y Economía del átomo.

4.3.1 Economía del átomo.

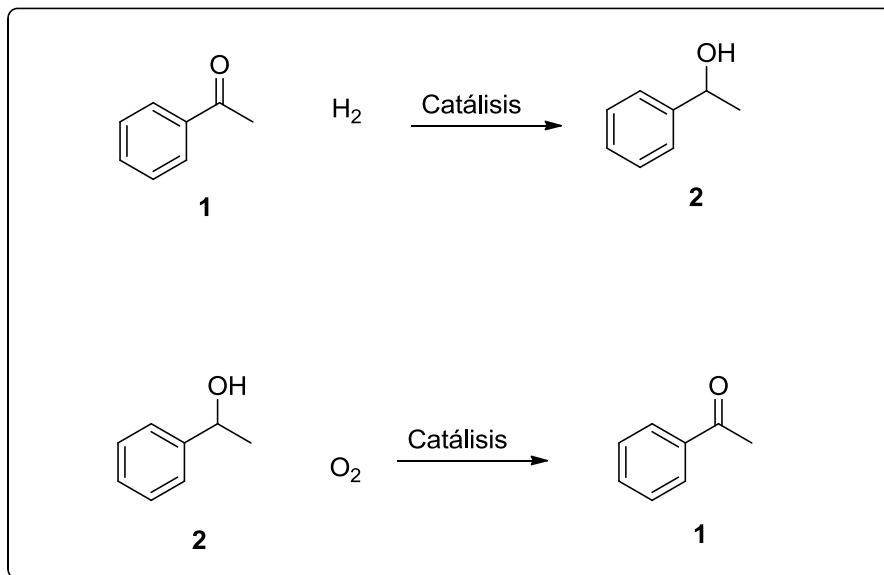
Barry Trost introdujo el concepto de eficiencia sintética el cual consiste principalmente en la llamada economía del átomo que también es conocida como eficiencia del átomo.¹⁵ Esto se refiere al concepto de maximizar el número de átomos de los reactivos, es decir que la reacción debe incorporar todos los átomos de los reactivos en el producto final. La economía del átomo (Ecuación 1) es medida como la relación del peso molecular del producto sobre el peso molecular de los reactivos usados en la reacción. Es un valor teórico destinado a evaluar rápidamente qué tan eficiente será una reacción.

$$\text{Economía del átomo (EA)} = \frac{\text{PM de producto}}{\text{PM de reactivos}}$$

Ec.1. Propuesta para estimar la economía del átomo.

Para ilustrar mejor este concepto a continuación se muestra un ejemplo (Esquema 1) donde ocurre una reducción con del grupo carbonilo cuando se realiza la catálisis con

oxígeno, obteniendo una eficiencia del 87% debido a que hay como subproducto de desecho agua, en cambio en la hidrogenación catalítica se obtiene una mayor eficiencia, en este caso del 100% debido a que no hay subproducto de desecho.



Esquema 1. Ejemplo de economía del átomo en procesos reductivos.

4.3.2 Factor E.

El factor E, está cercanamente relacionado al concepto de economía del átomo. Sin embargo existe diferencia, ya que el factor E (Ecuación 2) considera fuentes de desperdicio (solventes, subproductos de desperdicio) los cuales no están incluidos en la ecuación estequiometría usada para determinar la economía del átomo. Esto es importante porque estas fuentes extras de desperdicio a menudo dominan la cantidad total de desperdicio generado por los procesos actuales de la industria.¹⁶

$$E = \frac{kg_{desperdicio}}{kg_{producto}}$$

Ec. 2. Ecuación propuesta para estimar el factor E.

4.4. Catálisis.

Como ya se ha mencionado anteriormente uno de los principales objetivos de la química verde es la minimización de desperdicios, ya que esto es una herramienta importante debido a que es la clave de la sustentabilidad. La catálisis se lleva a cabo utilizando una sustancia llamada catalizador y sirve para facilitar una reacción química debido a que este se encarga de que la reacción se lleve a cabo de una manera más rápida pero sin ser consumida en el proceso.

Debido a que el catalizador no es consumido en el proceso, cada molécula del catalizador puede participar en muchos ciclos consecutivos, así que solo es necesario utilizar una pequeña cantidad de catalizador en relación al sustrato, la eficiencia del catalizador es medida de acuerdo al número de ciclos que pueda dar. Hay diferentes tipos de catálisis y se dividen principalmente en tres categorías:

- Catálisis homogénea
- Catálisis heterogénea
- Biocatálisis

4.4.1. Catálisis homogénea.

La catálisis homogénea es aquella que abarca todos los sistemas donde el catalizador y el reactivo se mantienen en la misma fase. La catálisis homogénea en fase líquida, es el tipo de catálisis más común que se puede encontrar en una reacción. La mayoría de las investigaciones se enfocan en la fase líquida ya que los procesos catalíticos en fase sólida son problemáticos por definición. Sin embargo, hay otros procesos catalíticos, como es el caso de los gaseosos que también son importantes, ejemplo de ello es la descomposición del cloro presente en el ozono atmosférico.¹⁷

Un ejemplo muy claro de catálisis homogénea es la obtención del fármaco conocido como *talidomida*, equivocadamente administrada en forma racémica como un medicamento para los malestares propios del embarazo en los años 1960's. De los

dos enantiómeros (Figura 1), el (R)-talidomida tiene propiedades terapéuticas, pero el enantiómero (S)-talidomida es un compuesto teratogénico que produce malformaciones en fetos. Este caso trágico condujo a que se realizaran estrictas regulaciones en las pruebas de los enantiómeros e impulsó la realización de investigaciones que produjeran productos enantiopuros. La talidomida actualmente se produce enantioméricamente pura por catálisis homogénea. En el año 2000, las ventas a nivel mundial de productos enantioméricamente puros superó los €90 billones de euros.

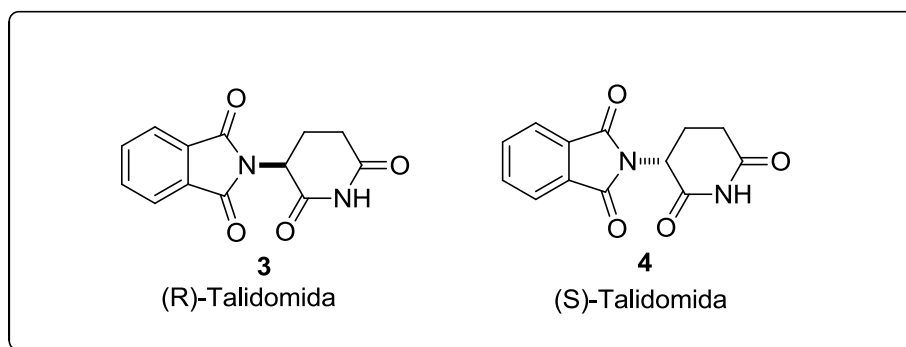


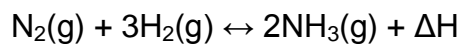
Figura 1. Enantiómeros de la talidomida.

