

OXIDACIÓN CATALÍTICA DE ALBENDAZOL EMPLEANDO COMO CATALIZADOR MOLIBDENO SOPORTADO EN NANOTUBOS DE CARBONO

María del Rosario Sun-Kou*, Edgar R. Vega Carrasco¹, Gino I. Picasso Escobar²

RESUMEN

Se estudió la reacción de oxidación catalítica del grupo tioéter (-S-) en la estructura del fármaco albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$) para obtener la molécula farmacológicamente activa conocida como albendazol sulfóxido. Para tal fin se preparó tres catalizadores heterogéneos empleando molibdeno (Mo) y nanotubos de carbono de múltiple capa como soporte catalítico. La incorporación de la fase activa se realizó mediante impregnación húmeda, con posterior calcinación durante 4 horas a la temperatura de 400°C.

Para la reacción de oxidación catalítica se empleó úrea-peróxido de hidrógeno ($H_2NCONH_2 \cdot H_2O_2$) como agente oxidante y metanol (CH_3OH) como medio de reacción. La caracterización textural y morfológica de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados se realizó utilizando la técnica de adsorción-desorción de N_2 (BET) y microscopía electrónica de barrido (SEM). La identificación y cuantificación de productos de reacción se realizó mediante espectroscopía infrarroja (FTIR) y cromatografía líquida de alta performance (HPLC), respectivamente. Se obtuvo albendazol sulfóxido como producto mayoritario de la reacción de oxidación, con valores de rendimiento, selectividad y conversión mayores al 90% después de 60 minutos de reacción.

Palabras clave: Oxidación catalítica, albendazol, albendazol sulfóxido.

CATALYTIC OXIDATION OF ALBENDAZOLE USING MOLYBDENUM SUPPORTED ON CARBON NANOTUBES AS CATALYST

ABSTRACT

The catalytic oxidation reaction of the thioether group (-S-) in the structure to the drug albendazole ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$) was studied in order to obtain a pharmacologically active molecule known as albendazole sulfoxide. With this purpose, three heterogeneous catalysts were prepared using molybdenum (Mo) as active phase and carbon nanotubes as a multiple-layer catalyst support. The incorporation of the active phase was performed by wet impregnation, with subsequent calcination for 4 hours at 400°C.

For the catalytic oxidation reaction was employed hydrogen peroxide-urea ($H_2NCONH_2 \cdot H_2O_2$) as oxidizing agent and methanol (CH_3OH) as reaction medium. The textural and morphology characterization of carbon nanoparticles and catalysts was carried

¹ Departamento de Ciencias-Sección Química. Pontificia Universidad Católica del Perú. Avenida Universitaria 1801 - Lima 32.

² Laboratorio de Investigación de Físicoquímica - Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Ingeniería. Avenida Túpac Amaru 210 - Lima 25.

* msun@pucp.edu.pe

out by adsorption-desorption of N_2 (BET) and scanning electron microscopy (SEM). The identification and quantification of the reaction products were followed by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and high performance liquid chromatography (HPLC), respectively. With the yield, selectivity and conversion higher than 90% after 60 minutes of reaction, albendazole sulphoxide was obtained as major product of oxidation reaction.

Key words: catalytic oxidation, albendazole, albendazole sulphoxide.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la farmacología veterinaria, los fármacos del tipo benzimidazol son empleados para combatir enfermedades endoparasitarias generadas por nematodos, cestodos y trematodos. El albendazol, es uno de los fármacos mayormente empleados para el tratamiento de estas enfermedades^{1,2}. Este fármaco es utilizado para combatir enfermedades parasitarias en el ganado bovino, equino y caprino. Es administrado a dosis que varían entre 5 y 20 miligramos por kilogramo de peso de animal vivo. Se ha reportado que este fármaco no tiene actividad farmacológica en su estado inicial y es metabolizado enzimáticamente a su estado farmacológicamente activo conocido como albendazol sulfóxido después de ser administrado a un mamífero. Esta activación enzimática se lleva a cabo mediante la oxidación selectiva del grupo tioéter, lo cual genera la formación del grupo sulfóxido (figura 1)^{1,3}.

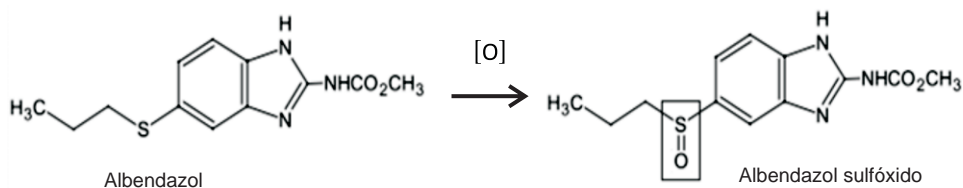


Figura 1. Oxidación selectiva del grupo tioéter de albendazol.

