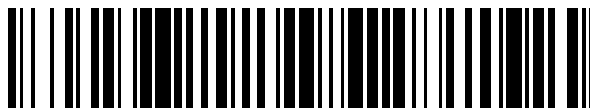


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 865**

21 Número de solicitud: 201331906

51 Int. Cl.:

C07F 13/00 (2006.01)

B82B 1/00 (2006.01)

B82Y 30/00 (2011.01)

C07B 33/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

23.12.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

25.03.2014

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

18.06.2014

Fecha de la concesión:

22.10.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.10.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (100.0%)
Edificio EMPRENDIA-Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**MANEIRO MANEIRO, Marcelino;
GONZÁLEZ RIOPEDRE, Gustavo;
FERNÁNDEZ GARCÍA, María Isabel;
GONZÁLEZ NOYA, Ana María y
BERMEJO PATIÑO, Manuel Rafael**

74 Agente/Representante:

PARDO SECO, Fernando Rafael

54 Título: **Nanocajas catalíticas, usos y procedimiento de síntesis**

57 Resumen:

Nanocajas catalíticas, usos y procedimiento de síntesis. La presente invención comprende una nueva familia de complejos metalo-orgánicos cuya estructura supramolecular forma una caja cuyo tamaño se puede modular en función de la composición del complejo y que puede presentar propiedades catalíticas. Los complejos de la invención presentan la formulación general $[M^1(L)M^2.(D)_x]_n$. Siendo M^1 el primer metal o centro metálico, M^2 un segundo metal, D un disolvente y L un ligando tetradentado.

ES 2 450 865 B2

DESCRIPCIÓN

Nanocajas catalíticas, usos y procedimiento de síntesis.

SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se encuadra dentro del campo de los compuestos macromoleculares de entidades de coordinación. Concretamente, aquellos cuyas entidades de coordinación tienen como centro metálico un metal de transición. En particular, aquellos con actividad catalítica óxido-reductasa.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 La química supramolecular y su aplicación en el autoensamblaje a escala nanométrica de especies orgánicas-inorgánicas es una de las aproximaciones más exitosas para obtener nuevas familias de materiales, permitiendo el desarrollo de materiales multifuncionales con propiedades únicas y/o mejoradas como son las redes metalo-orgánicas que forman materiales híbridos nanoestructurados.

- 15 Una gran ventaja de estos materiales radica en su baja toxicidad, compatibilidad con el medio ambiente y fácil preparación a gran escala por lo que se presentan como una interesante alternativa para diversas aplicaciones, tales como el desarrollo de nuevos materiales y catalizadores, el almacenaje de hidrógeno y CO₂, la adsorción reversible de H₂S o compuestos sulfurados, la adsorción de metales pesados en aguas residuales o los sensores químicos.

- 20 En concreto, los compuestos metalo-orgánicos que forman cavidades o canales de forma, tamaño y microambiente químico controlado han ido adquiriendo importancia debido a su potencial aplicación en varios campos de la técnica, como por ejemplo los compuestos de inclusión, los compuestos con actividad óxido-reductasa, el magnetismo o los compuestos con sensibilidad foto- y electroquímica.

- 25 El autoensamblaje dirigido por iones metálicos constituye actualmente una de las estrategias más relevantes para obtener arquitecturas supramoleculares. Una ventaja de este método es el ensamblaje de los complejos supramoleculares en una sola etapa y a partir de una simple mezcla de los ligandos y metales [J.-M. Lehn, "From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptative chemistry", *Chemical Society Reviews*, vol. 36, 151-160, 2007].

- 30 A diferencia de las sencillas asociaciones salinas, y debido a la falta de selectividad y el amplio rango de sus interacciones coulombicas, el autoensamblaje se apoya en formas geométricas, patrones de funcionalidad y distribución de energías de cohesión en las moléculas cargadas. Es decir, se trata de química supramolecular "real", donde los elementos estructurales secundarios permiten la alineación en un proceso dirigido por el acoplamiento de las cargas. Los resultados de estudios de los procesos de autoensamblaje iónico [Bermejo, et al., 'Self-Assembly of Dimeric Mn^{III}-Schiff-Base Complexes Tuned by Perchlorate Anions', *European Journal of Inorganic Chemistry* Vol. 2007, No. 24, 3789-3797, 2007], demuestran que la naturaleza del anión puede controlar la arquitectura del producto final.

- 35 El autoensamblaje está dirigido típicamente por metales de transición, ya que otro tipo de metales, por ejemplo, los alcalinos, tradicionalmente se considera que dificultan el control de la arquitectura molecular, al presentar una débil capacidad de coordinación y un amplio rango de números de coordinación [Lutz, et al., 'Syntheses and Structural Characterization of the Heavier Alkali-Metal Stannates Bearing the Tripodal Triamino Framework: Structural Trends in the Series of [MeSi{SiMe₂N(4-CH₃C₆H₄)₃Sn}[M] (M = Na, K, Rb), *Inorganic Chemistry*, Vol. 42, No. 8, 2798-2804, 2003]. De hecho, se considera que los cationes de metales alcalinos atraen donantes de electrones sin orientación específica [Buchanan, et al., 'Synthesis and Stabilization-Advances in Organoalkaline Earth Metal Chemistry', *Chemical Communications*, Vol. 46, No. 25, 4449-4465, 2010].

- 45 El campo de la técnica carece, por tanto, de conocimiento suficiente que permita el autoensamblaje de estructuras macromoleculares de coordinación dirigido por metales alcalinos. El autoensamblaje, dirigido por iones alcalinos, de complejos de metales de transición con actividad redox puede generar nuevas arquitecturas supramoleculares que mejoren las importantes funcionalidades de los compuestos monómeros de partida.

Los compuestos o entidades de coordinación cuyo centro metálico es un metal de transición, tienen una gran relevancia industrial pues se utilizan como colorantes, medicamentos, catalizadores, sensores de cationes o aniones, vitaminas, conductores, en analítica etc.

- 5 Los complejos de manganeso con bases de Schiff son unos de los sistemas más interesantes debido a sus propiedades biomiméticas, que imitan la actividad enzimática óxido-reductora de sistemas biológicos, en particular las actividades catalasa y la peroxidasa.

Algunos compuestos con actividad catalasa se han propuesto para su utilización en la prevención y tratamiento de enfermedades o síndromes causados por las especies reactivas de oxígeno [JP2007075058, US2009311230, CN1020291639, JP7126176].

10

No obstante, los sistemas biomiméticos de la catalasa limitan su actividad a disolventes no acuosos como el DMF, o bien necesitan fuertes condiciones básicas en medios acuosos, lo que dificulta su aplicación en sistemas biológicos.

- 15 Se necesitan por tanto sistemas biomiméticos que sean activos en disolventes acuosos compatibles con los sistemas biológicos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva clase de catalizadores activos en disolventes acuosos compatibles con los sistemas biológicos, de una alta selectividad y que permiten modular tanto las características redox como estéricas.

- 20 Sorprendentemente, se ha obtenido un fino ensamblaje de compuestos metalo-orgánicos dirigidos por metales alcalinos. La estructura resultante de dicho autoensamblaje incorpora motivos supramoleculares nuevos que optimizan las importantes propiedades catalíticas de los complejos ensamblados, ampliando su utilidad a áreas anteriormente vedadas. Además, los compuestos metalo-orgánicos aquí descritos originan inesperadamente una caja supramolecular cuyas dimensiones nanométricas pueden, ventajosamente, ser controladas.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las modalidades detalladas en las figuras se ilustran a modo de ejemplo y no a modo de limitación:

La Figura 1 muestra el espectro infrarrojo del ligando H₄L.

La Figura 2 muestra el espectro de masas del ligando H₄L.

- 30 Las Figura 3 y 4 muestran el espectro de Resonancia Magnética Nuclear del ligando H₄L.

La Figura 5 muestra el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C del ligando H₄L.

La Figura 6 muestra la estructura del ligando H₄L resuelta por difracción de Rayos X.

La Figura 7 muestra el espectro de masas del complejo [Mn(L)Cs(H₂O)]₂.

La Figura 8 muestra la estructura del complejo [Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂ resuelta por difracción de rayos X.

- 35 La Figura 9 muestra el entorno del manganeso en el complejo [Mn(L)K(CH₃OH)(H₂O)]₂.

Las Figuras 10 y 11 muestran la estructura de la caja supramolecular del complejo [Mn(L)K(CH₃OH)(H₂O)]₂.

Las Figuras 12 y 13 muestran la estructura de la caja supramolecular del complejo [Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂.

Las Figuras 14 y 15 muestran la estructura de la caja supramolecular del complejo [Mn(L)Cs(H₂O)]₂.

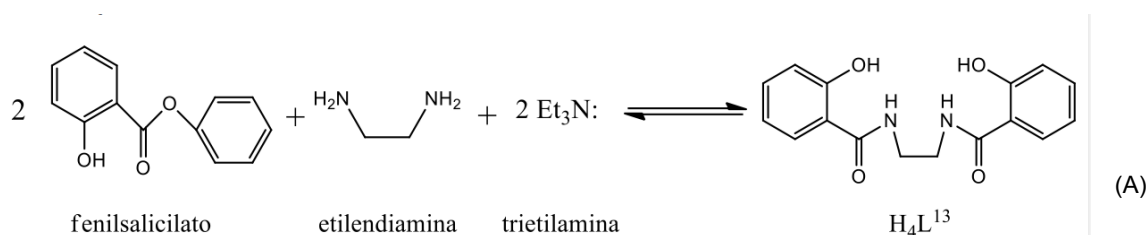
La Figura 16 muestra una representación esquemática de la estrategia sintética para ensamblar las unidades $[MnL]^+$ con iones metálicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION Y EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

La presente invención es el resultado del reto de controlar la combinación de metales de transición con metales alcalinos en un ensamblaje supramolecular que optimice y dimensione las importantes propiedades oxidorreductoras de los iones Mn (III).

