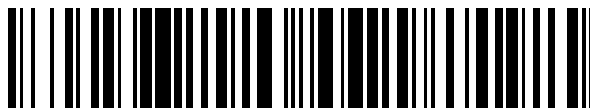


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 816**

21 Número de solicitud: 201201163

51 Int. Cl.:

**C07D 311/08** (2006.01)

**B01J 29/035** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**22.11.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**26.05.2014**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A  
DISTANCIA (100.0%)**

**C/ Bravo Murillo, 38**

**28015 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ MAYORAL, Elena;**

**MARTÍN ARANDA, Rosa María;**

**LÓPEZ PEINADO, Antonio José y**

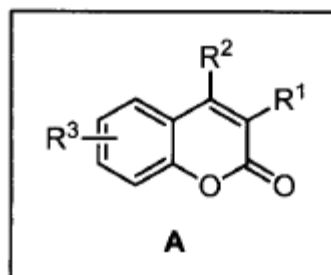
**SORIANO SANTAMARÍA, Elena**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de cumarinas catalizada por sólidos mesoporosos híbridos inorgánico-orgánico básicos y cumarinas así obtenidas.**

57 Resumen:

Procedimiento de síntesis de cumarinas catalizada por sólidos mesoporosos híbridos inorgánico-orgánico básicos y cumarinas así obtenidas.

La presente invención describe un nuevo procedimiento de síntesis de cumarinas de fórmula general A, utilizando como catalizador un sólido mesoporoso de silicio básico que contiene grupos amina secundaria en su estructura, por condensación de entre 2-hidroxiaril aldehídos/cetonas y otros compuestos con metilenos activos. La actividad catalítica que presenta este sólido en esta transformación es mayor que la observada para otros catalizadores heterogéneos previamente descritos; las correspondientes cumarinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos, a temperaturas más bajas, y reduciendo considerablemente los tiempos de reacción del proceso. El procedimiento que se describe se realiza en ausencia de disolvente minimizando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de las cumarinas obtenidas así como la generación de residuos.



## DESCRIPCIÓN

### PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE CUMARINAS CATALIZADA POR SÓLIDOS MESOPOROSOS HÍBRIDOS INORGÁNICO-ORGÁNICO BÁSICOS Y CUMARINAS ASÍ OBTENIDAS

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 Procesos, esta última como la aplicación industrial de la Química.

10

#### ESTADO DE LA TÉCNICA

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 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.

15

20

25

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

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

30

- 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.
- 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 ino-  
cuos en contacto con la piel, lo cual permite cumplir fácilmente la normativa vigente de  
seguridad de uso.

5 - 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. 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  
10 contaminación del compuesto deseado con subproductos de la reacción.

Las cumarinas son heterociclos oxigenados presentes en gran variedad de productos  
naturales y compuestos de síntesis de interés industrial; se utilizan como aditivos alimentarios y  
también en la elaboración de perfumes y formulaciones cosméticas. Además, estos heterociclos son  
especialmente relevantes para la industria farmacéutica presentando un amplio rango de  
15 actividades biológicas; son muchos los compuestos descritos con este esqueleto heterocíclico que  
presentan actividad como analgésicos, agentes antimicrobianos y antivirales, anticoagulantes y  
anticonvulsivantes, vasodilatadores, antipiréticos, sedantes e incluso con actividad antitumoral.

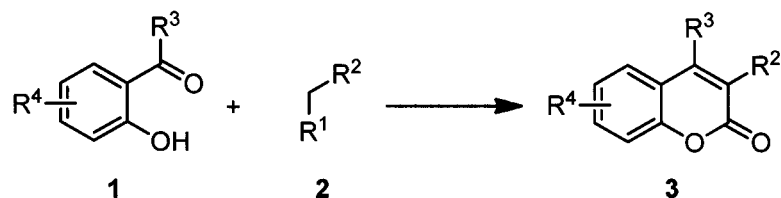
Una de las estrategias sintéticas más sencillas para la preparación de cumarinas es la  
condensación de 2-hidroxibenzaldehidos o cetonas **1** y otros compuestos con hidrógenos  
20 enolizables **2**, tanto en medio ácido como en medio básico (esquema 1). Sin embargo, hasta la  
fecha, solo se han descrito tan solo unos pocos ejemplos de catalizadores heterogéneos para la  
preparación de cumarinas; entre ellos están los heteropolíácidos, hidrotalcitas, nanopartículas de  
ZnO y bases soportadas sobre poliestireno.