En la actualidad se puede obtener albendazol sulfóxido mediante complicados procesos de síntesis orgánica que originan un alto costo y poca disponibilidad de este fármaco. Esta dificultad genera una oferta comercial casi nula de esta molécula y limita su empleo en la formulación de productos farmacéuticos^{3,4}. Sin embargo, la oxidación selectiva y parcial del grupo tioéter presente en albendazol, para obtener albendazol sulfóxido mediante procesos catalíticos heterogéneos, incrementaría la disponibilidad, la oferta comercial y el empleo de este fármaco. Adicionalmente, la dosificación directa de albendazol sulfóxido a mamíferos posibilitaría reducir la dosis del tratamiento sin alterar su actividad farmacológica.

El grupo sulfóxido (S=O) es un importante intermediario durante la síntesis de moléculas orgánicas con actividad farmacológica⁵; siendo la oxidación de grupos tioéter (-S-) el método más empleado para la obtención de dichos grupos⁶. Sin embargo, dicha reacción es difícil de controlar en cuanto a intensidad oxidativa debido a que en muchas reacciones catalíticas el grupo sulfóxido se oxida completamente y genera el grupo sin actividad farmacológica conocido como sulfona⁵ (figura 2). En consecuencia, el desarrollo de métodos catalíticos heterogéneos eficientes y orientados a la oxidación selectiva y parcial de grupos tioéter es actualmente una de las metas de mayor desafío en el campo de la síntesis orgánica^{7,8}.

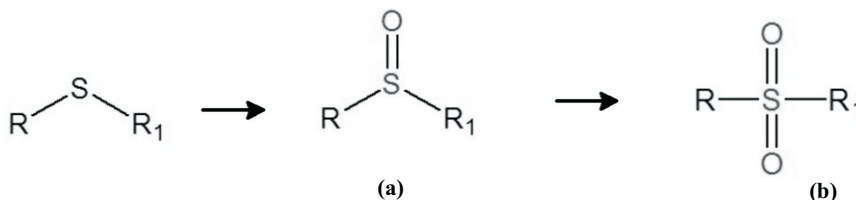


Figura 2. Formación del grupo sulfóxido (a) y sulfona (b) a partir del grupo tioéter.

PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizó ácido molibdatofosfórico ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot x\text{H}_2\text{O}$) como fuente de molibdeno y tres tipos de nanotubos de carbono fabricados por Chendu Organic Chemicals, con las propiedades fisicoquímicas mostradas en la tabla 1. Dichos materiales fueron utilizados como soporte para obtener tres catalizadores denominados CAT1, CAT2 y CAT3, respectivamente.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de los nanotubos de carbono de múltiple capa

Parámetro	Código de los nanotubos		
	TNM1	TNM3	TNMC1
Pureza (%)	> 90 %	> 95 %	> 95 %
Área superficial (m^2/g)	> 500 m^2/g	> 200 m^2/g	> 500 m^2/g
Diámetro interno	2 - 5 nm	5 - 10 nm	2 - 5 nm
Longitud	> 10 μm	10 - 30 μm	10 - 30 μm

Para cada catalizador, la incorporación del molibdeno a los soportes se realizó disolviendo 30 mg de ácido molibdatofosfórico (MPA) en 15 mL de agua purificada. Posteriormente se mezcló dicha solución con 1,97 g de las nanopartículas de carbono. De esta manera se formó una suspensión semisólida que fue secada en una estufa a 60°C durante 4 horas y posteriormente, a 110°C durante 24 horas. Finalmente, el sólido obtenido fue calcinado a una temperatura de 400°C durante 4 horas, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. La composición de cada catalizador preparado se detalla en la tabla 2.

Tabla 2. Composición de los catalizadores metal-soportados

	CAT 1	CAT 2	CAT 3
Centro activo (% en peso)			
Ácido molibdatofosfórico	1,51	1,51	1,51
Soporte (% en peso)			
TNM1	98,49	---	---
TNM3	---	98,49	---
TNMC1	---	---	98,49

El análisis morfológico de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados se realizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) en un equipo PHILIPS SEM 505DX 4 PRIME-EDAX PV910 ubicado en el Laboratorio de Microscopía de la Facultad de Ciencias de la UNI. Cada muestra se recubrió previamente con oro, utilizando un metalizador. La medición del área superficial (S_{BET}), el área microporosa, el tamaño promedio de poro y la distribución de poro de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados, se efectuó mediante el análisis por adsorción-desorción de nitrógeno empleando el equipo Micromeritics GEMINI VII modelo 2390t ubicado en el Laboratorio de Investigación de Físicoquímica de la Facultad de Ciencias de la UNI. Se utilizó nitrógeno como adsorbato ($N_{2(g)}$, 99%, Linde) y nitrógeno líquido (PRAXAIR) a 77 K para la determinación de las isothermas de adsorción. Los ensayos de adsorción de $N_{2(g)}$ se realizaron en el rango de presiones parciales (p/p_0) entre 0,005 a 1. Los puntos de equilibrio se midieron siguiendo el programa GAS MICROMERITICS con un total de 30 puntos y con un tiempo de equilibrio en cada punto de 15 s.