Este reto se superó utilizando un ligando bisamido-bisfenoxi, que contiene seis donadores potenciales de electrones: 2 oxígenos fenoxi, 2 nitrógenos y 2 oxígenos de los grupos amido. Los grupos amido tienen la capacidad de estabilizar los iones manganeso en estados altos de oxidación. En núcleo $2Na_2O_p$ forma una cavidad interna capaz de alojar un ión metálico. A este ligando nos referiremos de aquí en adelante como H_4L , donde H_4 se refiere al número de hidrógenos desprotonables (dos protones fenólicos y dos protones amídicos). En una realización de la presente invención, H_4L se elige entre 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-etilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-propilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-feniletilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-ciclohexiletilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-2,2-dimetiletilendiamina, 1,3-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-propilendiamina y sus mezclas.

El ligando H_4L , preferentemente 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-etilendiamina, se obtiene haciendo reaccionar fenilsalicilato con una diamida en una proporción 2:1 según la reacción (A):



Por tanto, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I):



donde:

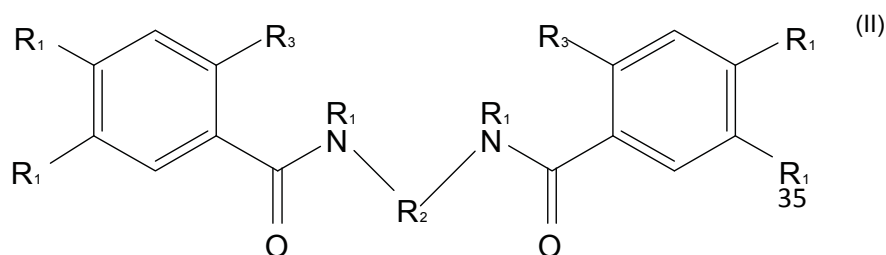
M^1 representa un primer metal,

M^2 representa un segundo metal,

D representa un disolvente,

x y n representan sendos números enteros y

L representa un ligando tetradentado de fórmula general (II),



donde:

R₁ representa H, Cl, Br, I, NO₃, OCH₃, OCH₂CH₃

R₂ representa (CH₂)₂, CH(CH₃)-CH₂, C(CH₃)₃-CH₂, (CH₂)₃, fenil-(CH₂)₂, ciclohexil-(CH₂)₂

R₃ representa OH

- 5 En una realización preferente, M¹ es un metal de transición. En otra realización preferente, M¹ se elige del grupo formado por manganeso, hierro, níquel, cobre y sus combinaciones. Más preferentemente, M¹ es manganeso; aún más preferentemente en su estado de oxidación Mn (III).

- 10 Sorprendentemente, el aducto formado por la reacción de H₄L con un metal de transición, preferentemente manganeso; más preferentemente en su estado de oxidación Mn (III), se puede estabilizar añadiendo a la mezcla una disolución de un metal alcalino. Consiguientemente, otra realización preferente de la presente invención se refiere al compuesto intermediario formado por la reacción entre H₄L y M¹, preferentemente manganeso; más preferentemente en su estado de oxidación Mn (III).

- 15 Ventajosamente, dicha estabilización conlleva la formación de una caja supramolecular en cuya conformación participan M¹, M² y los oxígenos de L y cuyo tamaño puede modularse en función del metal alcalino utilizado. Por tanto, en otra realización preferente de la presente invención, M² se escoge del grupo formado por los metales alcalinos, preferentemente K, Rb, Cs o sus combinaciones. En otra realización más preferente, el compuesto de fórmula (I) presenta una estructura supramolecular en forma de caja, preferentemente con un espacio interior cuyas dimensiones varían entre los 342 pm x 350 pm y los 385 pm x 310 pm. Dicha caja puede albergar otros compuestos, o parte de otros compuestos, debido a afinidades estéricas o electroquímicas.
- 20 Otra realización preferente de la presente invención es un compuesto intermediario que comprende un primer compuesto según la fórmula (I) y otro segundo compuesto, localizado en el interior de su caja. Dicho segundo compuesto podría estar total o parcialmente localizado en el interior. Por ejemplo, al no tratarse de una caja cerrada, un sustrato de mayor volumen que esta podría aproximarse al centro catalítico e interactuar con él por una de las caras de la caja sin necesidad de situarse completamente en su interior.

- 25 Otra de las ventajas del compuesto de la presente invención es la capacidad catalítica en medio polar, especialmente en medio polar cuyo pH es compatible con los sistemas biológicos. Preferentemente, el compuesto de la presente invención presenta actividad catalítica a pH entre 4,75 y 8,75. Por ello, en una realización preferente de la presente invención, D es un disolvente polar, preferentemente uno que se elige del grupo formado por H₂O, CH₃OH, (CH₃)₂CHOH, CH₃CH₂OH, CH₃CH₂CH₂OH, CH₃(CH₂)₂CH₂OH y sus mezclas.

- 30 La capacidad catalítica del compuesto de la invención viene determinada por M¹. Cuando M¹ es manganeso, preferentemente en su estado de oxidación Mn (III), el compuesto de la invención presenta actividad catalasa. En consecuencia, una realización preferente de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) que presenta actividad catalasa, más preferentemente esta actividad se desarrolla en medio polar, más preferentemente en un medio que se elige del grupo formado los disolventes H₂O, CH₃OH, (CH₃)₂CHOH, CH₃CH₂OH, CH₃CH₂CH₂OH, CH₃(CH₂)₂CH₂OH y sus mezclas.
- 35

- Cuando el compuesto de la invención tiene actividad catalítica, el sustrato de dicha actividad puede albergarse en el interior de la caja formada por M¹, M² y los oxígenos de L. Por tanto, en otra realización preferente la presente invención es un compuesto intermediario que comprende un compuesto caja según la fórmula (I) que alberga en su interior el sustrato de la actividad catalítica. Cuando dicha actividad es catalasa, el sustrato es preferentemente H₂O₂. En una realización preferente de la presente invención, el sustrato se elige del grupo formado por H₂O₂, CO₂, H₂O, O₃, CO(NH₂)₂ y sus mezclas.
- 40

- Es conocido en el estado de la técnica que los enzimas antioxidativos como la catalasa protegen a los organismos contra el daño oxidativo. Compuestos catalíticos con actividad catalasa se utilizan en medicina para el tratamiento de enfermedades provocadas por el daño oxidativo. Por tanto, en una realización preferente, la presente invención es una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto según la fórmula (I). Otra realización preferente de la presente invención es el uso de un compuesto según la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por daño oxidativo.
- 45

El experto en la materia sabe que los compuestos como el de la presente invención, que presentan estructura de caja con dimensiones nanométricas, se utilizan en el campo de la medicina como transportadores de otras sustancias. Cuando estos compuestos tienen actividad catalítica, dichas sustancias pueden transformarse en formas activas o inactivas gracias a su localización dentro de dicha caja. Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como transportador de otro, las dimensiones de éste estarán condicionadas por el tamaño de la caja. Para el experto en la materia, el cálculo de los volúmenes moleculares que permiten la inclusión de un segundo compuesto, o una parte de un segundo compuesto, dentro del de la invención, resulta inmediatamente evidente a partir de las enseñanzas contenidas en la presente descripción.

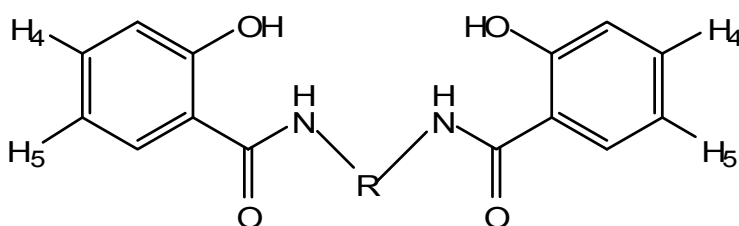
Otras aplicaciones directas de los compuestos de la presente invención conocidas por el experto en la materia comprenden su utilización en la fabricación de detergentes, cosméticos o compuestos antioxidantes para retrasar la degradación oxidativa en productos alimenticios. Por tanto, una realización preferente de la presente invención comprende el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un detergente, un antioxidante para la industria alimentaria o un cosmético.

En una realización preferente, la presente invención es un procedimiento para la obtención del compuesto de la invención que comprende el autoensamblaje del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque dicho ensamblaje está dirigido por un metal alcalino.

En otra realización preferente, la presente invención es un procedimiento de obtención de un compuesto según la fórmula (I) que comprende los pasos de:

- Mezclar fenilsalicilato con una diamina en una proporción 2:1 para obtener el compuesto (II);
- Añadir a una disolución del compuesto (II) en agitación, una disolución de M^2 , donde preferentemente M^2 es un metal alcalino, a elegir preferentemente entre Rb, K, Cs y sus mezclas; y
- Añadir a la mezcla obtenida en b, una disolución de M^1 , preferentemente una sal de manganeso, más preferentemente acetato de manganeso.

Ejemplo 1. LIGANDO H_4L



Síntesis experimental:

El ligando se obtuvo mediante la reacción de sustitución nucleófila del fenilsalicilato (2 g; $9,34 \cdot 10^{-3}$ moles) con etilendiamina (0,31 ml; $4,67 \cdot 10^{-3}$ moles), con lo que se consiguió la formación del grupo amido, obteniendo así H_4L (rendimiento 77%), donde H_4 se refiere al número de hidrógenos desprotonables (dos protones fenólicos y dos protones amídicos).

La mezcla resultante se dejó calentar con agitación durante quince minutos, obteniendo así una pasta de color blanquecino. A continuación se dejó enfriar y se añadieron 30 mL de éter dietílico manteniendo la agitación a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el cual varía en función del ligando a preparar, el precipitado obtenido se filtró a vacío, se lavó y se secó con éter dietílico para su posterior caracterización.

Caracterización:

Sólido color blanco, punto fusión 180 °C

Análisis elemental [Experimental (teórico)]: %C, 64.0 (64.0); %H, 5.5 (5.4); %N, 9.4(9.3)

- 5 Infrarrojo: Una banda fuerte y estrecha a 3377 y 3408 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión ν (N-H); Una banda a 3076 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de tensión del grupo (O-H); *amido I*: a 1645 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión del carbonilo de la amida; *amido II*: aparece entre 1549 cm^{-1} , es una banda de combinación de la vibración de deformación o flexión del N-H y de la vibración del enlace C-N (Figura 1).

Espectrometría de masas (ESI): ión molecular 301 (L+1)⁺, (ver Figura 2).

