

REACCIONES SUSTENTABLES: CONDENSACIÓN ENTRE SULFAMIDA Y α -DICETONAS CATALIZADA POR UN HETEROPOLIÁCIDO SOPORTADO SOBRE NANOSÍLICE

Nelson Rodríguez Arroyo¹, María F. Rozas¹, Gustavo Romanelli², María V. Mirífico^{1,3,*}

¹ INIFTA, CCT La Plata-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, Departamento de Química, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), C.C. 16, Suc. 4, 1900 La Plata, Argentina. ² CINDECA, CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. ³ Facultad de Ingeniería, Área Departamental Ingeniería Química, UNLP, calles 47 y 1, 1900 La Plata, Argentina. * e-mail: mirifi@inifta.unlp.edu.ar

1. Introducción

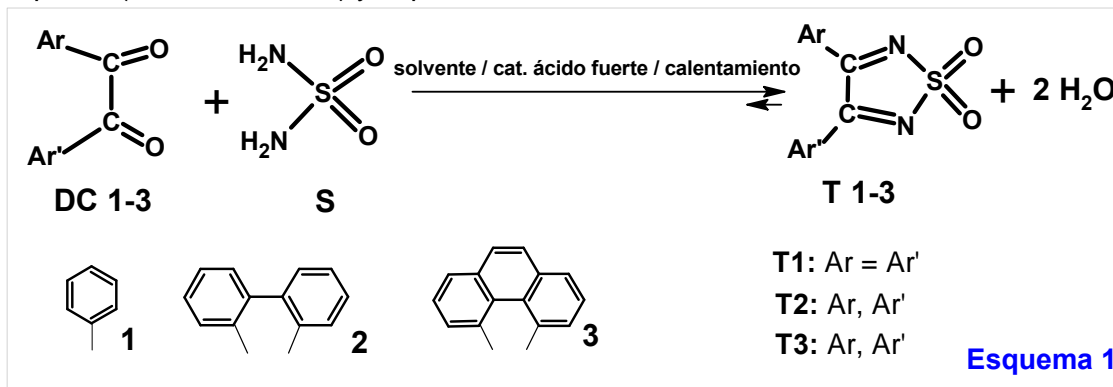
Numerosos y variados compuestos heterocíclicos que contienen el fragmento sulfamida (>NSO₂N<) exhiben un amplio espectro de actividades fisiológicas.¹ En particular, los compuestos que contienen en su estructura el heterociclo 1,2,5-tiadiazol se han utilizado por ejemplo en síntesis orgánica,² en medicina, en agroquímica, y como unidades estructurales en el diseño de materiales orgánicos funcionales.³ Recientemente nuestro grupo de trabajo informó por primera vez sobre la capacidad de un derivado de 1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido (**T**) de baja toxicidad y estable químicamente como inhibidor de la corrosión del cobre en medio ácido.⁴

Uno de los procedimientos más generales para la síntesis de compuestos heterocíclicos conteniendo el fragmento >NSO₂N< es la condensación de sulfamida (**S**) con compuestos carbonílicos.⁵ Para la preparación de derivados **T** la reacción convencional es la condensación de **S** con compuestos 1,2-dicarbonílicos (**DC**) en solución (**Esquema 1**). Estas reacciones son catalizadas por ácidos de Brönsted minerales fuertes tradicionales.⁶ Es bien conocido que estos ácidos presentan riesgos en la manipulación, disposición y regeneración debido a su naturaleza corrosiva y tóxica.