En esta misma línea de actuación, el objetivo de la presente invención se centra en la  
25 presentación de nuevos procedimientos de la síntesis y caracterización de nuevos materiales  
mesoporosos híbridos básicos útiles en la síntesis de compuestos heterocíclicos con importancia  
industrial como es el caso de las cumarinas.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 La presente invención se basa en que los inventores han observado que es posible la  
síntesis de cumarinas (**3**) en ausencia de disolvente minimizando al máximo las etapas de  
aislamiento y purificación de las cumarinas (Ejemplo 2) obtenidas así como la generación de  
residuos mediante un procedimiento basado en la reacción de un compuesto 2-

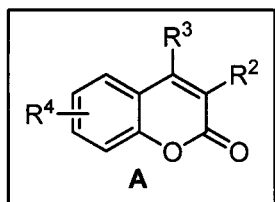
hidroxiarilcarbonílicos (1) con otros compuestos con hidrógenos enolizables en la posición  $\alpha$  (2) que utiliza un catalizador heterogéneo sólido mesoporoso híbrido inorgánico-orgánico básico que contiene grupos amina secundaria en su estructura, conteniendo o no elementos metálicos en su estructura, preparado a partir de un material mesoporoso de silicio (Ejemplo 1), tal y como se representa de forma general en el esquema siguiente.



$R^1; R^2 = CO_2R^5$  ( $R^5$ : alquil, alil, aril, bencil),  $COR^6$  ( $R^6$ : alquil, aril), CN,  $NO_2$ ,  $SO_2Ph$ )  
 $R^3 = H, CH_3, Ph, OH, OR^5$   
 $R^4 = H, F, Cl, Br, alquilo, naftilo, OH, OMe, NO_2, CN$

La actividad catalítica que presenta este sólido mesoporoso en esta transformación es mayor que la observada para otros catalizadores heterogéneos previamente descritos (Ejemplo 2); las correspondientes cumarinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos, a temperaturas más bajas, y reduciendo considerablemente los tiempos de reacción del proceso minimizando al máximo de las etapas de aislamiento y purificación, siendo posible la obtención de las mismas como muestras totalmente puras. 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 este procedimiento es, en la medida de lo posible, un proceso compatible limpio y sostenible con el medio ambiente.

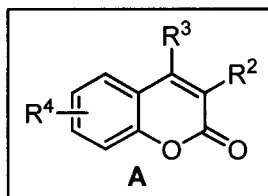
Así, un objeto de la invención lo constituye un procedimiento de obtención de cumarinas de fórmula general:



en adelante procedimiento de la invención, que comprende hacer reaccionar compuestos 2-hidroxiarilcarbonílicos de fórmula general (1) con compuestos con hidrógenos enolizables en la posición  $\alpha$  de fórmula general (2)

en presencia de un catalizador heterogéneo sólido mesoporoso de carácter híbrido inorgánico – orgánico básico, con grupos amina secundaria en su estructura, produciéndose una condensación de Knoevenagel entre los compuestos de fórmulas (1) y (2), seguida de una lactonización

5 En la presente invención el término “cumarina” se refiere a un compuesto de fórmula general A que se indica a continuación:



donde,

- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser H o cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o no, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, N y/o O;
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser grupos aromáticos conteniendo cadenas alifáticas o no, conteniendo o no heteroátomos como por ejemplo F, Cl, Br, I, o grupos conteniendo S y/o N y/o O; y
- R<sup>4</sup> puede ser H, F, Cl, Br, I, OH, OR (alquilo) o grupos conteniendo S y/o N y/o O.

15 Un objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención donde la temperatura de la reacción se realiza entre 45°C y 80°C, y donde más concretamente en una realización particular del procedimiento de la invención la temperatura de reacción es de 45 °C.

20 Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención donde la proporción de catalizador sólido de la invención se encuentra por debajo del 20% en peso con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida, y donde más concretamente en una realización particular del procedimiento de la invención la proporción del catalizador sólido de la invención es del 10%.

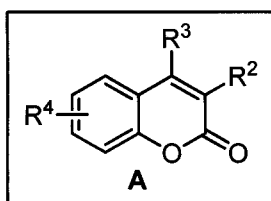
Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención donde el catalizador incluye elementos metálicos, y donde más concretamente los elementos metálicos son Al o Nb.

