

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 232**

21 Número de solicitud: 202330797

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

C22B 59/00 (2006.01)

B01D 11/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.09.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.03.2025

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT D'ALACANT / UNIVERSIDAD DE
ALICANTE (100.00%)**

**CARRETERA SAN VICENTE DEL RASPEIG, S/N
03690 SAN VICENTE DEL RASPEIG (Alicante) ES**

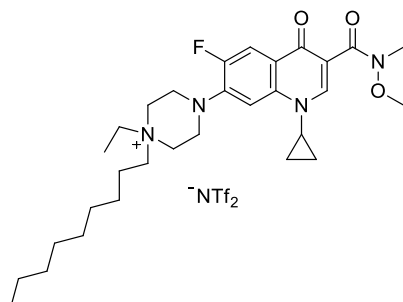
72 Inventor/es:

**SANSANO GIL, José Miguel;
LLEDÓ GARCÍA, David;
GRINDLAY LLEDÓ, Guillermo;
RETAMOSA HERNÁNDEZ, María de Gracia y
GUNARATNE, H.Q. Nimal**

54 Título: **Compuesto TSIL, procedimiento de preparación y procedimiento para la extracción selectiva de elementos de transición interna frente a metales de las series s, d y p empleando el compuesto TSIL**

57 Resumen:

La presente invención preconiza un compuesto TSIL de fórmula general (5) que contiene un esqueleto carbonado derivado de la ciproloxacina, el cual forma parte de una composición extractante [junto con CYPHOS NTf₂ (6)] destinada a la extracción selectiva de metales de transición interna (lantánidos y actínidos).



(5)

También es objeto de la invención la preparación de la composición extractante (5) + (6), que es una formulación capaz de extraer selectivamente, a pH = 6, los elementos de la tabla periódica del bloque f (actínidos y lantánidos). Esta selectividad frente a los elementos de transición interna contrasta con la escasa selectividad y afinidad con los metales de las series s, d y p. La extracción líquido-líquido de esta mezcla (objeto de esta invención) se puede separar y reciclar en varias ocasiones una vez que se haya liberado el/los metales extraídos.

ES 3 009 232 A1

DESCRIPCIÓN

Compuesto TSIL, procedimiento de preparación y procedimiento para la extracción selectiva de elementos de transición interna frente a metales de las series s, d y p empleando el compuesto TSIL

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a la preparación de un compuesto denominado líquido iónico de tarea específica (del inglés *Task Specific Ionic Liquid*, TSIL) con fórmula química **(5)**, que junto con un líquido iónico [CYPHOS NTf₂] **(6)** generan una composición -mezcla extractante **(5)+(6)-** para su uso en procesos de extracción selectiva muy eficaz para extraer selectivamente los elementos conocidos como metales de transición interna (bloque f) frente a metales de las series s, d y p de la tabla periódica. Frente a estos últimos la selectividad de extracción por parte de la mezcla mencionada **(5)+(6)** es muy inferior o nula.

Ventajosamente, una vez concluido el proceso de extracción selectiva de los metales de transición interna empleando la mezcla extractante **(5)+(6)**, es posible la recuperación íntegra del/de los metales complejados, posibilitando su reciclado para un uso posterior como mezcla extractante en un nuevo proceso o ciclo de extracción.

Esta invención presenta múltiples aplicaciones en distintas áreas, destacando la extracción de los mencionados elementos, los cuales son bastante escasos y se hallan muy dispersamente distribuidos por la corteza terrestre. Además, también adquiere una gran dimensión en el área de la química nuclear y en la medicina nuclear.

Así pues, es objeto de la presente invención, el compuesto TSIL con fórmula química **(5)**, el procedimiento de preparación de dicho compuesto TSIL, así como el procedimiento de extracción selectiva de metales de transición interna (pertenecientes a los dos bloques f de la tabla periódica de los elementos) frente a los metales de las series s, d y p, empleando una mezcla extractante **(5)+(6)** a base del compuesto TSIL.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los elementos de transición internos ocupan una posición entre los elementos lantano ($Z=57$) y hafnio ($Z=72$), y entre actinio ($Z=89$) y rutherfordio ($Z=104$). Los elementos que siguen al lantano se denominan lantánidos o lantanoides, mientras que aquellos que siguen al actinio, son los actínidos o actinoides. Estos elementos, también denominados elementos del bloque f, se caracterizan por su escasez y dispersión en la corteza terrestre. La separación de uno de estos del resto de metales del citado grupo f y de los metales de los grupos s, d y p es una tarea muy difícil, tediosa y económicamente muy costosa.

En general, los lantánidos se usan como catalizadores efectivos (ácidos de Lewis duros) en procesos químicos a nivel industrial. Pero los elementos de tierras raras (REE) son componentes necesarios e imprescindibles en más de 200 productos pertenecientes a una amplia gama de aplicaciones, especialmente productos de consumo de alta tecnología, como teléfonos móviles, discos duros de computadoras, vehículos eléctricos e híbridos y monitores y televisores de pantalla plana, en óptica, etc. Las aplicaciones militares de defensa son muy relevantes ya que la presencia de estos elementos en la fabricación de pantallas electrónicas, sistemas de guía, láseres y sistemas de radar y sonar, es crucial.

Por otro lado, todos los actínidos son radiactivos y liberan energía tras sus correspondientes cadenas de desintegración. El uranio y el torio (naturales) y el plutonio (producido sintéticamente), son los actínidos más abundantes en la Tierra. Estos se utilizan en reactores nucleares, armas nucleares y en medicina nuclear.

Los métodos utilizados para separar y obtener elementos del bloque f exentos del resto de metales de las series s, d y p son muy numerosos [Jia, J.-P.; Huang, J.-J.; Ma, Z.-L.; Liu, X.-H.; Chen, X.-Y.; Li, J.-T.; He, L.-H.; Zhao, Z.-W. *Trans. Nonferrous Met. Soc. China* **2020**, *30*, 3147–3160] y la mayoría de ellos se basan en procedimientos de extracción líquido-líquido. Existen otras alternativas como son el uso del modo de reciclaje del proceso de membrana líquida de renovación de fibra hueca (HFRLM) [Allahyari, S. A.; Ahmadi, S. J.; Minuchehra, A.; Charkhi, A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 7413-7423.], una membrana líquida que contiene *N,N,N,O,N,O*-tetraoctil-3-oxapentamodiamida (TODGA) como el extractante [Panja, S.; Mohapatra, P. K.; Tripathi, S. C.; Manchanda V. K. *Sep. Sci. Technol.* **2010**, *45*, 1112-1120], incluso por cromatografía líquida de alta resolución [Telmor, V. M.; Kumar, P.; Jaison, P. G.; Mhatre, A.; Naik, H. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2017**, *313*, 319-326; Friend, M. T.; Parker, T. G.; Mastren, T.; Mocko, V.; Brugh, M.; Birnbaum, E. R.; Fassbender, M. E. *J. Chromatogr. A* **2020**, *1624*, 461219].

