

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 109**

21 Número de solicitud: 201100788

51 Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

C01B 39/04 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

C07D 215/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

14.07.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.02.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACION A
DISTANCIA (UNED) (100.0%)
BRAVO MURILLO, 38-4.
28015 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ-SANZ, Jesús;
PÉREZ MAYORAL, Maria Elena;
MARTIN ARANDA, Rosa Maria y
LÓPEZ PEINADO, Antonio José**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE QUINOLINAS USANDO SÓLIDOS
MESOPOROSOS HÍBRIDOS COMO CATALIZADORES DEL PROCESO**

57 Resumen:

La presente invención describe la síntesis de un sólido mesoporoso de silicio, SBA-15/APS, que contiene grupos ácidos y básicos en su estructura, como un excelente catalizador para la preparación de quinolinas por condensación de Friedländer entre 2-aminoaril cetonas y otros compuestos carbonílicos. La actividad catalítica que presenta este sólido en esta transformación es mayor que la observada para otros catalizadores heterogéneos previamente descritos; las correspondientes quinolinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos y minimizando considerablemente la cantidad de catalizador empleada en el proceso.

El procedimiento que se describe se realiza en ausencia de disolvente minimizando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de las quinolinas obtenidas. Además se utilizan cantidades pequeñas de catalizador por lo que se minimiza también la generación de residuos.

ES 2 395 109 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de quinolinas usando sólidos mesoporosos híbridos como catalizadores del proceso.

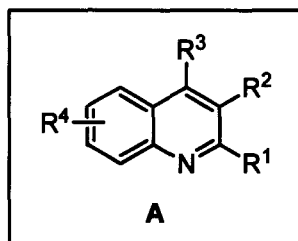
5

Sector de la Técnica

La presente invención pertenece al Sector de la Técnica "Química e Industria Química" que incluye también tanto la Farmacia y su Industria - síntesis de fármacos - como la Ingeniería Química o Ingeniería de
10 Procesos, esta última como la aplicación industrial de la Química.

Campo Técnico de la invención

En la presente invención se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de
15 Fórmula General A que se indican a continuación:



en donde,

R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos
20 o alifáticos, o ambos, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, N y/o O.

R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser grupos aromáticos conteniendo cadenas alifáticos o no, conteniendo o no
heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O.

R¹-R² pueden ser cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o
25 alifáticos, insaturados o no, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo N y/o O.

R⁴ puede ser grupos conteniendo heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O.

Estado de la técnica

30 Los principales residuos generados en la síntesis de compuestos orgánicos son las sales inorgánicas, como consecuencia directa del uso de cantidades estequiométricas de reactivos inorgánicos. La

solución a este problema es, pues, evidente y consiste en la sustitución de las metodologías que utilizan grandes cantidades de este tipo de reactivos por otras alternativas, como es el caso de la catálisis.

Así, la catálisis juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos compatibles con el medio ambiente. El uso de catalizadores, en particular catalizadores heterogéneos, en procesos químicos de interés

5 no sólo reduce el impacto medioambiental, desde un punto de vista tanto energético como de generación de residuos, sino que también disminuye considerablemente el costo de los procesos simplificando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de los productos de reacción, aspecto fundamental para la industria.

Además, el desarrollo de nuevos materiales, entre ellos los materiales mesoporosos, útiles en procesos de Química Verde, es un tema de actualidad y de gran relevancia en el diseño de nuevos catalizadores

10 heterogéneos más eficientes y compatibles con el medio ambiente [R.M. Martín-Aranda, J. Cejka, Top. Catal. 53 (2010)141].

El uso de catalizadores heterogéneos en procesos industriales, sustituyendo a los catalizadores homogéneos que actúan en disolución, presenta las siguientes ventajas:

15 - facilidad de separación del catalizador de los reactivos y productos; el catalizador es un sólido que se puede separar fácilmente de los productos de reacción y/o reactivos en exceso, estos últimos generalmente en disolución, mediante una única etapa de filtración.