4.4.2. Catálisis heterogénea.

La catálisis heterogénea abarca todos los casos en los que el catalizador y el sustrato están en diferentes fases. Sin embargo, cuando se trata de catálisis heterogénea usualmente se refiere a un sistema donde el catalizador es un sólido y los reactivos usualmente son gases o líquidos.

La catálisis heterogénea ha influenciado nuestras vidas enormemente en el siglo XX. En 1908, el químico Alemán Fritz Haber tuvo éxito en la síntesis del amoníaco, generado a partir N_2 e H_2 a altas presiones sobre un catalizador de osmio, con la desventaja que el osmio es un elemento altamente tóxico. Este descubrimiento fue mejorado por Carl Bosch y Alwin Mittasch quienes hicieron cerca de 2,500 pruebas de diferentes materiales hasta que encontró un compuesto a base de hierro que era lo

suficientemente reactivo y económico permitiendo posicionarlo como un catalizador comercial (Ecuación 3).¹⁸



Ec. 3. Síntesis del amoniaco con catalizador de osmio.

Donde ΔH representa el calor generado, también llamado entalpía, y equivalente a - 92,4 kJ/mol.

4.5. Biocatálisis.

La Biocatálisis ofrece la posibilidad de hacer muchos de los productos necesarios en medio acuoso ó a temperatura ambiente. La biocatálisis utiliza organismos, usualmente microorganismos o enzimas de ellos mismos, para llevar a cabo las transformaciones químicas. La síntesis quimio enzimática, es decir aquella que involucra secuencias de reacciones en las que intervienen pasos químicos y biológicos, son cada vez más comunes.¹⁹

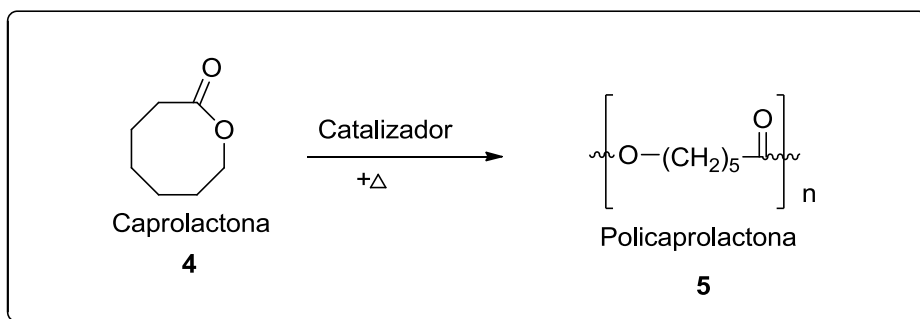
La biocatálisis ofrece muchas ventajas como por ejemplo:

- 1.- Cuando el proceso es realizado en condiciones acuosas, pues no necesita solventes orgánicos.
- 2.- Puede funcionar a temperatura ambiente y presión atmosférica.
- 3.- No hay iones metálicos tóxicos y no es carcinógeno.
- 4.- No hay emisiones nocivas, simplemente el dióxido de carbono.
- 5.- Selectividad más específica.

4.5.1 Polimerización Enzimática.

La polimerización enzimática y la oligomerización puede ser utilizada para la formación de poliésteres, polipeptidos, polisacáridos, polímeros de fenoles, polímeros de anilinas entre otros polímeros.²⁰ Esto da lugar a un menor número de reacciones secundarias y estereoselectividad, bajo condiciones estándar.

Los polímeros oligoméricos pueden ser preparados a partir de las lactonas, ejemplo de ello es la caprolactona también conocido como PCL, el cual tiene aplicaciones biomédicas siendo una de las más importantes su utilización como biomaterial de implante. La caprolactona consiste en un poliéster alifático biodegradable con unidades repetitivas de hexanoato, y es clasificada como un poliéster semicristalino con un grado de cristalización por arriba del 70% dependiendo de su peso molecular.²¹ La caprolactona puede ser polimerizada mediante biocatálisis haciendo uso de lipasas (Esquema 2) para generar polímeros con peso molecular de 7000 Da.²²



Esquema 2. Polimerización con catálisis enzimática

4.6. Química verde en farmacéutica.

El desarrollo de la industria química-farmacéutica promete una mejor calidad de vida a través de una gran variedad de medicamentos que pueden salvar vidas, sin embargo las prácticas de la industria química, son vistas con hostilidad y desapruebo por parte de la sociedad, debido a que se ha relacionado y etiquetado como una industria que causa demasiados daños al ambiente.²³

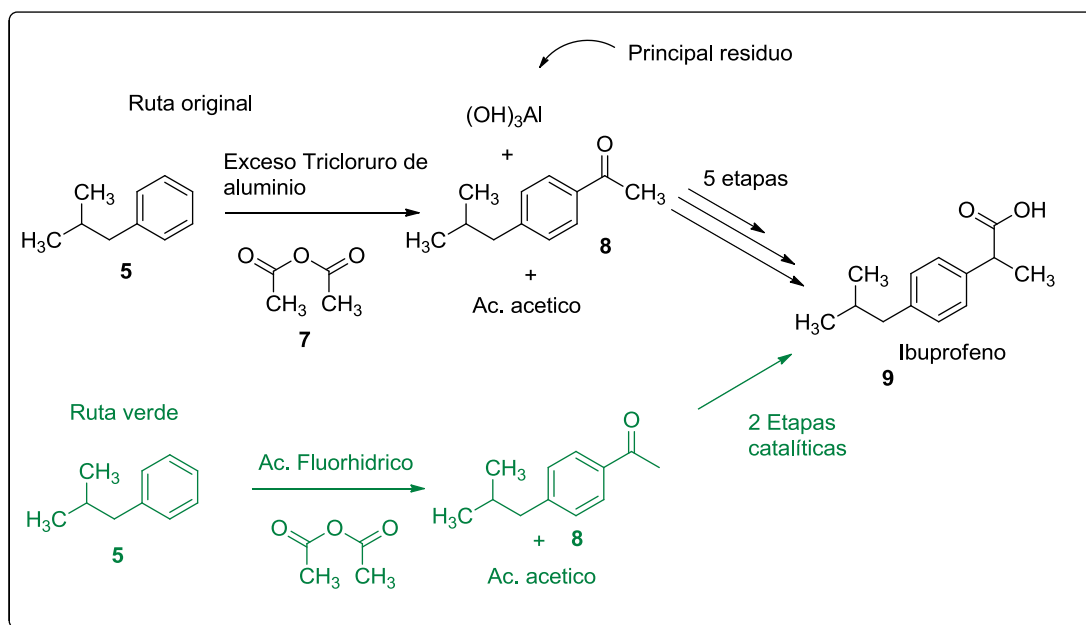
La industria farmacéutica busca el desarrollo de nuevos medicamentos y la síntesis de moléculas bioactivas que implican procesos extremadamente costosos que incluyen la formulación, presentación final del fármaco y control de calidad en cada etapa de la manufactura del producto. Por lo tanto, la industria farmacéutica requiere rutas de síntesis amigables con el ambiente, sin dejar de cumplir con las demandas económicas y especificación de los productos. Además, se debe reducir continuamente los tiempos de producción de fármacos.²⁴

La química verde farmacéutica recientemente a cobrado importancia, y una de sus principales ventajas es que los científicos que trabajan en este campo han logrado innovar y liderar en el campo de la química farmacéutica, basándose en los 12 principios de química verde mencionados con anterioridad, obteniendo como resultado una mayor eficiencia durante la síntesis química, produciendo ahorros en los costos de producción de fármacos, así como protección al medio ambiente.

