

## DIPLOMA DE ESTUDIOS AVANZADOS EN QUÍMICA ORGÁNICA

El 24 de noviembre de 2003 el alumnado del Programa de Doctorado de Química Orgánica realizó la exposición pública de los contenidos de las Memorias Docente e Investigadora para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados en Química Orgánica, frente a un tribunal compuesto por los Profesores Dra. Paloma Ballesteros García, Dra. Alejandra Pastoriza Martínez y Dr. Enrique Teso Vilar.

**D<sup>a</sup>. Marina Benito Vicente** sobre "Estudio de la dependencia del pH en los procesos de magnetización".

Directores: Dra. Paloma Ballesteros García y Dr. Sebastián Cerdán García-Esteller (CSIC).

Tutora: Dra. Paloma Ballesteros García.

**D<sup>a</sup>. Cristina Díaz Morillo** sobre "Síntesis estereocontrolada de derivados disustituídos de alcanfor y fencona".

Directores: Dra. Amelia García Fraile y Dr. Enrique Teso Vilar.

Tutora: Dra. Amelia García Fraile.

**D<sup>a</sup>. María García Amo** sobre "Desarrollo de nuevos compuestos derivados de aminoácidos no naturales que facilitan la absorción gastrointestinal de fármacos".

Directora y Tutora: Dra. Paloma Ballesteros García.

**D. Fernando Herranz Rabanal** sobre "Determinación de constantes de asociación anfitrión-huesped".

Directoras: Dra. Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespí y Dra. M.<sup>a</sup> Dolores Santa María Gutiérrez.

Tutora: Dra. Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespí.

**D<sup>a</sup>. María del Carmen Sanmartín Grijalba** sobre "Diseño molecular, síntesis química y evaluación biológica preliminar de nuevos derivados de benceno sulfonamida como potenciales inhibidores de ureasa".

Director: Dr. Juan Antonio Palop Cubillo (Universidad de Navarra).

Tutora: Dra. María Dolores Santa María Gutiérrez.

**D<sup>a</sup>. Alejandra Sierra López** sobre "Intercambio de los hidrógenos en el (2-<sup>13</sup>C) glutamato durante el metabolismo del (2-<sup>13</sup>C) acetato en cerebro de rata adulta detectado por <sup>13</sup>C-RMN".

Directores: Dra. Paloma Ballesteros García y Dr. Sebastián Cerdán García-Esteller (CSIC).

Tutora: Dra. Paloma Ballesteros García.

Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespí  
Dpto. de Química Orgánica y Biología

## RESÚMENES DE TESIS DOCTORALES

Indicamos, en primer lugar, la relación de Tesis Doctorales leídas desde el último número y, a continuación, adjuntamos los resúmenes de las que han llegado a la Redacción de la revista antes de cerrar el presente número. En todos los casos han sido ordenadas por fecha de lectura.

### Sección de Físicas

• D. José Manuel Díaz Martínez: "Identificación, modelado y control de la dinámica vertical de un buque de alta velocidad".

**DIRECTOR:** Dr. Joaquín Aranda Almansa.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 2 de diciembre de 2002.

• D.<sup>a</sup> Elena Gaudio Vázquez: "Contribuciones al modelado del usuario en entornos adaptativos de aprendizaje y colaboración a través de Internet mediante técnicas de aprendizaje automático".

**DIRECTOR:** Dr. Jesús González Boticario.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 19 de febrero de 2003.

• D. Severino Fernández Galán: "Redes bayerianas temporales: Aplicaciones médicas e industriales".

**DIRECTORES:** Dr. Francisco Javier Díez Vegas y Dr. José Mira Mira.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 21 de febrero de 2003.

• D.<sup>a</sup> Carmen Lacave Rodero: "Explicación en redes bayerianas causales. Aplicaciones médicas".

**DIRECTOR:** Dr. Francisco Javier Díez Vegas.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 21 de febrero de 2003.

• D. Félix de la Paz López: "Una Arquitectura que integra el modelado endógeno del medio y la navegación para un robot genérico de ruedas".

**DIRECTORES:** Dr. José Mira Mira y Dr. José Ramón Álvarez Sánchez.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 3 de marzo de 2003.

• D. Enrique J. Carmona Suárez: "Modelado e Implementación de un sistema híbrido de ayuda al diagnóstico de glaucoma".

**DIRECTOR:** Dr. José Mira Mira.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 4 de marzo de 2003.

• D. Mariano Rincón Zamorano: "Interpretación de imágenes basada en modelos de conocimiento: Aplicación a la identificación de la cabeza del nervio óptico en Diager".

**DIRECTOR:** Dr. José Mira Mira.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 7 de marzo de 2003.

### Sección de Matemáticas

• D. Roberto Canogar McKenzie: "Diseños tipo partición".

**DIRECTOR:** Dr. Alberto Borobia Vizmanos.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 17 de enero de 2003.

- D. Jorge Martín Arevalillo: “*Aproximaciones Saddlepoint para el cuantil de la distribución de un estadístico*”.

**DIRECTOR:** Dr. Alfonso García Pérez.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 23 de octubre de 2003.

- D. José Luis Estévez Balea: “*El grupo de difeomorfismos de una superficie no orientable*”.

**DIRECTOR:** Dr. Antonio F. Costa González.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 24 de octubre de 2003.

## Sección de Químicas

- D. Ignacio Daniel Coria Macias: “*Estudio comparativo de la retención del SO<sub>2</sub> en diferentes óxidos de metales de transición soportados en alúmina*”.

**DIRECTORES:** Dr. Antonio Guerrero Ruiz (UNED) y Dra. Inmaculada Rodríguez Ramos (CSIC).

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 13 de diciembre de 2002.

- D. Sergio Rubén de Miguel: “*Desarrollo de catalizadores bimetalicos para deshidrogenación de butano*”.

**DIRECTORES:** Dr. Antonio Guerrero Ruiz (UNED) y Dr. Osvaldo Scelsa (INCAPE).

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude*.

**FECHA DE LECTURA:** 28 de febrero de 2003.

- D.<sup>a</sup> Luisa Alonso Costoya: “*Nuevos sorbentes regenerables a lata temperatura para la limpieza de gases procedentes del carbón*”.

**DIRECTORES:** Dr. José M.<sup>a</sup> Palacios Latasa y Dra. Vicenta Muñoz Andrés.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 27 de marzo de 2003.

- D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Ángeles García Fernández: “*Diseño de sólidos orgánicos mediante enlaces de hidrógeno*”.

**DIRECTORAS:** Dra. Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt Vallespí y Dra. Concepción López García.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 25 de abril de 2003.

- D.<sup>a</sup> Esther Porra de Francisco: “*Modelo de farmacóforo para el reconocimiento de antagonistas por el receptor serotoninérgico 5-HT. Diseño y síntesis de nuevos ligandos*”.

**DIRECTORAS:** Dra. M.<sup>a</sup> Luz López Rodríguez y Dra. M.<sup>a</sup> José Morcillo Ortega.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 12 de mayo de 2003.

- D.<sup>a</sup> Elena Soriano Santamaría: “*Química Computacional de Agentes de Contraste para Resonancia Magnética Biomédica*”.

**DIRECTORA:** Dra. Paloma Ballesteros García.

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 25 de junio de 2003.

- D.<sup>a</sup> Beatriz Lora Maroto: “*La transposición de wagner-meerwein en derivados de alcanfor y fencona. Aplicación en la síntesis de agentes de transferencia de quiralidad*”.

**DIRECTORES:** Dra. Amelia García Fraile (UNED), Dr. Antonio García Martínez (UCM) y Dr. Santiago de la Moya Cerero (UCM).

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 6 de noviembre de 2003.

- D.<sup>a</sup> Miriam Cerro Alarcón: “*Diseño de catalizadores metálicos soportados en materiales carbonosos, basados en Ru, Co y Ni, y su aplicación en la hidrogenación estereoselectiva de Paracetamol*”.

**DIRECTORES:** Dr. Antonio Guerrero Ruiz y Dra. Inmaculada Rodríguez Ramos (CSIC).

**CALIFICACIÓN:** Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

**FECHA DE LECTURA:** 18 de diciembre de 2003.

## Sección de Matemáticas

### Aproximaciones Saddlepoint para el cuantil de la distribución de un estadístico

Jorge Martín Arevalillo. Autor  
Alfonso García Pérez. Director

Departamento de Estadística, Investigación Operativa y Cálculo Numérico  
Fecha de lectura: 23 de octubre de 2003

Las herramientas más utilizadas en Estadística son los estadísticos y su distribución en el muestreo. Ante la imposibilidad de conocer, en muchos casos, dicha distribución, la Estadística basa sus inferencias en resultados asintóticos expresados en términos de cierto tipo de convergencia: la convergencia en distribución.

Bajo determinadas hipótesis, gran cantidad de estadísticos convergen en distribución a una normal estándar; esto nos permite aproximar los cuantiles de la distribución del estadístico por los de la normal:

$$z_{\alpha} = \Phi^{-1}(1 - \alpha)$$

Numerosos ejemplos numéricos muestran que la aproximación normal es inexacta cuando el tamaño muestral  $n$  es pequeño o tratamos de aproximar la distribución en un punto alejado del centro de la misma; esta deficiencia repercute en la aproximación del cuantil de la distribución.

Para solventar esta problemática, la Estadística ha propuesto como alternativa el uso de aproximaciones de segundo orden, las cuales comprenden los desarrollos Edgeworth y las aproximaciones saddlepoint. La inversión de los primeros conduce a los conocidos desarrollos de Cornish-Fisher que son aproximaciones de segundo orden del cuantil de la distribución del estadístico basados en los cumulantes de la distribución de éste.

Apenas existen referencias en la literatura sobre la inversión de los segundos. Éste es el objeto de la memoria de investigación: obtener aproximaciones del cuantil de la distribución de un estadístico mediante la inversión de las distintas fórmulas saddlepoint de aproximación de su probabilidad cola, bajo ciertas hipótesis  $H$  acerca de la función generatriz de cumulantes y los cumulantes de la distribución del estadístico. Las aproximaciones obtenidas las denominaremos aproximaciones saddlepoint del cuantil de la distribución.

Los logros fundamentales del trabajo de investigación se resumen en los siguientes puntos:

- Se prueba la validez de las distintas aproximaciones saddlepoint de la probabilidad cola —Lugannani-Rice (1980), Robinson (1982) y la fórmula  $r^*$  de Jensen (1992)— en el marco de las hipótesis  $H$  establecidas, mediante el estudio de la relación que éstas guardan con sus homólogos los desarrollos Edgeworth.
- Se presenta una técnica que permite llevar a cabo la inversión de las anteriores fórmulas saddlepoint; la inversión conduce a varias aproximaciones del cuantil de la distribución del estadístico.
- Se determina, en términos del tamaño muestral, el orden del error de las aproximaciones obtenidas,

mostrando que el procedimiento de inversión ha conducido a un orden de error de  $O(n^{-1})$ .

- Se comparan teóricamente las aproximaciones resultantes con los desarrollos de Cornish-Fisher de segundo orden.
- Se presentan varios ejemplos, en el marco de las hipótesis  $H$  establecidas, que ilustran la bondad de las aproximaciones obtenidas y que permiten llevar a

cabo comparaciones numéricas entre éstas y otras conocidas como la normal o el desarrollo de Cornish-Fisher de segundo orden.

La memoria termina dando cuenta de las conclusiones a las que ha llegado el autor y presentando varios problemas que han quedado abiertos, algunos de ellos motivados por el trabajo desarrollado y otros sobre temas colaterales, que pueden ser el objeto de futuras líneas de investigación.