La determinación de grupos funcionales en el fármaco albendazol y en los productos de la reacción catalítica se efectuó mediante el análisis por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). Para tal fin, se utilizó un espectrofotómetro FTIR marca Perkin Elmer modelo 1600 ubicado en el Laboratorio de Instrumentación de la Sección Química de la PUCP.

La cuantificación de los productos de reacción se efectuó mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC) en un equipo AGILENT TECHNOLOGIES 1200 SERIES, equipado con un desgasificador modelo G1322A, una bomba cuaternaria modelo G1310A, un muestreador automático modelo G1329A, un horno para columna modelo G1316A y un detector de diodos modelo G1315D. Dicho equipo se encuentra ubicado en el Centro de Control Analítico (CCA) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM. Para el análisis se empleó una columna marca Waters modelo SYMMETRY C18 (100\AA , $5\mu\text{m}$, $3,9 \times 150\text{ mm}$).

La reacción de oxidación catalítica selectiva se efectuó en un sistema por lotes discontinuo. Se llevó a cabo 4 ensayos de reacción (tabla 3), a la temperatura de 25°C y a una atmósfera de presión. La masa de catalizador empleada en cada sistema fue de 100 mg. Se empleó metanol (CH_3OH) como medio de reacción, albendazol (ABZ) como sustrato y úrea-peróxido de hidrógeno (UPH) como agente oxidante. El tiempo de contacto entre las muestras fue de 72 horas y para el ensayo 1C' se experimentó también a 48h (tabla 3). Los productos de la reacción catalítica fueron extraídos de la solución mediante la técnica de precipitación por cambio de solvente³. Los sólidos extraídos fueron separados por filtración y secados a 60°C por 12 horas. Se empleó la espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) para caracterizar los productos de reacción en comparación con su respectivo estándar. Se preparó pastillas con bromuro de potasio (KBr) a una relación en peso de 1 a 40, en una prensa hidráulica a una presión de 10 a 15 Pa. El espectro FTIR de cada muestra fue medido a rango espectral de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. La evaluación de las bandas de absorción se efectuó entre 2000 y 400 cm^{-1} .

Tabla 3. Condiciones de formación de las muestras producidas por los catalizadores

Muestra	ABZ (mmol)	CAT1 (mg)	CAT2 (mg)	CAT3 (mg)	UHP (mmol)	CH ₃ OH (mL)	Tiempo Reacción (h)
1C	0,3	100	-	-	4,25	50	72
2C	0,3	-	100	-	4,25	50	72
3C	0,3	-	-	100	4,25	50	72
1C'	0,3	100	-	-	4,25	50	48

Con la finalidad de determinar la velocidad de formación de los productos de reacción catalítica, se preparó tres ensayos de acuerdo a la tabla 4. La masa de catalizador empleada en cada ensayo fue de 25 mg. El sistema de reacción se mantuvo en agitación y se tomó muestras de 1mL a los 0, 2, 5, 10, 15, 25, 45 y 60 min.

Tabla 4. Condiciones de reacción para los ensayos cinéticos

Sistema	ABZ (mmol)	CAT1 (mg)	CAT2 (mg)	CAT3 (mg)	UHP (mmol)	CH ₃ OH (mL)
Blanco	0,1	-	-	-	0,2	50
1D	0,1	25	-	-	0,2	50
2D	0,1	-	25	-	0,2	50
3D	0,1	-	-	25	0,2	50

Transcurrido el tiempo de análisis y para evitar que la reacción continuara, cada muestra fue mezclada con 5mL de agua purificada para generar la precipitación de los solutos y fue puesta en congelación durante 1 hora a -15°C. Posteriormente se agregó 1mL de metanol, acidificado con ácido clorhídrico al 1%, a cada muestra para disolver los sólidos precipitados y posibilitar su análisis por cromatografía líquida de alta performance (HPLC). Cada muestra antes de su análisis presentó una concentración teórica de 0,075 mg/mL de albendazol.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis morfológico se efectuó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). En las figuras 3, 4 y 5 se muestra la morfología superficial de los soportes formados por nanotubos de carbono denominados TNM1, TNM3 y TNMC1, respectivamente. La figura 3 presenta partículas de tamaño irregular formadas por la unión de filamentos delgados de hasta 1 µm de longitud. Estas partículas presentan poros poco profundos y con una distribución aleatoria en su superficie. Las figuras 4 y 5 presentan partículas de tamaño irregular mezcladas con fibras de longitud mayor a las 4 µm. En la figura 6 se muestra la morfología del catalizador CAT1. No se evidenció diferencias morfológicas significativas entre los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3 con sus respectivos soportes. Tampoco se evidenció la formación de cristales de Mo en los tres catalizadores.