- mayor robustez del catalizador, soportando rangos superiores de temperatura y presión.

20 - menor capacidad corrosiva; esto permite una mayor duración de los equipos en la industria.

- menor toxicidad. La mayor parte de los catalizadores heterogéneos son no volátiles e inocuos en contacto con la piel, lo cual permite cumplir fácilmente la normativa vigente de seguridad de uso.

25 - posibilidad de reutilización del mismo catalizador, lo que supone un ahorro en coste y, en muchos casos, de tiempo de operación y minimización de residuos.

Por otra parte, la actividad de un catalizador debe ser la adecuada dependiendo de la reacción a catalizar.

30 Una actividad baja daría lugar a un rendimiento escaso, lo que se traduce en baja rentabilidad económica o tiempos de producción elevados. Por el contrario, una actividad muy elevada, generalmente, hace que se produzcan reacciones no deseadas conduciendo a la contaminación del compuesto deseado con subproductos de la reacción.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación hemos descrito la síntesis de quinolinas/quinolin-2(*H*)-

35 onas por condensación de Friedländer, entre 2-aminoarilcetonas y acetilacetato de etilo, en un proceso promovido por aluminosilicatos mesoporosos ácidos o básicos, (Al)SBA-15 y MCM-41 funcionalizado con

grupos amino [Dominguez-Fernández et al. (2009) ChemCatChem 1:241; López-Sanz et al. (2010) Top. Catal, 53:1430]. Mientras que la condensación catalizada por (Al)SBA-15, catalizador ácido, condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas y quinolin-2(*H*)-onas, en presencia de materiales básicos, MCM-41 funcionalizados, se observó un cambio drástico de la selectividad de la reacción dando lugar a las correspondientes quinolonas con rendimiento cuantitativo y total selectividad.

Hay que mencionar que la condensación de Friedländer es uno de los métodos más sencillos y efectivos para la síntesis de quinolinas; consiste en la condensación de compuestos 2-aminoarilcarbonílicos, aldehídos o cetonas, con compuestos carbonílicos, con hidrógenos enolizables, generalmente en medio ácido [Marco-Contelles et al. (2009) Chem. Rev. 109:2652]. Además, son muchos los productos que incorporan quinolinas en su estructura y que presentan actividad biológica; como ejemplos podemos citar Camptothecin, un producto natural que presenta actividad anti-cancerígena y las quinolinas que se representan en la figura 1 [Muscia et al. (2006) Tetrahedron Lett. 47:8811], todos ellos productos sintéticos, con actividad antiparasitaria.

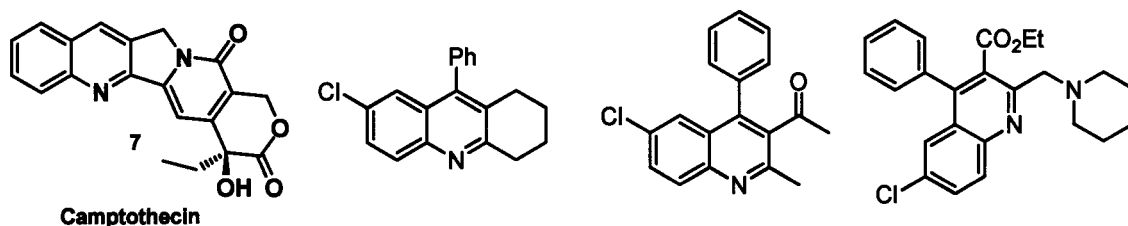


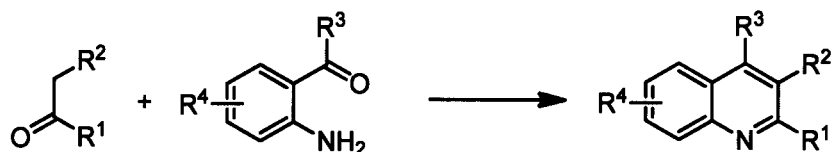
Figura 1. Quinolinas naturales y sintéticas biológicamente activas.