Espectrometría RMN ¹H: señalprotónamínico a 8,95 (s, 2H); aromáticos a 6,85 7,36 7,80 (t, 4H) (t, 2H) (d, 2H); señalprótonesmetilénicos 2,48 (d, 2H); ver Figuras 3 y 4.

- 10 RMN de ¹³C (ver Figura 5):

Ligando	C-OH(a)	C=O(G)	(-CH ₂ -) _(H)	δ (-CH ₂ -) _(I)
H ₄ L	161,1	169,9	39,4	-

- 15 Difracción de Rayos X: Datos recogidos a 293 K en un difractómetro Smart-CCD-1000 BRUKER' (ánodo rotante) (ver Figura 6).

Fórmula Empírica	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄
Peso Molecular	300,31
Temperatura	293 (2) K
Longitud de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 6,545(3) Å; b = 6,964(3) Å; c = 15,297(8) Å α = 94,318(8)°; β = 94,205(10)°; γ = 95,464(16)°
Volumen	689,9(6) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,446 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,105 mm ⁻¹
F(000)	316
Reflexiones recogidas	2589

Reflexiones independientes	2589
Indices R finales	R1 = 0,0708; wR2 = 0,1799
Indices R (todos los datos)	R1 = 0,1256; wR2 = 0,21 17
Amplitud de barrido	1,34 a 25,68 °

5

Ángulos de enlace (°)			
C(2)-O(1)-H(1)	103(3)	C(21)-O(22)-H(22)	106(3)
O(1)-C(2)-C(3)	119,3(3)	O(22)-C(21)- C(20)	119,4 (3)
C(6)-C(7)-C(8)	123,4(3)	C(17)-C(16)-C(14)	122,7(3)
C(2)-C(7)-C(8)	118,8(3)	C(20)-C(21)-C(16)	120,0(3)
O(1)-C(2)-C(7)	120,5(3)	O(22)-C(21)- C(16)	120,6 (3)
N(10)-C(8)-C(7)	119,3(3)	N(13)-C(14)-C(16)	119,0(3)
N(10)-C(11)-H(11)	110,0(2)	N(13)-C(12)-H(12 A)	119,3(3)
N(10)-C(11)-H(11A)	108(2)	N(13)-C(12)-H(12B)	109,3(18)
C(8)-N(10)-C(7)	119,3(3)	N(13)-C(14)- C(16)	119,0 (3)
C(8)-N(10)-C(11)	122,5(3)	C(14)-N(13)-C(12)	122,7 (3)
N(10)-C(11)-C(12)	112,2(3)	N(13)-C(12)-C(11)	111,7(3)
C(12)-C(11)-H(11B)	113(2)		

10

15

Distancias de enlace (Å)			
O(1)-C(2)	1,360(4)	O(22)-C(21)	1,351(4)
O(1)-H (1)	0,99(4)	O(22)-H(22)	0,91(3)
C(2)-C(7)	1,418(4)	C(21)-C(16)	1,413(4)
C(7)-C(8)	1,479(4)	C(16)-C(17)	1,393(4)
C(8)-O(9)	1,260(4)	C(14)-O(15)	1,257(4)
C(8)-N(10)	1,342(5)	C(14)-N(13)	1,340(4)
N(10)-C(11)	1,455(5)	N(13)-C(12)	1,449(4)
N(10)-H(10)	0,90(4)	N(13)-H(13)	0,89(4)
C(11)-C(12)	1,523(5)		

Ejemplo 2. COMPLEJOS CAJAS SUPRAMOLECULARES

Síntesis Experimental

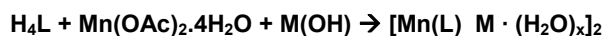
La síntesis química de los complejos se realizó al aire y a temperatura ambiente durante dos horas con agitación magnética.

- 5 Estos complejos fueron sintetizados utilizando como disolvente metanol y en presencia de acetato de manganeso (II) tetrahidratado y de diferentes hidróxidos metálicos.

En algún caso para reducir el volumen de la disolución se calentó ligeramente.

Transcurrido este proceso, el precipitado obtenido, se lavó y se secó con éter dietílico para su posterior caracterización.

- 10 El proceso general se puede esquematizar de la siguiente forma:



Complejo	Ligando (g)	Mn(OAc) ₂ 4H ₂ O (g)	hidróxido	X(OH) (g)	Producto (g)
[MnLNa(H ₂ O) ₂]	0,2	0,16	NaOH	0,27	0,18
[Mn(L)K(CH ₃ OH)(H ₂ O) ₂]	0,2	0,16	K(OH)	0,17	0,23
[Mn(L)Rb(H ₂ O) ₄] ₂	0,2	0,16	Rb(OH)	0,27	0,07
[Mn(L)Cs(H ₂ O) ₂] ₂	0,2	0,16	Cs(OH)	0,45	0,29

Caracterización

15

Complejo	Punto de fusión	Color
[MnLNa(H ₂ O) ₂]	294	marrón claro
[Mn(L)K(CH ₃ OH)(H ₂ O) ₂]	302	rojizo
[Mn(L)Rb(H ₂ O) ₄] ₂	298	rojizo
[Mn(L)Cs(H ₂ O) ₂] ₂	302	rojizo

- 20 Análisis elemental

Complejo	Carbono(%)	Hidrógeno(%)	Nitrógeno(%)
[MnLNa(H ₂ O) ₂]	49,0 (49,7) *	4,0 (3,7)	7,3 (7,2)
[Mn(L)K(CH ₃ OH)(H ₂ O) ₂]	42,6 (42,8)	5,0 (4,6)	5,4 (5,9)
[Mn(L)Rb(H ₂ O) ₄] ₂	37,8 (37,9)	3,9 (3,4)	5,5 (5,0)
[Mn(L)Cs(H ₂ O) ₂] ₂	38,2 (38,3)	2,6 (2,8)	5,5 (5,6)

*experimental (teórico)

Infrarrojo: En los complejos las bandas del grupo amido (amido I y amido II) aparecen desplazadas respecto a los valores del ligando libre, lo que indica la posible coordinación del grupo amido al centro metálico; el modo de tensión C-O aparece ligeramente desplazado hacia valores de onda mayores respecto de la posición que presenta en el ligando libre, lo que indica la posible coordinación del manganeso a los oxígenos fenólicos.

5

Complejo	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{amidol})$	$\nu(\text{amidoll})$	$\nu(\text{C-O})$
[MnLNa(H₂O)₂]	3378	1647	1548	1250
[Mn(L)K(CH₃OH)(H₂O)₂]	3386	1599	1530	1256
[Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂	3421	1599	1526	1261
[Mn(L)Cs(H₂O)₂]₂	3408	1598	1522	1261

Magnetismo: El manganeso en estado de oxidación (III), (el más habitual), presenta un momento magnético comprendido entre 4,8 y 5,0 MB. Todos los valores obtenidos experimentalmente, están próximos a este intervalo de valores teóricos. Lo que indica, que en estos complejos, el manganeso se encuentra en estado de oxidación (III), comportándose como un sistema d^4 en un entorno octaédrico de alto espín (4,9 MB).

10

Conductividad: Los valores correspondientes a los electrolitos 1:1 para disoluciones en metanol están en el intervalo 80 y 115 μS ; mientras que para las disoluciones en dimetilformamida se encuentran entre 65 y 90 μS , de acuerdo con Geary.

Complejo	μ (MB)	Λ_M ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) en metanol	ESI
[MnLNa(H₂O)₂]	4,8	68.9	353 $[\text{MnL}]^+$; 376 $[\text{MnLNa}]^+$
[Mn(L)K(CH₃OH)(H₂O)₂]	5,0	23.5	353 $[\text{MnL}]^+$; 391 $[\text{MnLK}]^+$; 782 $[\text{Mn}_2\text{L}_2\text{K}_2]^+$
[Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂	5,0	69.7	353 $[\text{MnL}]^+$; 439 $[\text{MnLRb}]^+$;
[Mn(L)Cs(H₂O)₂]₂	4,8	34.1	353 $[\text{MnL}]^+$; 485 $[\text{MnLCs}]^+$; 970 $[\text{Mn}_2\text{L}_2\text{Cs}_2]^+$

15

Espectrometría de masas (ESI): Ejemplo espectro **[Mn(L)Cs(H₂O)₂]₂**: Ver Figura 7

20

Espectroscopia RMN ^1H paramagnética:

Complejo	H4 δ (ppm)	H5 δ (ppm)
$[\text{MnLNa}(\text{H}_2\text{O})_2]$	-	-
$[\text{Mn}(\text{L})\text{K}(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$	-22,80	-19,51
$[\text{Mn}(\text{L})\text{Rb}(\text{H}_2\text{O})_4]_2$	-24,19	-
$[\text{Mn}(\text{L})\text{Cs}(\text{H}_2\text{O})_2]$	-22,68	-11,34

Ejemplo espectro $[\text{Mn}(\text{L})\text{Rb}(\text{H}_2\text{O})_4]_2$: Ver Figura 8 (difracción de rayos X).

Complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{K}(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$

5 Entorno del manganeso: Ver Figura 9.

Estructura de la caja supramolecular (ver Figuras 10 y 11):

K1-O32,693 Å; K1-O6B...2,860 Å

K1-O2...3,003 Å; K1-O4.....2,793 Å; Mn(1)-K(1) ...3,784; Mn(1)-K(1)#1...4,111 Å;

K1...K14,472 Å

10

Fórmula Empírica	$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{K}_2\text{Mn}_2$
Peso Molecular	904,76
Temperatura	110(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	$a=9,566(5)$ Å $\alpha=112,973(9)^\circ$ $b=10,425(5)$ Å $\beta=97,229(10)^\circ$ $c=10,978(5)$ Å $\gamma=100,403(9)^\circ$
Volumen	$951,9(8)$ Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	$1,578$ Mg/m ³

Coeficiente de absorción		0,950 mm ⁻¹	
F(000)		464	
Amplitud de barrido		2,10 a 23,25°	
Reflexiones recogidas		6105	
Reflexiones independientes		2579 [R(int) = 0,1210]	
Índices R finales		R1 = 0,0876, wR2 = 0,1949	
Índices R (todos los datos)		R1 = 0,1446, wR2 = 0,2258	
Distancias de enlace (Å)			
Mn(1)-O(1)	1,864(5)	Mn(1)-O(2)	1,879(6)
Mn(1)-N(1)	1,921(7)	Mn(1)-N(2)	1,925(6)
Mn(1)-O(5)	2,213(7)	Mn(1)-K(1)	3,784(3)
Mn(1)-K(1)#1	4,111(3)	O(2)-K(1)#1	3,003(6)
O(1)-K(1)	2,821(6)	O(3)-K(1)#2	2,693(7)
O(2)-K(1)	2,864(6)	O(4)-K(1)#3	2,793(6)
K(1)-O(3)#2	2,693(7)	O(5)-K(1)#1	3,101(7)
K(1)-O(6B)	2,860(3)	K(1)-O(4)#4	2,793(6)
K(1)-O(2)#1	3,003(6)	K(1)-O(5)#1	3,101(7)
K(1)-K(1)#1	4,472(5)	K(1)-Mn(1)#1	4,111(3)
Ángulos de enlace (°)			
O(1)-Mn(1)-O(2)	90,8(2)	K(1)-Mn(1)-K(1)#1	68,86(6)
O(2)-Mn(1)-N(1)	141,4(3)	O(1)-Mn(1)-N(1)	92,4(3)
O(2)-Mn(1)-N(2)	91,9(3)	O(1)-Mn(1)-N(2)	170,8(3)
O(1)-Mn(1)-O(5)	93,1(3)	N(1)-Mn(1)-N(2)	83,8(3)
N(1)-Mn(1)-O(5)	97,4(3)	O(2)-Mn(1)-O(5)	90,3(3)
O(1)-Mn(1)-K(1)	45,81(19)	N(2)-Mn(1)-O(5)	95,7(3)
N(1)-Mn(1)-K(1)	133,0(2)	O(2)-Mn(1)-K(1)	47,30(17)
O(5)-Mn(1)-K(1)	104,05(17)	N(2)-Mn(1)-K(1)	133,6(3)
O(2)-Mn(1)-K(1)#1	42,4(2)	O(1)-Mn(1)-K(1)#1	90,95(18)
N(2)-Mn(1)-K(1)#1	97,0(2)	N(1)-Mn(1)-K(1)#1	145,4(3)
		O(5)-Mn(1)-K(1)#1	47,98(18)

Estructura **[Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂**: Ver Figuras 12, 13 y 14.

Estructura de la caja supramolecular: Rb(1A)-O3A27 = 2,928 Å; Rb(1A)-O24B = 3,201 Å; Rb(1B)-O24A = 2,893 Å; Rb(1B)-O(26W) = 3,100 Å.

Fórmula Empírica	C ₃₃ H ₃₆ Mn ₂ N ₄ O ₁₃ Rb ₂
Peso Molecular	977,48
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21
Dimensiones de la celda unidad	a=9,6398(15) Å α=90° b=17,688(3) Å β=102,232(3)° c=10,5316(17) Å γ=90°
Volumen	1754,9(5) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,850 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	3,549 mm ⁻¹
F(000)	980
Amplitud de barrido	1,97 ≥ 2θ 27,48°
Reflexiones recogidas	7897
Reflexiones independientes	6683 [R(int) = 0,0494]
Índices R finales	R1 = 0,0329, wR2 = 0,0695
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0443, wR2 = 0,0750

Distancias de enlace (Å)			
Mn(2A)-N(12A)	1,939(3)	Mn(2B)-N(12B)	1,925(3)
Mn(2A)-N(15A)	1,960(3)	Mn(2B)-N(15B)	1,942(3)
Mn(2A)-O(24A)	1,894(3)	Mn(2B)-O(24B)	1,883(3)
Mn(2A)-O(3A)	1,874(3)	Mn(2B)-O(3B)	1,863(3)
Mn(2A)-O(26W)	2,175(3)	Mn(2B)-O(27)	2,212(3)
Mn(2A)-Rb(1A)	3,889	Mn(2B)-Rb(1B)	3,836
Mn(2A)-Rb(1B)	4,2735(9)	Mn(2B)-Rb(1A)	4,344
Rb(1A)-O(3A)	2,928(3)	Mn(2A)-Mn(2B)	6,677
O(17A)- Rb(1A)#3	2,906(3)	Rb(1B)-O(11A)#4	2,864(3)
O(24A)-Rb(1B)	3,243(3)	Rb(1B)-O(25B)	3,431(3)
Rb(1A)-O(24A)	2,893(3)	O(11A)-Rb(1B)#1	2,864(3)
Rb(1A)- O(11B)#1	2,837(3)	Rb(1B)-O(17B)#3	2,941(3)
Rb(1A)- O(17A)#2	2,906(3)	Rb(1B)-O(3B)	2,898(3)
Rb(1A)-O(24B)	3,201(3)	Rb(1B)-O(24B)	2,881(3)
Rb(1A)-O(25A)	3,552(3)	Rb(1B)- O(29W)#5	3,004(4)
Rb(1A)-O(27)	3,189(3)	Rb(1B)-O(26W)	3,100(3)
Rb(1A)-Rb(1B)	4,731		

Ángulos de enlace (°)			
O(3A)-Mn(2A)-O(24A)	89,67(12)	O(24A)-Mn(2A)-Rb(1A)	45,42(9)
O(3A)-Mn(2A)-N(12A)	92,69(13)	N(12A)-Mn(2A)-Rb(1A)	134,54(10)
O(24A)-Mn(2A)-N(12A)	172,67(15)	N(15A)-Mn(2A)-Rb(1A)	130,16(10)
O(3A)-Mn(2A)-N(15A)	167,00(13)	O(26W)-Mn(2A)-Rb(1A)	104,58(9)
O(24A)-Mn(2A)-N(15A)	91,55(13)	O(3A)-Mn(2A)-Rb(1B)	91,81(9)
N(12A)-Mn(2A)-N(15A)	84,61(14)	O(24A)-Mn(2A)-Rb(1B)	45,56(9)
O(3A)-Mn(2A)-O(26W)	95,78(12)	N(12A)-Mn(2A)-Rb(1B)	141,18(11)
O(24A)-Mn(2A)-O(26W)	89,43(13)	N(15A)-Mn(2A)-Rb(1B)	98,27(9)
N(12A)-Mn(2A)-O(26W)	97,23(14)	O(26W)-Mn(2A)-Rb(1B)	43,95(9)
N(15A)-Mn(2A)-O(26W)	97,18(13)	Rb(1A)-Mn(2A)-Rb(1B)	70,665(13)
O(3B)-Mn(2B)-N(12B)	92,76(13)	O(24B)-Mn(2B)-N(12B)	175,20(14)
O(3B)-Mn(2B)-N(15B)	167,09(14)	O(24B)-Mn(2B)-N(15B)	92,25(13)
N(12B)-Mn(2B)-N(15B)	84,09(14)	O(3B)-Mn(2B)-O(27)	94,13(12)
O(24B)-Mn(2B)-O(27)	86,90(12)	N(12B)-Mn(2B)-O(27)	96,70(14)
N(15B)-Mn(2B)-O(27)	98,67(13)	O(3B)-Mn(2B)-Rb(1B)	46,78(9)
O(24B)-Mn(2B)-Rb(1B)	46,41(9)	N(12B)-Mn(2B)-Rb(1B)	134,93(10)
N(15B)-Mn(2B)-Rb(1B)	130,20(11)	O(27)-Mn(2B)-Rb(1B)	104,02(8)
O(3B)-Mn(2B)-Rb(1A)	91,97(8)	O(24B)-Mn(2B)-Rb(1A)	41,94(9)
N(12B)-Mn(2B)-Rb(1A)	141,64(11)	N(15B)-Mn(2B)-Rb(1A)	98,28(10)
O(27)-Mn(2B)-Rb(1A)	44,98(8)	Rb(1B)-Mn(2B)-Rb(1A)	70,355(13)
O(3A)-Mn(2A)-Rb(1A)	46,35(9)	O(3B)-Mn(2B)-O(24B)	90,14(12)

Estructura [Mn(L)Cs(H₂O)]₂: Ver Figura 15 y 16.

- 5 Estructura caja supramolecular: Cs1-O3 ...3,137 Å; Cs1-O131...3,107 Å; Cs1-O111...3,167 Å; Mn(2)-Cs(1) 4,142 Å; Mn(2)-Cs(1)#1...4,1417 Å; Cs...Cs4,870 Å .

Fórmula Empírica	$C_{32}H_{28}N_4O_{10}Cs_2Mn_2$
Peso Molecular	1004.28
Temperatura	120(2)K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unidad	a=10,839(2) Å b=15,437(3) Å β=92,052(4)° c=9,3724(19) Å
Volumen	1567,2(5) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	2,128 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	3,163 mm ⁻¹
F(000)	976
Amplitud de barrido	1,88 ≥ 2θ 27,88°
Reflexiones recogidas	28977
Reflexiones independientes	3736 [R(int) = 0,088]
Índices R finales	R1 = 0,0374, wR2 = 0,0699
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0618, wR2 = 0,0749

Distancia de enlace (Å)			
Mn(2)-N(4)	1,955(3))	O(131)-Cs(1)#1	3,147(3)
Mn(2)-N(1)	1,951(3)	O(411)-Cs(1)#6	3,125(3)
Mn(2)-O(431)	1,863(3))	O(431)-Cs(1)#1	3,107(3)
Mn(2)-O(131)	1,889(3)	O(1)-Cs(1)#6	3.460(4)
Mn(2)-O(111)#3	2,164(3)	Cs(1)-O(431)#1	3,107(3)
Cs(1)-O(111)#3	3,167(3)	Cs(1)-O(411)#2	3,125(3)
Cs(1)-O(1)#4	3,255(4)	Cs(1)-O(131)	3,137(3)
Cs(1)-O(1)#2	3,460(4)	Cs(1)-O(131)#1	3,147(3)
Mn.....Mn	6, 746	Mn(2)-Cs(1)	4,142(10)
O(111)-Mn(2)#5	2,164(3)	Mn(2)-Cs(1)#1	4,1417(10)
O(111)-Cs(1)#5	3,167(3)	Cs...Cs	4,870