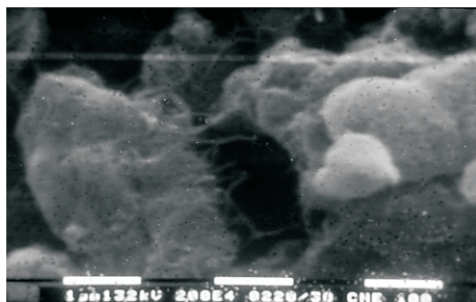


Figura 3. Micrografías de nanopartículas tipo TNM1. Ampliación 20 000X

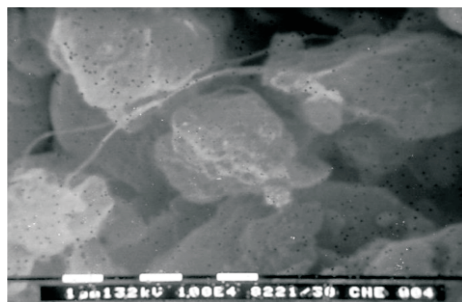


Figura 4. Micrografías de nanopartículas tipo TNM3. Ampliación 10 000X

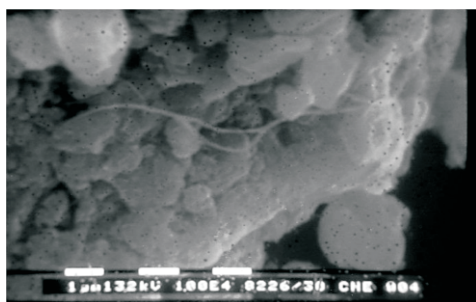


Figura 5. Micrografías de nanopartículas tipo TNMC1. Ampliación 10 000X

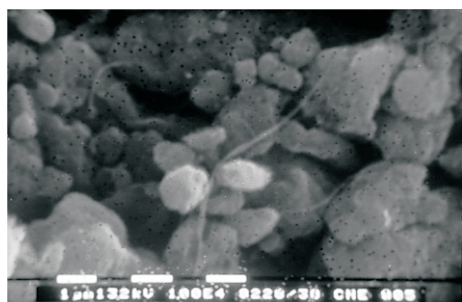


Figura 6. Micrografía del catalizador CAT1. Ampliación 10 000X

Se determinó las propiedades texturales de las diferentes muestras mediante las respectivas isotermas de adsorción de N_2 a 77K. La figura 7 muestra que las nanoestructuras de carbono denominadas TNM1, TNM3 y TNMC1 presentan, en general, una isoterma de adsorción tipo IV, la cual es característica de materiales micro y mesoporosos. Adicionalmente, se observa la formación de un bucle de histéresis del tipo H1, el cual evidencia la presencia de poros estrechos o cilíndricos. Las isotermas de adsorción de los catalizadores fueron similares a la de los soportes respectivos.

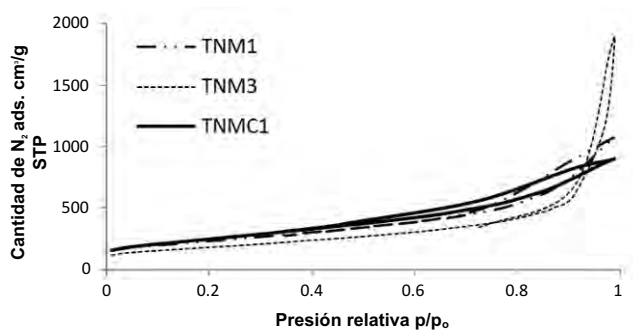


Figura 7. Isotermas de adsorción de las nanopartículas TNM1, TNM3 y TNMC1

La tabla 5 presenta las características texturales de cada muestra. El soporte TNMC1 presentó los mayores valores de área superficial, volumen y diámetro de poro. El soporte TNM3 presenta una menor área superficial pero un mayor volumen de poro comparado con los otros soportes, lo cual se asocia a la formación de poros grandes. Esta característica se asocia con la distribución de poros del material (figura 8).

Tabla 5. Características texturales de las nanoestructuras de carbono (soportes) y catalizadores

Parámetro	TNM1	CAT1 (TNM1)	TNM3	CAT2 (TNM3)	TNMC1	CAT3 (TNMC1)
Área superficial BET (m ² /g)	813,63	669,00	648,88	342,95	885,70	755,11
Volumen máximo de poro (cm ³ /g)	1,66	1,99	2,92	2,28	1,39	2,11
Diámetro promedio de poro (nm)	15,88	33,69	78,32	100,87	83,01	35,37

En relación con los catalizadores, el área superficial de éstos fue menor con relación a sus respectivos soportes, y ello puede deberse al tratamiento térmico al que fueron sometidos durante su preparación. Particularmente, se aprecia que las nanopartículas del tipo TNM3 redujeron su área superficial en 47,15%. En contraste, las nanopartículas tipo TNM1 y TNMC1 sólo redujeron su área superficial en 17,78% y 14,74%, respectivamente. Este comportamiento se explica por las notables diferencias en el diámetro y volumen de poro que presentan las nanopartículas tipo TNM3 en comparación a las del tipo TNM1 y TNMC1 (figura 8). Dichas diferencias significativas también se han observado después del tratamiento térmico empleado para generar los respectivos catalizadores, CAT2 comparado con CAT1 y CAT3 (figura 9).