Sin embargo, hasta la fecha, solo se han descrito unos pocos catalizadores heterogéneos para la reacción de Friedländer; entre ellos están Al_2O_3 , $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$, silica gel-suportando ácido fosfomolibdico, $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$, celulosa sulfatada y ácido propilsulfónico/ SiO_2 . Mucho más recientemente, en nuestro grupo hemos descrito el primer ejemplo de reacción de Friedländer promovida por $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ (donde BTC es ácido benzenotricarboxílico) [Pérez-Mayoral y Cejka, (2011) ChemCatChem 3:157].

Actualmente, nuestro interés se centra en la síntesis y caracterización de nuevos materiales mesoporosos híbridos, basados en silicio, del tipo SBA-15, MCM-41, entre otros, que contengan simultáneamente grupos orgánicos ácidos y básicos, así como en su uso como catalizadores en la condensación de Friedländer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención consiste en la descripción de un procedimiento para la síntesis de quinolinas por reacción de 2-aminoarilcetonas con otros compuestos carbonílicos, con hidrógenos enolizables, tal y como se representa de forma general en el esquema 1.



Esquema 1. Reacción de Friedländer entre 2-aminoarilcetonas y otros compuestos carbonílicos.

- 5 El diseño y uso de catalizadores híbridos inorgánico-orgánicos basados en soportes de silicio y su uso en la reacción de Friedländer son las principales novedades de esta invención (Esquema 1).

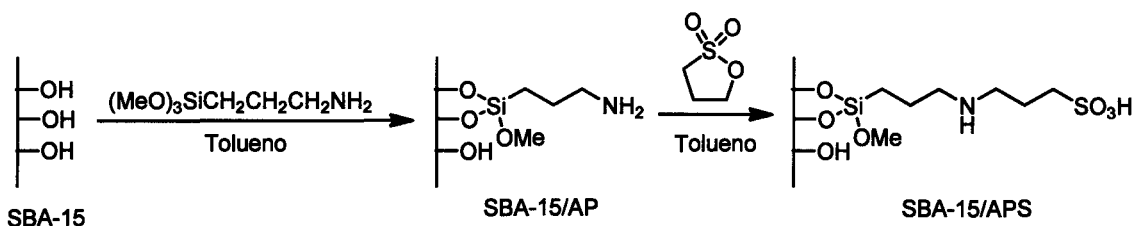
A continuación se detallan los procedimientos de síntesis del catalizador y de las quinolinas correspondientes:

10

Preparación de los catalizadores

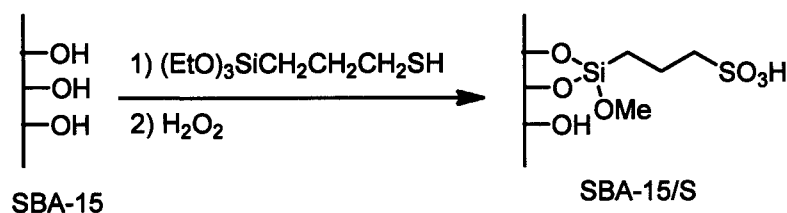
La síntesis del catalizador se llevó a cabo por reacción del material mesoporoso de silicio correspondiente siguiendo el esquema 2; en un experimento típico, una suspensión de SBA-15 (2 g), previamente sintetizado de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía, y (3-aminopropyl)trimetoxisilano (6.65 mmol) en tolueno (35 mL) se mantiene con agitación, a temperatura ambiente, durante 5 h. A continuación el sólido resultante se filtra y se lava tres veces con tolueno (20 mL). El sólido obtenido, SBA-15/AP, se seca a 90 °C. Seguidamente, una suspensión de SBA-15/AP (0.5 g) y η -sultona (5 mmol) en tolueno (20 mL) se mantiene con agitación a 90 °C durante 24 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se deja enfriar, se filtra el sólido formado y se lava tres veces con tolueno (20 mL). Finalmente, el sólido obtenido, SBA-15/APS, se seca a 90

20 °C.