Dentro de las extracciones líquido-líquido, existen procesos que utilizan un fosfato tampón [Silva, R. G.; Morais, C. A.; Oliveira, E. D. *Miner. Eng.* **2019**, *134*, 402-416], otro que consiste en una nueva microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME) basada en un disolvente eutéctico profundo hidrofóbico [Sadeghi, S.; Davami, A. *J. Mol. Liq.* **2019**, *291*, 111242], extracción líquido-líquido empleando ácidos grasos [Didi, M. A.; Villemin, D.; Abderrahim, O.; Azzouz, A. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2014**, *299*, 1191-1198], a través de un proceso de separación basado en el uso de ácido 2-[4-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)fenoxi]acético (POAA) [Su, J.; Xu, R.; Ni, S.; Li, F.; Sun, X. *J. Clean. Prod.* **2020**, *254*, 119931], el empleo de un quelante de alta eficiencia mediante la funcionalización del óxido de grafeno con diamida de fenantrolina (GO-PDA) [Li, F.; Yang, Z.; Weng, H.; Chen, G.; Lin, M.; Zhao, C. *Chem. Eng. J.* **2018**, *332*, 340-350], usando un extractor binario compuesto por 1,5-bis[*o*-(dioxifosforil)-*p*-etilfenoxi]-3-oxapentano y una amina como la trioctilamina [Safiulina, A. M.; Ivanets, D. V.; Kudryavtsev, E. M.; Baulin, D. V.; Baulin, V. E.; Tsivadze, A. Y. *Rus. J. Inorg. Chem.* **2018**, *63*, 1679-1683], *N*-*n*-heptilanilina [Pawar, R. R.; Suryavanshi, V. J.; Salunkhe, S. T.; Patil, S. S.; Mulik, G. N. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2017**, *311*, 419-426.], un hexaacetato-calix(6)areno [Swamidoss, C. M. A.; Ramaswamy, K.; Tallam, V. G. *Mat. Today: Proceedings* **2020**, 954–957] o un ligando bidentado, 2,3-dihidroxi-naftaleno [Tarafder, P. K.; Pradhan, S. K.; Mondal, R. K. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2016**, *309*, 1021-1028].

El empleo de los líquidos iónicos (ILs) ha sido fundamental en muchos ejemplos de separación química selectiva, lo cual, se ha implementado también en esta área. Así, el empleo de IL junto con ligandos extractivos está muy bien documentado, por ejemplo, aminas [Zuo, Y.; Chena, J.; Li, D. *Sep. Pur. Tech.* **2008**, *63*, 684-690], 1,3-dicetonas (separación con SC-CO₂) [Fu, J.; Chen, Q.; Sun, T.; Shen, X. *Sep. Pur. Tech.* **2013**, *119*, 66–71], *N,N*-dialquilamidas (separación con SC-CO₂) [Rao, A.; Tomar, B. S. *Sep. Pur. Tech.* **2016**, *161*, 159-164], diglicolamidas [Luo, H. M.; Boll, R. A.; Bell, J. R.; Dai, S. *Radiochim. Acta* **2012**, *100*, 771-777], óxidos de fosfina (separación con ácido oxálico) [Sengupta, A.; Singh, M.; Sundarajan, M.; Yuan, L.; Fang, Y.; Yuan, X.; Feng, W. *Inor. Chem. Commun.* **2017**, *75*, 33-36; Turanov, A. N.; Karandashev, V. K.; Artyushin, O. I.; Sharova, E. V.; Khvostikov, V. A. *Radiochem.* **2021**, *63*, 162–168; Turanov, A. N.; Karandashev, V. K.; Baulin, D. V.; Baulin, V. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1012–1019; Turanov, A. N.; Karandashev, V. K.; Burmii, Zh, P.; Yarkevich, A. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 418–423], empleando ligandos derivados de fosfano (decapando con soluciones ácidas) [Karamzadeh, Z.; Yafthian, M. R.; Shiri-Yekta, Z.; Nilchi, A.; Dolatyari, L. *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* **2016**, *35*, 89-95], metilimidazoles

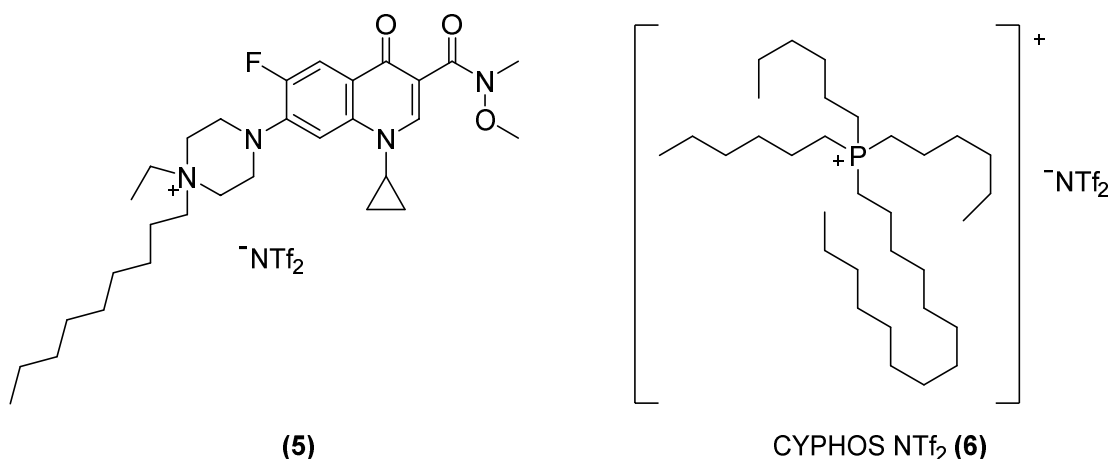
[excelentes selectividades frente a uranio(VI) y Ln(III)] [Li, W.; Yang, S.; Lv, H.; Liu, Z.; Wu, J.; Li, S.; Shen, Y. *Radiochim. Acta* **2016**, *104*, 681–690], con óxido de trioctilfosfina [Shiri-Yekta, Z.; Yafthian, M. R.; Nilchi, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 221-227], con una disolución acuosa de *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dioctil-4-oxaheptanodiamida (DMDOHA) [Ren, P.; Li, Y.; Wang, Z.; Geng, Y.; Yu, T.; Hua, R. *Chem. Pap.* **2020**, *74*, 2049-2057], con óxidos de carbamoilmetilfosfina (CMPO) [Turanov, A. N.; Karandashev, V. K.; Yarkevich, A. N.; Khvostikov, V. A. *Radiochemistry* **2019**, *61*, 694-699; Turanova, A. N.; Karandashev, V. K.; Yarkevich, A. N. *Radiochemistry* **2013**, *55*, 382-387], con CMPO polimérico [Annam, S.; Rao, C. V. S. B.; Sivaraman, N.; Sivaramakrishna, A.; Vijayakrishna, K. *React. Funct. Polym.* **2018**, *131*, 203-210], *N,N,N,N*-tetraoctildiglicolamida (TODGA) y otros derivados [Zhang, Y.; Liu, Z.; Fan, F.; Zhu, L.; Shen, Y. *Sep. Sci. Technol.* **2014**, *49*, 1895-1902; Feng, S.; Xinghai Shen, *Radiochim. Acta* **2020**, *108*, 757–767], amidas tetradentadas [Alyapyshev, M. Y.; Babain, V. A.; Tkachenko, L. I. *Radiochemistry* **2014**, *56*, 565-574] y ácido *N,N*-di(2-etilhexil)-diglicolámico [Ibrahim, S. M.; Zhang, Y.; Xue, Y.; Yang, S.; Ma, F.; Tian, G. *Solvent Extr. Ion Exc.* **2020**, *38*, 417-429]. Solo el IL como el nitrato de trioctylmethyllammonio [A336][NO₃] [Fu, X.; Zhang, F.; Wu, Q.; Li, Y.; Huang, Q.-G.; Yan, Z.-Y. *J. Radioanal. Nuc. Chem.* **2021**, *327*:1251–1258].