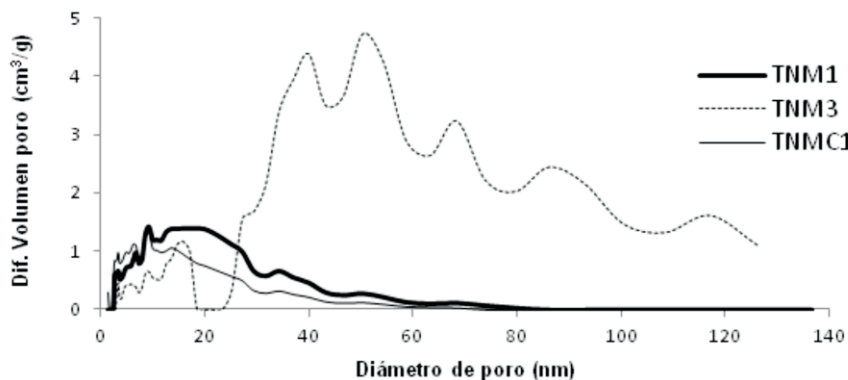


Figura 8. Distribución del diámetro de poros de las nanopartículas tipo TNM1, TNM3 y TNMC1

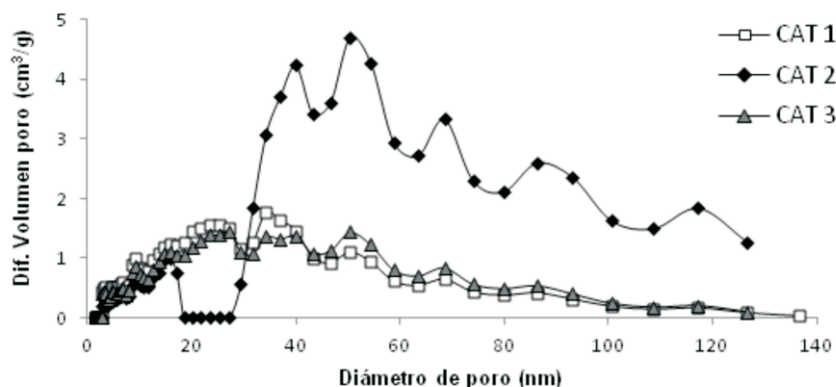


Figura 9. Distribución del diámetro de poros de los catalizadores CAT 1, CAT 2 y CAT 3

El análisis de los espectros FTIR de los productos de reacción evidenció 6 zonas de absorción comunes. Las señales comprendidas entre $1680-1640\text{ cm}^{-1}$ son atribuidas a la tensión del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$. Las señales comprendidas entre $1594-1576\text{ cm}^{-1}$ y $1378-1329\text{ cm}^{-1}$ son atribuidas a la vibración de los grupos $\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}-\text{N}$, respectivamente, en especial en anillos heterocíclicos presentes en fármacos del tipo benzimidazol. Las señales comprendidas entre $1190-1120\text{ cm}^{-1}$ corresponden a la vibración simétrica del grupo sulfona $\text{O}=\text{S}=\text{O}$. Las señales comprendidas entre $1060-1020\text{ cm}^{-1}$ corresponden a la vibración del grupo sulfóxido $\text{S}=\text{O}$. Finalmente, las señales comprendidas entre $800-600\text{ cm}^{-1}$ son características de los compuestos heterocíclicos y son atribuidas a la vibración del grupo $\text{C}-\text{H}$. Los resultados comparativos de las muestras 1C, 2C, 3C y 1C' se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características texturales de las nanoestructuras de carbono (soportes) y catalizadores

Muestra	Catalizador	Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6
			$\text{C}=\text{O}$ (cm^{-1})	$\text{C}=\text{N}$ (cm^{-1})	$\text{C}-\text{N}$ (cm^{-1})	SO_2 (cm^{-1})	$\text{S}=\text{O}$ (cm^{-1})	$\text{C}-\text{H}$ (cm^{-1})
ABZ STD ¹	-	72	1642	1594	N.R. ³	N.R. ³	N.R. ³	772
ABZSO STD ²	-	72	1637	1592	1371	N.R. ³	1029	768
1C	CAT 1	72	1652	1598	1385	1136	N.R. ³	775
2C	CAT 2	72	1653	1599	N.R. ³	1136	N.R. ³	775
3C	CAT 3	72	1653	1599	N.R. ³	1136	N.R. ³	775
1C'	CAT 1	48	1640	1592	1371	1137	1029	769

1: Estándar Albendazol

2: Estándar Albendazol sulfóxido

3: No representativo

La figura 10 describe la evaluación comparativa del espectro FTIR de la muestra 1C después de 72 horas de reacción frente a un estándar de albendazol sulfóxido. Los espectros evaluados indican la ausencia de grupos sulfóxido (S=O). Sin embargo, existe presencia de grupos sulfona (O=S=O). La figura 11 describe la evaluación comparativa de la muestra 1C' después de 48 horas de reacción frente a un estándar de albendazol sulfóxido. Los espectros evaluados indican la presencia de grupos sulfóxido (S=O) y grupos sulfona (O=S=O).