4.7. Obtención de medicamento con principios de química verde.

Otro ejemplo es la síntesis de ibuprofeno (Esquema 3). La ruta sintética original involucra seis etapas con una eficiencia del 40% de rendimiento y 60% de generación de residuos. En 1990, la compañía BHC rediseñó esta ruta y adoptó una estrategia muy diferente a la original con sólo dos etapas, que se conoce como ruta verde. Una de las modificaciones principales fue la incorporación de ácido fluorídrico en la primera etapa de la reacción, esto ocasionó que los problemas, se vieran solventados. Con esto

la economía del átomo se incrementó favorablemente hasta casi llegar a un 77%. En conclusión podemos decir que la ruta verde produce más ibuprofeno en menos tiempo, facilita la reducción de los requerimientos energéticos, en comparación con el proceso original.²⁵



Esquema 3. Obtención de ibuprofeno con química verde.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

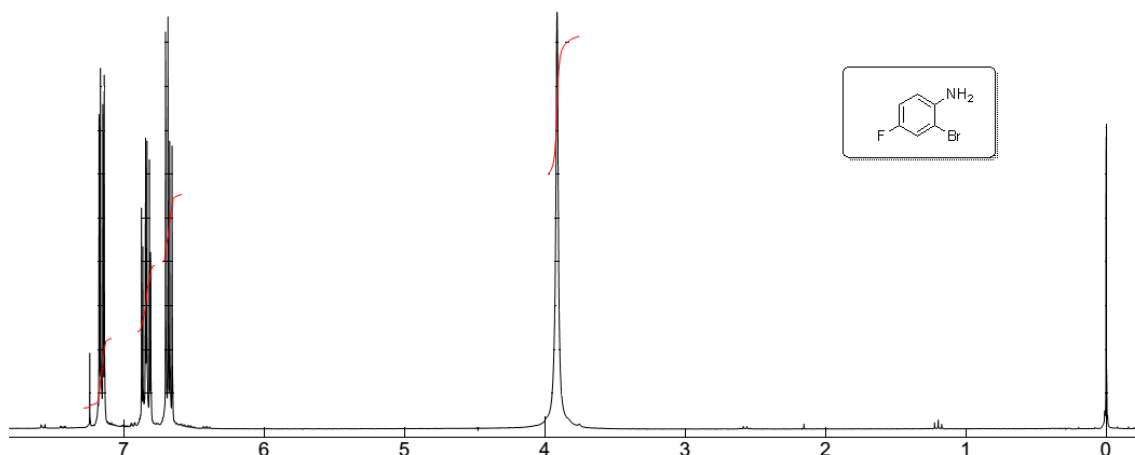
5. Discusión de Resultados.

Con base en estos antecedentes, nuestro grupo de trabajo optó por la generación de un análogo de fluoroquinolona haciendo uso de química verde, en particular, realizar las reacciones en medio acuoso por las ventajas que tiene este disolvente.

El proyecto está dirigido hacia la aplicación de la química verde en el proceso de generación de una estructura análoga de antibiótico.

5.1 Manejo de equipo analítico.

Existen diferentes métodos espectroscópicos para el análisis estructural de moléculas, uno de ellos, de mayor precisión y exactitud es el de resonancia magnética nuclear, dicha técnica nos da información valiosa sobre el ambiente químico de hidrógenos en estructuras orgánicas por esta razón una de las primeras actividades que se realizaron fue el análisis de nuestra materia prima RMN para así monitorear los cambios estructurales en las siguientes reacciones. A continuación se muestra el espectro de RMN de la 2-bromo-4-fluoranilina.



Espectro 1. Resonancia magnética nuclear de la materia prima.

En el espectro anterior podemos observar los tres hidrógenos aromáticos desplazando a campo bajo entre 6.5 y 7.3 ppm, también observamos en aproximadamente 3.9 ppm una señal simple ancha que integra para 2 hidrógenos los cuales pertenecen al grupo amino de nuestra materia prima. Con estos desplazamientos químicos observados en el espectro de RMN podemos monitorear las transformaciones estructurales que se lleven a cabo en nuestras reacciones.

También se realizó el análisis espectroscópico por FTIR a nuestra materia prima, 2-bromo-4-fluoroanilina, el cual se muestra a continuación.



Espectro 2. Infrarrojo del 2-bromo-4-fluoroanilina

El análisis con FTIR a la materia prima, podemos observar la presencia de una amina aromática (NH_2), este grupo funcional es observado en el espectro de FTIR y se identifica por una característica depresión tipo stretching de dos picos en de 3464 y 3368 cm^{-1} , también se pueden observar señales del enlace C-N presente en la región de 1200 cm^{-1} , así como el enlace C-C tipo stretching ubicado en la región de 1495.76 cm^{-1} . La estructura de la materia prima se muestra en la figura 3.

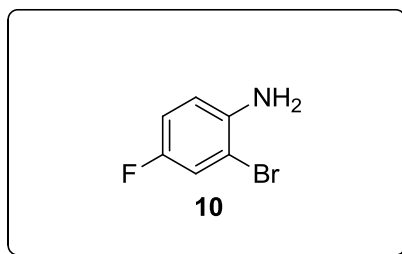
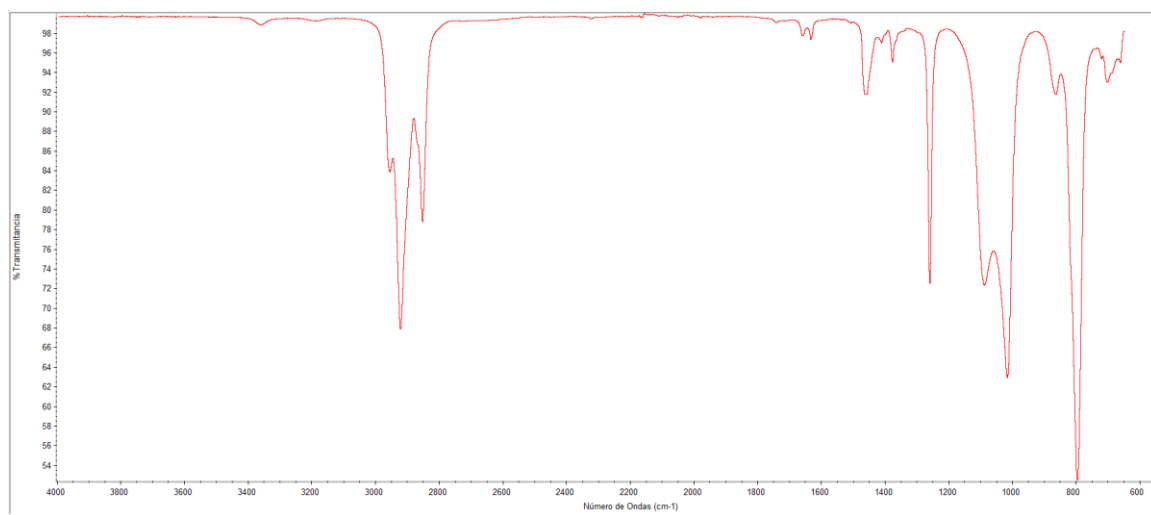