Esquema 2. Preparación de SBA-15/APS.

- 25 Con el fin de comparar la actividad de SBA-15/APS con la de otros sólidos mesoporosos análogos, que únicamente contienen grupos sulfónicos en su estructura, se ha preparado SBA-15/S, sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en la literatura (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación de SBA-15/S.

5 *Caracterización de los catalizadores*

La caracterización de los sólidos sintetizados se ha llevado a cabo por determinación de sus características texturales -área superficial, volumen y distribución de tamaño de poro- mediante adsorción física de N₂, estabilidad térmica mediante TG-ATD, composición química por análisis elemental y estructura cristalina por Difracción de R-X (DRX).

- 10 En la Tabla 1 se muestran las características texturales de los materiales que se muestran como ejemplo así como su composición química.

Los experimentos de TG-ATD ponen de manifiesto que todos los sólidos sintetizados son estables en el rango entre temperatura ambiente y aproximadamente 473K.

- 15 **Tabla 1.** Caracterización de los materiales mesoporosos sintetizados.

Catalyst	S _{BET} (m ² /gr)	D (Å)	V ^[a] (m ³ /g)	C ^[b] (%)	N ^[b] (%)	S ^[b] (%)
SBA-15	834	56	0.97	--	--	--
SBA-15/S	556	55	0.78	2.61	--	1.61
SBA-15/AP	292	55	0.49	6,85	2,36	--
SBA-15/APS	254	53	0.48	10.67	1.96	4.54

SBET = área superficial BET. D y V = diámetro y volumen de los poros, respectivamente. [a]

Determinado por el método BJH. [b] Determinado por análisis elemental.

20 *Síntesis de quinolinas*

En un experimento típico, la reacción se lleva a cabo por calefacción a 90 °C de una mezcla de 2-aminoarilcetona (1 mmol), cetona (5 mmol) y el catalizador correspondiente (25 mg; cantidad inferior al 10% en peso con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos empleados), en ausencia de disolvente, hasta la total desaparición de los productos de partida. Las reacciones fueron seguidas por

- 25 cromatografía en capa fina (DC-Aulofolien/Kieselgel 60, F245, Merck) empleando como disolventes mezclas de CH₂Cl₂/EtOH. Transcurrido el tiempo de reacción en cada caso, se añade CH₂Cl₂ (3 mL) al crudo de reacción y se filtra el catalizador. Seguidamente se elimina el CH₂Cl₂ y los reactivos en exceso a presión reducida.

La caracterización de las quinolinas sintetizadas se realizó por Resonancia Magnética Nuclear de Protón, ^1H RMN (Bruker AVANCE, DPX-300, 300 MHz para ^1H) usando $\text{DMSO-}d_6$ o CDCl_3 como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna.

5

Ejemplo 1: Síntesis de 1-(2-metil-4-fenilquinolin-3-yl)etanona (1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) \square 8.08 (1H, d $J = 8.1$ Hz), 7.72 (1H, t app $J = 6.9, 7.8$ Hz), 7.62 (1H, d $J = 8.1$ Hz), 7.52-7.49 (3H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.00 (3H, s).

10 *Ejemplo 2: Síntesis de 1-(2,4-dimetilquinolin-3-yl)etanona (2).*

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, TMS) $\square\square$ 8.10 (1H, d $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, d $J = 8.4$ Hz), 7.76 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.54 (3H, s).

Ejemplo 3: Síntesis de 2-metil-4-fenilquinoline-3-carboxilato de etilo (3).

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, TMS) \square 8.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54-7.48 (5H, m), 7.34-7.29 (2H, m), 4.02 (2H, c, $J = 7.2$ Hz), 2.67 (3H, s), 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

En la tabla 2 se muestran algunos de los resultados obtenidos para la síntesis de las quinolinas **1**, **2** y **3** por condensación de 2-aminobenzofenona (**4**) y 2-aminoacetofenona (**5**) con acetilacetona o acetoacetato de etilo.

