



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 345 868**

② Número de solicitud: 200930029

⑤ Int. Cl.:
C01B 37/02 (2006.01)
B01J 29/035 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **01.04.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
04.10.2010

① Solicitante/s: **Universidad de Zaragoza**
Campus Plaza San Francisco
Edificio Interfacultades, 1 Planta
c/ Pedro Cerbuna, 12
50009 Zaragoza, ES

② Inventor/es: **Coronas Ceresuela, Joaquín;**
Uriel Rubio, Santiago;
Lacasta Roldán, Susana;
Casado Coterillo, Clara;
Sebastián Cabeza, Víctor y
López Ram de Viu, María Pilar

④ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Síntesis de sílice mesoporosa ordenada y quirál usando aminoácidos.**

⑦ Resumen:

Síntesis de sílice mesoporosa ordenada y quirál usando aminoácidos.

Procedimiento para la obtención de un material con una estructura mesoporosa ordenada, con propiedades enantioselectivas, mediante la utilización de aminoácidos como agentes inductores de quiralidad. Además, el material mesoporoso obtenible por dicho procedimiento y a sus aplicaciones.

ES 2 345 868 A1

DESCRIPCIÓN

Síntesis de sílice mesoporosa ordenada y quirál usando aminoácidos.

5 La presente invención se refiere al procedimiento para la obtención de un material con una estructura mesoporosa ordenada, con propiedades enantioselectivas, mediante la utilización de aminoácidos como agentes inductores de quiralidad. Además, la invención se refiere al material mesoporoso obtenible por dicho procedimiento y a sus aplicaciones.

10

Estado de la técnica anterior

15 Como consecuencia de su tamaño de poro uniforme en el rango de pocos nanómetros y de su elevada área superficial¹, los materiales de sílice mesoestructurada (sílice mesoporosa ordenada) constituyen un complemento a la utilización de las zeolitas convencionales en diversos campos de aplicación como la adsorción y la catálisis.

20 La mayoría de los materiales mesoporosos (por ejemplo, MCM-41 y MCM-48) se sintetizan a pH elevados mediante la utilización de moléculas surfactantes catiónicas con la función de agentes directores de la estructura²⁻⁴. Las moléculas surfactantes aniónicas y no-iónicas también son de gran interés para su utilización como agentes directores de la estructura. Aunque en este último caso su interacción con las moléculas precursoras de silicio se realiza o bien mediante la utilización de pH bajos (cuando, rebasado el punto isoeléctrico de la sílice las correspondientes especies existentes en disolución tienen carga positiva)⁵, o bien mediante la utilización de una fuente de silicio cargada de forma positiva, como los aminosilanos o los aminosilanos cuaternarios^{6,7}, que actuarían además como co-agentes directores de la estructura y posibilitarían la síntesis en medio alcalino. Por otra parte, la utilización de moléculas surfactantes aniónicas-catiónicas con función de agentes directores de la estructura favorece la formación de fases mesoporosas de MCM-48 en condiciones de síntesis relativamente suaves⁸.

30 Como complemento a lo dicho, se han obtenido estructuras de sílice ordenadas mediante el auto-ensamblado de bio-copolímeros que emulan el proceso biológico de la silicificación^{7,9}. Por ejemplo, homopéptidos como la poli(lisina) y la poli(arginina) inducen la formación de estructuras mesoporosas de sílice¹⁰. Para estudiar la contribución de estas moléculas complejas (proteínas) en la bio-silicificación, se ha estudiado el papel que diferentes aminoácidos tienen como agentes de polimerización de sílice a pH¹¹. También se han obtenido nanopartículas en soles no tamponados de Usina-sílice¹², por ejemplo en condiciones de pH elevado, condiciones similares a las utilizadas en la síntesis de sílice mesoporosa mediante la utilización de moléculas con la función de agente directores de la estructura. Igualmente, se han obtenido sistemas de organización periódica constituidos por nano-esferas de sílice producidas a través de una modificación del denominado método de Stöber, utilizando aminoácidos con carácter básico (L-lisina o L-arginina) en lugar de amoníaco¹³.