Figura 2. Estructura de la 2-bromo-4-fluoranilina.

Otro de los compuestos elementales utilizados para llevar a cabo la reacción de Heck es la incorporación del acrilato de metilo (éster metílico del ácido acrílico).

Este compuesto se analizó en el FTIR y se muestra en el espectro 3, para conocer las señales propias de esta materia prima, ya que al momento de analizar el producto de la reacción, esperamos que sea la mezcla de la anilina y el acrilato y podamos distinguir la presencia de este compuesto.

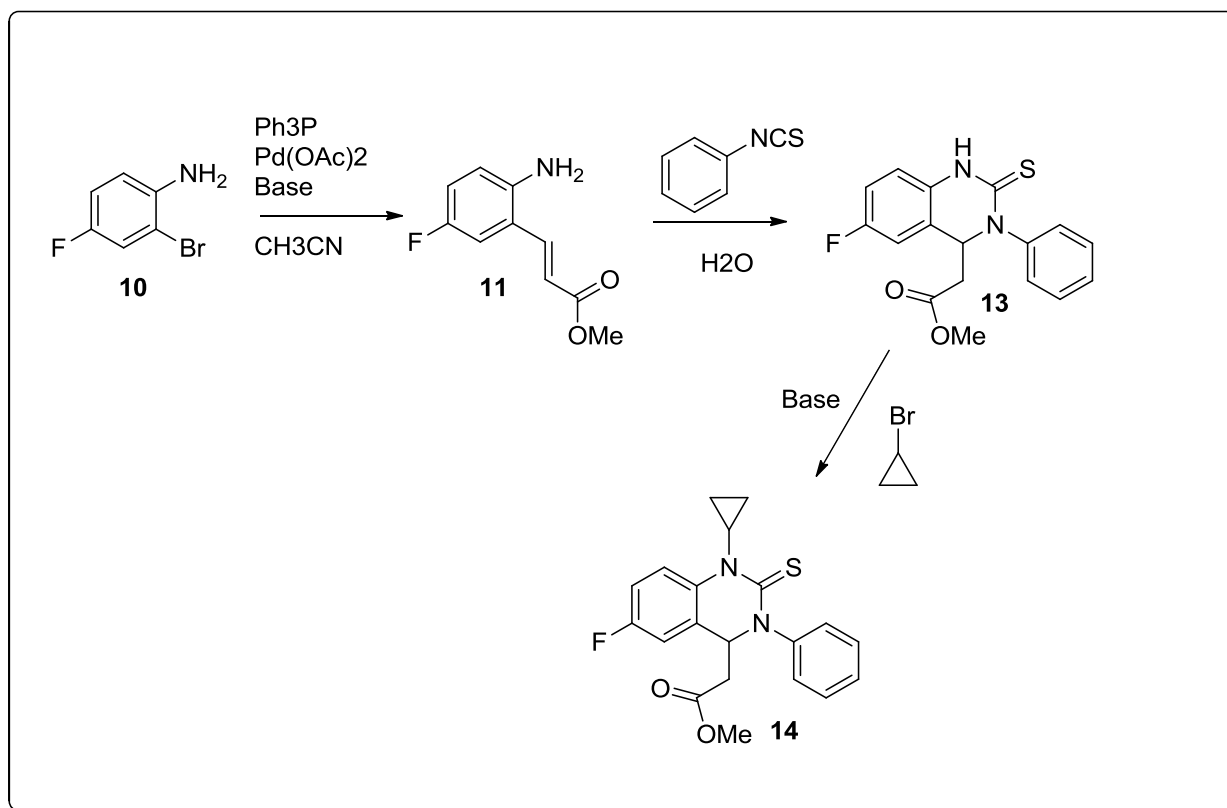


Espectro 3. Espectro de FTIR del acrilato de metilo.

En 1530 cm^{-1} podemos observar la depresión características de los compuestos olefínicos y en 1200 cm^{-1} se observa la señal característica del éster.

5.2 Resultados experimentales.

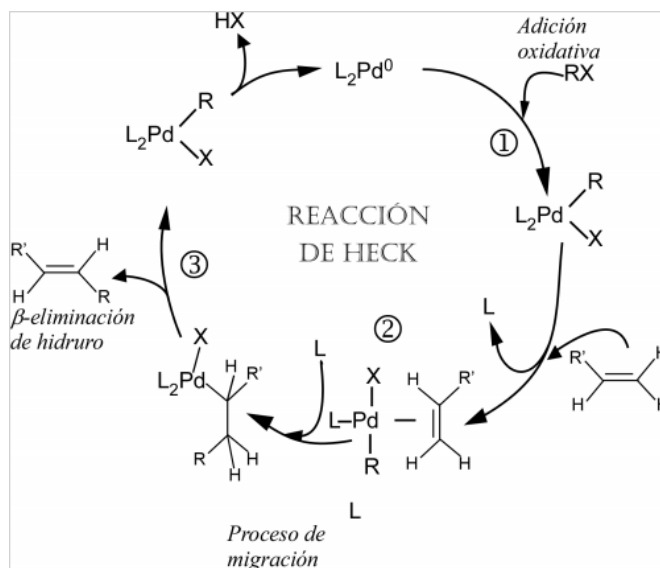
Como ya se mencionó anteriormente en este trabajo de investigación se abordó el tema de la química verde, en el que una de sus principales aplicaciones y con mayor éxito es en la rama farmacéutica. Ya que la búsqueda de nuevas estructuras con posible actividad biológicas es una de las áreas atractivas para diferentes grupos de investigación. La ruta de reacción propuesta para realizar la obtención del compuesto de interés se muestra en el siguiente esquema 4. Iniciando con un acoplamiento de Heck para generar el compuesto 11, este compuesto será tratado en condiciones acuosas con fenil isocianato para generar el compuesto 13, y finalmente la incorporación del ciclopropilo generara el compuesto planteado (Esquema 4).