20

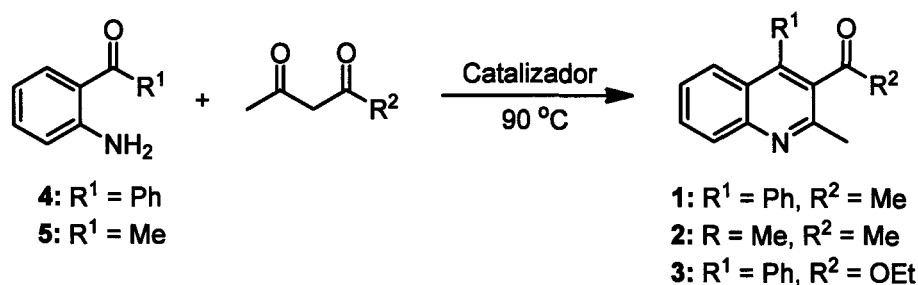
Como puede observarse en la tabla 2, SBA-15/APS, resultó ser un catalizador más eficiente que SBA-15/S; así, la reacción de condensación de **4** con acetil acetona ($R^2 = \text{Me}$) catalizada por SBA-15/APS, a 90 °C y en ausencia de disolvente, condujo a la quinolina **1** con un 89% de rendimiento en tan sólo 1 hora de tiempo de reacción. Se puede observar fácilmente que la condensación catalizada por SBA-15/S, empleando las

25

mismas condiciones de reacción, dio lugar a la quinolina **1** con un 83% de rendimiento siendo necesarias 3 horas de tiempo de reacción. Por otro lado, la reacción entre **5** y acetilacetona ($R^2 = \text{Me}$) catalizada por SBA-15/APS condujo a la quinolina **2** con mayor rendimiento (83%) después de 5 horas de reacción que cuando se empleó SBA-15/S como catalizador del proceso conduciendo a la quinolina con rendimiento moderado (56%) después de 5 horas de

30

Tabla 2. Síntesis de las quinolinas **1-3** catalizada por sólidos mesoporosos.



Catalizador	R ¹	R ²	Tiempo [h]	Rendimiento [%]
SBA-15/APS	Ph	Me	1	89
	Me	Me	5	83
	Ph	OEt	3	86
SBA-15/S	Ph	Me	3	83
	Me	Me	5	56
(Al)SBA-15 ^a	Ph	Me	6	86
	Me	Me	6	77
H-BEA ^a	Ph	Me	6	99
	Me	Me	6	67

^a Cantidad de catalizador: 100 mg (López-Sanz et al. (2010) Top. Catal, 53:1430).

Teniendo en cuenta estos resultados se puede afirmar que SBA-15/APS cataliza la condensación de las 2-aminoaril cetonas **4** y **5** con acetilacetona incluso más eficientemente que otros sólidos mesoporosos o zeolitas estudiados en nuestro grupo de investigación; entre ellos están (Al)SBA-15 y la zeolita H-BEA [López-Sanz et al. (2010) Top. Catal, 53:1430]. Es importante mencionar que tanto (Al)SBA-15 como la zeolita H-BEA permitieron sintetizar las quinolinas **1** y **2** con rendimientos análogos a los que aquí se describen pero empleando tiempos de reacción más largos y cantidades muy superiores de catalizador.

Mientras que la cantidad de catalizador empleada en la presente invención es de 25 mg, en el proceso catalizado por (Al)SBA-15 o H-BEA la cantidad de catalizador utilizada fue de 100 mg.

Adicionalmente, la reacción entre la cetona **4** y acetilacetato de etilo (R² = OEt) condujo a la quinolina **3** con rendimiento del 86% con una selectividad del 86% en tan sólo 3 horas de tiempo de reacción.