Sin embargo, el uso de los denominados líquidos iónicos específicos de proceso [en inglés *Task Specific Ionic Liquids* (TSIL)] combinados con líquidos iónicos no se han usado tan frecuentemente. Un TSIL basado en un fosforamidato se ha utilizado para la extracción selectiva de uranio [Xie, X.; Qin, Z.; He, Y.; Xiong, P.; Huang, Z.; Mao, Y.; Wei, H.; Zhuo, L. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 15735-15746], otro TSIL formado por un líquido iónico funcionalizado con hexafluorofosfato de 1-[3[[[difenilfosfinil]acetil]amino]propil]-3-tetradecil-1*H*-3-imidazolio se empleó para la extracción general de Ln(III), Th(IV) y U(VI) [Turanov, A. N.; Karandashev, V. K.; Artyushin O. I.; Sharova E. V. *Solvent Extr. Ion Exc.* **2015**, *33*, 540-553.], y varios TSIL similares a los descritos se desarrollaron para la extracción de actínidos [Sengupta, A.; Mohapatra, P. K.; Iqbal, M.; Huskens, J.; Verboom, W. *Sep. Pur. Tech.* **2013**, *118*, 264-270; Ternova, D.; Ouadi, A.; Mazan, V.; Georg, S.; Boltoeva, M.; Kalchenko, V.; Miroshnichenko, S.; Billard, I.; Gaillard, C. *J. Solution Chem.* **2018**, *47*, 1309-1325; Paramanik, M.; Raut, D. R.; Sengupta, A.; Ghosh, S. K.; Mohapatra, P. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 19763-19767; Saha, A.; Tiwari, N.; Deb, S. B.; Saxena, M. K. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 7691-7697; María, L.; Cruz, A.; Carretas, J. M.; Monteiro, B.; Galinha, C.; Gomes, S. S.; Araújo, M. F.; Paiva, I.; Marçalo, J.; Leal, J. P. *Sep. Pur. Tech.* **2020**, *237*, 116354].

De acuerdo con todo lo descrito en estos antecedentes, y teniendo en cuenta que en ninguno de los ejemplos se dedica un apartado para la recuperación del sistema extractante TSIL-IL (donde IL corresponde a la siglas en inglés de líquido iónico, *ionic liquid*), sino solamente al porcentaje de recuperación del metal (decapado o *stripping*) al finalizar el proceso de extracción, en este documento de protección intelectual se detecta la necesidad de sintetizar un compuesto que permita la extracción selectiva de elementos de transición interna (lantánidos y actínidos) con muy baja afinidad por los elementos metálicos de las series d y p, y su posterior recuperación con un alto rendimiento (de al menos 95%), para su repetido uso en posteriores ciclos extractivos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En esta memoria la expresión "mezcla extractante" se refiere a la composición para uso en procesos de extracción selectiva de elementos de las series del bloque f de la tabla periódica (es decir, los elementos pertenecientes a las series de lantánidos y actínidos) en muestras que contienen a estos junto a otros metales de las series s, d y p, donde dicha mezcla extractante está formada por un líquido iónico compuesto TSIL con fórmula **(5)**, disuelto en un líquido iónico (IL), utilizado como disolvente, donde el líquido iónico empleado es [CYPHOS NTf₂] **(6)**.

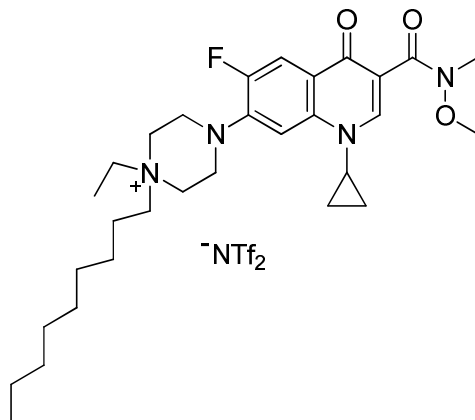


La presente invención hace referencia, en un primer aspecto, a una molécula o compuesto TSIL con una fórmula química **(5)**, así como a una formulación de una mezcla extractante que está formada por dicho compuesto (TSIL) de fórmula química **(5)**, junto con el líquido iónico CYPHOS NTf₂ **(6)**.

También es objeto de la presente invención, el procedimiento de extracción selectiva de elementos actínidos y lantánidos con una alta afinidad frente a otros metales de las series s, d y p, empleando la mezcla extractante del compuesto TSIL con fórmula química **(5)**. Es decir, también es objeto de la presente invención, la capacidad que ofrece la mencionada mezcla extractante **(5)+(6)** para realizar extracciones líquido-líquido de metales del bloque f frente a metales de las series s, d y p y su posterior recuperación y reciclado. Los metales de las series s, d y p se extraen con un bajo o nulo porcentaje durante el proceso de extracción empleando la mezcla extractante desarrollada.

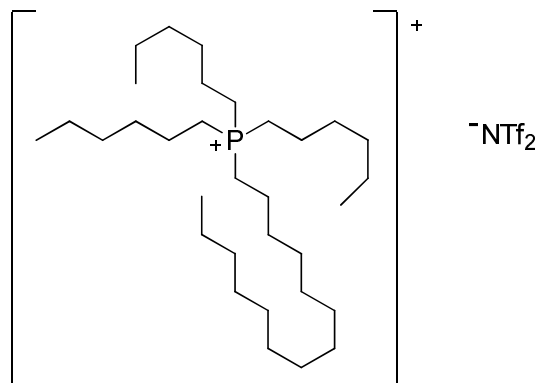
Ventajosamente, la mezcla extractante elaborada a partir del compuesto TSIL de fórmula química **(5)** y el IL **(6)** puede ser reciclada una vez concluida la extracción y separación de los elementos extraídos.