Esquema 4. Ruta propuesta para la obtención del análogo.

Por esto se decidió trabajar buscando las condiciones idóneas para la formación de análogos de fluoroquinolonas comenzando a hacer una reacción de acoplamiento entre

una olefina y un compuesto aromático bromado, mejor conocida como reacción de Heck (Esquema 5). La reacción de Heck ha sido utilizada con gran frecuencia en la síntesis verde debido a su gran eficacia de acoplamiento y se lleva a cabo de la siguiente manera:

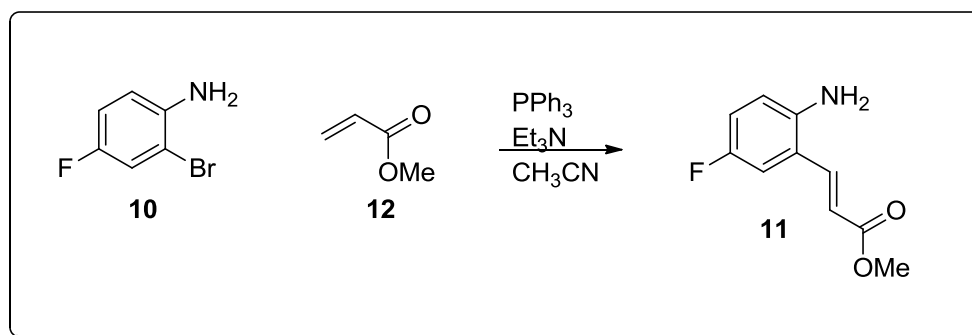


Esquema 5. Reacción de Heck.

El primer paso consiste en la reacción del compuesto organometálico de paladio, L_2Pd^0 (L son los ligandos unidos al paladio) con el haluro orgánico RX en un proceso que se conoce como adición oxidativa. En esta reacción el estado de oxidación del Pd cambia formalmente de Pd(0) a Pd(II), con la formación del compuesto $RPdX$. En este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono. En el siguiente paso (2), la olefina coordina al paladio y junto con el grupo R se unen al metal, pudiendo reaccionar uno con el otro. Como tercer paso (3), el grupo R sobre el Pd migra hacia uno de los carbonos de la olefina coordinada y el paladio pasa hacia el otro carbono de la olefina. Este proceso es conocido como inserción migratoria y es el que genera el enlace carbono-carbono. Finalmente, la liberación del grupo orgánico ocurre por medio de la β -eliminación de hidruro, el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un átomo de hidrógeno. En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, $HPdX$, la que pierde HX (5) para regenerar al Pd(0) y de esta manera se

regenera el paladio. Las especies de Pd(0) formadas están listas para entrar en otro ciclo catalítico.²⁶

Nosotros iniciamos nuestro trabajo de investigación, buscando encontrar las condiciones idóneas para generar el producto de acoplamiento entre la anilina 10 y el acrilato 12 para generar el compuesto 11, (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de acoplamiento de Heck.

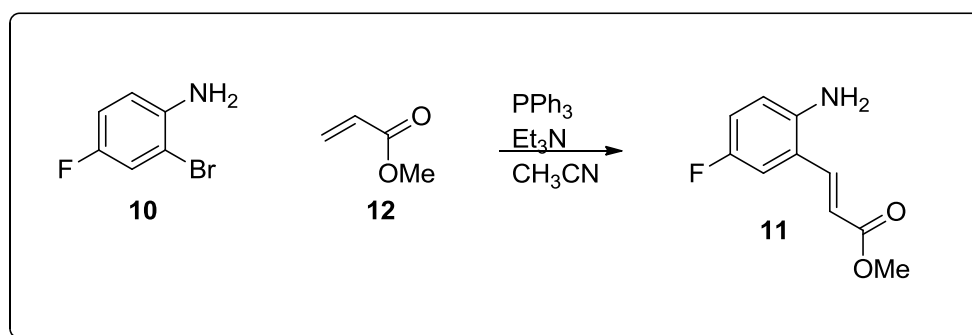
En el primer experimento se llevó a cabo una reacción de Heck colocando 0.02 equivalentes de acetato de paladio (II) y 0.04 equivalentes de trifenilfosfina en 5mL de acetonitrilo utilizado como disolvente, se puso a reaccionar por 5 minutos a 80°C observando un vire de color rojo. Posteriormente se adiciona 1 equivalente molar de 2-bromo-4-fluoranilina, 1.1 equivalente molar de acrilato de metilo y 1.5 equivalentes molares de trietilamina, dejándose reaccionar por una hora. Para terminar la reacción se agregó hexano, finalmente se removió el paladio mediante filtración.

Al momento de analizar la muestra obtenida por FTIR, los resultados indicaron que durante la reacción no se consumió la materia prima, esto se deduce debido a que se comparó el espectro de esta reacción con el de la materia prima, mismos que resultaron ser iguales. Llegamos a la conclusión de que la materia prima no se consumió debido a que la trietilamina no se encontraba anhidra.

En la segunda reacción se decidió secar la trietilamina para evitar los inconvenientes ya mencionados en la reacción 1, descritos en el párrafo anterior y se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Se colocó trietilamina en hidróxido de potasio, este último actuando como agente desecante con el objetivo de atrapar el agua que pudo ser introducida en la trietilamina, esto se lleva a cabo poniendo en reflujo a la trietilamina e hidróxido de potasio, para esto se procedió a realizar una destilación acoplado el matraz con una cabeza de destilación a la que se le colocó un refrigerante, después se dejó en un baño de aceite a 100°C durante 6h, posterior a esto se recolectó la trietilamina pura y en un matraz bajo atmosfera de argón se almacenó.

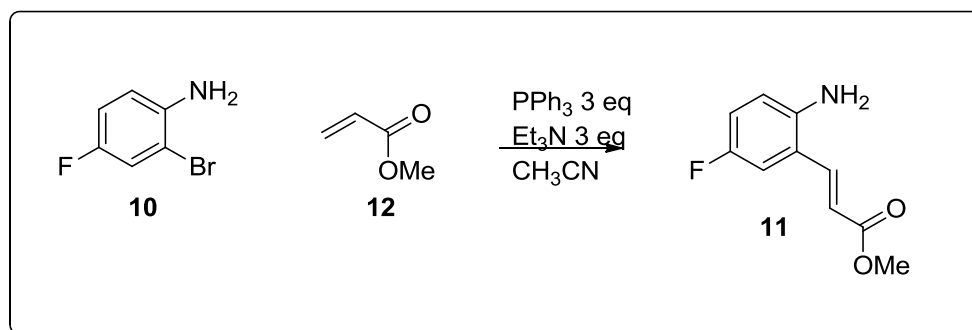
Una segunda estrategia para llevar a cabo la reacción de Heck fue realizar la reacción con una mayor cantidad de equivalentes en los catalizadores, utilizando 0.1 equivalentes de acetato de paladio y 0.2 equivalentes de trifenilfosfina. Al finalizar la reacción se tomó una muestra y se analizó en el equipo de FTIR en el que se pudo observar un rendimiento del 13%, (Esquema 7).