40 Al igual que la secuencia de aminoácidos de una proteína determina su estructura secundaria y terciaria y, por tanto, le confiere unas determinadas propiedades biológicas, la incorporación de aminoácidos en la síntesis de sílice ordenada mesoporosa podría ser una buena estrategia para modificar su posible quiralidad o adecuarla a múltiples aplicaciones relacionadas con la biotecnología.

45 Explicación de la invención

La presente invención proporciona la síntesis, caracterización y aplicación de un nuevo material mesoporoso obtenido mediante la utilización de aminoácidos que transfieren su quiralidad a la sílice mesoporosa ordenada obtenida. Por ejemplo, una de sus posibles aplicaciones podría ser la separación de aminoácidos quirales.

50

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de obtención de una estructura de sílice mesoporosa de tamaño de poro nanométrico y cuyo ordenamiento espacial es de tipo hexagonal, mediante la utilización de aminoácidos para favorecer la condensación de las especies de sílice.

55 Como se presenta en los ejemplos, algunos materiales concretos de la presente invención se han obtenido en medio básico, combinando dos precursores de silicio (tetraetil ortosilicato (TEOS) y 3[3-(trimetoxisilil)propil]-N-octadecil-N,N-dimetilamonio (C₁₈-TMS)), junto con cuatro aminoácidos diferentes (DL- y L-arginina, DL- y L-histidina, L-isoleucina y L-prolina).

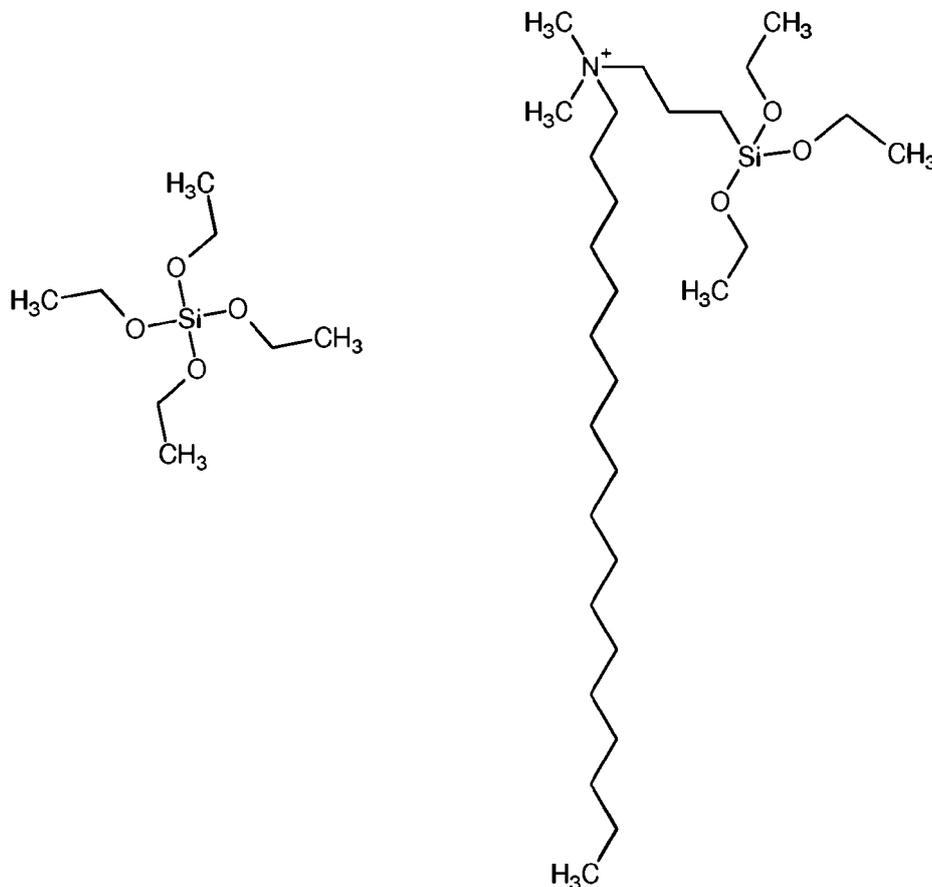
60 En el Esquema 1 se representan las fórmulas estructurales de TEOS y C₁₈-TMS, mientras que en la Tabla 1 aparecen las propiedades más relevantes para la invención de los aminoácidos utilizados, y en el Esquema 2 pueden verse sus correspondientes fórmulas estructurales.