Se reproduce a continuación el compuesto TSIL de fórmula **(5)** sintetizado, siendo objeto de protección no solo dicho compuesto sino también una sal químicamente aceptable del mismo.

**(5)**

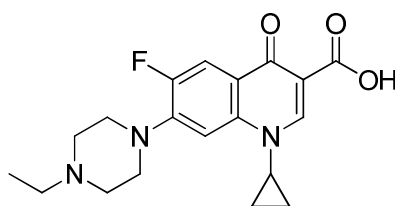
Por otro lado, también es objeto de protección la mezcla extractante o composición para su uso en procesos de extracción selectiva de metales de las dos series f, de forma que dicha mezcla extractante se forma a partir del compuesto TSIL de fórmula **(5)** y del líquido iónico empleado como disolvente [CYPHOS NTf₂] **(6)**, el cual es comercialmente asequible o bien preparado fácilmente a través de un intercambio iónico sencillo. En la mezcla extractante el

compuesto TSIL de fórmula **(5)** está adicionado en proporciones variables, siendo su concentración preferente de 0.005 M.

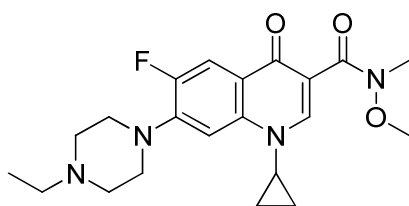
CYPHOS NTf₂**(6)**

Así, el procedimiento de preparación del compuesto TSIL con fórmula química **(5)** se realiza a partir del antibiótico ciprofloxacina **(1)** empleando transformaciones de grupos funcionales convencionales. Concretamente, la síntesis del compuesto TSIL **(5)** tiene lugar en tres etapas realizadas bajo condiciones suaves (es decir, utilizando temperatura entre ambiente y 0°C, presión atmosférica de aire, etc.) y viables a escala industrial.

En primer lugar, se obtiene el compuesto intermedio **(2)** tras la reacción de *N*-alquilación de la ciprofloxacina **(1)** con 1-bromoetano en presencia de exceso de *N,N*-diisopropil(etil)amina (DIPEA), preferentemente, en una mezcla de agua y acetonitrilo a 40°C durante 16 h.

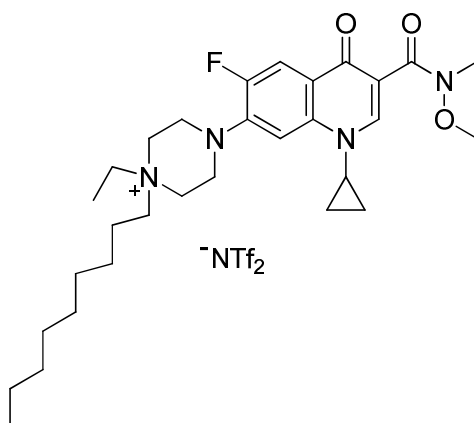
**(2)**

En la segunda etapa, se sintetiza la amida de Weinreb **(4)** a partir de una reacción de amidación usando exceso de *N,O*-dimetilhidroxilamina **(3)**, preferentemente, en presencia de cloruro de tionilo en diclorometano (DCM) y trietilamina, a 0°C y durante 30 minutos.



(4)

La tercera etapa, que conduce a la estructura final del TSIL **(5)**, consiste en una alquilación mediante la adición de exceso de 1-yodononano sobre el producto intermedio **(4)** usando como disolvente acetonitrilo, preferentemente, y manteniendo la mezcla a reflujo durante dos días. El compuesto resultante, una vez purificado, fue tratado con bis(trifluorometanosulfonil)amiduro de litio para generar el producto final **(5)** mediante intercambio iónico.



(5)

Se debe destacar que la principal interacción de los metales de transición interna con el TSIL **(5)**, que actúa como quelatante selectivo, tiene lugar a través de la zona 1,3-dicarbonílica potenciada por el carácter dador proporcionada por la amida de Weinreb. Se presume que este efecto inductivo endurece mucho más el carácter de base de Lewis de la mencionada área dicarbonílica, la cual le permite tener más alta afinidad por los ácidos de Lewis más duros de la tabla periódica de los elementos (como es el caso de los elementos del bloque f).

Por otro lado, la presente invención hace referencia al procedimiento de extracción selectiva de metales de transición interna, empleando el compuesto TSIL de fórmula **(5)**. Ventajosamente, dicho procedimiento permite la posterior separación y recuperación de la

mezcla extractante para su reciclado, de forma que dicho procedimiento puede ser adaptado e implementado a una escala superior. Tal como se detalla a continuación, el procedimiento de extracción selectivo de los metales del bloque f de la tabla periódica frente a otros metales de las series s, d y p se realiza a pH de 6.

5

Así, concretamente, las siguientes etapas forman el procedimiento de extracción selectiva de los metales del bloque f en una muestra que contiene metales de este bloque f y otros metales de las series s, d y p:

- 10 - Preparación de una composición extractante a partir del compuesto TSIL de fórmula **(5)** y el líquido iónico [CYPHOS NTf₂] **(6)**, donde el compuesto TSIL con fórmula **(5)** está adicionado en proporciones variables, preferentemente en una concentración de 0.005 M.
- 15 - Introducción en un tubo de ensayo de una muestra a separar que contiene un metal o varios metales del bloque f y otros metales pertenecientes a las series s, d y p. Ajuste de la muestra a un pH de 6 mediante la adición de un tampón fosfato.
- 20 - Introducción en un tubo de ensayo (con volumen superior a 5 ml) de la muestra preparada en la etapa anterior y adición de la composición extractante preparada en la primera etapa, en una proporción de, al menos, 2:1 siendo 1 la composición extractante.
- 25 - Agitación del tubo de ensayo con la disolución preparada en la etapa anterior durante al menos 3 minutos.
- 30 - Reposo de la disolución preparada en la etapa anterior, diferenciándose dos fases liquido-liquido de diferentes densidades.
- 35 - Separación de las dos fases, donde la fase orgánica corresponde a la composición extractante que incluye al o a los metales de las series f contenido inicialmente en la muestra a separar.
- Adición a la fase orgánica recuperada en la etapa anterior de una disolución acidulada a pH de 0.5.
- Agitación de la disolución obtenida en la etapa anterior.
- Reposo de la disolución preparada en la etapa anterior, diferenciándose dos fases liquido-liquido de diferentes densidades.
- Separación de las dos fases, donde la fase orgánica corresponde a la composición extractante y la fase acuosa que contiene al o a los metales de las series del bloque f.