La catálisis por heteropoliácidos (**HPAs**), sólidos recuperables y reusables, es un campo de creciente importancia en el mundo para realizar un trabajo amigable con el medio ambiente.⁷ Los **HPAs** con estructura tipo Keggin poseen una acidez intrínseca elevada⁸ y pueden ser empleados⁹ para promover la reacción de interés para este trabajo (**Esquema 1**). Sin embargo, debido al área superficial baja que presentan estos catalizadores para una catálisis heterogénea es recomendable soportarlos sobre sustancias con elevada superficie específica.⁸

2. Objetivos

Estudio de la síntesis de derivados **T1-3** vía la reacción de condensación entre **S** y **DC1-3** en ausencia de solvente y catalizada por H₃Mo₁₂O₄₀.nH₂O (**MoHPA**) sin soportar (como referencia) y soportado sobre nanosílice.



2. Experimental

2.1 Preparación de MoHPA soportado

MoHPA soportado sobre nanosílice (**MoHPA_{Sop}**) se preparó usando la técnica de impregnación a llenado de poros. Se impregnaron 0,564 g de nanosílice (Sigma Aldrich; 0,007 μ m; 350-410 m²/g) con una solución en acetona de **MoHPA** (Aldrich, grado p.a.) en concentración necesaria para obtener un catalizador conteniendo 0,4 g de **MoHPA**/g de catalizador soportado. Se mantuvo la suspensión con agitación magnética durante 15 min y posteriormente se evaporó el solvente. El sólido amarillo se secó a presión reducida, a temperatura ambiente durante 8 h.

2.2 Reacciones en ausencia de solvente

Los derivados **T1-3** se obtuvieron por condensación de bencilo (**DC1**), 9,10-fenantrenoquinona (**DC2**) y 4,5-pirenodiona (**DC3**) con **S**, en ausencia de solvente, empleando **MoHPA** y **MoHPA_{Sop}** como catalizadores. Las reacciones se llevaron a cabo, a menos que se indique otro sistema, en un reactor tapado con papel de aluminio perforado, en las siguientes condiciones experimentales: a) temperatura de activación del catalizador: 150 °C durante 24 h y 70 °C durante 48 h; b) temperatura de reacción: 70 y 150 °C; c) relaciones molares $R_1 = \mathbf{S}/\mathbf{DC} = 3,7 - 19,4$ y $R_2 = \mathbf{MoHPA}/\mathbf{DC} = 0,07 - 0,356$; $R_3 = \mathbf{MoHPA}_{\mathbf{Sop}}/\mathbf{DC} = 0,004 - 0,10$. Los productos de reacción se aislaron agregando H₂O (**T** insoluble; catalizador y exceso de **S** solubles) o CH₂Cl₂ (**T** soluble; catalizador y exceso de **S** insolubles) a la mezcla de reacción sólida. El avance de las reacciones se siguió por CCF y se dieron por finalizadas cuando desapareció la mancha correspondiente a **DC1-3** o por la aparición de mancha(s) correspondiente(s) a productos secundarios para tiempos de reacción elevados. Por procedimientos comunes para el trabajo con compuestos orgánicos se obtuvieron los productos como sólidos secos que se purificaron: **T1** por recristalización desde Cl₂CH₂:n-hexano; **T2** por recristalización desde acetona caliente; **T3** se lavó con etanol en caliente. La pureza se controló por CCF y se identificaron comparando sus propiedades (FT-IR, UV-VIS, pf mezcla, CCF, VC) con las de muestras auténticas preparadas por la vía convencional.

3. Los resultados y su discusión

Los resultados se presentan en las [Tablas 1 y 2](#).

T1 se obtuvo con un rendimiento excelente (98-99%) usando **MoHPA** no soportado, pero el tiempo de reacción fue largo (143 h) aunque R_2 era elevada ([Tabla 1](#): ensayo Ia), a 70 °C, en tanto que empleando **MoHPA_{Sop}** y una menor R_2 , el rendimiento no se modificó y el tiempo de reacción se redujo al tercio (48 h) ([Tabla 2](#): ensayo Ic). El tiempo de reacción se redujo aún más (29 h), y el rendimiento prácticamente no cambió ([Tabla 1](#): ensayo Ib) usando R_2 mayor y R_1 menor que en los ensayos Ia y Ic.