65

ES 2 345 868 A1

Esquema 1

Fórmulas estructurales del TEOS (izquierda) y de C₁₈-TMS (derecha)



Por todo ello, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un material mesoporoso, ordenado y quiral que comprende:

- combinar un precursor de silicio con un aminoácido esencial en medio básico y a una temperatura de entre 70 y 90°C, en este paso se produce la transferencia de quiralidad del aminoácido al material mesoporoso; y
- calcinar el producto obtenido en el paso (a).

La temperatura de calcinación del paso (b) es preferiblemente mayor de 600°C. Este paso se suele realizar en un periodo de entre 5 y 12 horas y a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10°C/min, aunque todos estos parámetros se ajustan dependiendo del material obtenido en (a).

En una realización preferida, el precursor de silicio es TEOS, C₁₈-TMS o cualquiera de sus combinaciones y más preferidamente el precursor de silicio es una combinación de TEOS y C₁₈-TMS en una relación molar 3/0,5 con respecto al aminoácido (3/0,5/1 TEOS/C₁₈-TMS/aminoácido).

Este procedimiento es lo suficientemente flexible como para ser aplicado a la mayoría de los aminoácidos típicos, así como a otras muchas moléculas orgánicas quirales, aunque de forma preferida el aminoácido se selecciona de entre arginina, histidina, isoleucina o prolina y más preferidamente de entre DL-, o L-arginina, DL- o L-histidina, L-isoleucina o L-prolina.

La combinación de un precursor de silicio con un aminoácido esencial en el paso (a) se realiza en medio básico, que se puede obtener por ejemplo, pero sin limitarse, por adición de NaOH y/o TMAOH.

ES 2 345 868 A1

Se sugiere un mecanismo de síntesis que se basaría en la formación de micelas como la representada en el Esquema 3. Este mecanismo comprendería las siguientes etapas: (1) formación de enlaces covalentes Si-O-Si entre moléculas de surfactante C₁₈-TMS (el dímero del Esquema 4 sería una representación factible de este proceso); (2) establecimiento de interacciones electrostáticas entre los aminoácidos y las partes polares de las moléculas de surfactante; y (3) condensación de la sílice sobre los silanos de la micela. Esto apunta, justificado por los experimentos de separación enantiomérica que se presentarán más adelante, que se produce una transferencia de quiralidad del aminoácido a la micela, y de ésta a la sílice. En definitiva los aminoácidos, incluso una vez eliminados junto a la demás materia orgánica al activar la porosidad de la sílice, dejan su impronta molecular en la mesofase sintetizada. Nótese que las moléculas del Esquema 1 para participar en los Esquemas 3 y 4 se habrían hidrolizado (el medio básico en el que se lleva a cabo todo el proceso cataliza esta hidrólisis), lo que haría que grupos hidroxilo reemplazasen a los correspondientes grupos etoxi y metoxi de TEOS y C₁₈-TMS, respectivamente.