## Sección de Químicas

### Diseño de sólidos orgánicos mediante enlaces de hidrógeno (*Doctorado europeo*)

M.<sup>a</sup> Ángeles García Fernández. Autora  
Rosa María Claramunt Vallespí y Concepción López García. Directoras  
Departamento de Química Orgánica y Biología  
Fecha de lectura: 25 de abril de 2003

*"A hydrogen bond is like  
the attraction of a humming bird  
to a flower, strong and directional,  
and also lovely"*  
Margaret C. Etter.

Uno de los campos emergentes en la química de finales del siglo XX es el del reconocimiento molecular. En una primera aproximación este campo se subdivide en dos grandes áreas: la disolución y el estado sólido.<sup>1</sup> Este trabajo de investigación pertenece al segundo grupo.

La unión de los átomos para formar moléculas es uno de los problemas fundamentales en química, pero hoy en día está creciendo el interés por saber cómo se unen las moléculas para formar agregados supramoleculares, en particular cristales. Es necesario tener el control de este paso para después diseñar cristales con determinadas propiedades (ópticas, magnéticas, electrónicas, catalíticas,...) buscando una funcionalidad específica.<sup>2</sup>

Predecir el empaquetamiento de las moléculas en un cristal es difícil por varias razones: *i)* Son muchas las disposiciones posibles de las moléculas en el espacio y no existe

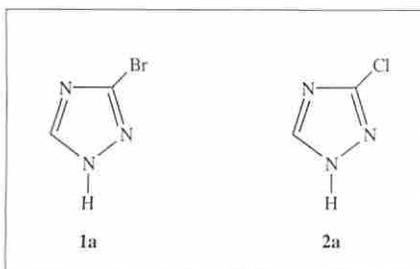
ningún algoritmo que permita revisar todas las alternativas de un modo eficaz; *ii)* Las moléculas orgánicas se empaquetan en diferentes posiciones cristalinas que son prácticamente isoenergéticas, son polimorfos;<sup>3</sup> *iii)* Los grupos polares contribuyen a la complejidad introduciendo las fuerzas electrostáticas a larga distancia que compiten con las fuerzas de van der Waals; *iv)* La cristalización puede dar cristales con estructuras determinadas mejor por aspectos cinéticos que termodinámicos.

Una estrategia que permite minimizar la complejidad del problema consiste en diseñar las moléculas para que sean capaces de unirse a través de interacciones moleculares no covalentes. Por muchas razones, el *enlace de hidrógeno* es un buen conector intermolecular capaz de controlar la organización de las moléculas orgánicas en los sólidos.<sup>4</sup>

Este trabajo de investigación se ha centrado en el estudio de sistemas aromáticos nitrogenados, los *azoles*, en estado sólido; con objeto de establecer que tipo de supramoléculas se forman mediante enlaces

de hidrógeno. El fin último es comprender las preferencias de formación de enlaces de hidrógeno y establecer reglas predictivas.

En primer lugar se ha establecido que los derivados 3(5)-bromo-1,2,4-triazol (**1**) y 3(5)-cloro-1,2,4-triazol (**2**) existen, tanto en disolución como en estado sólido, en forma del tautómero 3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol (**1a**) y 3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol (**2a**), lo que ha sido demostrado mediante el uso de la RMN CPMAS y difracción de rayos X. Asimismo, los resultados de los cálculos teóricos B3LYP/6-31G\* acerca de la estabilidad de las diferentes formas tautómeras están de acuerdo con los resultados experimentales.<sup>5</sup>



En estado sólido, ambos compuestos forman catémeros de orden dos que se disponen en cadenas paralelas y no existe transferencia protónica intermolecular.

Las estructuras en estado sólido del 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol (**10**) y del 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol (**11**) son *pseudoisomorfas*, y se presentan como *trímeros cíclicos* unidos mediante enlaces de hidrógeno entre el protón unido al N1 de una molécula y el N2 de la siguiente, siendo los ángulos endocíclicos indicativos de desorden protónico. Experimentos de <sup>15</sup>N RMN CPMAS a temperatura variable, muestran que ocurre una *triple transferencia protónica degenerada* o *cuasi-degenerada* mediante efecto túnel, siendo las cinéticas en ambos casos similares.<sup>6</sup>

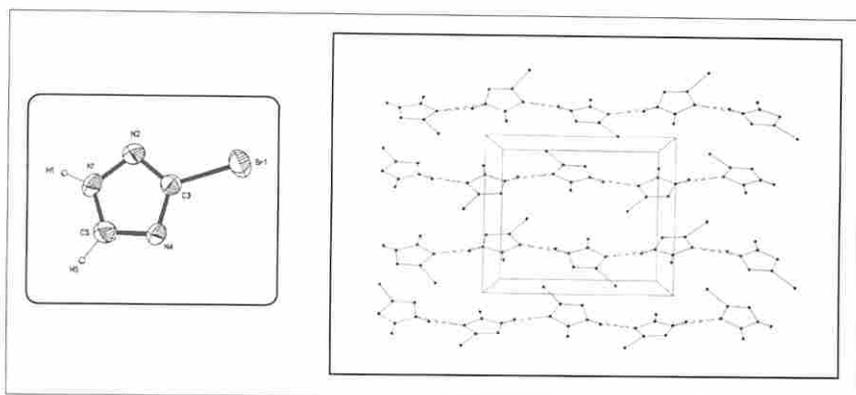
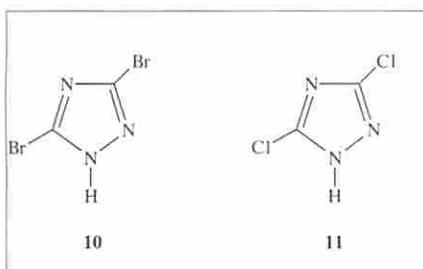


Figura 1. Estructura molecular y empaquetamiento cristalino del 3-bromo-1,2,4-triazol (**1a**).

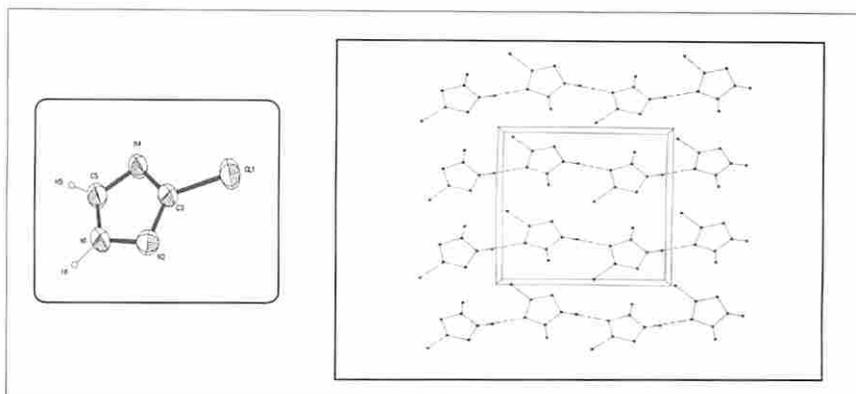


Figura 2. Estructura molecular y empaquetamiento cristalino del 3-cloro-1,2,4-triazol (**2a**).

En el caso del 3(5)-(1'-adamantil)-4-bromopirazol (**16**) en estado cristalino, dicho compuesto forma *tetrámeros* constituidos por cuatro unidades del tautómero 5-(1'-adamantil)-4-bromo-1*H*-pirazol (**16b**) unidas por enlace de hidrógeno, confirmando que los grupos voluminosos en pirazoles ocupan preferentemente la posición 5.<sup>7</sup>

Se han aislado los tautómeros 3-fenil-1*H*-pirazol (**18a**) y 5-fenil-1*H*-pirazol (**18b**) en estado sólido, y establecido las rutas de interconver-

sión entre ambos desmótopos. La diferencia energética, determinada mediante cálculos teóricos B3LYP/6-31G\*\*, es tan solo de 1.26 kJ mol<sup>-1</sup> en favor del tautómero **18a**, aunque en estado sólido se ha confirmado que el tautómero más estable es el **18b**.<sup>8</sup>

El 3-fenilindazol presenta dos polimorfos que corresponden a la forma 3-fenil-1*H*-indazol (**19a**). En ambas estructuras, determinadas por análisis de difracción de rayos X, las moléculas están unidas

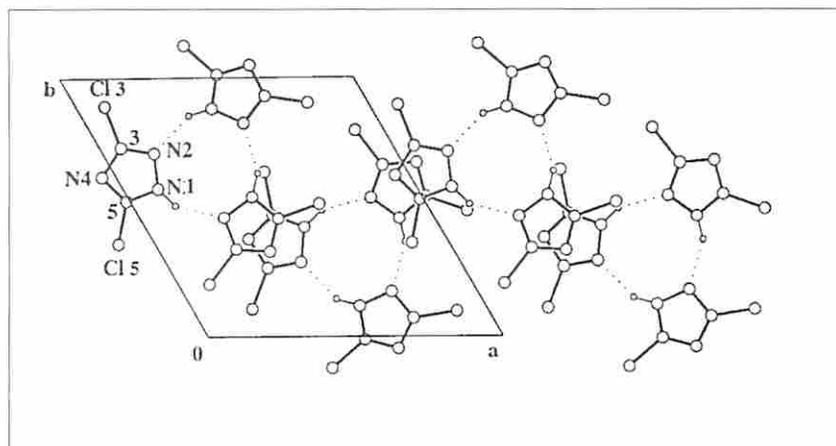


Figura 3. Estructura secundaria de 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol (**11**) que muestra el esquema de numeración de los átomos y la disposición de las moléculas en trímeros sobre el eje *c*.

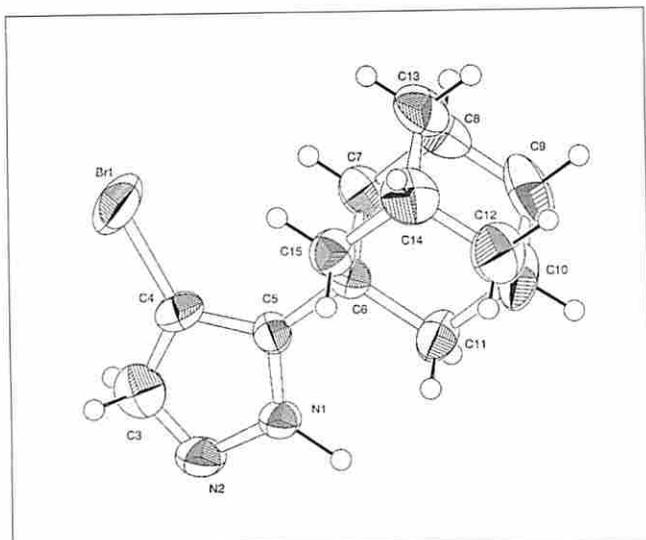


Figura 4. Estructura molecular del 5-(1'-adamantil)-4-bromo-1H-pirazol (**16b**).

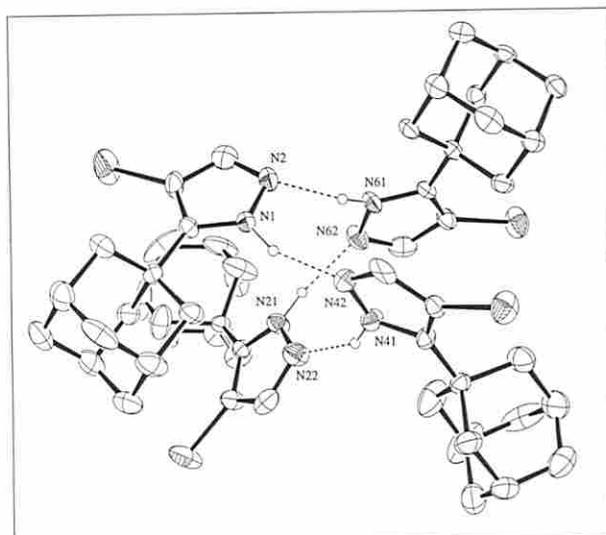


Figura 5. Estructura del tetrámero de **16b** mostrando los enlaces de hidrógeno.