15

En resumen, la presente invención describe la síntesis de un sólido mesoporoso, SBA-15/APS, que contiene grupos ácidos y básicos en su estructura, como un catalizador eficiente para la preparación de quinolinas por condensación de Friedländer entre 2-aminoaril cetonas y compuestos carbonílicos. El sólido que aquí se describe resultó ser más eficiente que otros catalizadores heterogéneos previamente descritos en la bibliografía para esta transformación. Así pues, tal y como se describe en la presente invención, las

20

correspondientes quinolinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos, con el consiguiente ahorro energético, y minimizando considerablemente la cantidad de catalizador empleada en el proceso.

5 El procedimiento que se describe en la presente invención se realiza en ausencia de disolvente minimizando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de las quinolinas obtenidas, siendo posible la obtención de las mismas como muestras totalmente puras con sólo aumentar ligeramente el tiempo de reacción. Debido a las pequeñas cantidades de catalizador utilizado en el proceso se minimiza al máximo también la generación de residuos. Las razones anteriormente comentadas garantizan que el procedimiento que aquí se describe es, en la medida de lo posible, un proceso compatible con el medio ambiente.

10

Aplicación industrial

Al emplear un catalizador sólido, su modo de aplicación es el típico de la catálisis heterogénea. En caso de realizar las reacciones catalizadas en fase líquida, basta con mezclar el catalizador con los reactivos de partida. Esto puede realizarse bien de forma discontinua, filtrando el catalizador al terminar la reacción
15 para separarlo y después volverlo a emplear, o bien de forma continua, haciendo pasar una corriente de los reactivos por un lecho inmovilizado del catalizador, renovando éste cuando se considere que ha perdido su actividad.

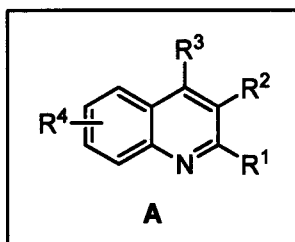
Otros documentos

20

1. R.M. Martín-Aranda, J. Cejka, *Top. Catal.* 53 (2010)141.
2. Domínguez-Fernández et al. (2009) *ChemCatChem* 1:241.
3. López-Sanz et al. (2010) *Top. Catal.* 53:1430.
4. Marco-Contelles et al. (2009) *Chem. Rev.* 109:2652.
- 25 5. Pérez-Mayoral y Cejka, (2011) *ChemCatChem* 3:157.

Reivindicaciones

1. Sólido mesoporoso híbrido de silicio, independientemente de su forma, tamaño o composición, caracterizado por que contiene grupos aminos y sulfónicos en su estructura.
2. Procedimiento para la obtención de quinolinas a partir de 2-aminoaril cetonas por reacción con otros compuestos carbonílicos, caracterizado por que utiliza como catalizador heterogéneo un sólido mesoporoso híbrido, según reivindicación 1, con carácter tanto ácido como básico, preparado a partir de un material mesoporoso de silicio.
3. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según la reivindicación 2, caracterizado por que se realiza en ausencia de disolvente.
4. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según la reivindicación 2, caracterizado por que se realiza a temperaturas moderadas, en concreto a 90 °C.
5. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según la reivindicación 2, caracterizado por que emplea una cantidad de catalizador inferior al 10% en peso con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida.
6. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según reivindicación 2, caracterizado por que las quinolinas obtenidas tienen una fórmula general A



25 donde:

R¹, R² y R³ pueden ser cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o alifáticos, o ambos, conteniendo o no heteroátomos, como por ejemplo F, Cl, Br, I, N y/o O, y

30 R⁴ puede ser un heteroátomo o grupo conteniendo heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O; o bien

R¹, R² y R³ pueden ser grupos aromáticos conteniendo cadenas alifáticos o no, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O, y

R⁴ puede ser un heteroátomo o grupo conteniendo heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O;

5

o bien

R¹-R² pueden ser cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o alifáticos, insaturados o no, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo N y/o O, y

R⁴ puede ser un heteroátomo o grupo conteniendo heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o N y/o O.