T2 se obtuvo con buenos rendimientos (80-98%) con **MoHPA** sin soportar y soportado ([Tabla 1](#): ensayos IIa y IIb, [Tabla 2](#): ensayos IIc y IId, respectivamente). El tiempo de reacción se redujo a la décima parte (3 h) empleando el catalizador soportado aun utilizando una relación R_2 menor que la empleada con el catalizador no soportado (0,004 con **MoHPA_{Sop}** vs. 0,067 **MoHPA**). Se observa ([Tabla 1](#): ensayos IIa y IIb, [Tabla 2](#): ensayos IIc y IId) que el rendimiento resultó menor para aquellas experiencias en las cuales **T2** se recuperó lavando la mezcla sólida de reacción con agua en lugar de extraer **T2** con Cl₂CH₂. El ensayo IIc se realizó empleando el catalizador recién activado, y para el IId se usó catalizar activado y almacenado en recipiente cerrado dentro de un desecador a presión reducida, a temperatura ambiente, durante 7 días.

La condensación entre **DC3** y **S** promovida por **MoHPA** y **MoHPA_{Sop}** condujo a preparar **T3** con rendimientos menores que los correspondientes a **T1** y **T2**. El rendimiento resultó 37% con **MoHPA** activado a 70 °C durante 48 h y el tiempo de reacción fue largo (28,5 h) aunque se empleó una elevada relación R_2 (0,176) (Tabla 1: ensayo IIIa). El rendimiento prácticamente se duplicó (70%) empleando **MoHPA_{Sop}** activado a 150 °C durante 24 h y con una relación R_2 (0,011) más pequeña (Tabla 2: ensayo IIIb). Posiblemente en esta diferencia de rendimientos también esté incluido el efecto causado por la metodología usada (agua o Cl_2CH_2) para recuperar **T3** desde la mezcla de reacción. Además, el ensayo IIIa (Tabla 1) se dio por finalizado cuando comenzó a observarse (CCF) la formación de un producto secundario aunque quedaba (CCF) **DC3** sin reaccionar, en cambio en el ensayo IIIb el reactivo **DC3** se consumió totalmente y recién a los tiempos finales se observó (CCF) la formación de un producto secundario.

Tabla 1. Reacciones promovidas por MoHPA

Ensayo	DC	Temp (°C)	tiempo de reacción (horas)	$R_1 = S/DC$ (mol/mol)	$R_2 = MoHPA/DC$ (mol/mol)	T	Rend. Práctico (%)
Ia	1	70*	143	6,8	0,229	T1^a	99
Ib	1	70	29,0	3,1	0,430 ^b	T1^a	98
IIa	2	150	31,5	9,9	0,067	T2^a	98
IIb	2	150	31,5	9,7	0,067	T2	80
IIIa	3	150	28,5	14,6	0,176 ^b	T3	37 ^c

^a Producto **T** extraído con Cl_2CH_2 . ^b **MoHPA** activado 48 h a 70 °C. ^c Reacción incompleta.
*Reacciones llevadas a cabo en un equipo convencional para sublimación, a presión normal.

Tabla 2. Reacciones promovidas por MoHPA_{Sop}ortado

Ensayo	DC	Temp (°C)	Tiempo de reacción (horas)	$R_1 = S/DC$ (mol/mol)	$R_3 = MoHPA_{Sop}/DC$ (mol/mol)	T	Rend. práctico (%)
Ic	1	70*	48	6,6	0,100	T1^a	99
IIc	2	150	3	9,0	0,004	T2^a	89
IId	2	150	10	9,0	0,004	T2	85
IIIb	3	150	15	19,4	0,011	T3^a	70

^a Producto **T** extraído con Cl_2CH_2 . * Reacciones llevadas a cabo en un equipo convencional para sublimación, a presión normal.