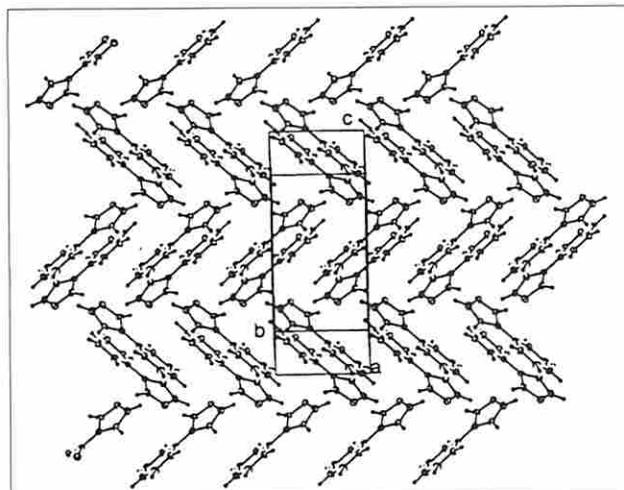


Figura 6. Empaquetamiento molecular del 5-fenil-1H-pirazol (**18b**) formando catémeros de orden 2.

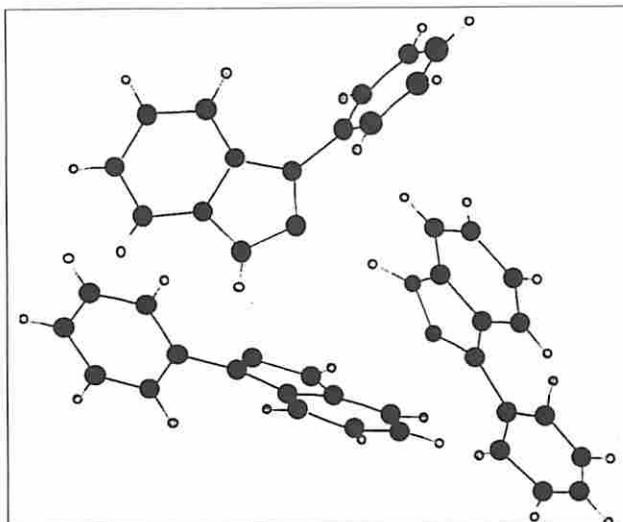


Figura 7. Estructura molecular del polimorfo **19a.LMP**.

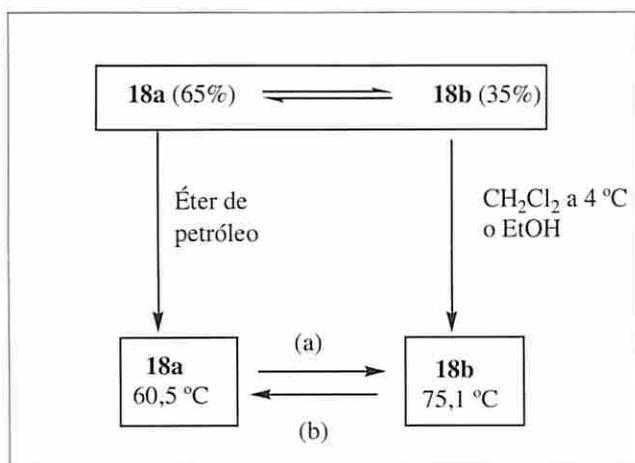


Figura 8. 3(5)-Fenilpirazol (**18**)  
a) Evolución espontánea a temperatura ambiente o bajo molienda; b) fundiendo.

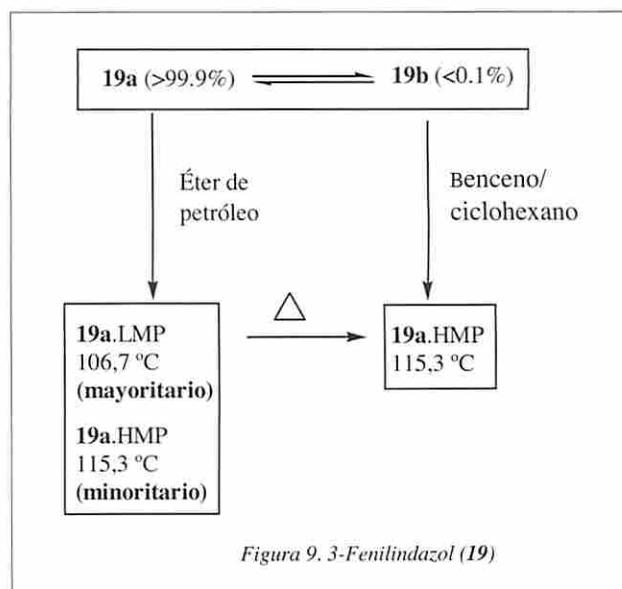


Figura 9. 3-Fenilindazol (**19**)

Figura 9. 3-Fenilindazol (**19**)

mediante enlaces de hidrógeno formando trímeros. En fase gas (B3LYP/6-31G\*\*) el tautómero encontrado experimentalmente, 3-fenil-1*H*-indazol (**19a**), es más estable en 19.25 kJ mol<sup>-1</sup> que el 3-fenil-2*H*-indazol (**19b**).<sup>8</sup>

En las Figuras 8 y 9 se resume toda la información sobre el comportamiento del 3(5)-fenilpirazol (**18**) y 3-fenilindazol (**19**), respectivamente.

En los últimos capítulos de este trabajo se ha abordado el estudio teórico y experimental de los efectos producidos en los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>15</sup>N de azoles, debidos a la protonación y efectos de disolvente. Los desplazamientos absolutos calculados en el nivel GIAO/B3LYP/6-311G\*\* reflejan correctamente los efectos más importantes tales como la protonación y la formación de hemisales.<sup>9</sup>

Los resultados obtenidos en el uso de los pirazoles como sondas moleculares para estudiar las propiedades de los cristales y su incorporación en la cavidad de la zeolita ZSM-5 han sido muy prometedores y han abierto un método de análisis sencillo, preciso y muy útil que nos permitirá evaluar los sitios ácidos de las zeolitas e investigar los cambios en las propiedades de los compuestos absorbidos.

El trabajo de Tesis Doctoral realizado puede ser considerado un tetraedro cuyos vértices son la química heterocíclica, la cristalografía, la RMN y la química teórica. En el espacio interior así definido se sitúan los problemas que hemos estudiado: enlaces de hidrógeno, transferencia de protón, tautomería, polimorfismo y desmotropía. Se trata de un trabajo de química orgánica física sobre la estructura y dinámica de cristales de heterociclos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] G.R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier 1989.
- [2] A.I. Kitaigorodski, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, NY 1973.
- [3] J. Bernstein, *Polymorphism and the Investigations of Structure-Property Relations in Organic Solids*,

Oxford University Press 1991.

- [4] K. Whitesell, *Strategies for the Design and Assembly of Hydrogen-Bonded Aggregates in the Solid State*, John Wiley & Sons, Chichester 1999.
- [5] R.M. Claramunt, C. López, M.A. García, M.D. Otero, M.R. Torres, E. Pinilla, S.H. Alarcón, I. Alkorta and J. Elguero, *New J. Chem.*, 2001, 25, 1061-1068.
- [6] M.A. García, C. López, O. Peters, R.M. Claramunt, O. Klein, D. Schagen, H.-H. Limbach, C. Foces-Foces and J. Elguero, *Magn. Reson. Chem.*, 2000, 38, 604-614.
- [7] R.M. Claramunt, C. López, M.A. García, M. Pierrot, M. Giorgi and J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 25, 2049-2053.
- [8] M.A. García, C. López, R.M. Claramunt, A. Kenz, M. Pierrot and J. Elguero, *Helv. Chim. Acta*, 2002, 85, 2763-2776.
- [9] R.M. Claramunt, C. López, M.A. García, G. S. Denisov, I. Alkorta and J. Elguero, *New J. Chem.*, 2003, 27, 734-742.

El Tribunal de esta Tesis Doctoral estaba compuesto por los profesores:

Dr. J. Elguero Bertolini (Presidente) del CSIC, Dr. M. Pierrot (Vocal 1º) de la Universidad d'Aix-Marseille III (Francia), Dr. J. Plumet Ortega (Vocal 2º) de la UCM, Dr. C. Jaime Cardiel (Vocal 3º) de la UAB y la Dra. Dionisia Sanz del Castillo (Secretaria) de la UNED. La nueva doctora obtuvo la calificación de *Sobresaliente "cum Laude"* por unanimidad.

La realización de la Tesis fue posible gracias a la concesión de una Beca Predoctoral de la UNED y a la financiación económica del MCyT (BQU200-0252).



La Dra. M<sup>a</sup> Angeles García Fernández (segunda por la derecha) con los miembros del Tribunal.

## Química Computacional de Agentes de Contraste para Resonancia Magnética Biomédica

Elena Soriano Santamaría. Autora  
Paloma Ballesteros García. Directora

Departamento de Química Orgánica y Biología

Sección de Síntesis Orgánica e Imagen Molecular por Resonancia Magnética

Fecha de lectura: 25 de junio de 2003

## INTRODUCCIÓN

El permanente desarrollo de la resonancia magnética nuclear (RMN) en las últimas décadas ha convertido a esta técnica en una herramienta de enorme importancia en diversas áreas científicas, como la Química, Física, Biología o Medicina.

Paul C. Lauterbur, último Premio Nobel en Medicina junto a Peter Mansfield, fue pionero en la utilización de RMN para producir imágenes mediante el empleo de las resonancias del núcleo del hidrógeno, y desde entonces el avance de esta téc-

nica ha sido espectacular. Los métodos de espectroscopía e imagen por resonancia magnética (IRM) permiten obtener gran cantidad de información morfológica y funcional de tejidos de forma no invasiva a partir de la medición de parámetros de relajación magnética. El desarrollo y mejora de la IRM como método de diagnóstico ha ido paralelo al desarrollo de agentes de contraste para resonancia magnética, compuesto químicos que permiten obtener una mejor definición de imágenes y discriminación de propiedades en teji-

dos. Así, el diseño de nuevos agentes de contraste con propiedades mejoradas constituye un campo de investigación en constante progreso debido a las múltiples posibilidades que presenta la resonancia magnética. Actualmente, se están desarrollando diferentes líneas de investigación de nuevos agentes para la determinación de variables específicas en procesos fisiológicos y patológicos, como el volumen intra- y extracelular, flujo sanguíneo, difusión, tensión de oxígeno, pH intra- y extracelular, concentración de agua, expresión génica y actividad enzimática.

Para un diseño racional de nuevos compuestos resulta atractivo disponer de técnicas que permitan conocer propiedades de estas estructuras incluso antes de ser sintetizadas en el laboratorio. En este sentido, la Química Computacional ha emergido en los últimos años como una útil herramienta en el diseño y estudio de compuestos químicos, como complemento a la investigación experimental o en problemas donde ésta no puede emplearse. Facilita la interpretación de fenómenos químicos y biológicos ya que permite llevar a cabo análisis a niveles estructurales, energéticos y electrónicos de moléculas y mecanismos de reacción.

Por todo ello, en esta Tesis se han utilizado diferentes estrategias computacionales y abordado diversos aspectos teóricos relativos a la síntesis y propiedades de nuevas series de agentes de contraste diseñados, sintetizados y evaluados previamente por nuestro grupo.