Ángulos de enlace (°)			
O(431)-Mn(2)-O(131)	89,67(12)	N(4)-Mn(2)-O(111)#3	100,72(13)
O(431)-Mn(2)-N(1)	166,66(14)	O(431)-Mn(2)-Cs(1)#1	44,70(8)
O(131)-Mn(2)-N(1)	90,90(13)	O(131)-Mn(2)-Cs(1)#1	46,26(8)
O(431)-Mn(2)-N(4)	92,00(13)	N(1)-Mn(2)-Cs(1)#1	131,61(10)
O(131)-Mn(2)-N(4)	165,93(14)	N(4)-Mn(2)-Cs(1)#1	130,92(10)
N(1)-Mn(2)-N(4)	84,30(14)	O(111)#3-Mn(2)-Cs(1)	106,72(8)
O(431)-Mn(2)-O(111)#3	98,59(12)	O(431)-Mn(2)-Cs(1)	95,46(9)
O(131)-Mn(2)-O(111)#3	92,83(12)	O(131)-Mn(2)-Cs(1)	44,88(9)
N(1)-Mn(2)-O(111)#3	94,69(13)	N(1)-Mn(2)-Cs(1)	94,33(10)
N(4)-Mn(2)-Cs(1)	148,54(11)	O(111)#3-Mn(2)-Cs(1)	47,95(8)
Cs(1)#1-Mn(2)-Cs(1)	71,646(12)		

Ejemplo 3. ACTIVIDAD CATALASA

Proceso Experimental

En una probeta graduada de 10 ml se introdujeron 3ml de la disolución del complejo catalítico en metanol (3ml, $1,5 \times 10^{-3}$ M) y un imán, se selló dicha probeta con un tapón Septum el cual se cubrió con film y grasa (*Dow coming – hightvacuumgrease*) para que no hubiera ninguna pérdida de gas. Una vez sellada la probeta se conectó a una bureta de gas de medición de 25 ml (precisión 0.2ml). La catálisis se inicia con la introducción de una disolución de H_2O_2 (1ml, 1M) con una jeringa en la probeta que contiene el complejo. Una vez inyectado el peróxido de hidrógeno se cubrió de grasa y con film para que quedara perfectamente sellado. Durante este proceso la disolución se mantuvo en agitación constante y se midió de forma volumétrica la evolución del dioxígeno generado.

Con el fin de poder estudiar la actividad catalasa de los complejos sintetizados se realizaron varias pruebas variando la temperatura del baño de agua en el que se encontraba inmersa la mezcla de las disoluciones de complejo y peróxido de hidrógeno. Se realizaron pruebas a temperatura ambiente ($23^\circ\text{C} \sim 296\text{K}$) y aumentando ésta a 36°C (309K). También se realizaron pruebas utilizando dimetilformamida como disolvente de disolución del complejo catalítico en lugar de metanol.

Los moles de peróxido fueron 1×10^{-3} L X 1 mol/L; es decir: 0.001 moles. Por estequiometría los moles de dioxígeno formados son la mitad (0.0005 mol). Según la ecuación de los gases ideales $PV=nRT$ y teniendo en cuenta que estamos trabajando a 23°C (temperatura ambiente) y 1 atm presión, tenemos un volumen teórico de 12 mL. En el caso de las pruebas a 36°C el volumen teórico de O_2 desprendido si la reacción se extiende el 100% sería de 12,67 mL

La tabla 1 muestra el % de actividad catalasa y número de ciclos catalíticos del proceso catalizado por los sistemas catalíticos cajas supramoleculares en diferentes condiciones tras 60 min. En el caso del complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{K}(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]_2$ se alcanzó el 100% con metanol en períodos más cortos (a 36°C en 20 minutos). Se compara con la actividad (%), en metanol y utilizando el mismo protocolo, del complejo de Mn(III) $\text{Mn}(3\text{-OCH}_3\text{salen})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})$, que incorpora un ligando tipo *salen* de la familia del EUK-8 [*J. Inorg. Biochem.*, 105 (2011) 1539-1547].

Tabla 1. Actividad Catalasa de los complejos

Complejo		Metanol		Dimetilformamida	
		23 · C	36 · C	23 · C	36 · C
[MnLNa(H₂O)]₂	Ciclos catalíticos	118 ± 6	336 ± 3	226 ± 5	364 ± 8
	% actividad	18 ± 3	51 ± 4	34 ± 3	55 ± 4
[Mn(L)K(CH₃OH)(H₂O)]₂	Ciclos catalíticos	667 ± 1	667 ± 1	216 ± 8	667 ± 1
	% actividad	100 ± 2	100 ± 2	33 ± 4	100 ± 2
[Mn(L)Rb(H₂O)₄]₂	Ciclos catalíticos	162 ± 6	368 ± 22	178 ± 12	316 ± 6
	% actividad	25 ± 3	55 ± 7	28 ± 6	47 ± 3
[Mn(L)Cs(H₂O)]₂	Ciclos catalíticos	110 ± 5	384 ± 8	80 ± 5	166 ± 7
	% actividad	17 ± 3	58 ± 4	13 ± 3	27 ± 4
Mn(3-OCH₃salen)(Cl)(H₂O)	Ciclos catalíticos				
	% actividad	18 ± 2	38 ± 4		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto intermediario que comprende un primer compuesto de fórmula general (I):



donde:

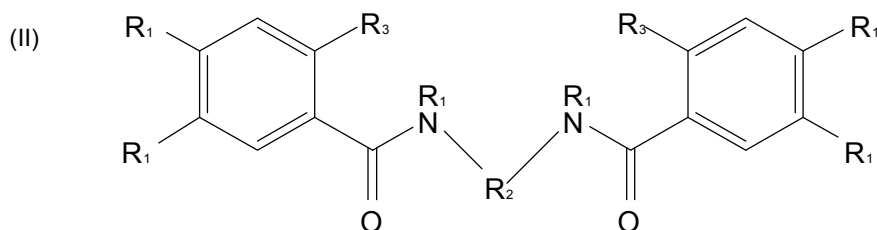
M^1 representa un primer metal;

M^2 representa un segundo metal;

D representa un disolvente;

x y n representan sendos números enteros; y

L representa un ligando tetradentado de fórmula general (II),



donde:

R_1 representa H, Cl, Br, I, NO₃, OCH₃, OCH₂CH₃;

R_2 representa (CH₂)₂, CH(CH₃)-CH₂, C(CH₃)₃-CH₂, (CH₂)₃, fenil-(CH₂)₂, ciclohexil-(CH₂)₂, y

R_3 representa OH; y un segundo compuesto, donde al menos parte de dicho segundo compuesto está localizada en el interior de dicho primer compuesto.

2. Compuesto intermediario, según la reivindicación 1, caracterizado porque en el primer compuesto L se elige de entre 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-etilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-propilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-feniletilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-ciclohexiletilendiamina, 1,2-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-2,2-dimetiletilendiamina, 1,3-bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-propilendiamina y sus mezclas.
3. Compuesto intermediario, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en el primer compuesto M^1 es un metal de transición.
4. Compuesto intermediario, según la reivindicación 3, caracterizado porque en el primer compuesto M^1 se elige del grupo formado por manganeso, hierro, níquel, cobre y sus combinaciones.
5. Compuesto intermediario, según la reivindicación 4, caracterizado porque en el primer compuesto M^1 es manganeso (III).
6. Compuesto intermediario, según alguna de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en el primer compuesto M^2 se escoge del grupo formado por los metales alcalinos y sus combinaciones.
7. Compuesto intermediario, según la reivindicación 6, caracterizado porque en el primer compuesto M^2 es K, Rb, o Cs.
8. Compuesto intermediario, según alguna de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en el primer compuesto D es polar.
9. Compuesto intermediario, según la reivindicación 8, caracterizado porque en el primer compuesto D se elige del grupo formado por H₂O, CH₃OH, (CH₃)₂CHOH, CH₃CH₂OH, CH₃CH₂CH₂OH, CH₃(CH₂)₂CH₂OH y sus mezclas.
10. Compuesto intermediario, según alguna de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el primer compuesto presenta una estructura supramolecular en forma de caja en cuya conformación participan M^1 , M^2 y los oxígenos de L.

11. Compuesto intermediario, según la reivindicación 10, caracterizado porque en el primer compuesto el espacio interior de su caja presenta unas dimensiones que varían entre los 342 pm x 350 pm y los 385 pm x 310 pm.
- 5 12. Compuesto intermediario, según la reivindicación 1, caracterizado porque el segundo compuesto es un sustrato de catálisis.
13. Compuesto intermediario, según la reivindicación 12, caracterizado porque el sustrato se elige del grupo formado por H_2O_2 , CO_2 , H_2O , O_3 , $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ y sus mezclas.
14. Compuesto intermediario, según alguna de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque presenta actividad catalítica.
- 10 15. Compuesto intermediario, según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha actividad catalítica se presenta a pH entre 4,75 y 8,75.
16. Compuesto intermediario, según la reivindicación 15, caracterizado porque presenta actividad catalasa.
17. Composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 15 18. Uso del compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un detergente, un antioxidante en la industria alimentaria, un cosmético o un medicamento.
19. Procedimiento de obtención de un compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende el autoensamblaje del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque dicho autoensamblaje está dirigido por un metal alcalino.
- 20 20. Procedimiento de obtención, según la reivindicación 19, caracterizado porque el metal alcalino se elige entre K, Rb, Cs y sus mezclas.
21. Procedimiento de obtención de un compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende:
 - a. mezclar fenilsalicilato con una diamina en una proporción 2:1 para obtener el compuesto (II);
 - b. añadir a una disolución del compuesto (II) en agitación, una disolución de M^2 ; y
 - 25 c. añadir a la mezcla obtenida en b, y una disolución de M^1 .
22. Procedimiento de obtención, según la reivindicación 21, caracterizado porque la disolución de M^2 es una disolución un metal alcalino.
23. Procedimiento de obtención, según la reivindicación 22, caracterizado porque el metal alcalino se elige entre K, Rb, Cs y sus mezclas.
- 30 24. Procedimiento de obtención, según alguna de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque la disolución de M^1 es una disolución de una sal de manganeso.
25. Procedimiento de obtención, según la reivindicación 24, caracterizado porque la disolución de M^1 es acetato de manganeso.