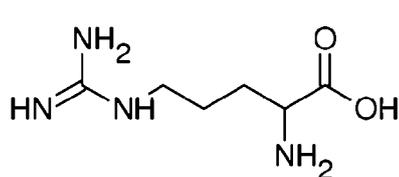
TABLA 1

Propiedades de algunos aminoácidos utilizados

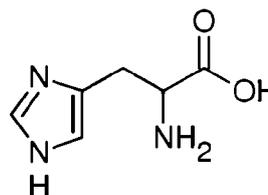
Aminoácido	pK _{a1} (-COOH)	pK _{a2} (-NH ₃ ⁺)	pK _{a3} (cadena lateral)	Polaridad cadena lateral	Índice hidropático
Arginina (Arg)	2,17	9,04	12,48	polar	-4,5
Histidina (His)	1,82	9,17	6,00	Polar	-3,2
Isoleucina (Ile)	2,36	9,68	-	No polar	4,5
Prolina (Pro)	1,99	10,96	-	No polar	1,6

Esquema 2

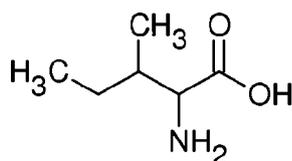
Fórmulas estructurales de los aminoácidos arginina, histidina, isoleucina y prolina



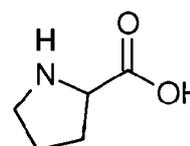
Arginina (Arg)



Histidina (His)



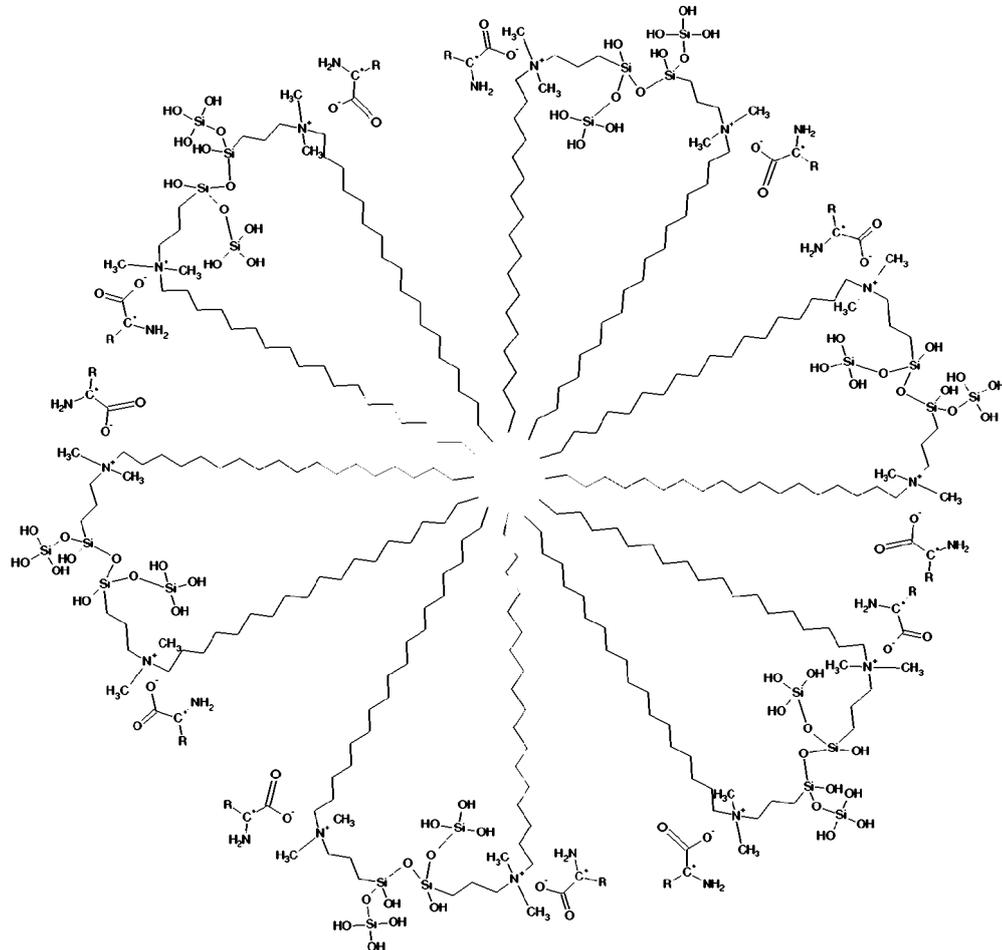
Isoleucina (Ile)