10

7. Uso de cualquier material mesoporoso híbrido de silicio que contenga grupos aminos y sulfónicos en su estructura, independientemente de su forma, tamaño o composición, según reivindicación 1, como catalizador.

15

8. Uso de cualquier material mesoporoso híbrido de silicio que contenga grupos aminos y sulfónicos en su estructura, según reivindicación 7, como catalizador en un procedimiento de obtención de quinolinas según reivindicación 2.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201100788

②² Fecha de presentación de la solicitud: 14.07.2011

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ZEIDAN, R.K. et al. "Multifunctional Heterogeneous Catalysts: SBA-15-Containing Primary Amines and Sulfonic Acids." <i>Angewandte Chemie International Edition</i> 2006, Volumen 45, páginas 6332-6335. [Disponible en línea el 28.08.2006]. Ver página 6333, columna 1, párrafo 3; esquema 1; columna 2, párrafo 6; tabla 1.	1-8
X	SHAO, Y. et al. "Synthesis, characterization and catalytic activity of acid-base bifunctional Materials by controlling steric hindrance". <i>Microporous and Mesoporous Materials</i> 2010, Volumen 128, páginas 120-125. [Disponible en línea el 14.08.2009]. Ver página 120, resumen; página 121, columna 1, párrafo 3; esquema 1; página 122, esquema 2; página 121.	1-8
X	ALAUZUN, J. et al. "Mesoporous Materials with an Acidic Framework and Basic Pores. A Successful Cohabitation." <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2006, Volumen 128, Número 27, páginas 8718-8719. [Disponible en línea el 15.06.2006]. Ver página 8718, columna 1, párrafo 4; página 8719, columna 1, párrafo 6; esquema 1.	1,7
X	SHANG, F. et al. "Direct synthesis of acid-base bifunctional mesoporous MCM-41 silica and its catalytic reactivity in Deacetalization-Knoevenagel reactions". <i>Microporous and Mesoporous Materials</i> 2010, Volumen 134, páginas 44-50. [Disponible en línea el 11.05.2010]. Ver página 44, resumen; página 46, esquema 1; página 46, apartado 2.4.	1,7
X	ZEIDAN, R.K. & DAVIS, M.E. "The effect of acid-base pairing on catalysis: An efficient acid-base functionalized catalyst for aldol condensation." <i>Journal of Catalysis</i> 2007, Volumen 247, páginas 379-382. [Disponible en línea el 07.03.2007]. Ver página 379, resumen; página 380, figura 1; página 381, esquema 1.	1-8
X	MARGELEFSKY, E.L. et al. "Cooperative Catalysis by silica-supported organic functional groups". <i>Chemical Society Reviews</i> 2008, Volumen 37, páginas 1138-1126. [Disponible en línea el 17.03.2008]. Ver página 1122, columna 1, párrafo 2; tabla 1, catalizador 1.	1,7

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
14.08.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F7/18 (2006.01)

C01B39/04 (2006.01)

B01J31/02 (2006.01)

C07D215/02 (2006.01)