El rendimiento práctico porcentual de producto **T** aislado por agregado de agua siempre resultó menor al obtenido cuando el producto se extrae con Cl_2CH_2 , para las mismas condiciones experimentales de síntesis. El efecto del método de aislamiento del producto **T** sobre el rendimiento práctico porcentual de la reacción se podría atribuir a inconvenientes experimentales dado que el producto **T** queda insoluble en agua como un polvo muy finamente dividido, difícil de filtrar y de separar por centrifugación. Si bien el aislamiento con agua es recomendable porque evita el uso de solventes orgánicos, el agua destruye el catalizador soportado, lo que impediría su reutilización. En todos los ensayos llevados a cabo se usó un exceso (recuperable) de **S** para que la reacción sea completa. Se busca una racionalización para este comportamiento, ya que se considera que la evaporación del agua formada

como subproducto de reacción debería ser suficiente para desplazar el equilibrio hacia la formación del producto deseado **T**.

4. Conclusiones

1. Se sintetizaron los derivados **T1-3** con buenos rendimientos siguiendo procedimientos, no informados en la literatura, catalizados por un **HPA**, en ausencia de solventes (solvent free reactions).
2. Los tiempos de reacción disminuyeron considerablemente empleando el catalizador soportado sobre la nanosílice.
3. La relación molar catalizador/**DC** para que las reacciones transcurran en tiempos más cortos es menor para el catalizador soportado.
4. El tiempo de reacción se extendió cuando el catalizador activado se almacenó después de la activación y antes de ser usado, pero el rendimiento no se modificó.
5. Los productos de reacción **T1-3** pueden aislarse desde la mezcla de reacción sólida usando el solvente ecológicamente más benigno: agua.
6. En el caso de una síntesis a mayor escala deberían analizarse las distintas condiciones experimentales, aspectos sustentables, toxicidad, y costos previamente a definir el procedimiento a seleccionar.

5. Referencias

- 1) G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, *Russ. Chem. Rev.*, 69: 221-230 (2000).
- 2) F. Clerici; in 'Advances in Heterocyclic Chemistry', A. R. Katritzky, Ed.; Academic, San Diego, 83: 71 (2002).
- 3) T. Linder, E. Badiola, T. Baumgartner, and T. C. Sutherland. *Org.Lett.*, 12: 4520-4523 (2010).
- 4) C. A. Grillo, M. V. Mirífico, M. L. Morales, M. A. Reigosa and M. Fernandez Lorenzo, *J. Hazard. Mat.*, 170: 1173-1178 (2009).
- 5) a. C-H Lee, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, 54 3077 (1989). b. A. Alberola, J. M. Andres, A. Gonzalez, R. Pedrosa, M. Vicente, *Synthesis* 355 (1991).
- 6) J. B. Wright., *J. Org. Chem.*, 29: 1905-1909 (1964).
- 7) a. P. Vázquez, L. Pizzio, G. Romanelli, J. Autino, C. Cáceres, M. Blanco. *Applied Catalysis A*, 235: 233-240 (2002). b. Daniel O. Bennardi, Gustavo P. Romanelli, Ángel G. Sathicq, Juan C. Autino, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas, *Applied Catalysis A: General*, 404: 68-73 (2011). c. B. Baghernejad, M. M. Heravi, H. A. Oskooie, F. F. Bamoharram, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 26: 145-152 (2012).
- 8) M. R. Torviso, E. N. Alesso, G. Y. Moltrasio, P. G. Vázquez, L. R. Pizzio, C. V. Cáceres, M. N. Blanco, *Applied Catalysis A: General*, 301: 25-31 (2006).
- 9) *Heterociclos Conteniendo el Fragmento Sulfamida. Explorando Catalizadores para una Síntesis sin Solvente*, N. Rodríguez, M. F. Rozas, C. Cogo, G. Romanelli, P. Vázquez, J. A. Caram., M. V. Mirífico, XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica, del 13 al 16 de Noviembre (2011), Villa de Carlos Paz, Córdoba, Argentina.