25 Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención donde el catalizador se sintetiza a partir de un material mesoporoso de silicio, mediante reacción con un silano que contenga aminas en su estructura en presencia de tolueno, y donde más concretamente el catalizador es SBA-15/MAP.

30 El diseño y uso de catalizadores híbridos inorgánico-orgánicos basados en soportes de silicio, que incluyen o no elementos metálicos (Al o Nb) y su uso en la preparación de cumarinas,

son las principales novedades de esta invención. 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 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.

Otro objeto de la invención son las cumarinas de fórmula general



obtenidas mediante el procedimiento de la invención.

10

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

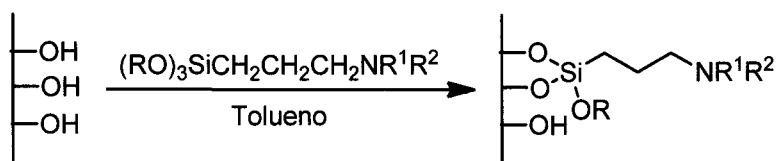
**Figura 1.** Imagen de las estructuras de transición de la etapa inicial de la condensación de Knoevenagel.

## 15 EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

A continuación se detallan algunos de los procedimientos de síntesis empleados tanto para la preparación de los catalizadores como de las cumarinas correspondientes, así como su caracterización.

## 20 Ejemplo 1.- Preparación y caracterización de catalizadores para el procedimiento de la invención

La síntesis de los catalizadores se llevó a cabo por reacción del material mesoporoso de silicio correspondiente, incluyendo o no elementos metálicos (Al o Nb), con el correspondiente silano siguiendo el siguiente esquema:



R = Me o Et

R<sup>1</sup>; R<sup>2</sup> = H, Me, Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

25

En un experimento típico, una suspensión de SBA-15 (2 g), previamente sintetizado de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (H. Balcar et al. J. Mol. Catal. A203 (2003) 287), y el correspondiente silano (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 se seca a 60 °C.

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 N<sub>2</sub>, estabilidad térmica mediante TG-ATD, composición química por análisis elemental y, en su caso, de su estructura por espectroscopia FTIR.

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 200 °C.

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

Catalizador	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /gr)	D (Å) <sup>[a]</sup>	C <sup>[b]</sup> (%)	N <sup>[b]</sup> (%)
SBA-15	--	--	834	56	--	--
SBA-15/MAP	H	Me	370	63.4	7.97	2.14
SBA-15/DEAP	Et	Et	388	58.0	11.56	1.84

S<sub>BET</sub> = área superficial BET. D y V = diámetro de los poros, respectivamente.

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

### Ejemplo 2.- Procedimiento de síntesis de cumarinas

En un experimento típico, la reacción se lleva a cabo por calefacción a 45 °C de una mezcla del correspondiente compuesto 2-hidroxiarilcarbonílico (**1**) (2 mmol), el compuesto (**2**) (2 ó 4 mmol) y el catalizador correspondiente (50 mg; aproximadamente el 10% en peso con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida), en ausencia de disolvente, hasta la total desaparición de los productos de partida. Los distintos compuestos utilizados para cada mezcla se describen en la Tabla 2.

Las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina (DC-Aulofolien/Kieselgel 60, F245, Merck) empleando como disolventes mezclas de H/AcOEt. Transcurrido el tiempo de reacción en cada caso, se añade AcOEt (2 mL) al crudo de reacción y se filtra el catalizador. Seguidamente se elimina el AcOEt y los reactivos en exceso, en su caso, a presión reducida.

La caracterización de las cumarinas (**3**) sintetizadas se realizó por Resonancia Magnética Nuclear de Protón,  $^1\text{H}$  RMN (Bruker AVANCE, DPX-300, 300 MHz para  $^1\text{H}$ ) usando  $\text{DMSO-}d_6$  o  $\text{CDCl}_3$  como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna.

5 **Ejemplo 2.1: Síntesis de 3-acetil-2H-cromen-2-ona (3a).**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS)  $\delta$ = 8.51 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.36 (2H, m), 2.73 (3H, s).