35

Así, de forma ventajosa, el procedimiento descrito permite recuperar, al menos, el 95% de la fase orgánica que corresponde a la composición extractante que contiene al compuesto TSIL de fórmula (5).

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de imágenes o figuras en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

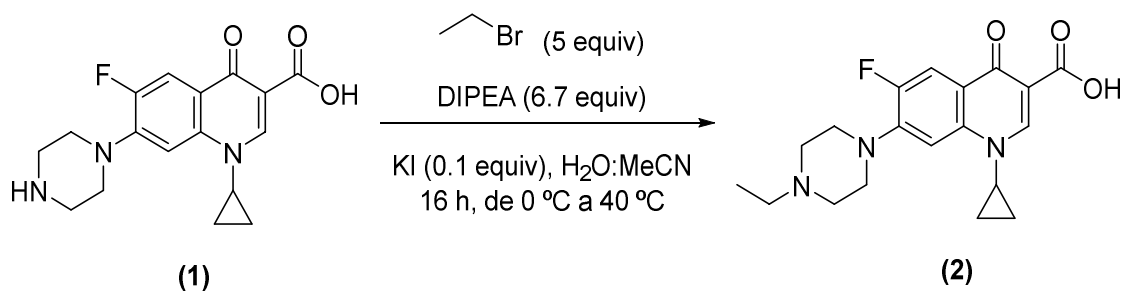
La figura 1 muestra un esquema del proceso de extracción selectiva del o de los metales del bloque f frente a los metales de las series s, d y p y del procedimiento de una realización preferente de la invención.

La figura 2 muestra un esquema del procedimiento seguido para la recuperación del o de los metales del bloque f, de una disolución empleada en el procedimiento detallado en la figura anterior.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

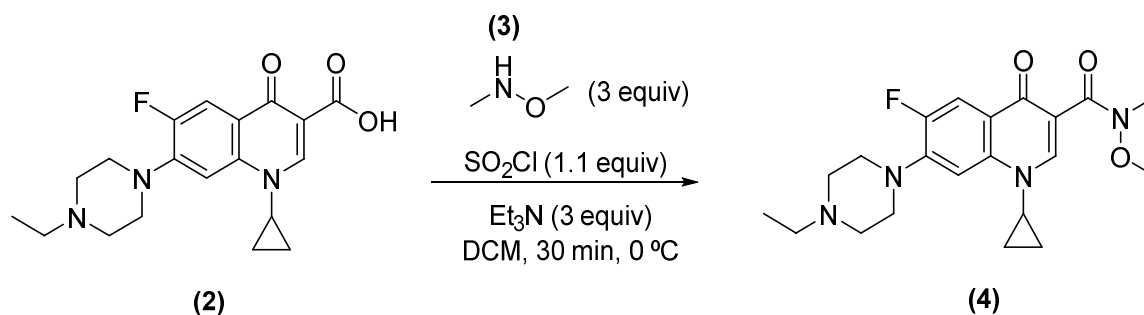
Tal y como se ha comentado anteriormente, el primer paso de la síntesis del compuesto TSIL con fórmula (5) consiste en la *N*-alquilación de la ciprofloxacina (1) (comercialmente asequible) con bromuro de etilo, preferentemente, en una mezcla de acetonitrilo/agua. (Esquema 1).



Esquema 1

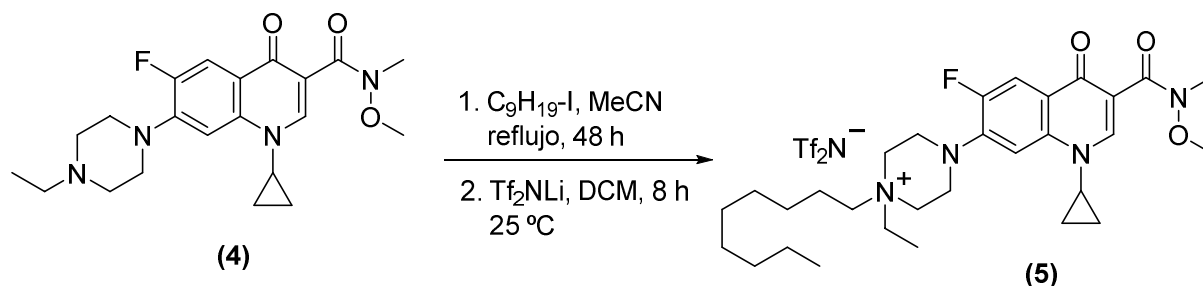
30

El segundo paso de reacción consistió en una amidación de Weinreb sobre **(2)** empleando *N,O*-dimetilhidroxilamina **(3)**, tras la generación *in situ* del cloruro de ácido correspondiente con cloruro de tionilo en diclorometano y trietilamina, a 0°C y durante 30 minutos. Este compuesto, preferentemente, se lavó con agua en tres ocasiones y el producto **(4)** fue



Esquema 2

El último paso del proceso sintético involucra a la molécula **(4)** la cual se sometió a una reacción con un equivalente de 1-yodononano, preferentemente, en acetonitrilo a reflujo durante dos días. El disolvente se evaporó a vacío y a continuación se realizó el intercambio iónico con el bis(trifluorosulfonyl)amiduro de litio en diclorometano a temperatura ambiente



Esquema 3

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del compuesto (2)

Se preparó una disolución en un matraz de 1 equivalente de clorhidrato de ciprofloxacina en MeCN:H₂O (30 mL/mmol) con 6.66 equivalentes de diisopropiletilamina en un baño de hielo

en condiciones inertes. A continuación, se añadieron gota a gota 5 equivalentes de bromoetano y 0.10 equivalentes de yoduro de potasio. Se agitó durante 1 hora. Más tarde, se colocó el matraz en un baño de aceite a 40°C y se agitó durante 16 h. Finalmente, se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en 40 mL de DCM y se lavó con una disolución de tampón fosfato a pH = 6.5. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto (2) como un sólido blanco. Rendimiento 92%.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto (4)

Se añadió en un matraz de fondo redondo 1 equivalente del compuesto (2) junto a 3 equivalentes de trietilamina y la mínima cantidad de DCM seco. Después se añadió, bajo condiciones inertes, y a 0°C, 3 equivalentes de *N,O*-dimetilhidroxilamina (3), 3 equivalentes de trietilamina, y 1.1 equivalentes de cloruro de tionilo. Se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. A continuación, se eliminaron los compuestos volátiles bajo vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó 3 veces con una disolución saturada de bicarbonato sódico para eliminar las sales de amonio. Más tarde, se lavó 3 veces con una disolución saturada de carbonato potásico para eliminar el compuesto (2) sin reaccionar. El disolvente orgánico se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a vacío. Finalmente, el compuesto (4) se obtuvo como un sólido amarillento tras recristalización con dietil éter. Rendimiento 88%.