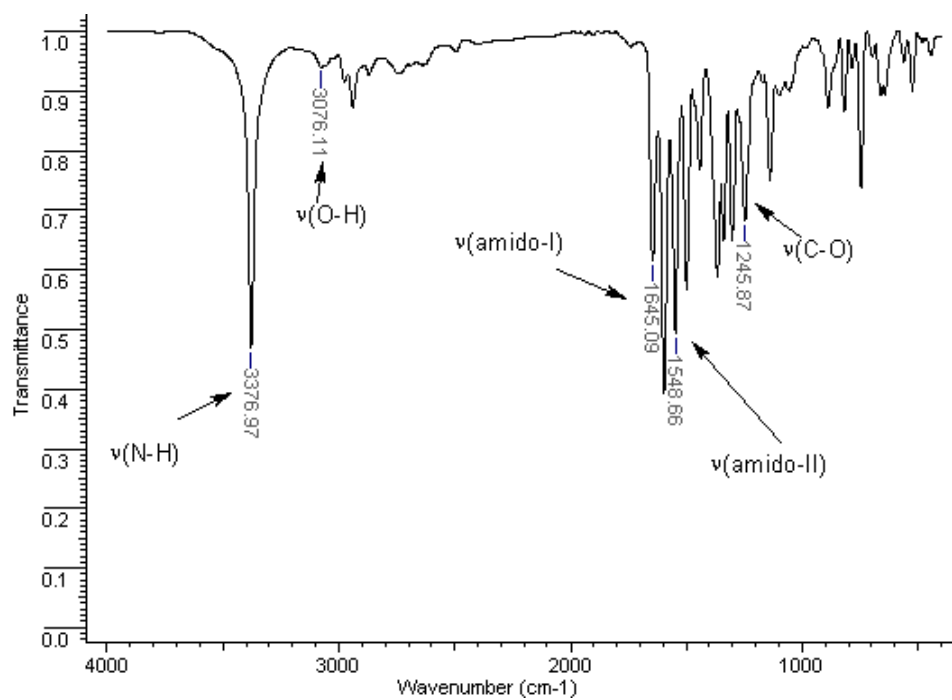


FIGURA 1

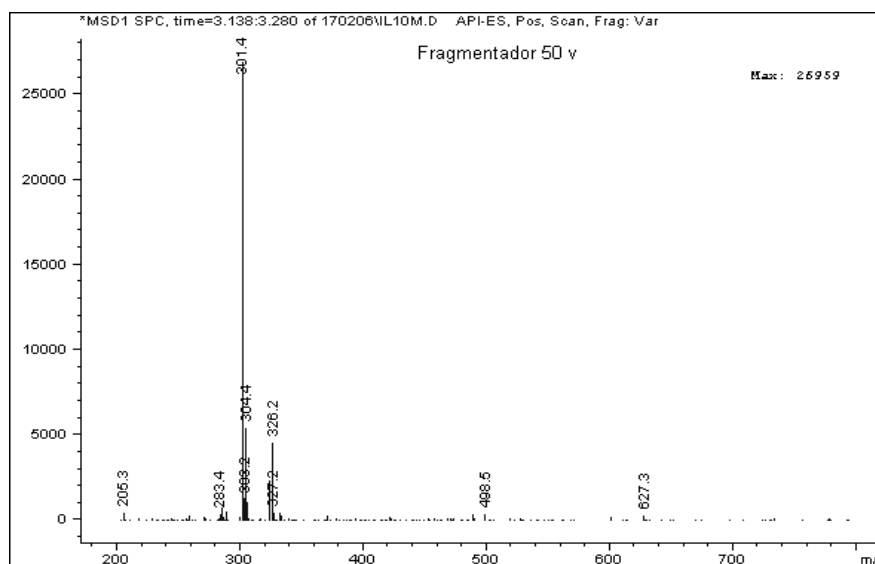


FIGURA 2

ES 2 450 865 B2

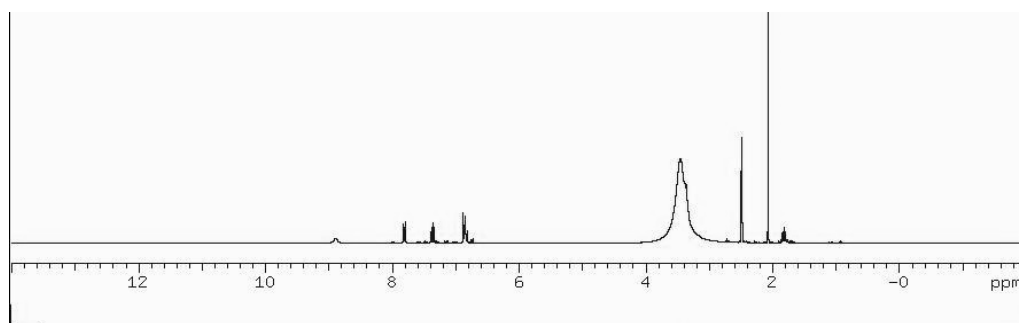


FIGURA 3

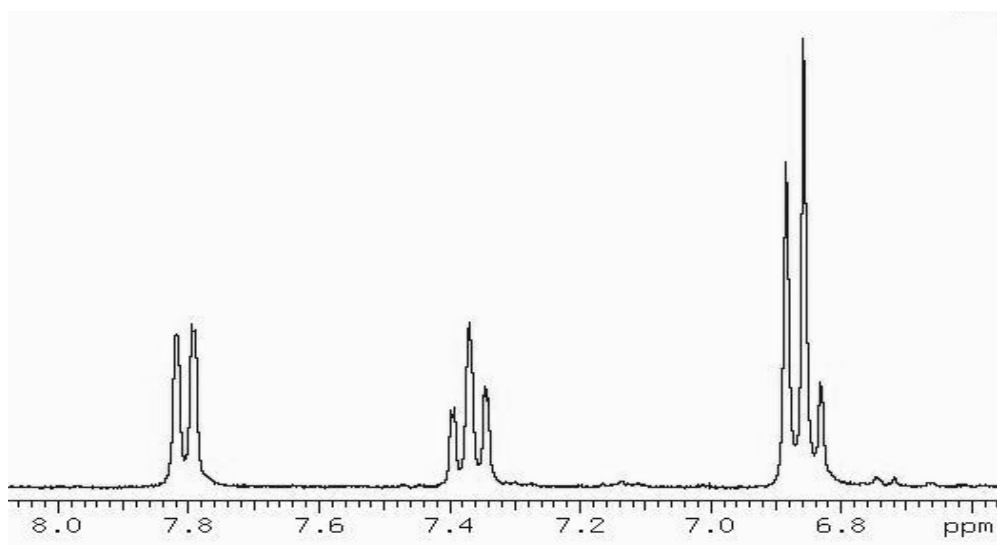


FIGURA 4

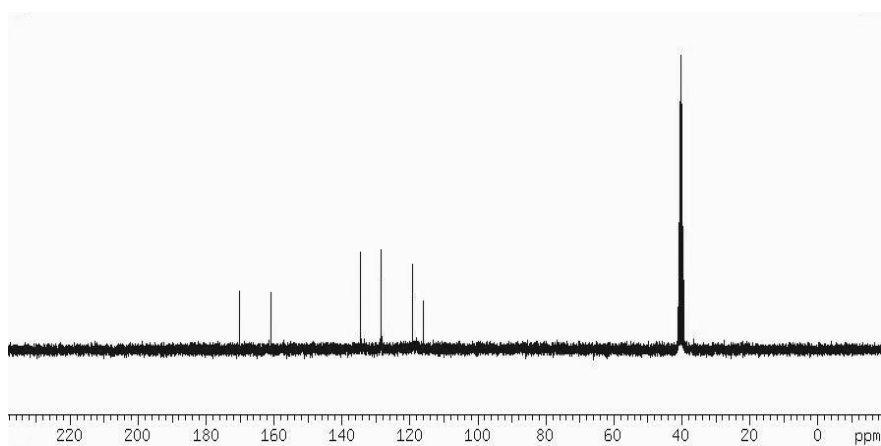


FIGURA 5

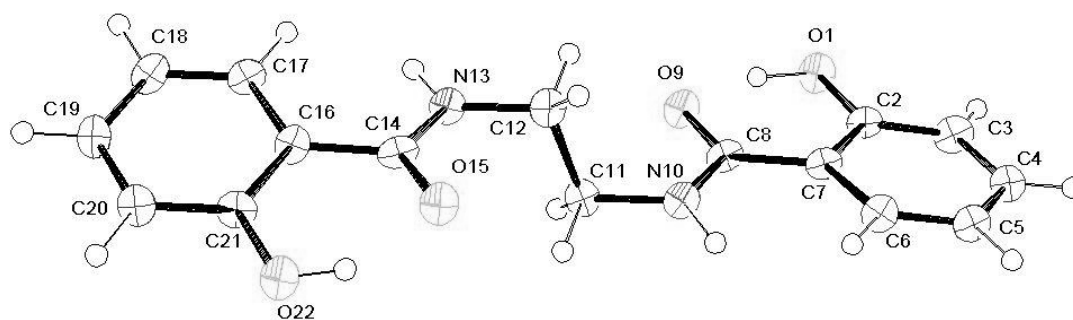


FIGURA 6

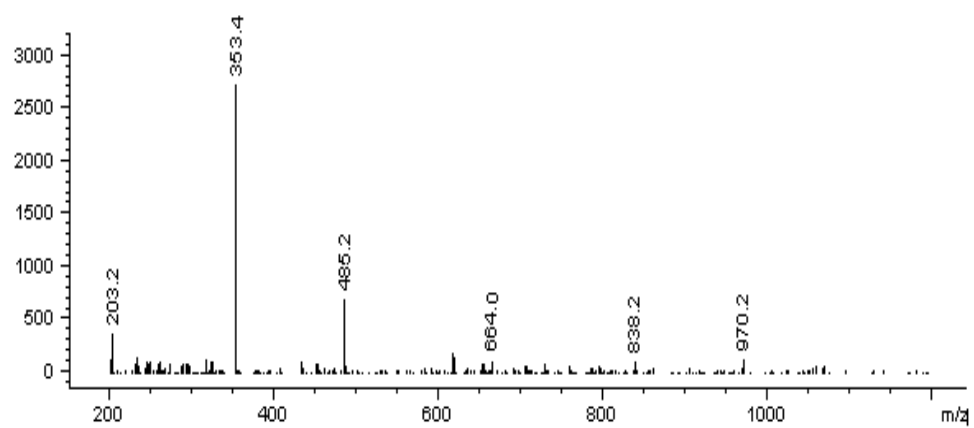


FIGURA 7

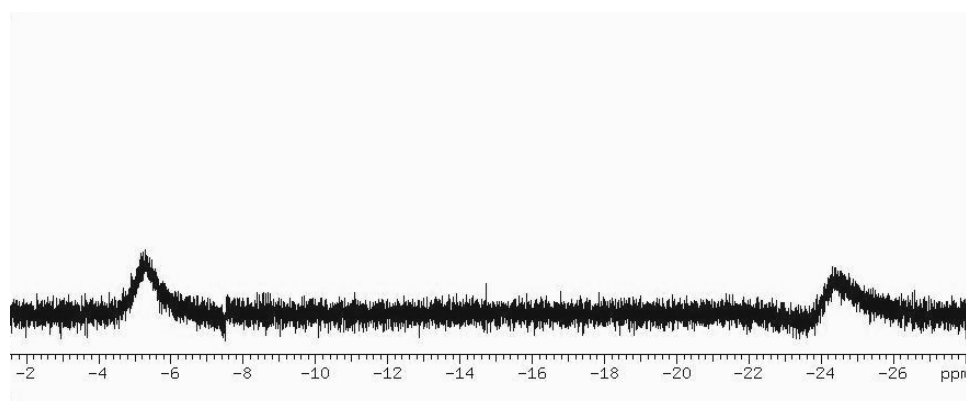


FIGURA 8

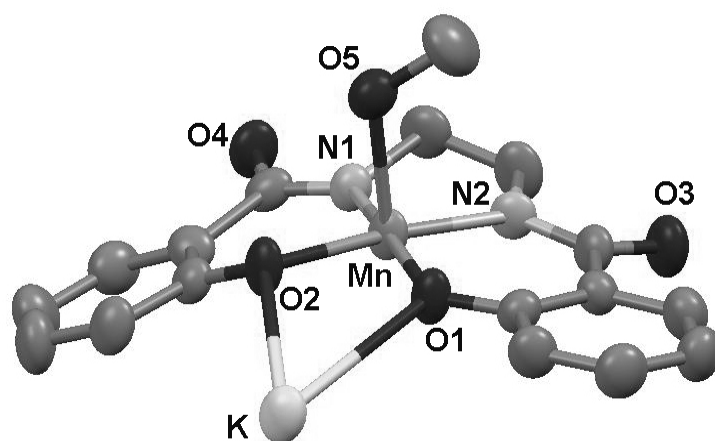


FIGURA 9

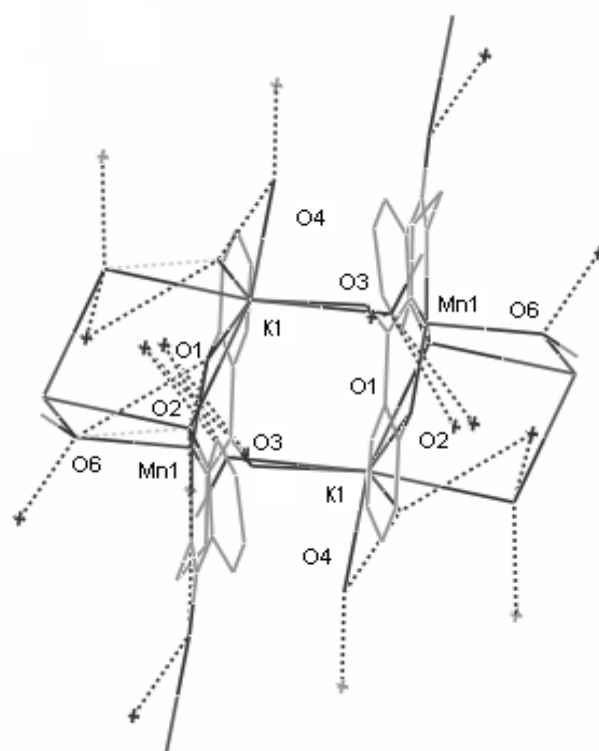


FIGURA 10

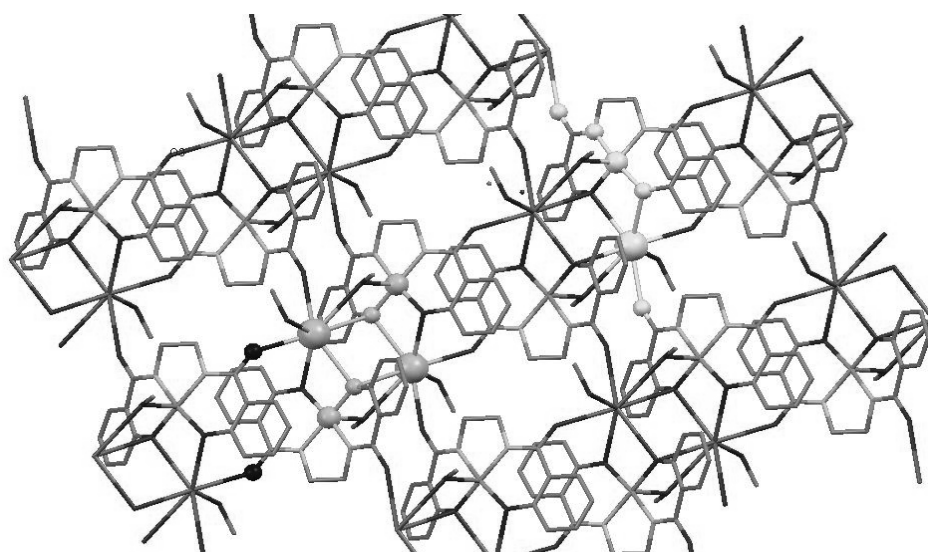


FIGURA 11

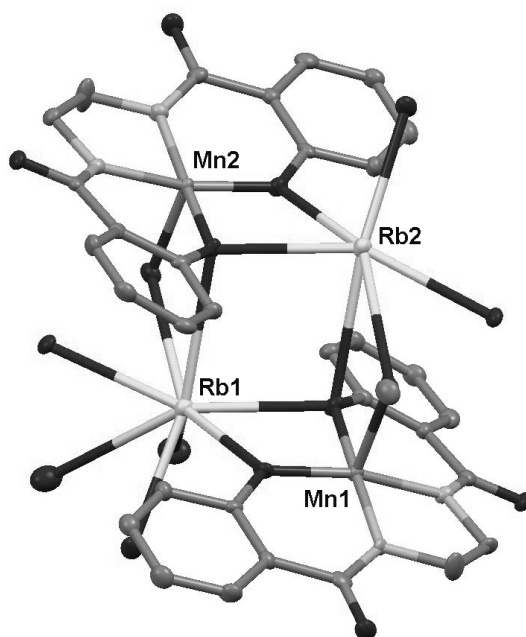


FIGURA 12

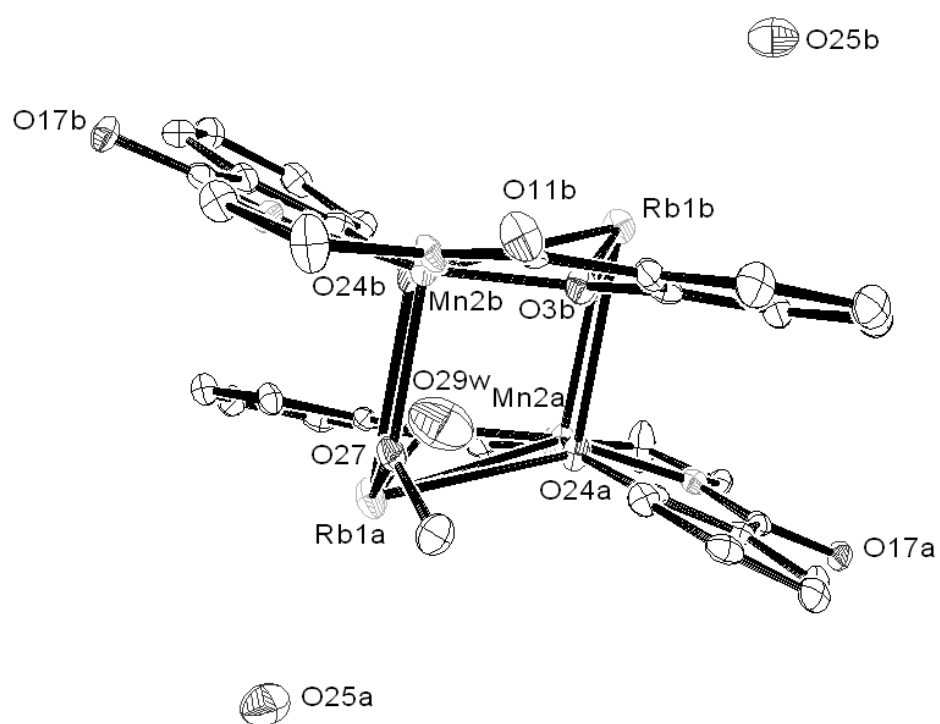


FIGURA 13

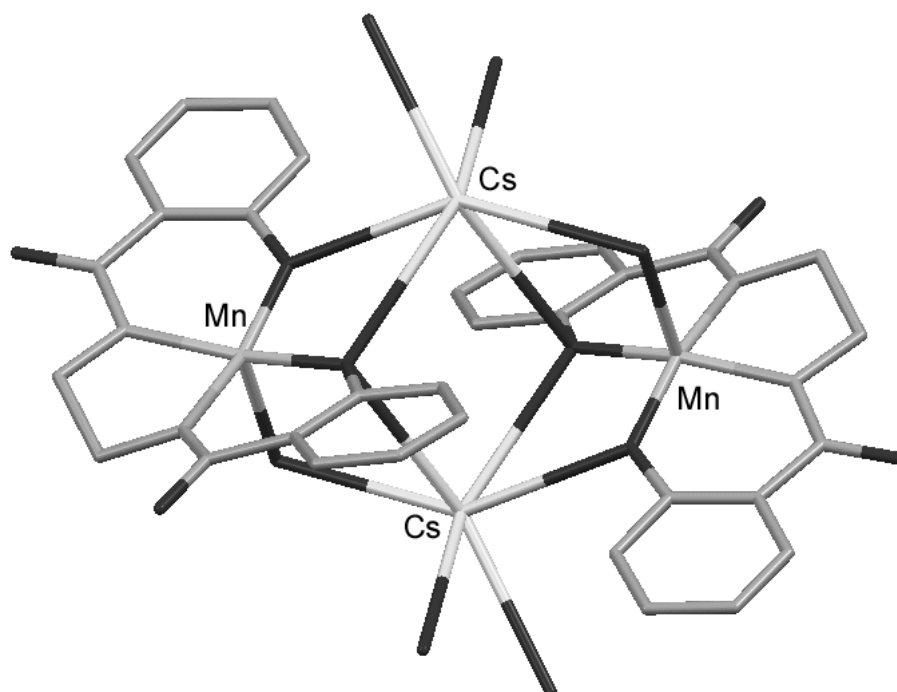


FIGURA 14

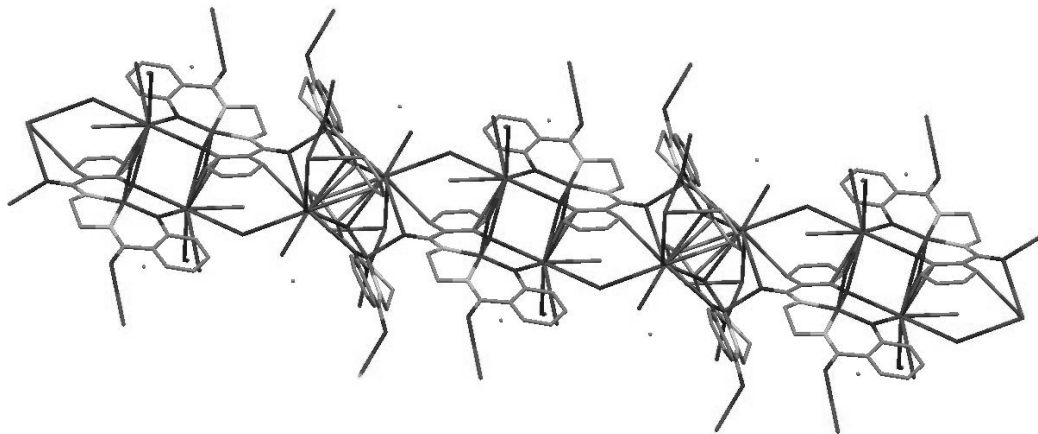


FIGURA 15

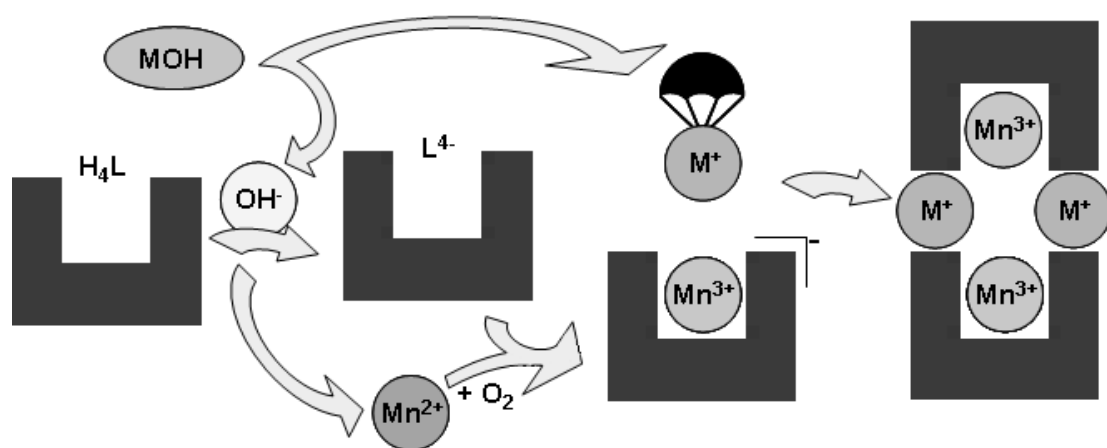


FIGURA 16



- ②① N.º solicitud: 201331906
②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.12.2013
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
X	K. BERTONCILLO et al., "Synthesis and structure of tetradentate amido-phenolate manganese (III) complexes; Precursors for high-valent manganese chelate complexes", Inorganica Chimica Acta, 1990, vol. 174, páginas 57-60, ver Tabla 1.	1-9,20-26
X	L. STOICESCU et al., "Structure and properties of copper(II), manganese(III) and iron(III) complexes with potentially pentaanionic heptadentate ligands including alkoxido, amido and phenoxido donors", European Journal of Inorganic Chemistry, 2009, vol. 36, páginas 5483-5493.	1-4,6-11,20-26
A	US 5969171 A1 (B. NESTLER) 19.10.1999, columna 1, línea 28 – columna 2, línea 66; ejemplos 6,7; reivindicaciones 1-9.	1-26
A	M. A. VÁZQUEZ-FERNÁNDEZ et al., "Influence of the geometry around the manganese ion on the peroxidase and catalase activities on Mn(III)-Schiff base complexes", Journal of Inorganic Biochemistry, 2011, vol. 105, páginas 1538-1547, ver Esquema 1, Tabla 1, páginas 1539-1540.	1-26
A	M. SAHU et al., "Phenol-amide chelates of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) as catalysts for hydrolysis of active esters. Part II. Kinetics and mechanism of hydrolysis of 4-nitrophenylacetate by the metal(II) chelates of 1,2-bis(2-hydroxybenzamido) ethane and 1,3-bis(2-hydroxybenzamido) propane", Indian Journal of Chemistry, 2004, vol. 43A, nº 74, páginas 1228-1232.	1-11,20-26