**Ejemplo 2.2: Síntesis de 3-acetil-6-cloro-2H-cromen-2-ona (3b).**

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS)  $\delta$ = 8.41 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.32 (1H, d  $J$  = 8.7 Hz), 2.72 (3H, s).

**Ejemplo 2.3: Síntesis de 3-acetil-6-metoxi-2H-cromen-2-ona (3c).**

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS)  $\delta$ = 8.46 (1H, s), 7.31 (1H, d  $J$  = 9.3 Hz), 7.24 (1H, dd  $J$  = 9.3, 2.7 Hz), 7.03 (1H, d  $J$  = 2.7 Hz), 3.86 (3H, s), 2.72 (3H, s).

**Ejemplo 2.4: Síntesis de 6-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo (3d).**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS)  $\delta$ = 8.56 (2H, m), 8.49 (1H, dd  $J$  = 9.0, 2.7 Hz), 7.50 (1H, d  $J$  = 9.0 Hz), 4.45 (2H, c  $J$  = 7.2 Hz), 1.44 (3H, t  $J$  = 7.2 Hz).

20 En la Tabla 2 se muestran algunos de los resultados obtenidos en la síntesis de las cumarinas (**3**) por condensación de los compuestos (**1**) y (**2**) empleando como catalizadores SBA-15/MAP ( $\text{R}^1 = \text{H}$  y  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ) y SBA-15/DEAP ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ ), descritos en el ejemplo anterior.

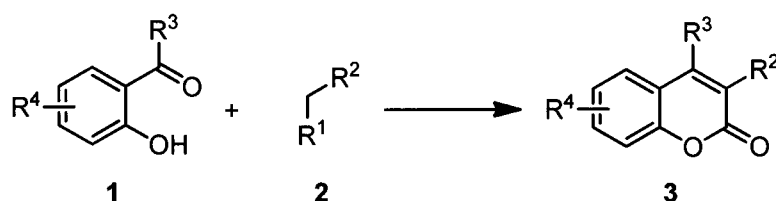
25 Tal y como puede observarse en la Tabla 2, SBA-15/MAP, resultó ser un catalizador mucho más eficiente que SBA-15/DEAP de acuerdo con los datos descritos en la bibliografía (D. Lanari et al. Eur J Org Chem 2011, 2874), así, la reacción de condensación de **1** ( $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ) con acetilacetato de etilo (**2**) catalizada por SBA-15/MAP, a 45 °C y en ausencia de disolvente, condujo cuantitativamente a la cumarina (**3**) en tan sólo 2 horas de tiempo de reacción. Esta misma cumarina fue obtenida previamente con un 83 % de rendimiento en un proceso catalizado por hidrotalcitas usando tolueno como disolvente a 80 °C durante 4 horas (A. Ramani et al. (1999) Green Chem 163).

30 El procedimiento que se describe en la presente invención se ha empleado en la preparación de distintas cumarinas distintamente sustituidas. Mientras que según el protocolo experimental que aquí se describe ha sido posible la obtención cuantitativa de la cumarina **3b** en tan sólo 2 horas de tiempo de reacción en presencia de SBA-15/MAP, D. Lanari y col. describen la



síntesis de este mismo heterociclo, con un rendimiento similar al obtenido por nosotros, en un proceso catalizado por PS-TBD transcurridas 5 horas a 60°C (D. Lanari et al. (2011) Eur J Org Chem 2874). Por lo tanto, se puede decir que el procedimiento para la preparación de las cumarinas (**3**) que se describe en la presente invención, en ausencia de disolvente y empleando catalizadores de silicio mesoporosos, que contienen grupos anillo secundaria, es considerablemente más eficiente que los descritos en la literatura y que usan catalizadores heterogéneos básicos.

**Tabla 2.-** Procedimiento de síntesis de las cumarinas (**3**) catalizada por sólidos mesoporosos básicos en ausencia de disolvente a 45 °C.