Esquema 7. Modificación de las condiciones de reacción de Heck.

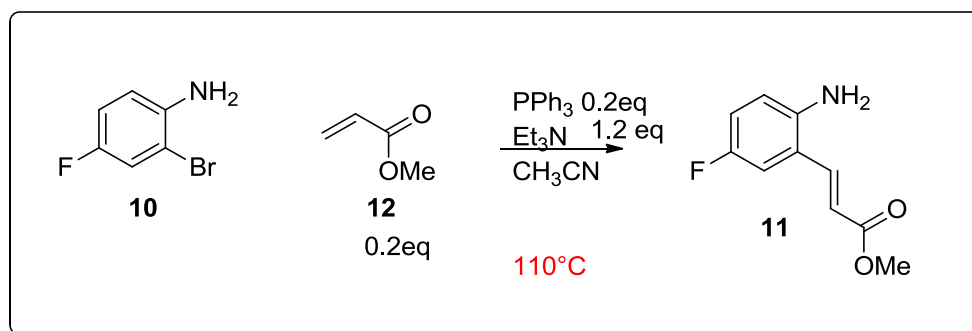
Posteriormente se llevó a cabo una tercera reacción poniéndose a reaccionar a 80°C en la que se incrementó la cantidad de equivalentes molares en los catalizadores colocando 0.3 equivalentes de paladio y 0.3 de trifenilfosfina debido a que el rendimiento en la reacción anterior fue muy bajo y al aumentar estos esperamos obtener un mejor resultado en el rendimiento. Al analizar una muestra de esta reacción

por la técnica de cromatografía en capa fina se observó un mejor rendimiento al haber una menor cantidad de materia prima en la reacción, esto se corroboró también por el análisis del FTIR donde se observó una mejor formación del producto que es la materia prima anilina y el acrilato, ver Esquema 8.



Esquema 8. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

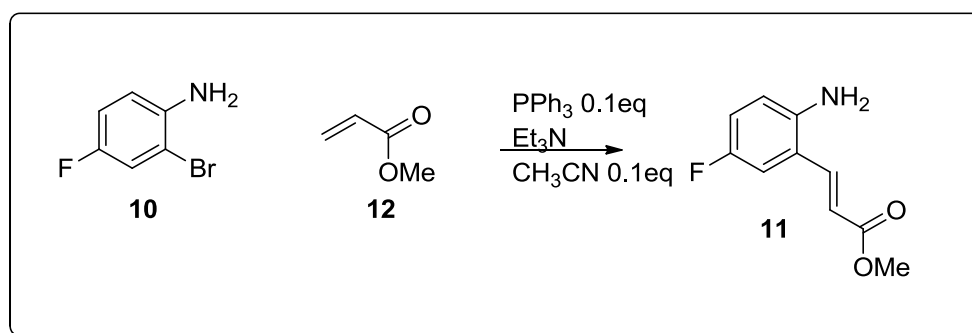
Se llevó a cabo una cuarta reacción en la que se decidió aumentar la temperatura de reflujo pasando de las condiciones anteriores, 80°C, a 110°C y cambiando nuevamente la cantidad de equivalentes molares de los catalizadores colocando ahora 0.2 equivalentes de acetato de paladio y por la misma cantidad la trifenilfosfina, también se realizaron ajustes en el número de equivalente molares de trietilamina, para esta reacción se colocaron 1.2 equivalentes, (Esquema 9).



Esquema 9. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

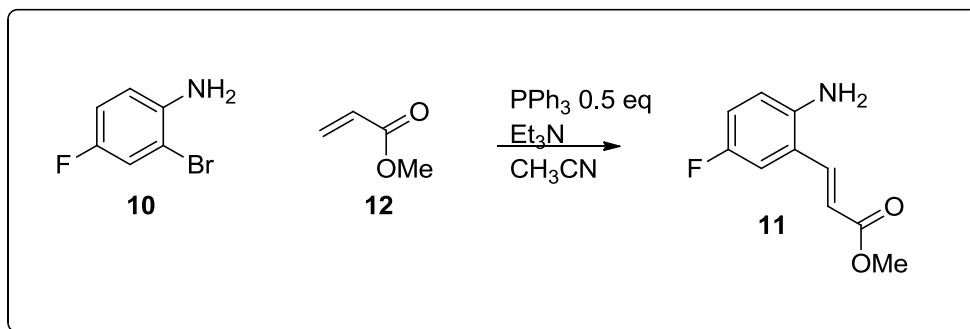
Posterior a esto se realizó una quinta reacción donde se colocó una menor cantidad de equivalentes molares en los catalizadores quedando 0.1 equivalentes de trifenilfosfina y

0.1 equivalentes de acetato de paladio. Se puso en reflujo la reacción durante una hora a una temperatura de 100°C se tomó una muestra y se analizó por cromatografía en capa fina y se pudo observar que parte de la materia prima no había sido consumida en la reacción, así que se decidió agregar una mayor cantidad de equivalentes molares de los catalizadores y se puso en reflujo durante 30 minutos más, a una temperatura de 120°C. Se tomó una muestra y se analizó, el resultado fue que aún había presencia considerable de materia prima de la reacción. Se procedió a purificar en una columna cromatográfica, (Esquema 10).



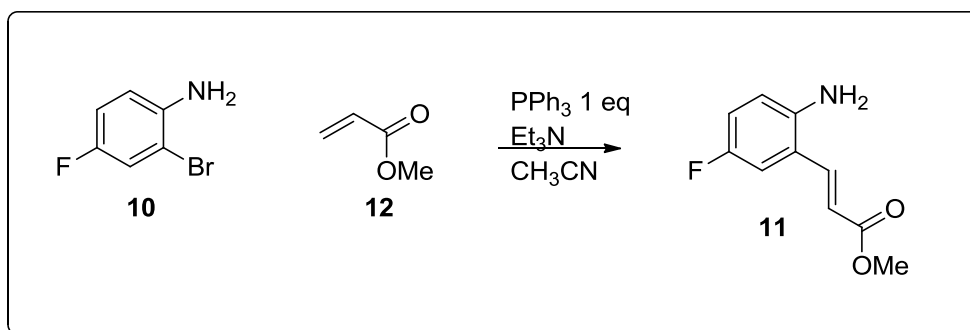
Esquema 10. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

Se realizó una sexta reacción en la que se aumentó la cantidad de equivalentes molares en los catalizadores, añadiendo 0.5 equivalentes de paladio y la misma cantidad de equivalentes para la trifenilfosfina, de igual modo hubo un incremento en la base trietilamina quedando en 1.5 equivalentes molares a una temperatura de 80°C. Esto con la finalidad de obtener un mayor rendimiento en la reacción. Se dejó reaccionar por una hora, posterior a esto se tomó una muestra y se colocó en placa de cromatografía por capa fina, obteniendo un resultado diferente al esperado, ya que se encontró aún presencia de materia prima. Así que se decidió purificar el producto de esta reacción y el rendimiento siguió siendo muy bajo (Esquema 11).