A	M. MARINERO et al., "Synthesis and structural characterization of new manganese (II) and (III) complexes. Study of their photolytic and catalase activity and X-ray crystal structure of [Mn(3-OMe, 5-Br-salpn)(EtOH)(H ₂ O)]ClO ₄ ", Polyhedron, 2000, vol. 19, páginas 47-54.	1-26

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
14.03.2014

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F13/00 (2006.01)

B82B1/00 (2006.01)

B82Y30/00 (2011.01)

C07B33/00 (2006.01)

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

C07F, B82Y, B82B, C07B

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, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.03.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 12-19	SI
	Reivindicaciones 1-11,20-26	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 12-19	SI
	Reivindicaciones 1-11,20-26	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	K. BERTONCILLO et al., Inorganica Chimica Acta, 1990, vol. 174, páginas 57-60.	1990
D02	L. STOICESCU et al., European Journal of Inorganic Chemistry, 2009, vol. 36, páginas 5483-5493.	2009

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

La invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) $[M^1(L)M^2(D)_x]_n$ donde M^1, M^2 son metales (M^1 =metal de transición, M^2 =metal alcalino) D es un disolvente polar y L representa un ligando tetradentado bisamido-bisfenoxi de fórmula general (II). La invención también se refiere al procedimiento de obtención del compuesto, a una composición farmacéutica que lo contiene y al uso del mismo para la fabricación de un detergente, un oxidante alimentario, un cosmético o un medicamento. Por último, la invención también se refiere al compuesto intermediario que combina un compuesto de fórmula (I) con un sustrato de catálisis localizado en el interior de la estructura supramolecular en forma de caja que forma dicho compuesto (I).

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más próximo a la invención, divulga la síntesis y estructura de unos complejos de Mn(III) con ligandos tetraaniónicos de tipo amido-fenolato de fórmula general $[MnL(A)(B)]^+$ donde $L^4=1,2$ -bis(2-hidroxi-benzamido)benceno y A,B= H_2O, pyr . En particular, en la Tabla 1 (ver página 58) se divulgan los complejos de Mn tetradentados de fórmulas $K[Mn^{III}L]H_2O$, $K[Mn^{III}L]pyr_3$, $Na[Mn^{III}L]pyr_2H_2O$ y $Na[Mn^{III}L](\beta-pic)H_2O$ que se corresponden exactamente con los compuestos de fórmula (I) de la invención cuando $M^1=Mn$, $M^2=K, Na$, $D=H_2O, pyr$, $\beta-pic$ y $L=1,2$ -bis(2-hidroxibencen-2-carboxamida)-feniletildiamina. Estos complejos se preparan a partir de una solución alcohólica del ligando LH_4 por reacción con $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ en presencia de bases como KOH, NaOH o piridina (ver página 57).