## RESULTADOS

La primera parte de esta Tesis se ha centrado en la investigación de los mecanismos de reacción implicados en la síntesis de agentes de contraste funcional de pH y  $pO_2$ , derivados de ácidos (*R*-imidazol-1-il)succínicos (Figura 1).

En primer lugar, la comparación entre los resultados experimentales acumulados en los últimos años por nuestro grupo y los obtenidos mediante cálculos teóricos ha permitido llevar a cabo la eluci-

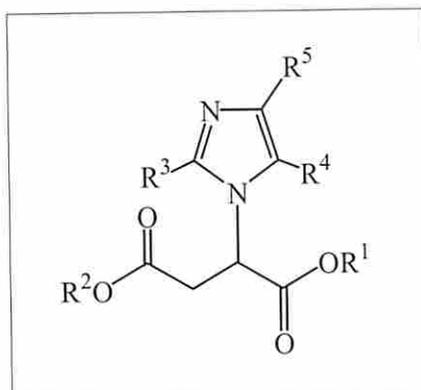


Figura 1.

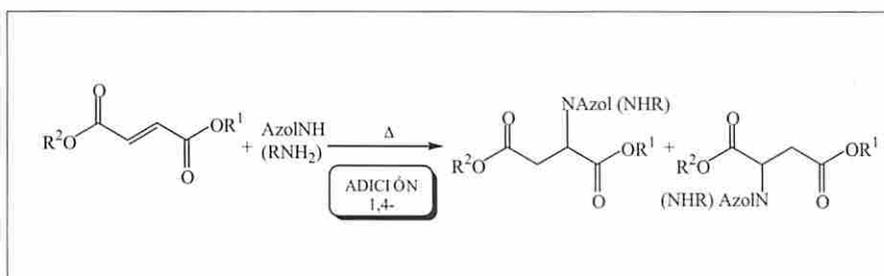
dación del mecanismo general de adición de tipo Michael de azoles y aminas sobre ésteres fumáricos, y concluir que implica la participación activa de dos moléculas de nucleófilo en la etapa limitante del proceso. Una de ellas activa, por formación de enlace de hidrógeno, al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado frente a la adición de la segunda molécula. El estudio de orbitales moleculares frontera en los reactivos indica que la magnitud de este efecto catalítico depende del resto alquilo presente en la molécula aceptora, lo cual ha permitido interpretar y justificar la regioselectividad observada en procesos de adición de *N*-nucleófilos a ésteres fumáricos asimétricos ( $R^1 \neq R^2$ , Esquema 1).

Sobre la base de este mecanismo propuesto, se ha deducido que las

propiedades de regioselectividad en el proceso de adición de 4(5)-*R*-imidazol a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados se deben a factores de origen estérico y electrónico. Los valores de energía libre de activación computada para la adición de ambos tautómeros, en cada caso, se correlacionan por completo con la regioquímica observada experimentalmente.

Por otro lado, se ha determinado el mecanismo de hidrólisis de ésteres ( $\pm$ )-2-(azol-1-il)succínicos en condiciones neutras y evaluado la influencia del azol y del resto alquilo en la reactividad y regioselectividad. Estos procesos siguen un mecanismo de hidrólisis de tipo  $B_{AC}3$ , transcurriendo en dos etapas: formación y descomposición de un intermedio tetraédrico neutro. La estimación de los coeficientes de orbital molecular y los mapas de potencial electrostático en los sustratos, así como el cómputo de valores de energía de activación en disolución para el primer paso (etapa limitante, Figura 2) confirman la estrecha dependencia entre el grado de regioselectividad observado en el proceso y el azol presente en la estructura.

Asimismo, se han analizado, tanto en fase gas como en disolución acuosa, diferentes rutas alternativas por las que puede transcurrir la segunda



Esquema 1.

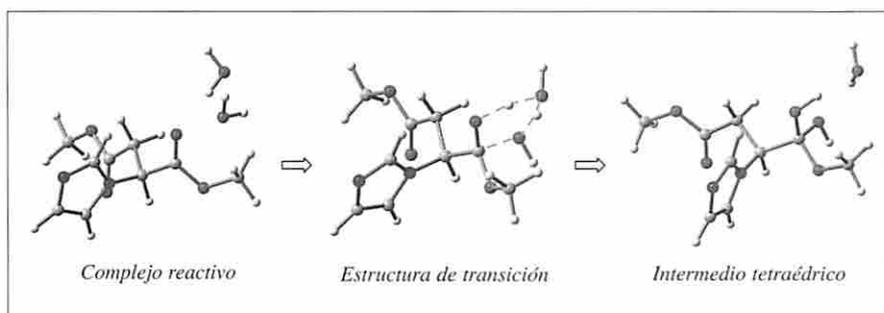


Figura 2. Estructuras optimizadas para la primera etapa de hidrólisis en condiciones neutras de 2-(imidazol-1-il)succinato de dimetilo.

etapa del proceso y se ha comprobado que la menor barrera energética resulta de la participación de moléculas de agua auxiliares que facilitan, a través de un mecanismo catalítico bifuncional ácido-base, la transferencia intermolecular de protón.

Una vez analizados los mecanismos de reacción implicados en la síntesis, hemos procedido a la determinación de valores de  $pK_a$  para una serie de 15 ésteres y ácidos (imidazol-1-il) acéticos y succínicos, mediante diferentes abordajes computacionales con el fin de establecer técnicas teóricas efectivas. Este parámetro resulta fundamental en el caso de los agentes de contraste funcional de pH, ya que el valor del  $pK_a$  del grupo que va a actuar como indicador extrínseco debe situarse en torno al valor del pH fisiológico. El cálculo, por estimación de afinidad de protón en fase gas y energías de solvatación en fase acuosa de formas neutras y protonadas, mediante diversas combinaciones de métodos semiempíricos, *ab initio* Hartree-Fock y MP2, junto con los modelos SM2 y SM5.4, ha dado lugar a valores que muestran desviaciones RMS entre 1.43 y 3.04 unidades respecto de los valores experimentales. Como alternativa, hemos desarrollado una ecuación QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) a partir de descriptores mecanocuánticos que nos ha permitido calcular valores de  $pK_a$  con desviaciones medias de 0.09 unidades respecto de los experimentales, y predecir de manera precisa y relativamente rápida los valores para una nueva serie de compuestos de forma previa a su síntesis.

La segunda parte de la Tesis ha estado dedicada al estudio de agentes de contraste paramagnético, en este caso complejos moleculares de Gd(III). Debido a la naturaleza paramagnética del metal, provocan un aumento en la velocidad de relajación de los protones de las moléculas de agua cercanas a través de interacciones dipolares, lo que implica reducciones en los valores de tiempos de relajación longitudinal ( $T_1$ ) y transversal ( $T_2$ ) y mejoras en la intensidad de las señales en

IRM. Para minimizar su alta toxicidad, estos iones deben ser administrados en forma de complejos altamente estables desde el punto de vista cinético y termodinámico. A su vez, resulta preferible que el ligando no ocupe por completo la primera esfera de coordinación del ión metálico sino que deje alguna posición libre para que sea ocupada por moléculas de agua para lograr unas propiedades adecuadas de relajatividad. En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha sintetizado, caracterizado y evaluado dos series de ligandos que contienen una o dos unidades de ácido iminodiacético y anillo azólico (Figura 3).

Debido al elevado número de electrones que presenta el metal,

predicción de la estabilidad relativa empleando diversas combinaciones de modelos teóricos *ab initio* y DFT para la optimización de geometrías y el cómputo de energía.

A partir de estos resultados, se concluyó que la combinación de métodos Hartree-Fock para la optimización de geometrías y DFT (funcional híbrido mPW1PW91) para el cálculo de energía, junto con el ECP SDD de 53 electrones de *core*, aporta buenos resultados en términos estructurales y permite realizar una estimación de la estabilidad relativa de los complejos en términos cualitativos (como ejemplo, Figura 4).

Además, se han evaluado de forma teórica parámetros que influyen en las propiedades de relajati-

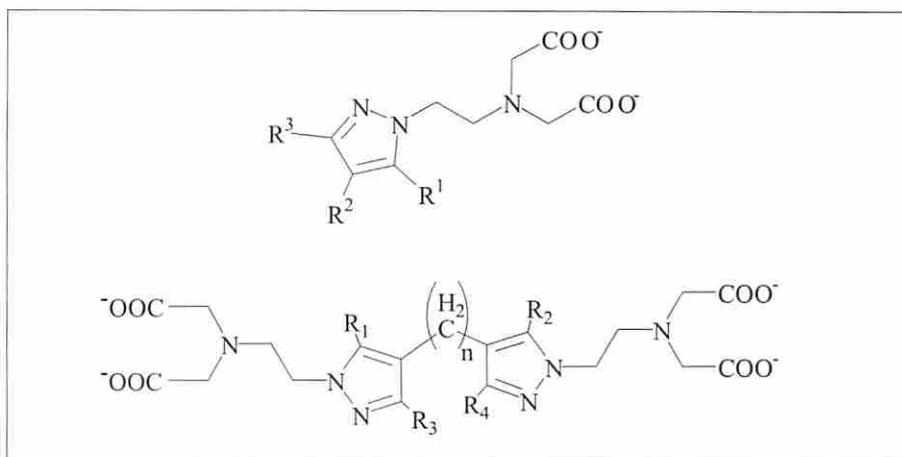


Figura 3.

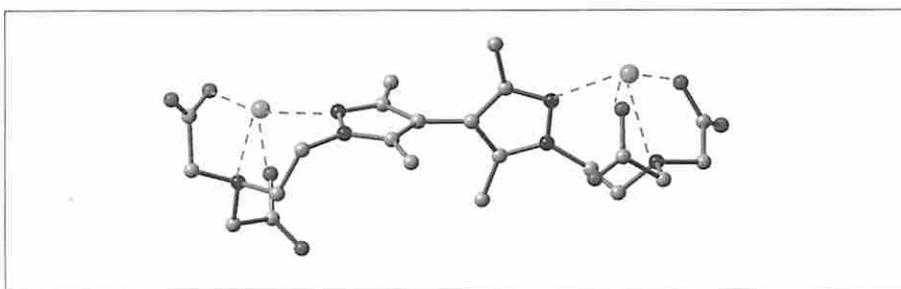


Figura 4. Estructura optimizada mostrando que cada rama azolil-iminodiacetato de la complexona coordina a un ión Gd(III).

resultaba inicialmente necesario evaluar diferentes métodos teóricos con el fin de seleccionar el más adecuado en términos de precisión y de recursos computacionales requeridos. Para ello, se realizó una comparación entre estructuras experimentales disponibles y modelizadas computacionalmente. Igualmente, se evaluó la energía de interacción metal-ligando como parámetro de

dad de agentes de contraste paramagnético, como el número de moléculas de H<sub>2</sub>O que forman parte de la primera esfera de coordinación de los complejos (un factor de gran influencia en los valores de relajatividad transversal), o el radio molecular (que está relacionado con tiempo de correlación rotacional,  $T_R$ ).

Por último, el estudio de la estabilidad termodinámica de los complejos



formados por las complexonas heterocíclicas y otros cationes presentes en medios biológicos, como  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Zn^{2+}$ , permite estimar la afinidad relativa o selectividad de cada ligando respecto del ión  $Gd(III)$ , lo que ayuda a interpretar el grado de interferencia de los diferentes cationes.

Los datos obtenidos en esta Memoria complementan los resultados experimentales previamente obtenidos dentro de esta línea de investigación, orientada al diseño de nuevos agentes de contraste para Resonancia Magnética Biomédica, y permiten establecer las bases para una metodología de estudio efectiva.

### AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte la concesión de la beca FPU que he disfrutado durante la elaboración de esta Tesis Doctoral. Asimismo, agradezco a la DGES (Proyecto PB96-0864-C02-02), Acciones Coordinadas de Investigación en Ciencias de la Salud (08.1/0023/97), NIH-USA Grant (R01CA77575) y Grupo Estratégico en Biomedicina/Contrato-Programa UNED-Comunidad de Madrid 2000-2003, por la financiación de este trabajo.

### La transposición de Wagner-Meerwein en derivados de alcanfor y fencona. Aplicación en la síntesis de agentes de transferencia de quiralidad

Beatriz Lora Maroto. Autora  
Amelia García Fraile, Antonio García Martínez\* y Santiago de la Moya Cerero\*. Directores  
Departamento de Química Orgánica y Biología  
\*Dpto. de Química Orgánica I, Facultad de CC. Químicas, Universidad Complutense de Madrid  
Fecha de lectura: 6 de noviembre de 2003

La quiralidad, propiedad fundamental de los compuestos orgánicos, es un término que se utiliza para describir la asimetría de las moléculas que da lugar al tipo de estereoisomería conocida como isomería óptica. La gran mayoría de las moléculas que presentan dicho tipo de isomería poseen en su estructura carbonos estereogénicos. Un carbono estereogénico es aquél unido a cuatro sustituyentes distintos, por

tanto, presenta la característica de originar dos isómeros ópticos (enantiómeros) según sea la secuencia de distribución espacial de los sustituyentes (figura 1).

La inmensa mayoría de los compuestos orgánicos procedentes de fuentes naturales se encuentran, salvo contadas excepciones, bajo una sola de las dos posibles formas enantiómeras. Como los receptores bioquímicos son siempre especies qui-

rales enantioméricamente puras, la respuesta de un determinado compuesto depende de su interacción con dichos receptores. Los sistemas biológicos son capaces de discriminar *a priori* entre los dos enantiómeros de una molécula, ello permite explicar una gran cantidad de fenómenos que se observan habitualmente en la vida diaria como son el aroma de plantas, los sabores de ciertos compuestos o la actividad de un fármaco.<sup>1</sup> Por ejemplo, el (-)-mentol presenta el típico olor mentolado, mientras que su enantiómero, (+)-mentol, es inodoro; la (*R*)-asparagina tiene sabor dulce y la (*S*)-asparagina, sabor salado; el enantiómero (*S,S*) del captopril presenta propiedades antihipertensivas, mientras que su enantiómero es inactivo. En otros casos, uno de los enantiómeros no sólo resulta inactivo respecto a una actividad biológica determinada, sino que sus efectos son totalmente diferentes. Tal es el caso, por ejemplo, del etambutol: el isómero (*S,S*) se ha utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, mientras que su enantiómero causa ceguera. Uno de los casos más dramáticos es el de la talidomida, que se comercializó en forma racémica (mezcla de enantiómeros al 50%) como tratamiento antináusea en los primeros meses del embarazo y se comprobó, posteriormente, que el enantiómero (*S*) provocaba serias malformaciones en el feto, lo que condujo a su retirada del mercado.

Todo esto hace que uno de los mayores retos de la Química Orgánica Sintética actual sea el relacionado con la preparación de compuestos enantiopuros. Para la obtención de dicho tipo de compuestos existen dos alternativas. La primera consiste en la síntesis del racémico correspondiente y posterior resolución con un agente quiral enantioméricamente puro. Este procedimiento presenta el inconvenien-

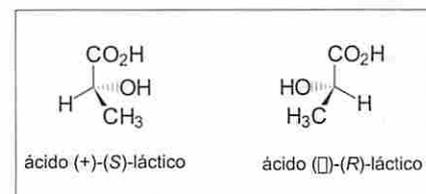


Figura 1.

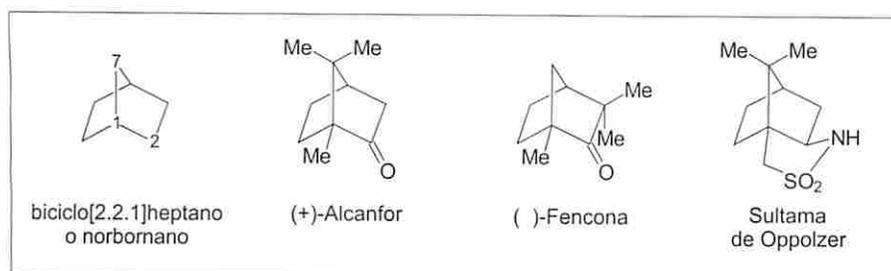


Figura 2.

te de que el rendimiento máximo en el compuesto (enantiómero) buscado es del 50% y que se necesita un equivalente de un agente de resolución enantiopuro.

La segunda alternativa es lo que se conoce como síntesis estereocontrolada y está basada en el hecho de que cuando en una molécula se crea un centro estereogénico, las dos posibles configuraciones (*R* o *S*) no se forman en la misma proporción si dicho centro se ha creado en un entorno quiral.

Así, en la síntesis estereocontrolada se requiere la utilización de agentes de transferencia de quiralidad, es decir, compuestos quirales capaces de transmitir la información quiral a la molécula deseada. A su vez, estos agentes de transferencia de quiralidad pueden dividirse en dos grandes grupos: *a*) intermedios quirales que puedan funcionalizarse convenientemente para llegar a la molécula deseada, conservando los centros estereogénicos de partida y *b*) inductores quirales (auxiliares, catalizadores, ligandos o reactivos) que sean capaces de actuar en una reacción para que ésta transcurra de manera estereocontrolada.<sup>2</sup>

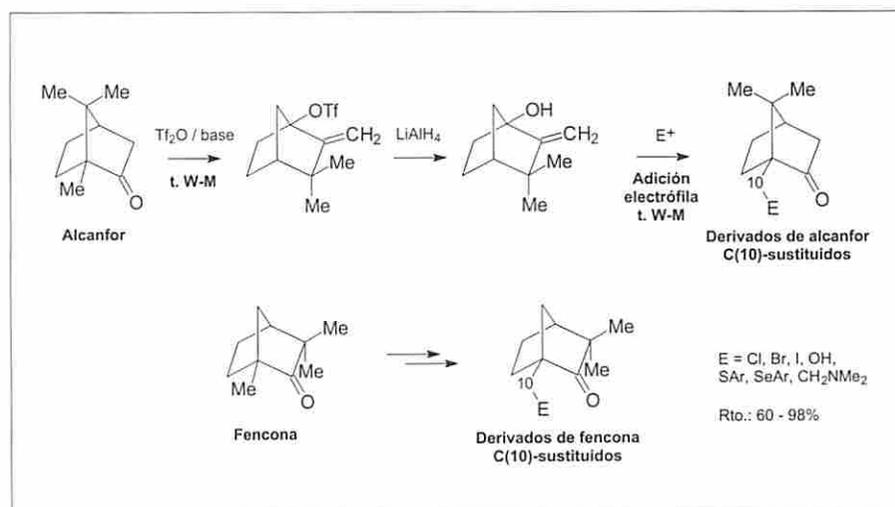
Entre los productos naturales quirales de partida más utilizados para la preparación de agentes de transferencia de quiralidad, merece la pena destacar los derivados del bicyclo[2.2.1]heptano o *norbornano*, como *alcanfor* o *fencona* (figura 2), por su fácil accesibilidad (productos naturales de bajo coste) y su gran versatilidad sintética.<sup>3</sup>

El primer objetivo de este trabajo ha sido poner a punto un nuevo procedimiento sintético para la obtención, de manera estereocontrolada, de derivados C(10)-sustituídos de alcanfor y fencona, utilizando como herramienta sintética la *transposición de Wagner-Meerwein* (t. W-M), una

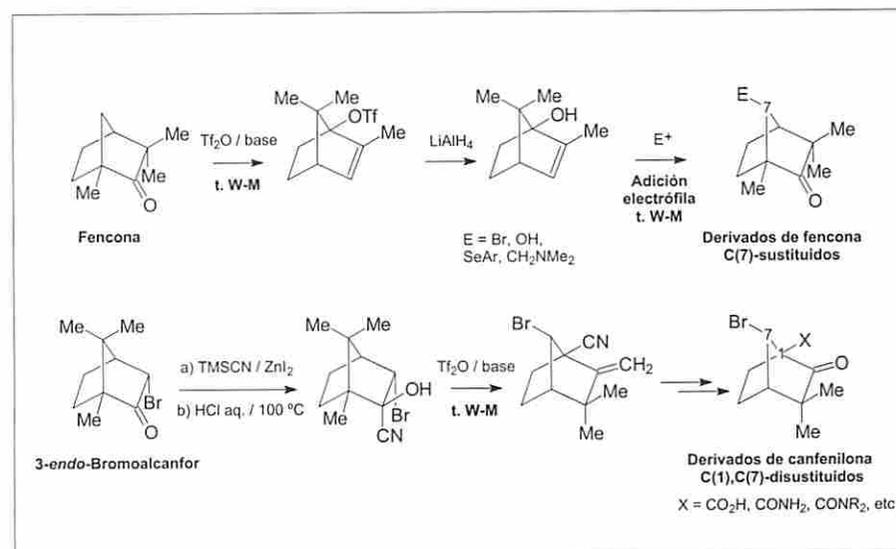
transposición de tipo carbocaciónico<sup>4</sup> (esquema 1). Estos compuestos presentan gran interés sintético y, sin embargo, son a menudo difíciles de obtener. Por ejemplo, la conocida sultama de Oppolzer es un derivado de este tipo, muy utilizado como auxiliar quiral (figura 2). Asimismo, se han desarrollado otras rutas sintéticas para la preparación de derivados sustituidos en la posición C(7) (puente metilénico), los cuales presentan también gran interés<sup>5</sup> (esquema 2).

El segundo objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido utilizar algunos de los derivados norbornánicos sintetizados para obtener *nuevos agentes de transferencia de quiralidad*.

Así, por ejemplo, se han preparado una serie de  $\delta$ -aminonorbornanos quirales, con diferente sustitución y configuración relativa en el carbono que porta el resto hidroxilo, C(2), que se han ensayado como ligandos quirales para la adición asimétrica catalizada de dietilzinc a benzaldehído.<sup>6</sup> En los  $\delta$ -aminoalcoholes, a diferencia de los  $\beta$ -aminoalcoholes (mucho más estudiados) el quelato de zinc forma un anillo de siete miembros, por lo que tanto el grupo R como la configuración relativa del carbono C(2) juegan un papel fundamental a la hora de limitar la libertad con-



Esquema 1.