Ejemplo 3: Preparación del compuesto (5)

Se preparó en un tubo de presión una disolución de 1 equivalente del compuesto (4) junto con 2 equivalentes de 1-yodononano con la mínima cantidad posible de acetonitrilo seco en condiciones inertes. Se agitó a reflujo durante 2 días. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo y se añadió 1.3 equivalentes de bistriflamida de litio (disuelto en agua). Se dejó agitar toda la noche. A continuación, se lavó la fase acuosa 3 veces, se combinaron las fracciones del disolvente orgánico y se lavó con agua otras 3 veces. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó por rotaevaporación. El compuesto (5) se obtuvo como un sólido blanco tras recristalización con acetato de etilo. Rendimiento 86%.

Ejemplo 4: Procesos de extracción selectiva de elementos de las series f a pH = 6

Dado el interés de la extracción de elementos pertenecientes a las series f, para realizar la extracción de los analitos (metales de las series f y series d, por ejemplo) en una muestra

acuosa **A**, se toman 5 ml de la muestra acuosa **A** en un tubo de ensayo y el pH se ajusta con disoluciones de tampón fosfato a pH 6. Se añaden 1 mL del extractante [0.005 M del compuesto **(5)** en **(6)**] (disolución **B**). Se agita el tubo de ensayo durante 3 minutos en un vórtex y se deja reposar la mezcla. A continuación, se separan las dos fases, quedando el/los metal/les de la serie de transición interna en la disolución **B** y el resto de metales (véase tabla 1) en la muestra acuosa **A**.

La figura 1 muestra el esquema detallado del proceso de extracción selectiva de los metales de transición interna, como por ejemplo Th, U, Lu, Yb, Gd, Nd, Sm, La, Y, Ce, Eu, Sc, Pr, Tb, Dy, Ho, Er, Tm (véase Tabla 1), frente al resto de metales de la tabla periódica.

La eficiencia de la extracción de los metales de las series f y del resto de metales (series s, p y d) de la tabla periódica con la disolución **B** se calculó a través de la determinación de la concentración de estos elementos en la fase acuosa (**A**). El contenido de los metales del bloque f en la fase orgánica (**B**) se estima por diferencia con el contenido en la fase acuosa (**A**). La relación de concentraciones (disolución **B**/muestra acuosa **A**) es una medida del coeficiente de distribución del analito (**K**). Así, a mayor coeficiente de distribución del analito (**K**), mayor es la eficiencia de extracción.

Para determinar la concentración de cada elemento, se analizó la disolución acuosa (**A**) mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS). Para ello, se selecciona el isótopo más abundante y libre de interferencias de cada elemento y se registra la señal en la muestra acuosa (**A**). A partir de la señal obtenida, y a través de la señal obtenida con patrones de concentración conocida, se puede calcular la concentración de cada elemento en la muestra.

La tabla 1 muestra algunos ejemplos del coeficiente de distribución respecto a la mezcla extractante que contiene el compuesto TSIL de fórmula **(5)** referido a la concentración inicial de 0.005 M (**K**) a pH 6, los cuales han sido calculados conforme al proceso detallado previamente. El coeficiente **K** de la tabla 1 es el cociente entre la concentración del metal en la fase orgánica y la fase acuosa tras la extracción.

Así, en la tabla 1 se observa el valor de coeficientes de distribución obtenido para los metales de las series f, así como para otros elementos metálicos de la Tabla Periódica que pueden encontrarse en presencia de ellos a pH = 6.

Tabla 1. K determinada a pH = 6.

Elementos de las series f	K	Elementos series s, p y d	K
Th	746.4	Li	1.7
U	845.5	Al	1.1
Lu	479.3	Ti	13.7
Yb	441.6	V	1.8
Gd	433.9	Cr	2.3
Nd	394.2	Mn	1.6
Sm	600.5	Fe	11.3
La	178.8	Co	1.0
Y	146.2	Ni	1.0
Ce	327.5	Cu	9.9
Eu	614.3	Zn	24.2
Sc	1683.1	Ga	3.8
Pr	306.9	As	1.1
Tb	527.4	Se	1.0
Dy	188.9	Zr	3.2
Ho	106.8	Mo	1.3
Er	206.7	Ru	1.5
Tm	357.2	Pd	2.2
		Ag	42.1
		Cd	1.3
		In	4.1
		Sn	4.7
		Sb	1.1
		Te	2.4
		Pt	1.0
		Au	1.0
		Hg	43.7
		Tl	1.0
		Pb	3.4
		Bi	2.7
		Rh	1.1
		Re	1.1

- 5 Como se puede apreciar, a partir de los datos recogidos en la tabla anterior, el coeficiente de distribución K calculado para los metales de las series f resultó ser enormemente superior a la mayoría del resto de metales de la tabla periódica. La mezcla extractante en la que aparece TSIL de formula **(5)** y el disolvente **6** resultó ser extremadamente selectiva.

- 10 **Ejemplo 5: Liberación del metal extraído y recuperación de la mezcla (5+6) [con reciclado del sistema de extracción (5)+(6)].**

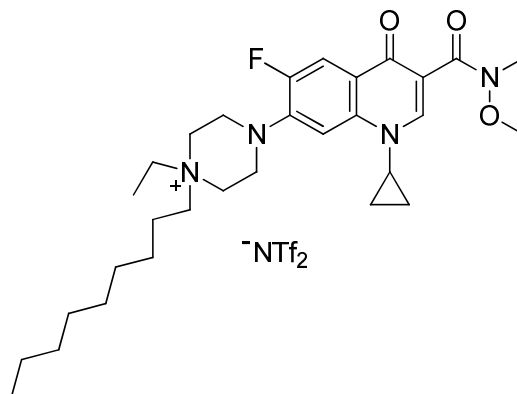
Para realizar la recuperación de la mezcla **(5)+(6)** pura y sin ningún metal, a la disolución **B** que contiene los metales lantánidos y actínidos en un tubo de ensayo se le añade una disolución **C** (5 ml) de una disolución con ácido nítrico a pH = 0.5. Se agita el tubo de ensayo en un vórtex durante 3 minutos y se separa la disolución acuosa de la orgánica,
5 recuperándose **(5)+(6)** y la fase acuosa conteniendo los metales de las series f.

La figura 2 muestra el esquema detallado del proceso de recuperación de la mezcla **(5)+(6)**.

La recuperación de la disolución **B** pura con estos metales de transición interna fue superior
10 al 95% y se pudo usar en varios ciclos extractivos. Es decir, esta recuperación permite el reciclado y su uso en otro ciclo extractante.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto TSIL con fórmula química **(5)**



5

(5)

2. Una composición para su uso en procesos de extracción selectiva de elementos de transición interna, en la que dicha composición comprende un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1^a, caracterizada por que comprende el compuesto TSIL de fórmula **(5)** y un líquido iónico CYPHOS NTf₂ **(6)**.