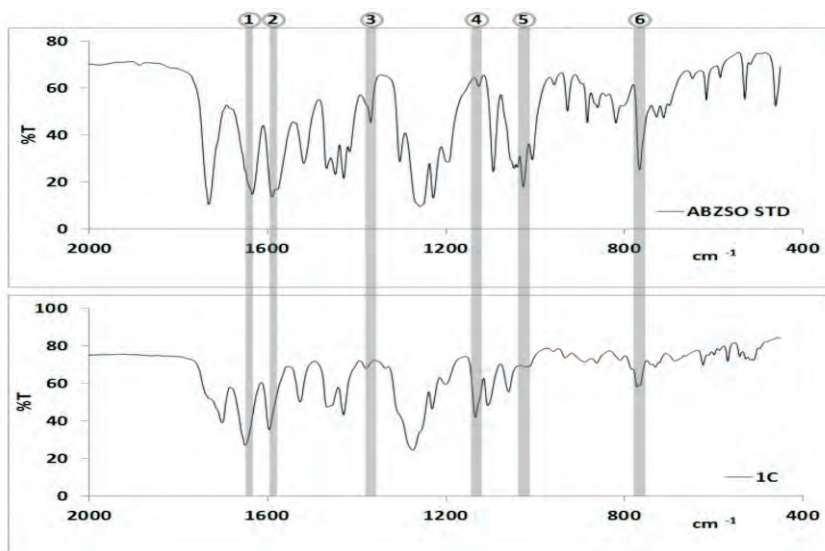


Figura 10. Espectro FTIR del producto de reacción 1C frente al estándar

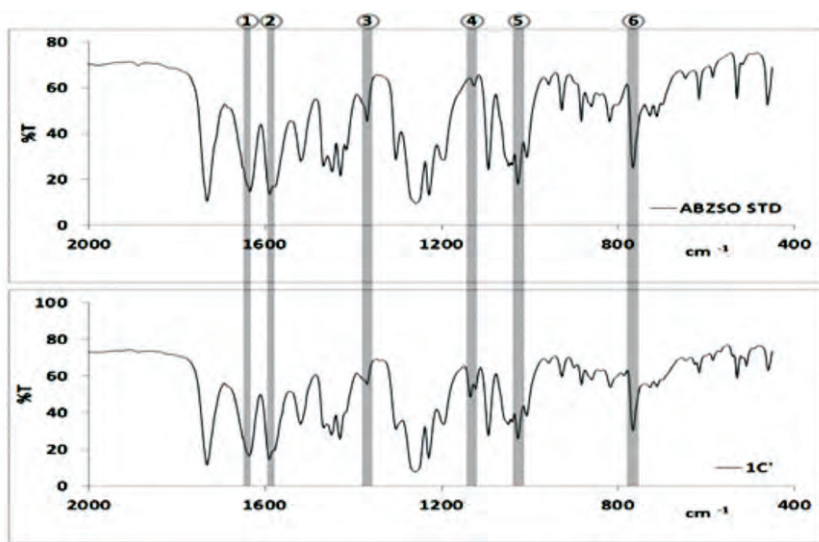


Figura 11. Espectro FTIR del producto de reacción 1C' frente al estándar

Estos resultados demuestran la dependencia del tiempo de reacción frente al tipo de productos obtenidos. El hecho de contar con sólo grupos sulfona en las muestras 1C, 2C y 3C luego de 72 horas de reacción nos permite establecer que el tiempo de reacción fue excesivo y que el agente oxidante probablemente oxidó la totalidad de los grupos tioéter (-S-) a su correspondiente grupo sulfóxido (S=O) y posteriormente éste se oxidó generando grupos sulfona (O=S=O). Este comportamiento se justifica por el hecho de que después de 48 horas de reacción, se obtuvo grupos sulfóxido y sulfona en la misma muestra (1C).

Los productos obtenidos del estudio cinético fueron analizados mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC). La figura 12 presenta el porcentaje de albendazol sulfóxido en función al tiempo, obtenido con cada uno de los catalizadores y en la reacción sin catalizador (blanco).