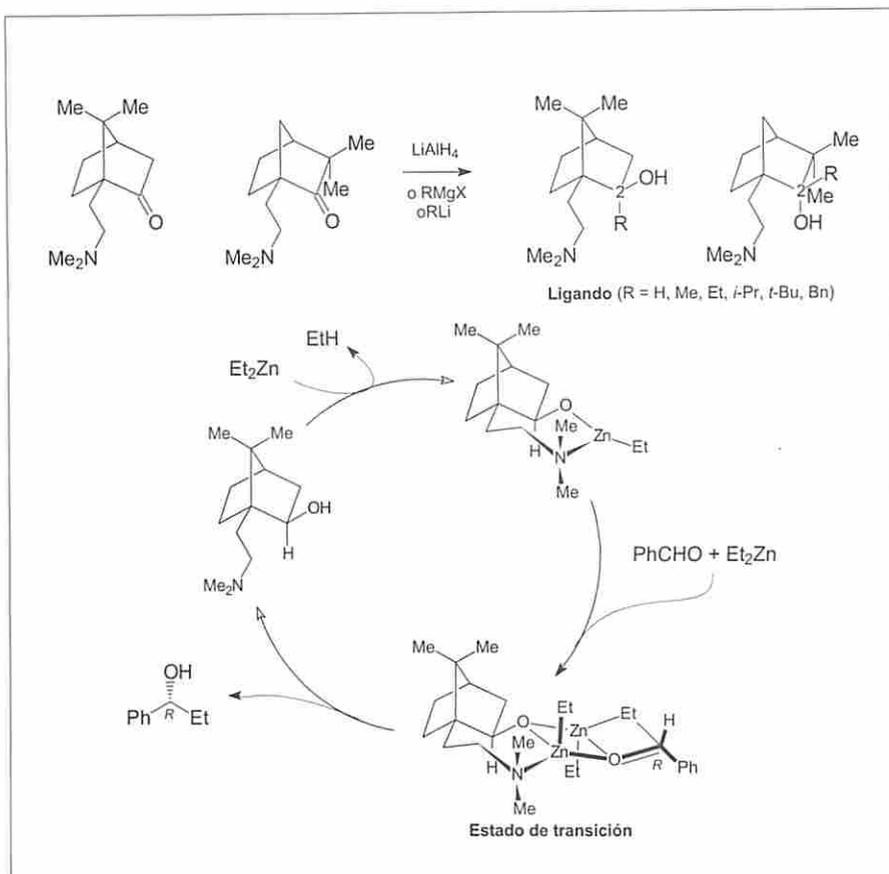


Esquema 2.

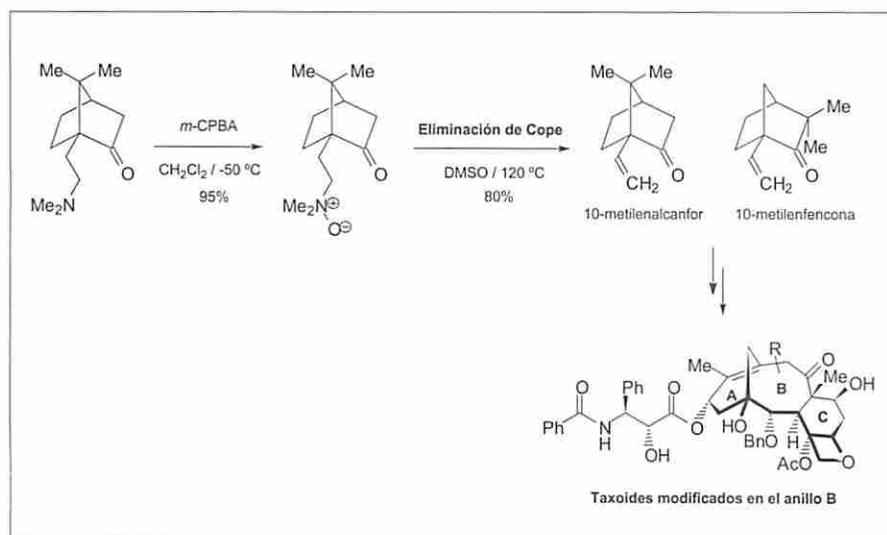
formacional de dicho quelato, lo que se ve reflejado en el exceso enantiomérico y la configuración del alcohol mayoritario obtenido. En el esquema 3 se muestra, como ejemplo, el estado de transición propuesto para explicar el resultado obtenido con uno de estos aminoalcoholes.

Algunos de los derivados norbornánicos sintetizados han resultado ser interesantes precursores para la preparación de intermedios sintéticos. Así, se ha puesto a punto un procedimiento sencillo para la obtención, de manera enantiopura, de 10-metilenalcanfor (intermedio clave en la síntesis del anticancerígeno taxol desarrollada por Paquette) y, lo que quizá es más interesante, de 10-metilenfencona, que podría utilizarse para obtener otros taxoides con propiedades aún inexploradas<sup>7</sup> (esquema 4).

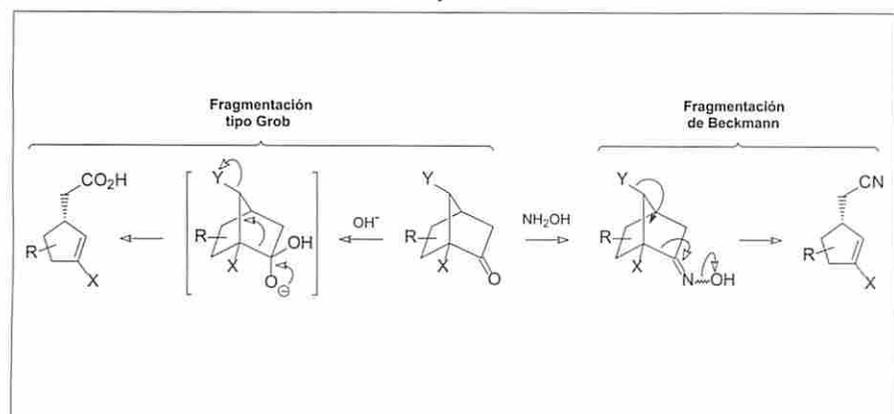
Por otro lado, la fragmentación del biciclo norbornánico de algunos de los derivados preparados ha per-



Esquema 3.



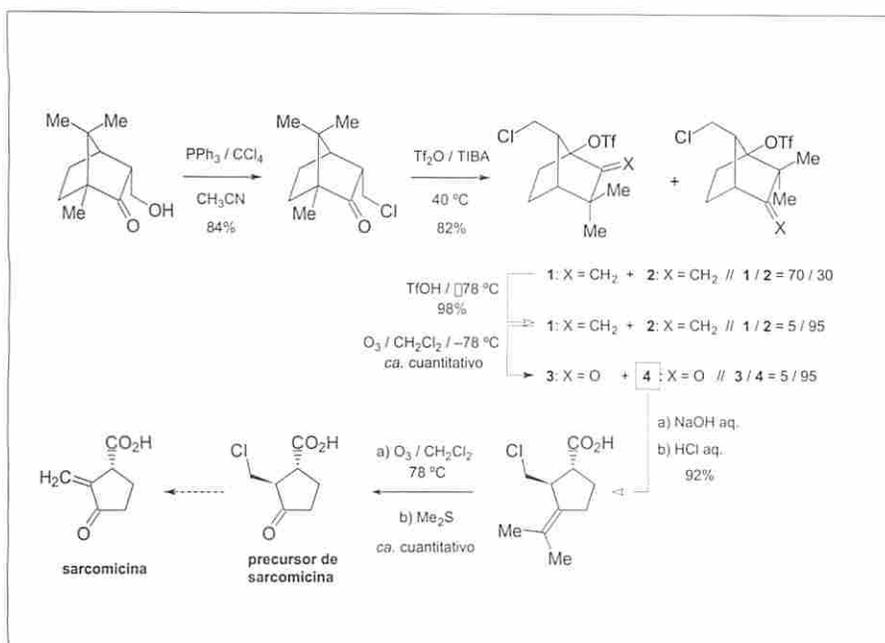
Esquema 4.



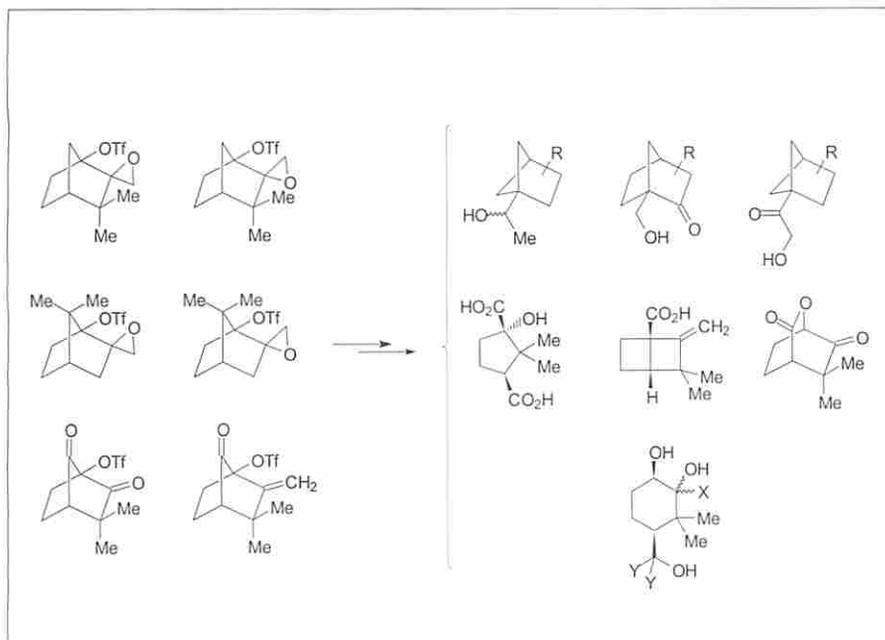
Esquema 5.

mitido acceder fácilmente a interesantes ácidos ciclopentánicos, cuyo esqueleto está presente en numerosos productos naturales<sup>5a,b,8</sup> (esquema 5). Un ejemplo concreto lo constituye la síntesis de un precursor enantiopuro del antitumoral sarcomicina<sup>8</sup> (esquema 6). Adicionalmente, se ha realizado un interesante estudio acerca de la influencia ejercida por el tipo de sustituyentes (R y X) y su posición en el anillo, en el transcurso de la reacción de fragmentación (Beckmann o tipo Grob).<sup>5a,b</sup>

Por último, se ha realizado un interesante estudio acerca de la reactividad de nuevos triflatos cabeza de puente del norbornano como los que se muestran en el esquema 7. Las reacciones de los mismos con diferentes nucleófilos transcurren con fascinantes transposiciones y fragmentaciones del esqueleto norbornánico, dando lugar a otros compuestos con estructuras muy diversas diferentemente funcionalizados, que pueden tener interés sintético por sí mismos.<sup>9</sup>



Esquema 6.



Esquema 7.

**BIBLIOGRAFÍA**

[1] a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons: Nueva York, 1994. b) Holmstedt, B.; Frank, H.; Testa, B. (Eds.) *Chirality and Biological Activity*, Liss: Nueva York, 1990.

[2] Seyden-Penne J. en *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. John Wiley and Sons. New York, 1995.

[3] a) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969. b) Ho, T.-L. en *Enantioselective Synthesis: Natural Pro-*

*ducts from Chiral Terpenes*. John Wiley and Sons. New York, 1992. c) Money, T. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 253.

[4] a) Lora Maroto, B.; de la Moya Cerero, S.; García Martínez, A.; García Fraile, A.; Teso Vilar, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3059. b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4437. c) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5017.

d) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 6538. e) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 1183. f) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3325. g) de la Moya Cerero, S.; García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Lora Maroto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1451.

[5] a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 189. b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 781. c) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1837. d) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1607.

[6] a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959. b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753.

[7] García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 17.

[8] García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; de Oro Osuna, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 7795.

[9] a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 8293. b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3731.

## Diseño de catalizadores de Ru, Co y Ni soportados en materiales carbonosos para su aplicación en la hidrogenación estereoselectiva de Paracetamol

Miriam Cerro Alarcón. Autora  
Antonio Guerrero Ruiz e Inmaculada Rodríguez Ramos. Directores  
Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica  
Fecha de lectura: 18 de diciembre de 2003

### INTRODUCCIÓN

El Ambroxol es un agente broncosecretolítico muy importante y de uso extendido en el tratamiento de afecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias, especialmente de la tráquea y los bronquios [1,2]. Dicho medicamento se suele prescribir en caso de enfermedades que incluyen: varios tipos de bronquitis (aguda, crónica, asmatiforme, espasmódica), asma bronquial, bronquiectasias, rinitis, sinusitis, otitis media, neumonía ó bronconeumonía. Es más, investigaciones recientes han confirmado las propiedades analgésicas locales de este compuesto para el tratamiento de dolores de garganta [1]. Por otro lado, en unas investigaciones realizadas con ratas, H. Narahara y col. [3] han obtenido resultados que sugieren que el Ambroxol puede prevenir la carcinogénesis gástrica (*Helicobacter*) asociada al píloro.