10

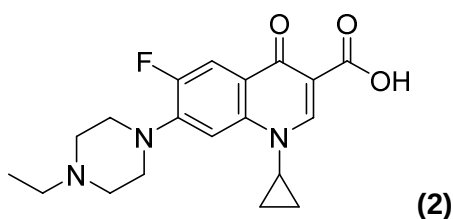
3. Una composición para su uso en procesos de extracción selectiva de elementos de transición interna, según reivindicación 2^a, caracterizado por que el compuesto TSIL con fórmula **(5)** está adicionado en una concentración de 0.005 M.

15

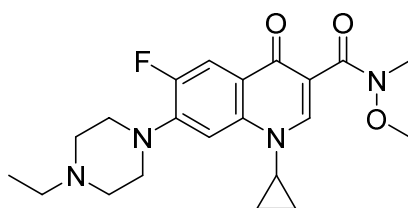
4. Procedimiento de preparación del compuesto TSIL con fórmula **(5)**, conforme a la reivindicación 1^a, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- Reacción de *N*-alquilación de ciprofloxacin **(1)** con 1-bromoetano en presencia de DIPEA, para generar **(2)**,

20

**(2)**

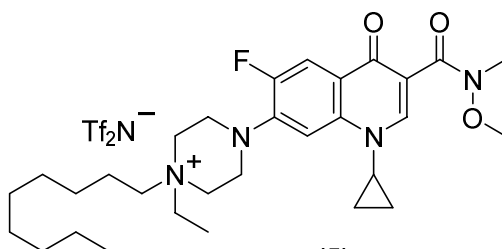
- Reacción de amidación con *N,O*-dimetilhidroxilamina **(3)** utilizando cloruro de tionilo, obteniendo el intermedio **(4)**.



(4)

- Alquilación de **(4)** con 1-yodononano y posterior intercambio iónico con bis(trifluorosulfonil)amiduro de litio obteniéndose el compuesto **(5)**.

5



(5)

5. Procedimiento de preparación del compuesto TSIL con fórmula química **(5)**, según reivindicación 4ª, caracterizado por que la reacción de ciprofloxacina **(1)** con 1-bromoetano mediante una reacción de *N*-alquilación se realiza en presencia de agua:acetonitrilo a 40 °C durante 16 horas para obtener el producto **(2)**.

10

6. Procedimiento de preparación del compuesto TSIL con fórmula química **(5)**, según reivindicación 4ª, caracterizado por que la reacción de **(2)** y **(3)** con cloruro de tionilo, se lleva a cabo en presencia de trietilamina y diclorometano como disolvente y a 0 °C durante 30 minutos, generando el intermedio **(4)**.

15

7. Procedimiento de preparación del compuesto TSIL con fórmula química **(5)**, según reivindicación 4ª, caracterizado por que la reacción de alquilación del intermedio **(4)** con 1-yodononano se realiza en presencia de acetonitrilo y tiene lugar a reflujo durante 48 horas, y a continuación se realiza el posterior intercambio iónico para dar lugar al compuesto **(5)**.

20

8. Procedimiento de extracción selectiva de elementos de transición interna en una muestra, empleando el compuesto TSIL de fórmula **(5)** conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- Preparación de una composición extractante a partir del compuesto TSIL de fórmula **(5)** y el líquido iónico [CYPHOS NTf₂] **(6)**.
- Introducción en un tubo de ensayo de la muestra a separar que contiene los metales de las series f y otros metales pertenecientes a las series s, d y p.
- Ajuste de la muestra a un pH de 6 mediante la adición de un tampón fosfato.
- Introducción en un tubo de ensayo de la muestra preparada en la etapa anterior y adición de la composición extractante preparada en la primera etapa en una proporción de, al menos, 2:1, siendo 1 la composición extractante.
- Agitación del tubo de ensayo con la disolución preparada en la etapa anterior durante al menos 3 minutos.
- Reposo de la disolución preparada en la etapa anterior, diferenciándose dos fases líquido-líquido de diferentes densidades.
- Separación de las dos fases, donde la fase orgánica corresponde a la composición extractante que incluye los metales de las series f contenidos inicialmente en la muestra a separar.
- Adición a la fase orgánica recuperada en la etapa anterior de una disolución acidulada a pH de 0.5.
- Agitación de la disolución obtenida en la etapa anterior.
- Reposo de la disolución preparada en la etapa anterior, diferenciándose dos fases líquido-líquido de diferentes densidades.
- Separación de las dos fases, donde la fase orgánica corresponde a la composición extractante y la fase acuosa corresponde a los metales de las series f.

Donde se recupera al menos el 95% de la fase orgánica que corresponde a la composición extractante que contiene al compuesto TSIL de fórmula **(5)**.

9. Procedimiento de extracción selectiva de elementos de transición interna en una muestra, según reivindicación 8ª, caracterizado por que en la etapa de preparación de la composición extractante a partir del compuesto TSIL de fórmula **(5)** y el líquido iónico [CYPHOS NTf₂] **(6)**, se emplea el compuesto de TSIL en una concentración de 0.005 M.

10. Procedimiento de extracción selectiva de elementos de transición interna en una muestra, según reivindicación 8ª, caracterizado por que la muestra a separar contiene metales de las series s, p y d, contenidos en la tabla periódica.