Esquema 11. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

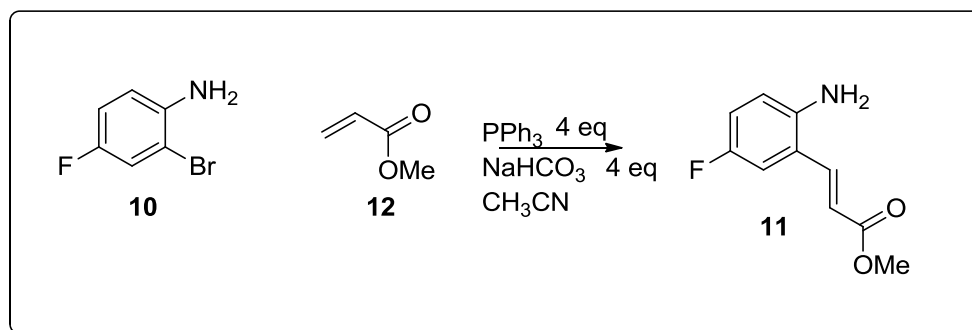
Se llevó a cabo una séptima reacción en la que se añadieron 0.3 equivalentes molares de paladio, 1 equivalente de trifenilfosfina y se puso a refluxar durante 1 hora, tomando a los 30 minutos una muestra que fue sometida a análisis de cromatografía en placa, pudiendo observar que se había consumido una gran parte de la materia prima a pesar de que no se había añadido trietilamina (Esquema 12).



Esquema 12. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

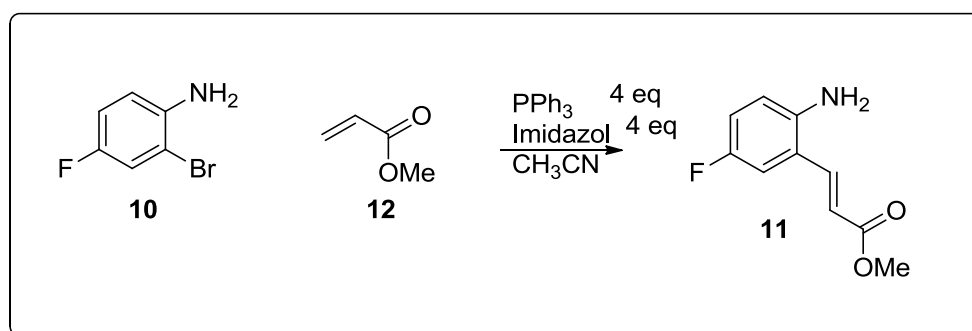
En la siguiente reacción, octava reacción, se realizaron importantes cambios, uno de ellos fue el cambio de la trietilamina y se utilizó bicarbonato de sodio, con cantidades molares de 4 equivalentes, así como cambio en los equivalentes de los catalizadores utilizando 0.2 equivalentes de paladio y 4 equivalentes de trifenilfosfina. Se puso a secar el acetronitrilo con hidruro de calcio durante media hora. Se colocó todo en un matraz de bola y se puso en refluxo a 80°C durante una hora, se tomó una muestra y se

analizó por cromatografía en placa, los resultados demostraron la presencia de muy poca cantidad de materia prima (Esquema 13).



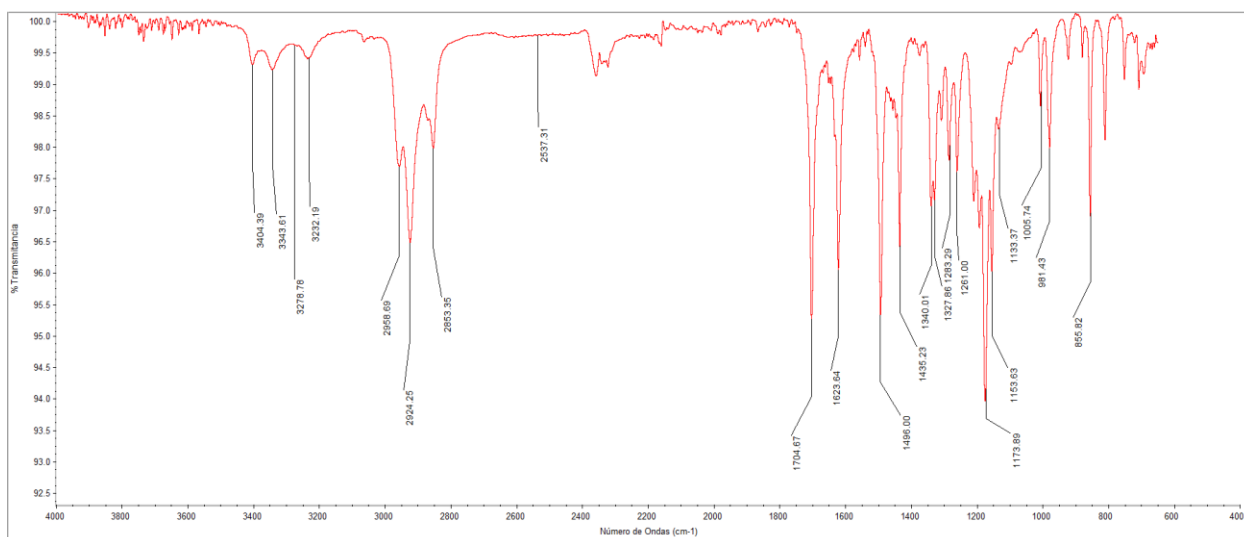
Esquema 13. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

Se llevó a cabo una novena reacción en la que ya no se utilizó bicarbonato de sodio como base y se decidió utilizar el imidazol en vez de este. Esta reacción es considerada como la más exitosa ya que se obtuvo un rendimiento del 80% en la que se colocó la misma cantidad de equivalentes de los catalizadores que la reacción anterior (Esquema 14).