Se puede apreciar que en ausencia de un catalizador existe formación de albendazol sulfóxido hasta en un 29,5% de la cantidad inicial de albendazol. Este porcentaje tiende a mantenerse estable durante los siguientes 60 minutos de reacción. La reacción con el catalizador CAT1, muestra que la formación de albendazol sulfóxido supera el 50% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min de iniciada la reacción y este porcentaje se incrementa hasta el 80,74% a los 25 min. Este comportamiento revela la influencia positiva del catalizador CAT1 durante el ensayo de reacción 1D. Con el catalizador CAT2, se aprecia que la formación de albendazol sulfóxido supera el 16% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min de iniciada la reacción y que este porcentaje se incrementa hasta un 39,46% a los 25 min. Este comportamiento indica que el catalizador CAT2 acelera moderadamente la reacción permitiendo sólo duplicar la concentración de albendazol sulfóxido obtenido en el minuto 60 en comparación con la reacción en blanco (29,5%). Finalmente, para el catalizador CAT3, se aprecia que la formación de albendazol sulfóxido supera el 64% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min iniciales de la reacción, y este porcentaje asciende a un 76,32% a los 25 min. Este comportamiento indica que el catalizador CAT3 acelera notablemente la reacción permitiendo casi triplicar la concentración de albendazol sulfóxido obtenido a los 60 min en comparación con la reacción en blanco. De los resultados obtenidos se puede establecer el siguiente orden descendente en cuanto a eficiencia de los catalizadores ensayados: CAT3 > CAT1 > CAT2

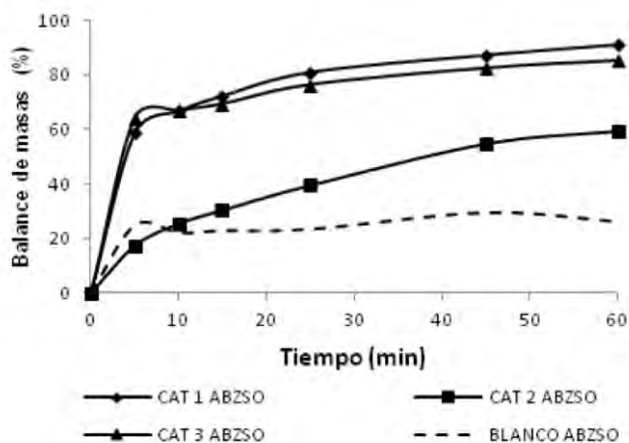


Figura 12. Cinéticas de la reacción catalítica oxidativa de albendazol

La figura 13 resume los resultados comparativos de conversión, selectividad y rendimiento de la reacción catalítica. Dichos resultados se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

Conversión del albendazol (A)
$$X_A (\%) = \frac{C_{AO} - C_A}{C_{AO}} \cdot (100) \dots\dots(Ec. 1)$$

Selectividad hacia el albendazol sulfóxido (R)
$$S_R (\%) = \frac{C_R}{C_{AO} - C_A} \cdot (100) \dots\dots(Ec. 2)$$

Rendimiento hacia el albendazol sulfóxido (R)
$$Y_R (\%) = \frac{C_R}{C_{AO}} \cdot (100) \dots\dots(Ec. 3)$$

Donde, C_{AO} y C_A son las concentraciones del reactante A en el instante inicial y final en un tiempo t, respectivamente. C_R es la concentración del producto R en el tiempo t. Todas las concentraciones son expresadas en mmol/L.

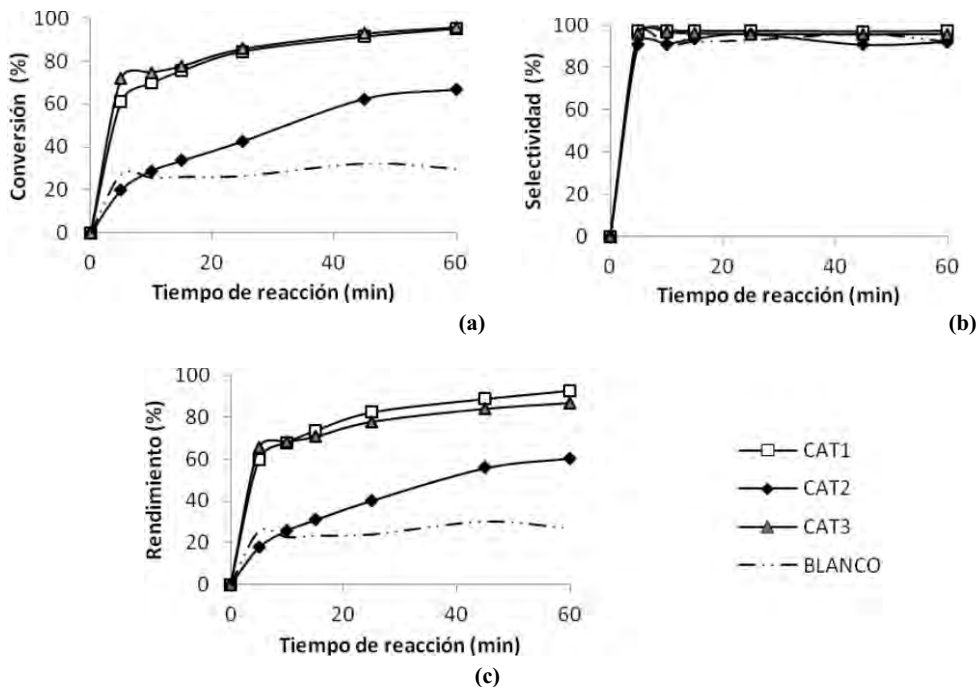


Figura 13. Resultados de conversión (a), selectividad (b) y rendimiento (c) para la reacción catalítica oxidativa del albendazol