10

Catalizador	Cumarina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Tiempo [h]	Rendimiento [%]
SBA-15/MAP	<b>3a</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	H	2	100
SBA-15/DEAP	<b>3a</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	H	2	7
SBA-15/MAP	<b>3b</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	Cl	2	99
SBA-15/MAP	<b>3c</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	OMe	1.5	99
SBA-15/MAP <sup>a</sup>	<b>3d</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	H	NO <sub>2</sub>	5	40
SBA-15/MAP <sup>a</sup>	<b>3e</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	H	Naftilo	5	9
HTC <sup>b</sup>	<b>3a</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	H	4	83
PS-TBD <sup>c</sup>	<b>3a</b>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	Cl	5	96

[a] Temperatura de reacción: 80 °C; [b] Temperatura de reacción: 80 °C en tolueno usando hidrotalcita como catalizador, HTC (A. Ramani et al. (1999) Green Chem 163); [c] Temperatura de reacción: 60 °C en ausencia de disolvente usando 1,2,7-hexahidrotiazabicyclo-[4.4.0]dec-5-eno soportado en poliestireno como catalizador, PS-TBD (D. Lanari et al. (2011) Eur J Org Chem 2874).

15

Es importante hacer especial hincapié en que el procedimiento que se describe en la presente invención permite la preparación de las cumarinas (Formula general A) con rendimientos similares a los descritos en la bibliografía que emplean catalizadores heterogéneos básicos, aunque el procedimiento de la invención se realiza en ausencia de disolvente, a más baja temperatura y empleando tiempos de reacción considerablemente inferiores que los protocolos experimentales descritos.

20

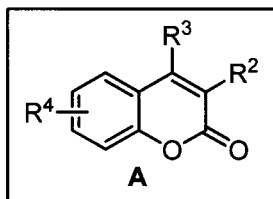
Con el fin de justificar los resultados obtenidos, se llevó a cabo un estudio mecanístico computacional. Para ello, se realizaron las optimizaciones de mínimos y estados de transición implicados en el oportuno camino de reacción al nivel M06-2x/6-311+G(2d,p), empleando el programa Gaussian 09. En este estudio se ha evaluado la influencia del tipo de grupo amina presente en el catalizador (SBA-15/MAP vs SBA-15/DEAP), la presencia o ausencia de iones metálicos, estructura del enolato ( $R^1 = -COMe, -CN$ ), así como la naturaleza y posición de sustituyentes en el substrato aceptor benzaldehído ( $R^4$ ). Los resultados computacionales han permitido interpretar la mayor actividad catalítica de SBA-15/MAP, y racionalizar la reactividad y regioselectividad de la condensación.

El catalizador SBA-15/MAP (Figura 1 izquierda) facilita la transferencia de protón al aldehído aceptor, asistiendo la incipiente formación de alcohol, mientras que el enolato es estabilizado mediante un enlace de hidrógeno adicional con el catalizador. En el caso del catalizador portando un grupo amina terciaria (SBA-15/DEAP, Figura 1 derecha), esta estabilización no es posible, observándose, por el contrario, cierto impedimento estérico entre el enolato y el resto alquilo del grupo amino. Los valores computados de energía de activación (diferencia de 12 kcal/mol entre ambos casos) están de acuerdo con la diferente reactividad y actividad catalítica observada con ambos sólidos mesoporosos básicos.

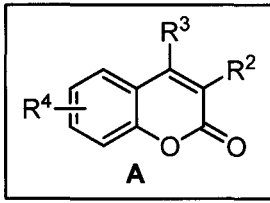
Los resultados experimentales y teóricos obtenidos nos han permitido concluir que la formación de cumarinas (**3**), catalizada por los sólidos mesoporosos que se describen en la presente invención, tiene lugar por condensación de Knoevenagel entre los compuestos **1** y **2** seguida de lactonización.

**REIVINDICACIONES**

1.- Procedimiento de síntesis de cumarinas de fórmula general:



- que comprende hacer reaccionar compuestos 2-hidroxiarilcarbonílicos de fórmula general (1)
- 5 con compuestos con hidrógenos enolizables en la posición  $\alpha$  de fórmula general (2) en presencia de un catalizador heterogéneo sólido mesoporoso de carácter híbrido inorgánico – orgánico básico, con grupos amina secundaria en su estructura, produciéndose una condensación de Knoevenagel entre los compuestos de fórmulas (1) y (2), seguida de una lactonización.
- 10 2.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar en ausencia de disolvente a una temperatura comprendida entre 45°C y 80°C.
- 3.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el catalizador se utiliza en proporción inferior al 20% en peso respecto a las cantidades
- 15 estequiométricas de los reactivos de partida.
- 4.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según las reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador se utiliza en proporción inferior al 10% en peso respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida.
- 20 5.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque el catalizador incluye elementos metálicos.
- 6.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según la reivindicación 5, caracterizado porque los
- 25 elementos metálicos son Al o Nb.
- 7.- Procedimiento de síntesis de cumarinas según las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque el catalizador se sintetiza a partir de un material mesoporoso de silicio, mediante reacción con un silano que contenga aminas en su estructura en presencia de tolueno.
- 30 8.- Cumarinas de fórmula general



obtenidas mediante un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7.