Existen diversas rutas de síntesis de la molécula de Ambroxol, N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-trans-4-aminociclohexanol, en las cuales se parte del intermedio trans-4-aminociclohexanol [4,5,6,7,8]. En algunos procesos la molécula trans-4-aminociclohexanol se hace reaccionar directamente para obtener Ambroxol [5], o bien sirve como intermedio para la síntesis de otro intermedio [6,9,10].

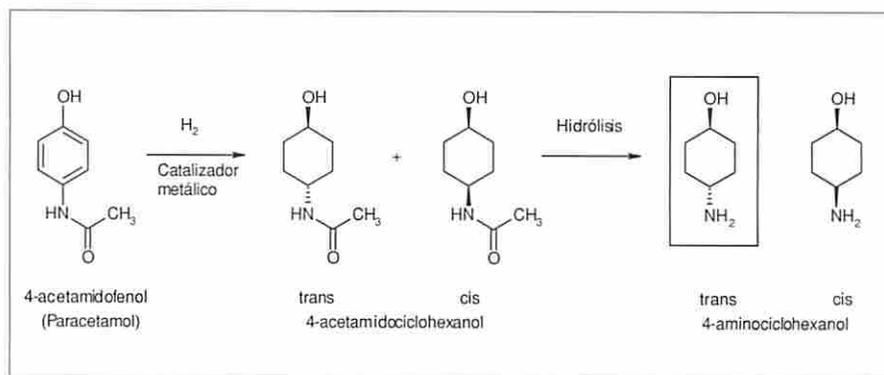
La síntesis de trans-4-aminociclohexanol se realiza normalmente por hidrogenación catalítica selectiva de 4-acetamidofenol (Paracetamol) [9,11,12,13,14,15], como se muestra en la secuencia de reacción del Esquema 1. De acuerdo con los procedimientos,

la molécula de Paracetamol se hidrogena catalíticamente para dar lugar a una mezcla cis/trans de 4-acetamidociclohexanol. La hidrólisis de esta mezcla da lugar a una mezcla cis/trans de 4-aminociclohexanol. Los isómeros, finalmente, son separados por cristalización fraccionada.

Normalmente, la síntesis de un diastereoisómero trans conlleva la obtención del diastereoisómero cis. Sin embargo, la pureza de estos compuestos es de gran importancia ya que los estándares de los controles de calidad de los ingredientes farmacéuticos permiten cada vez menos la presencia de contamina-

ción un objetivo muy importante. Por tanto, la forma práctica de sintetizar Ambroxol sería usando un material de partida sin impurezas de isómero cis en la primera etapa de síntesis, es decir, desde la obtención del intermedio trans-4-acetamidociclohexanol a partir de Paracetamol. Esto supondría una disminución en el tiempo de trabajo y en los costes derivados de la purificación de intermedios en las siguientes etapas.

La estereoselectividad en las reacciones de hidrogenación de sustratos aromáticos sustituidos, en cuanto a la relación cis a trans se refiere, depende del catalizador metálico, del tipo de soporte del metal activo, y de las condiciones de reacción. Sin embargo, la información acerca de la composición de los catalizadores así como de las condiciones de reacción empleadas en la reacción de hidrogenación del Paracetamol es muy escasa, y solamente se encuentran patentes en las que no se encuentran especificaciones, en cuanto a investigación básica se refiere. Los catalizadores que aparecen en la literatura de las patentes, para la síntesis de trans-4-ace-



Esquema 1. Síntesis de trans-4-aminociclohexanol por hidrogenación catalítica de 4-acetamidofenol (Paracetamol).

ciones derivadas de intermedios, de materiales de partida, de productos secundarios, y opcionalmente de isómeros. Dado que el intermedio para la producción de Ambroxol es el isómero trans de la molécula 4-aminociclohexanol, y dados los requerimientos de calidad mencionados, la formación de isómeros cis y de otros productos secundarios, por tanto, no es deseada, siendo su ausencia entre los productos de reac-

tamidociclohexanol y trans-4-aminociclohexanol, están basados en metales no-nobles como Ni y/o Co [11,12], Ni Raney [13,14,15], y metales nobles como Pd en carbón [9], óxido de Pt [13], y Rh en Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [13].

### OBJETIVOS

El objetivo primero de este trabajo de investigación consistió en el dis-

ño de catalizadores heterogéneos más selectivos y/o baratos para la obtención de trans-4-acetamidociclohexanol por hidrogenación selectiva de Paracetamol. Los experimentos preliminares mostraron una mayor actividad catalítica empleando Ru que empleando Pt o Pd. Esto, añadido a los conocimientos de las reacciones de hidrogenación de algunos arenos monocíclicos mono- o disustituidos, hizo que el objetivo general planteado al inicio de este trabajo de investigación fuera el estudio comparativo de diferentes catalizadores basados en rutenio, cobalto y níquel soportados sobre un grafito de alta superficie y, en algunos casos, en un tamiz molecular microporoso de carbón, aplicados a la reacción de hidrogenación de 4-acetamidofenol (Paracetamol). Considerando la importancia del control de la selectividad para producir diastereoisómeros, se prestó especial atención al diseño de los catalizadores. Para ello, además de las modificaciones inducidas por las propiedades de los soportes o por las intrínsecas de cada metal, se abordó el estudio de catalizadores bimetálicos. Nuestro propósito en este sentido fue el de crear superficies de aleaciones metálicas compuestas por sitios activos de tamaño y propiedades electrónicas controladas.

La elección de soportes carbonosos en vez de oxídicos (los más frecuentemente empleados en la industria) se hizo en base al conocimiento de que el uso de soportes oxídicos da lugar a fuertes interacciones metal-soporte y, por tanto, a segregación metálica en catalizadores bimetálicos [16,17], así como a reacciones secundarias no deseadas.

## METODOLOGÍA

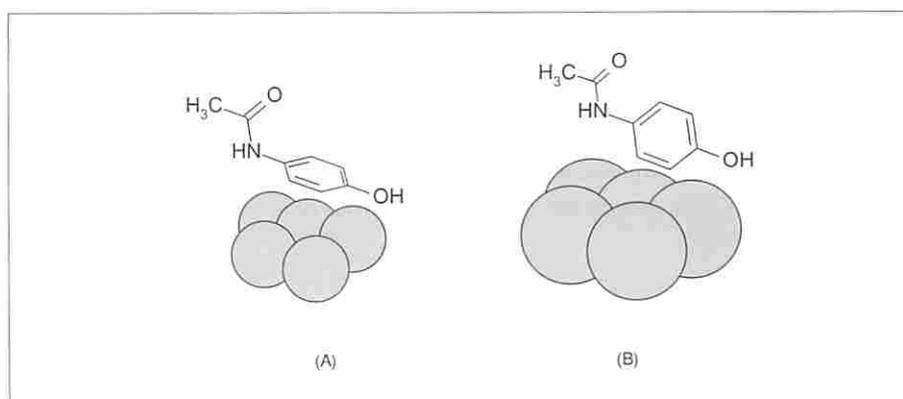
Para el desarrollo de este trabajo de investigación se abordó la siguiente metodología:

1. Preparación de los catalizadores monometálicos (Ru, Co y Ni) soportados sobre el grafito de alta superficie (H) y sobre el tamiz molecular de carbón (S), y bimetálicos (Ru-Co y Ru-Ni) soporta-

dos sobre el grafito de alta superficie. En este último caso, se eligieron las relaciones atómicas adecuadas para la formación de aleaciones según los diagramas de fases correspondientes.

2. Caracterización estructural y superficial de los catalizadores, para las dos temperaturas de reducción objeto de estudio, con el fin de determinar la estructura y composición de los centros activos superficiales, así como para determinar la presencia de aleaciones en los catalizadores bime-

acetamidofenol (Paracetamol) para la producción de trans-4-acetamidociclohexanol dependen, en primer lugar, de las propiedades intrínsecas de cada metal. Así, en general, el Ru es el metal más activo, la selectividad química (hidrogenación total del anillo aromático vs. hidrogenación parcial) es Ru~Ni>Co, y la selectividad diastereomérica (formación del isómero trans del 4-acetamidociclohexanol vs. isómero cis) es mayor empleando Co. Por otro lado, la selectividad (tanto química como diastereomérica) depende de las especies adsorbidas y de su proporción



Esquema 2. Posibles modos de adsorción de la molécula de Paracetamol: (A) co-planar y (B) no plana, respecto de la superficie, dependiendo del tamaño de los agregados metálicos.

tálicos. Las técnicas físico-químicas empleadas fueron Difracción de Rayos-X (DRX), Reducción a Temperatura Programada (TPR), Microcalorimetría de Adsorción de CO, Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos-X (XPS), y se empleó la reacción modelo de hidrogenólisis de n-butano.

3. Evaluación de los catalizadores en la reacción de hidrogenación selectiva de Paracetamol para la síntesis del primer intermedio del proceso global de síntesis: síntesis de trans-4-acetamidociclohexanol.

4. Correlación entre las propiedades catalíticas y la estructura y composición de los centros activos superficiales.

## CONCLUSIONES

Los resultados catalíticos en la hidrogenación estereoselectiva de 4-

relativa. Así cuando la adsorción del Paracetamol se produce de un modo co-planar (Esquema 2), respecto de la superficie, se favorece la formación del producto de hidrogenación total del anillo y el isómero cis, mientras que si la adsorción es no plana se favorece la formación de productos de hidrogenación parcial y, si la hidrogenación prosigue, la formación del isómero trans. La proporción de estas especies adsorbidas depende del tamaño y densidad electrónica de las partículas metálicas (cuanto mayor sea mayor probabilidad de adsorción no plana del Paracetamol). La caracterización de los catalizadores por microcalorimetría de adsorción de CO y empleando la reacción modelo de hidrogenólisis e isomerización de n-butano permite relacionar las propiedades estructurales y electrónicas de las partículas metálicas con los resultados de selectividad en la reacción de hidrogenación de Paracetamol.

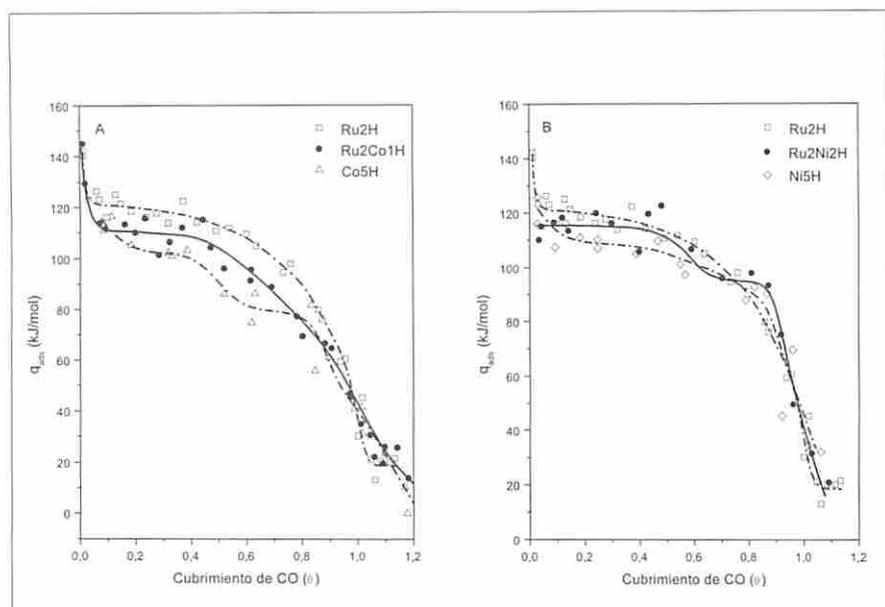


Figura 1. Los valores de adsorción de CO intermedios, entre los dos extremos monometálicos, de las muestras bimetalicas indican la presencia de aleaciones superficiales. Como ejemplos se muestran las calorimetrías de (A) Ru2Co1H y (B) Ru2Ni2H para un tratamiento de reducción a 773 K, acompañadas de las calorimetrías de los catalizadores monometálicos correspondientes.