En la figura 13a se aprecia que la conversión inicial de los catalizadores CAT1 y CAT3 alcanza entre un 60-70% de formación de albendazol sulfóxido en los primeros 5 minutos de reacción. En ambos catalizadores la conversión es ascendente y moderada a medida que transcurre la reacción, hasta alcanzar entre un 90% a 95% de conversión a los 60 min. Para el catalizador

CAT2, la conversión inicial fue sólo de un 20%. En la figura 13b se detallan los resultados comparativos de selectividad alcanzada por los catalizadores CAT1, CAT2, CAT3 y el blanco. La reacción presenta una selectividad mayor al 90% en todos los casos. De acuerdo con los resultados de caracterización y al balance de masas, se puede establecer que la reacción de oxidación selectiva de grupos tioéter en albendazol es del tipo consecutivo. La gráfica comparativa del rendimiento, en la figura 13c, es bastante similar a la gráfica de conversión debido a que sólo se genera albendazol sulfóxido en una primera etapa de la reacción. Por lo tanto, los catalizadores CAT1 y CAT3 presentaron un rendimiento total entre 85 -95% hacia el producto albendazol sulfóxido durante los 60 min de reacción. El rendimiento del catalizador CAT2 fue de un 60,50%, mientras que la reacción no catalizada reportó un rendimiento del 26,81%.

CONCLUSIONES

Se ha obtenido albendazol sulfóxido mediante la oxidación catalítica selectiva del grupo tioéter del albendazol empleando catalizadores basados en molibdeno soportados en nanotubos de carbono de múltiple capa con una pureza mayor a 90%.

Los catalizadores heterogéneos a base de molibdeno con diámetro promedio de poro entre 33 a 35 nm y con área superficial entre 669-755 m²/g generan rendimientos de albendazol sulfóxido mayores al 60% a los 5 minutos y mayores al 90% a los 60 minutos de reacción bajo las condiciones ensayadas.

La selectividad de la reacción hacia el albendazol sulfóxido en la oxidación del grupo tioéter de albendazol fue 90 %, lo que permitió inferir que el sistema de la reacción se realiza en una sola etapa y no presenta reacciones secundarias.

De acuerdo a los resultados obtenidos de conversión y rendimiento, se puede establecer el siguiente orden descendente en cuanto a la actividad catalítica de los catalizadores ensayados: CAT3 > CAT1 > CAT2.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Programa de Apoyo a la Investigación para Estudiantes de Posgrado PAIP 2011 concedido por la Dirección de Gestión de la Investigación de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Los autores agradecen a la Sección Química del Departamento de Ciencias de la PUCP, el Centro de Control Analítico: CCA de la UNMSM y al Laboratorio de Investigación de Fisicoquímica de la UNI por el apoyo prestado en la caracterización de las muestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ocampo, S. "Farmacología Veterinaria", segunda edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, México, 1997.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/MRL/247/97-FINAL December 1997; Committee for veterinary Medicinal Products: Albendazole Summary Report (2). Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_gB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500009635.pdf
3. Soria-Arteche, O. Castillo, R. Hernández-Campos, A. Hurtado-de la Peña, M. Navarrete-Vázquez, *et al.*, Studies on the selective S-oxidation of Albendazole, Fenbendazole, Triclabendazole, and other Benzimidazole sulfides. *Journal of the Mexican Chemical Society*. 2005; 49 (4): 353-358.

4. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual, INDECOPI. Composición y uso de solución inyectable autoemulsionable a base de triclabendazol sulfóxido en combinación con avermectinas para el tratamiento de fasciolosis, nematodiasis y ectoparasitosis, 2009, 000915.2009. Perú.
5. Ghorbani, A. Zeinivand, J. Catalytic Oxidation of Sulfides to Sulfoxides using Aluminium Hydrogen Sulfate, Sodium Nitrite and Catalytic Amounts of Metal Bromide. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2010; 7(1).
6. Amoozadeh, A. Nemati, G. A clean, Mild, and Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Using $\text{NaClO}/\text{H}_2\text{SO}_4$ in Aqueous Media. Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 2009; 184: 2569-2575.
7. Hasaninejad, A. Ali, M. Chehardoli, G. Mokhlesi, M. Molybdato-phosphoric acid as an efficient catalyst for the catalytic and chemoselective oxidation of sulfides to sulfoxides using urea hydrogen peroxide as a commercially available oxidant. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2010; 75 (3): 307-316.
8. Ali, M. Hedell, J. Wenczewicz, T. Oxidation of sulfides to sulfoxides with 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin in the presence of hydrates silica gel. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2009; 30(2).