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

C07F, C01B, B01J, C07D

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, XPESP, NPL, EMBASE, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.08.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-6,8	SI
	Reivindicaciones 1,7	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-8	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ZEIDAN, R.K. et al. Angewandte Chemie International Edition 2006, Vol. 45, pp. 6332-6335	28.08.2006
D02	SHAO, Y. et al. Microporous and Mesoporous Materials 2010, Vol. 128, pp. 20-125	14.08.2009
D03	ALAUZUN, J. et al. Journal of the American Chemical Society 2006, Vol. 128, N° 27, pp. 8718-8719	15.06.2006
D04	SHANG, F. et al. Microporous and Mesoporous Materials 2010, Vol. 134, pp. 44-50	11.05.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un **sólido mesoporoso híbrido de silicio** que contiene grupos **amino** y **sulfónico** en su estructura, un procedimiento para la obtención de quinolinas a partir de 2-aminoarilcetonas que utiliza como catalizador dicho sólido mesoporoso y el uso del mismo como catalizador.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga un sólido mesoporoso que contiene silicio doblemente funcionalizado con grupos ácido sulfónico y amino, que se obtiene por incorporación de dichos grupos sobre un soporte, en concreto, SBA-15 (ver página 6333, columna 1, párrafo 3; esquema 1). Este sólido actúa como catalizador en la condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con acetona, que da lugar a los productos de adición aldólica y deshidratación (ver página 6333, columna 2, párrafo 6; tabla 1).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1** y **7** no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga materiales mesoporosos bifuncionalizados ácido-base, como son el bencil-APS-S-SBA-15 y el antracil-APS-S-SBA-15 (APS=(3-trimetoxisilanil-propil)amina; ver página 120, resumen), que contienen grupos ácido sulfónico y aminas secundarias (ver página 121, esquema 1; página 122, esquema 2). Estos materiales son útiles como catalizadores heterogéneos bifuncionales en reacciones de condensación aldólica de acetona con 4-nitrobenzaldehído (ver página 121, columna 1, párrafo 3).

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones **1** y **7** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga un material mesoporoso bifuncionalizado que contiene dos grupos funcionales antagónicos: un grupo ácido en la estructura y un grupo básico en los poros, que se obtiene a partir de una mezcla de compuestos orgánicos de silicio (ver página 8718, columna 1, párrafo 4). En concreto, el documento recoge un sólido mesoporoso que comprende grupos aminopropilo y ácidos sulfónicos (ver página 8719, esquema 1). La accesibilidad de los grupos amino en este sólido permite reacciones de condensación (adición de Michael) entre dichos grupos y acrilamida (ver página 8719, columna 1, párrafo 6).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1** y **7** no es nuevo según lo divulgado en el documento D03.

El documento D04 divulga una serie de materiales mesoporosos de silicio (MCM-41) bifuncionalizados con grupos ácidos y básicos, entre los que se encuentran sólidos que contienen grupos amino y ácido sulfónico (ver página 44, resumen; página 46, esquema 1), que poseen propiedades catalíticas en reacciones de deacetilación-condensación de Knoevenagel del dimetilacetal de benzaldehído con cianoacetato de etilo (ver página 46, apartado 2.4).

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones **1** y **7** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D04.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

La reivindicación independiente **2** se refiere a un procedimiento para la obtención de quinolinas a partir de 2-aminoarilcetonas por reacción con otros compuestos carbonílicos utilizando el sólido mesoporoso de la invención como catalizador, y la reivindicación dependiente **8** recoge el uso de dicho sólido como catalizador en un procedimiento de obtención de quinolinas.

Ninguno de los documentos citados D01-D04 divulga el uso del sólido de la invención para la obtención de quinolinas ni, por tanto, un procedimiento de obtención de quinolinas utilizando el sólido como catalizador, por lo que el objeto de estas reivindicaciones es nuevo.

Sin embargo, los procedimientos de condensación aldólica divulgados en cada uno de los documentos D01 y D02 y el de la invención se diferencian tan sólo en las posiciones relativas de los sustituyentes nitro y carbonilo presentes en el producto inicial. La posición relativa en *orto* de dichos sustituyentes en el producto de partida utilizado en el procedimiento de la invención hace posible la ciclación intramolecular que permite obtener las correspondientes quinolinas.

Por tanto, se considera que el experto en la materia se plantearía, con razonables expectativas de éxito, el empleo del sólido de la invención como catalizador para la síntesis de quinolinas a través de una condensación de tipo aldólico a partir de 2-aminoarilcetonas en medio básico seguida de ciclación intramolecular (reacción de Friedländer), teniendo en cuenta lo divulgado en cada uno de los documentos D01 y D02 considerados por separado.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **2-6, 8** carece de actividad inventiva según lo divulgado en cada uno de los documentos D01 y D02 tomados por separado.