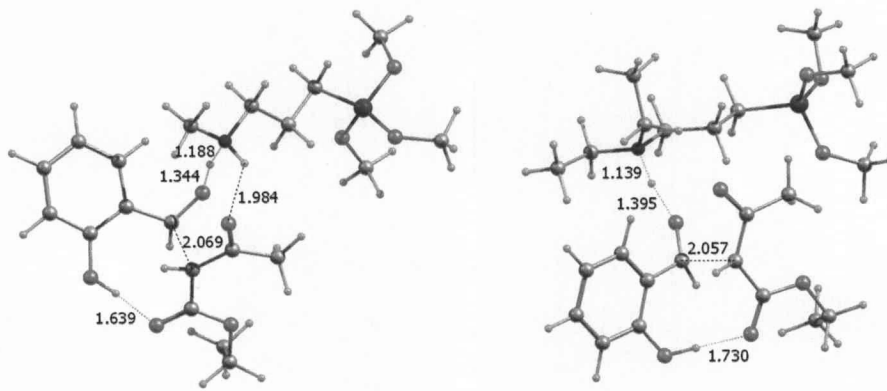


Figura 1



②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201201163

②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 22.11.2012

③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

### INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: **C07D311/08** (2006.01)  
**B01J29/035** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	S SHANMUGANATHAN et al., Tetrahedron Letters 2010, vol 51, págs 6670-6672. "Silica immobilized piperazine: A sustainable organocatalyst for aldol and Knoevenagel reactions", todo el documento	1-8
A	B KARIMI et al., Catalysis Communications 2011, vol 12, págs 1432-1436. "Periodic mesoporous silica chloride (PMSCI) as an efficient and recyclable catalyst for the Pechmann reaction", tabla 2.	1-8
A	WO 2004002980 A2 (GRUNENTHAL) 08.01.2004	1-8

#### 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 n.º:

Fecha de realización del informe  
06.05.2014

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

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

C07D, B01J

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, ESPACENET, CAS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.02.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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	S SHANMUGANATHAN et al., Tetrahedron Letters 2010, vol 51, págs 6670-6672. "Silica immobilized piperazine: A sustainable organocatalyst for aldol and Knoevenagel reactions", todo el documento.	2010
D02	B KARIMI et al., Catalysis Communications 2011, vol 12, págs 1432-1436. "Periodic mesoporous silica chloride (PMSCI) as an efficient and recyclable catalyst for the Pechmann reaction", tabla 2.	2011

**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 solicitud se refiere (reivindicaciones 1-8) a un procedimiento de síntesis de cumarinas que comprende la reacción de compuestos 2-hidroxiarilcarbonílicos con compuestos que tienen hidrógenos enolizables en la posición alfa (reacción de Knoevenagel) en presencia de un catalizador sólido mesoporoso de silicio e híbrido inorgánico-orgánico básico con grupos amina secundaria y metales (Al o Nb), en concreto el catalizador es SBA-15/MAP.

El documento D1 divulga un catalizador de piperazina soportada en sílice eficiente en reacciones tipo Knoevenagel y su aplicación a la síntesis de cumarinas, ver esquema 1 página 6671. Este catalizador, de carácter básico, presenta diferencias significativas en cuanto a su composición con el utilizado en el procedimiento de la solicitud, por otra parte no se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica un procedimiento de síntesis de cumarinas que utilice SBA-15/MAP como catalizador por lo que la invención se considera nueva. Además se considera inventiva puesto que un técnico en la materia no sería capaz de deducir, a partir del estado de la técnica, la composición catalítica óptima para el procedimiento reivindicado.

El documento D2 divulga (ver páginas 1432 y 1435) un catalizador basado en sílice mesoporosa (PMSCI, periodic mesoporous silica chloride) para preparar cumarinas, en este caso se utiliza la reacción de Pechmann partiendo de varios fenoles, ver tabla 2 de D2.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-8 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva, tal como se establece en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.