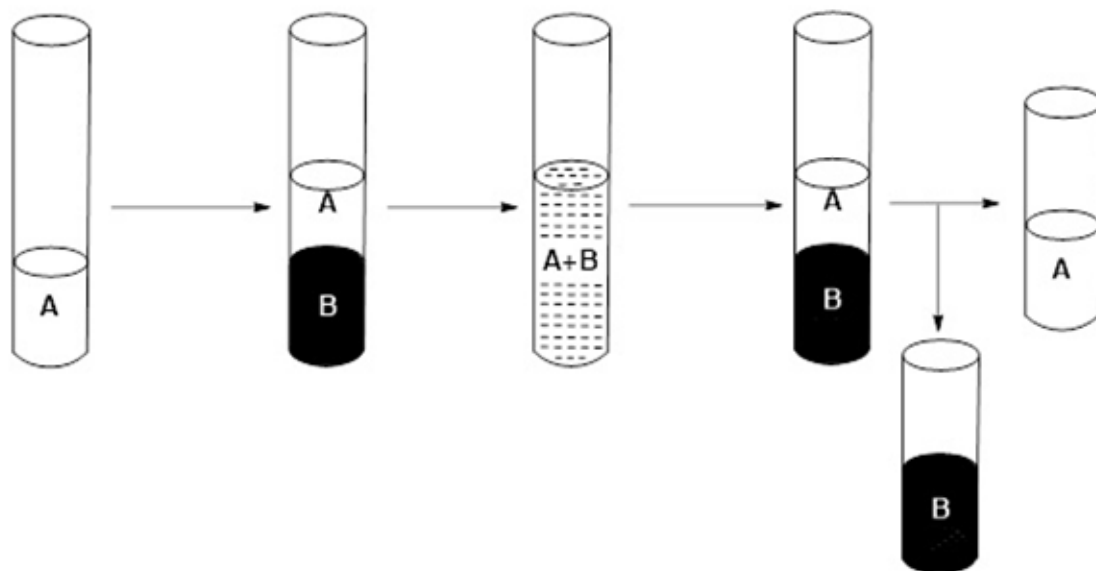


FIG.1

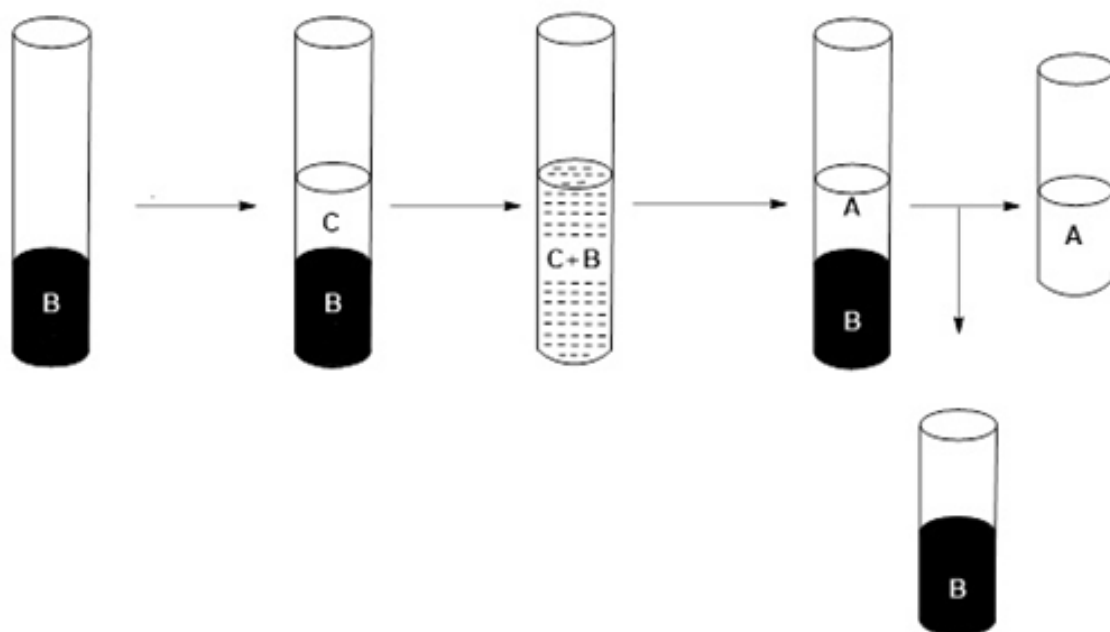


FIG.2



- ②① N.º solicitud: 202330797
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.09.2023
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DO-THANH, C.-L. et al. "A perspective on task-specific ionic liquids for the separation of rare earth elements". RSC Sustainability 2023, Volumen 1, páginas 1168-1176. DOI: 10.1039/d3su00007a. ISSN: 2753-8125. [Publicado el 19.05.2023]. [Recuperado el 25.04.2024]. Recuperado de: < https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/su/d3su00007a >. Ver página 1168, resumen; página 1169, ecuaciones 1-4 y figura 1; página 1171, figuras 4 y 5; página 1172, figura 6; página 1173, apartado 2.2.5 y figura 8; página 1174, tabla 1.	1-10
A	TURGIS, R. et al. "Ketone functionalized task specific ionic liquids for selective tantalum extraction". Separation and Purification Technology 2018, Volumen 196, páginas 174-182. DOI: 10.1016/j.seppur.2017.08.009. ISSN: 1873-3794; 1383-5866 (en línea). [Disponible en línea el 05.08.2017]. [Recuperado el 24.04.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586617311152?via%3Dihub >. Ver página 174, resumen; página 179, esquemas 1 y 2; página 180, tabla 3.	1-10
A	QUIJADA-MALDONADO, E. & ROMERO, J. "Solvent extraction of rare-earth elements with ionic liquids: Toward a selective and sustainable extraction of these valuable elements". Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry 2021, Volumen, 27, artículo 100428. DOI: 10.1016/j.cogsc.2020.100428. ISSN: 2452-2236. [Disponible en línea el 07.12.2020]. Recuperado el 25.04.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452223620301255 >. Ver página 1, resumen; página 4, columna 1, párrafo 1 y tabla 1.	1-10
A	WANG, Y. et al. "Separation of adjacent heavy rare earth Lutetium (III) and Ytterbium (III) by task-specific ionic liquid Cyphos IL 104 embedded polymer inclusion membrane". Journal of Membrane Science 2020, Volumen 610, artículo 118263. DOI: 10.1016/j.cogsc.2020.100428. ISSN: 1873-3123; 0376-7388 (en línea). [Disponible en línea el 18.05.2020]. Recuperado el 25.04.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376738820308413 >. Ver página 1, resumen; página 2, figura 1 y tabla 1.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.04.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
1/3



- 21 N.º solicitud: 202330797
- 22 Fecha de presentación de la solicitud: 25.09.2023
- 32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	XU, W. et al. "Design and Synthesis of Piperazine-Based Task-Specific Ionic Liquids for Liquid-Liquid Extraction of Cu ^{II} , Ni ^{II} , and Co ^{II} from Water". Australian Journal of Chemistry 2015, Volumen 68, Número 5, páginas 825-829. DOI: 10.1071/CH14351. ISSN: 0004-9425; 1445-0038 (en línea). [Publicado en línea el 15.10.2014]. [Recuperado el 25.04.2024]. Recuperado de: < https://www.publish.csiro.au/CH/CH14351 >. Ver página 825, resumen; página 826, esquema 1.	1-10
A	OKAMURA, H. et al. "Synergistic Enhancement of the Extraction and Separation Efficiencies of Lanthanoid(III) Ions by the Formation of Charged Adducts in an Ionic Liquid". Industrial & Engineering Chemistry Research 2020, Volumen 59, Número 1, páginas 329-340. DOI: 10.1021/acs.iecr.9b04998. ISSN: 0888-5885; 1520-5045 (en línea). [Publicado en línea el 09.12.2019]. [Recuperado el 26.04.2024]. Recuperado de: < https://pubs.acs.org/doi/epf/10.1021/acs.iecr.9b04998 >. Ver página 329, resumen y figura 1.	1-10
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 29.04.2024	Examinador G. Esteban García	Página 2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D215/56 (2006.01)**C22B59/00** (2006.01)**B01D11/02** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C22B, B01D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, EMBASE, XPESP, NPL, GOOGLE SCHOLAR, PUBMED