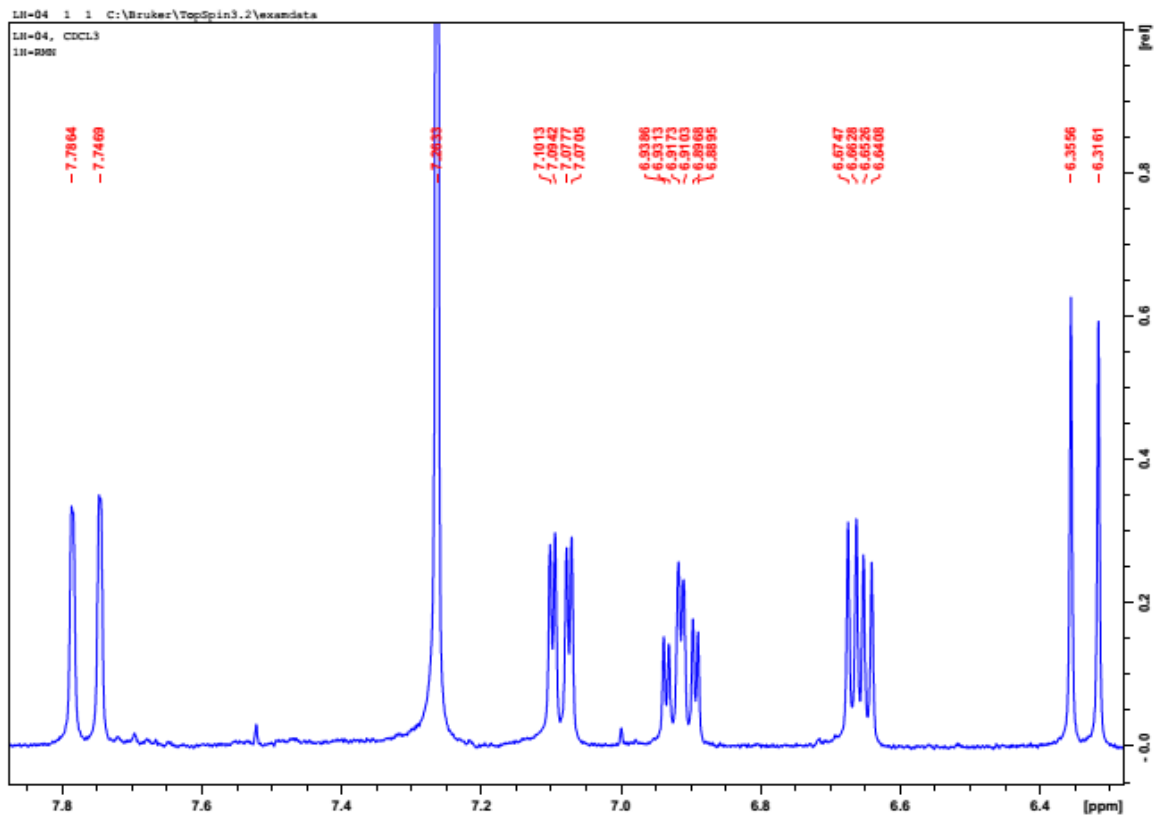
Esquema 14. Modificación en las condiciones de reacción de Heck.

Estos resultados nos llevaron finalmente a la obtención del producto al encontrar en nuestra reacción final un rendimiento del 80% esto se corroboró con el espectro de FTIR, espectro 4, donde se aprecia la presencia de la anilina en la región 3404 cm^{-1} y la del acrilato en la región 2924 cm^{-1} .



Espectro 4. FTIR del producto de la reacción (anilina y acrilato).

El espectro de resonancia se muestra a continuación, espectro 5, en donde se observa que a las 6.35 ppm observamos una señal doble, que corresponde al hidrogeno alfa al carbonilo y en 4.67 ppm observamos un doble de dobles para el hidrogeno del carbono beta. Mientras que a las 7.78, 7.07, y 6.91 ppm observamos los hidrógenos aromáticos que integran para un protón respectivamente.



Espectro 5. Resonancia magnética nuclear del producto.

Conclusión.

Se logró finalmente después de una serie de 9 experimentos, la reacción de acoplamiento del 2-bromo-4-fluoranilina y el acrilato de metilo, esto será la base para poder formar análogos de fluoroquinolonas vía química verde.

Con toda la información generada en este trabajo de investigación se llegó a la conclusión de que el uso de NaHCO_3 e imidazol, tienen la basicidad suficiente para llevar a cabo la despotronación del paladio y con esto favorecer su reincorporación al ciclo catalítico.

Se lograron establecer las condiciones adecuadas para la obtención de compuestos precursores para la formación de análogos de fluorquinolonas.

6) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Stanley E. Manahan, Introducción a la química ambiental, Ed. Reverté, **2014**, pagina 2-4.
- 2.- Training manual for inventory taking of obsolete pesticides, FAO **2011**, serie 10.
- 3.- Manahan, Stanley E., Environmental Chemistry, 8th ed., CRC Press/Lewis Publishers, Boca Raton, FL, **2004**. Capitulo 1.
- 4.- Herrerias , I. , Yao , X. , Li , Z. , and Li , C. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107 , 2546–2562
- 5.- Jung , Y. , and Marcus , R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**,129 , 5492 – 5050 .
- 6.- Blackmond , D. , Armstrong , A. , Coombe , V. , and Wells , A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007** 46 , 3798 – 3800 .
- 7.- Verghese , G. *Pharm. Technol. Eur.* **2003**. ,27 , 116 – 130 .
- 8.- Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3275.
- 9.- Price, C.; Roberts, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**. 68, 1204-1208
- 10.- R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273.
- 11.- Noyori, R. *Chemical Communications*, **2005**; 14:1807–1811.
- 12.- Anastas P. T.; J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, **1998**.

- 13.- Anastas PT, Warner JC. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
- 14.- B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471; B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.
- 15.- R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2007**, **9**, 1273.
- 16.- S. L. Y. Tang, R. L. Smith and M. Poliakoff, *Green Chem.*, **2005**, **7**, 761.
- 17.- Anderson, J.G., Margitan, J.J. and Stedman, D.H. *Science*, **1977**, 198, 501.
- 18.- Rothenberg, G., Downie, A.P., Raston, C.L. and Scott, J.L. Understanding solid/solid organic reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**123, 8701
- 19.- Agrawal, R., Singh, N.R., Ribeiro, F.H. and Delgass, W.N. Sustainable fuel for the transportation sector. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, 4828.
- 20.- J. Lalonde, *Chem. Eng.*, **1997**, 104(9), 108.
- 21.- S. Kobayashi, Shoda, S.; Uyama, H. *Adv. Polym. Sci.*, **1995**, **121**,1.
- 22.- M.J. Jenkins, K.L. Harrison. *Polym Adv Technol*, 2006, 17, 474–478.
- 23.- H. Uyama and S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1993**, 202.
- 24.- Bektesevic, S.; Beier, J. C.; Chen, L.; Eghbali, N.; King, S.; Levitin, G.; Mehta, G.; Mullins, R. J.; Reiner, J. L.; Weikel, R.; Xie, S.; Gunn, E. *Green Chem.* **2005**, **7**, 403.
- 25.- Woodley J. (2008). New opportunities for biocatalysis: making pharmaceutical processes greener. *En: Trends Biotechnol.* Vol.26, pp. 321 -327.
- 26.- *Revista de Química PUCP*, **2010**, vol. 24, nº 1-2.