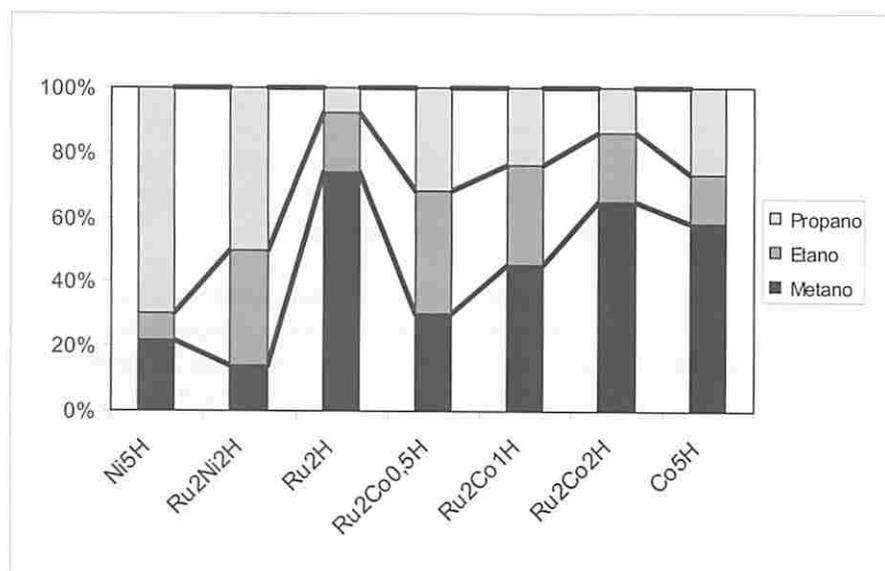


Figura 2. La distribución de los productos de la hidrogenolisis del n-butano (principalmente la cantidad de etano) muestra la presencia de aleaciones superficiales Ru-Co y Ru-Ni en los catalizadores bimetalicos correspondientes. El aumento de la cantidad de metano al avanzar en la serie bimetalica Ru-Co indica, además, un enriquecimiento superficial en Co según aumenta el contenido de este metal en la serie. La distribución de propano y metano en el bimetalico Ru-Ni indica además un enriquecimiento superficial en Ni.

La combinación de Ru y Co, empleando el grafito de alta superficie como soporte, dio lugar a la formación de aleaciones superficiales Ru-Co (Figuras 1 y 2). Esto se traduce en un aumento en la selectividad, tanto química como diastereomérica (más acusadamente de la relación Trans/Cis) sin producir va-

riaciones significativas de la actividad. El aumento en la selectividad hacia la formación del isómero trans es mayor según aumenta el contenido en Co en los catalizadores bimetalicos Ru-Co, lo que se explica como debido a un enriquecimiento en Co de la superficie según aumenta el contenido en Co, y

que se deduce de los ensayos de caracterización.

De los ensayos de caracterización se deduce que la combinación de Ru y Ni da lugar a la formación de aleación superficial Ru-Ni, la cual se encuentra enriquecida en Ni (Figuras 1B y 2). Esto tiene como consecuencia un aumento significativo en la selectividad (tanto química hacia la formación de los productos de hidrogenación total del anillo aromático, como diastereomérica hacia la formación del isómero trans) respecto de los catalizadores monometálicos de Rutenio y de Níquel. Cabe destacar que el catalizador bimetalico Ru-Ni reducido a 773 K es el que da mayor valor de selectividad diastereomérica hacia el isómero trans (~65%; relación T/C ~1,8) de todos los estudiados en la Tesis.

## AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la concesión de una Beca Predoctoral de la UNED y a la financiación económica del MCyT (proyectos MAT 1999-1005 y MAT 2002-04189-C02).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] T. Weiser and N. Wilson, *Molecular Pharmacology* 62 (2002) 433.
- [2] B. Yang, D. F. Yao, M. Ohuchi, M. Ide, M. Yano, Y. Okumura, H. Kido, *Eur. Resp. J.: Off. J. Eur. Soc. Clinical Resp. Physiology* 19 (2002) 952.
- [3] H. Narahara, M. Tatsuta, H. Iishi, M. Baba, T. Mikuni, N. Uedo, N. Sakai and H. Yano, *Cancer Letters* 168 (2001) 117.
- [4] Adolfo Moroni, Magis Farmaceutici S. R. L., Brescia, Italy; *US Patent* 4528393 (1985).
- [5] J. Rocas-Sorolla, I. Valls-Sanahuja, E. Fernández-Guerra, Servicios y Suministros Farmacéuticos S. A., Barcelona, Spain; *Span. ES* 2002438 (1988).
- [6] J. Kech, *Liebigs Ann. Chem.* 707, 107 (1967).
- [7] Servicios y Suministros Farmacéuticos S. A., Barcelona, Spain; *ES*

- 549316 (1986).
- [8] J. Prats-Palacin, J. M. Valles-Plana, Laboratorios Lasa S. A., Spain; *ES* 544291 (1986).
- [9] I. Ratz, P. Benko, D. Bozsing, A. Tungler, T. Mathe, G. Kovanyi, J. Petro, I. Sztruhar, G. Vereczkey, EGIS Gyogyszergyar, Hungary; *Brit. UK Patent Appl. GB* 2239242 (1991).
- [10] I. Ratz, P. Benko, D. Bozsing, A. Tungler, T. Mathe, G. Kovanyi, J. Petro, I. Sztruhar, G. Vereczkey, EGIS Gyogyszergyar, Hungary; *Brit. UK Patent Appl. GB* 2239242 (1991).
- [11] Firm Soc. Chemical Industry, Basel, Switzerland; *Eur. Pat. Specif. GB* 454042 (1936).
- [12] H. Enslinn, M. Hartmann, L. Panizzon, Firm Soc. Chemical Industry, Basel, Switzerland; *US* 2152960 (1939).
- [13] B. Lehmann, Great Lakes Chemical Konstanz G. m. b. H., Denmark; *EP* 0909753 (1999).
- [14] R. R. Fraser and R. B. Swingle, *Can. J. Chem.* 48 (1970) 2065.
- [15] J. Yang, *Jingxi Huagong* 17 (2000) 100.
- [16] J. Phillips, J. Weigle, M. Herskowitz, S. Kogan, *Appl. Catal A: Gen.* 173 (1998) 273.
- [17] S. M. da Silva, J. Phillips, *J. Mol. Catal.* 94 (1994) 97.

## CONGRESOS, SEMINARIOS, REUNIONES CIENTÍFICAS

### Conferencia Europea de Aerosoles en el año 2003

Madrid

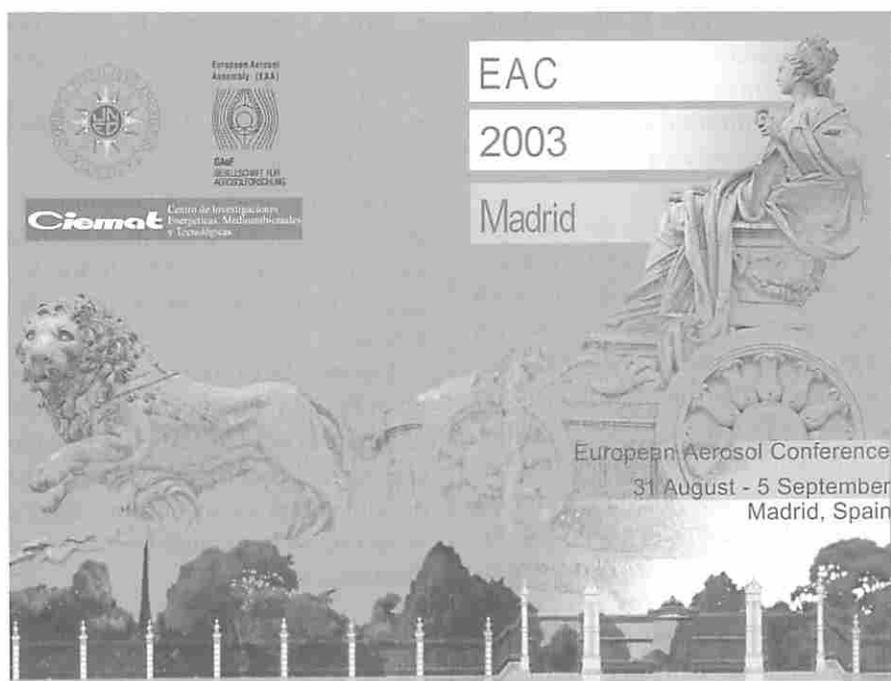
31 de agosto-5 de septiembre de 2003

La Conferencia Europea de Aerosoles del año 2003 (*European Aerosol Conference; EAC2003*) fue organizada conjuntamente por el Departamento de Física Matemática y Fluidos de la UNED (siendo el Prof. José L. Castillo el Chairman de la Conferencia) y el Departamento de Combustibles Fósiles del Ciemat (Pedro L. García-Ybarra, Co-Chairman), con el apoyo de la *European Aerosol Assembly (EAA)* y la Asociación Alemana de Aerosoles (*Gesellschaft für Aerosolforschung, GAeF*).

Esta conferencia había tenido lugar previamente en las siguientes ciudades europeas:

- EAC-1995 en Helsinki, Finlandia.
- EAC-1996 en Delft (Holanda).
- EAC-1997 en Hamburgo (Alemania).
- EAC-1998 en Edimburgo (Reino Unido), coincidiendo con la 5th Internacional Aerosol Conference
- EAC-1999 en Praga (República Checa).
- EAC-2000 en Dublín (Irlanda).
- EAC-2001 en Leipzig (Alemania).

El año 2002 no hubo reunión europea, al celebrarse la 6th Interna-



tional Aerosol Conference en Taipei (Taiwan). La reunión internacional se celebra cada cuatro años y por coincidencia de fechas, la europea ese año no se organizó.

El año 2003, la Conferencia Europea de Aerosoles tuvo lugar en Madrid, del 31 de agosto al 5 de septiembre, en los locales de la Sección de Exposiciones y Congresos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, contando con 657 participantes procedentes de Europa, EE.UU. y la región Asia-Pacífico, principalmente.

La Conferencia se organizó mediante:

- 4 Sesiones plenarias.
- 290 presentaciones orales (en 5 sesiones paralelas).
- 492 posters.

Las sesiones plenarias fueron impartidas por:

- Prof. D. E. Rosner, Yale University (EE.UU.), "Nano-particles: flame synthesis, dynamics, transport and characterization; recent progress/prospects".
- Dr. J. K. Jokiniemi (VTT, Finlandia), "Fine particles sources from combustion".
- Prof. G. Kasper (Universidad de Karlsruhe, Alemania), "Filtration kinetics of dust loaded media".