El documento D02 divulga la síntesis y propiedades de unos complejos de los metales Cu(II), Mn(III) y Fe(III) con ligandos pentaaniónicos heptadentados de fórmulas H_5L^1, H_5L^2 y H_5L^3 que incluyen funcionalidades alcóxido, amido y fenóxido (ver página 5484). En concreto se divulga el complejo $[Cu_2(L^1)(OAc)Cs_2(MeOH)_2]_n$ que se corresponde exactamente con los compuestos de fórmula (I) de la invención cuando $M^1=Cu$, $M^2=Cs$, $D=MeOH, OAc$ y $L=2$ -hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[(2-hidroxibenzoil)amino]propil}benzamida. También se divulga el complejo $[Mn_2(H_3L^1)_2(OMe)_2] \cdot 2MeOH$ similar al anterior aunque no incluye un metal alcalino en su estructura (ver páginas 5484-5485). Estos complejos de coordinación forman una estructura supramolecular en forma de red bidimensional. Los compuestos se preparan mezclando una suspensión del ligando H_5L^{1-3} en MeOH y una sal del metal, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ o $Mn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ con una solución del otro metal $CsOH \cdot H_2O$ o $NaOMe$ en MeOH (ver página 5490).

Las características de las reivindicaciones 1-11,20-26 ya son conocidas a partir de lo que divulgan los documentos D01 y D02. Por lo tanto, estas reivindicaciones no se consideran nuevas ni con actividad inventiva a la vista del estado de la técnica conocido (artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hagan referencia a una composición farmacéutica que contenga alguno de los compuestos de fórmula (I), ni tampoco que hagan referencia a compuestos intermediarios que comprendan un compuesto de fórmula (I) y un sustrato de catálisis localizado en el interior de la estructura supramolecular que forman dichos compuestos. Por último, tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a utilizar los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un detergente, un oxidante alimentario, un cosmético o un medicamento.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 12-19 de la invención se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).