Prolina (Pro)

Esquema 3

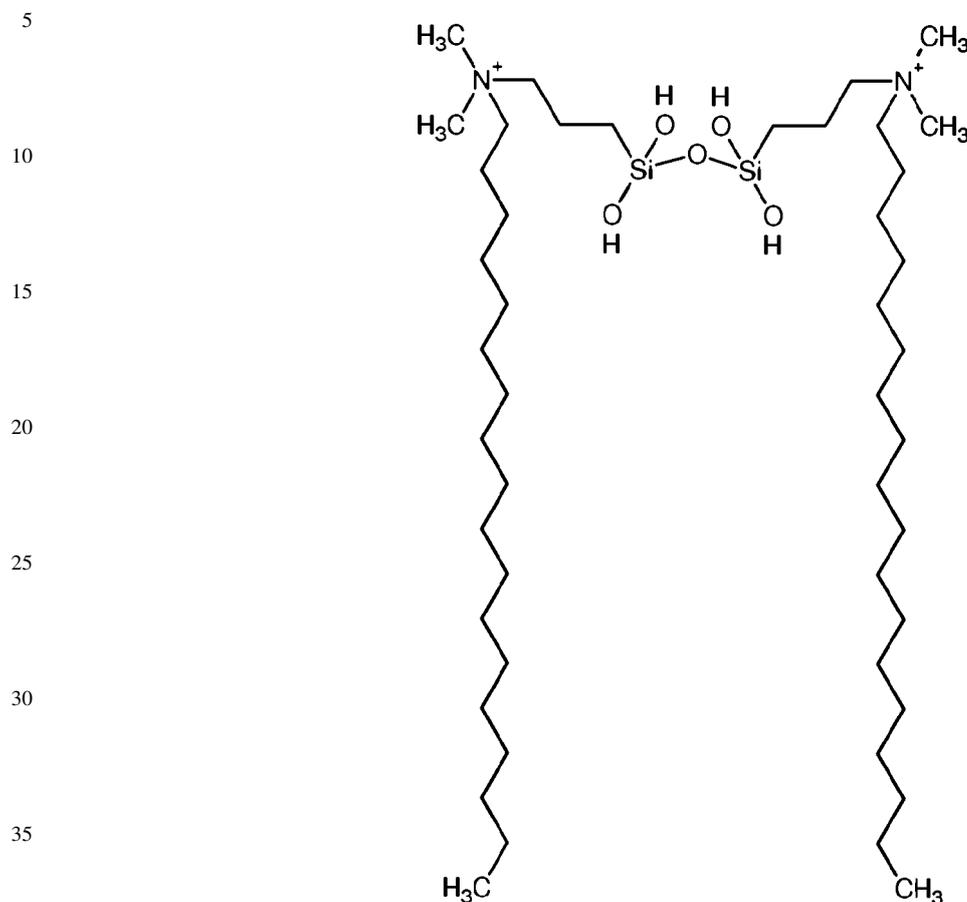
Micela compuesta por la alternancia de dímeros de moléculas de surfactante y de moléculas de aminoácido



Es muy importante destacar la transferencia de quiralidad de los aminoácidos utilizados a la sílice mesoestructurada sintetizada. Esta transferencia no se produce sólo por la mera presencia de los aminoácidos en el medio de síntesis, sino porque la micela, una vez formada, exhibe al medio de reacción grupos hidroxilo o silanoles sobre los que condensarán, a través de enlaces covalente, moléculas de silicato. Por tanto, la micela se enlaza covalentemente a la sílice para formar la estructura híbrida (organo-inorgánica) final, y esto hace posible la transferencia efectiva de quiralidad antes mencionada. Cabe señalar también que en las variaciones apreciables que se observan en las propiedades texturales de los diferentes sólidos obtenidos, estarán implícitas las interacciones entre los grupos R de los aminoácidos que la micela del Esquema 3 representa.

Esquema 4

Representación de un dímero formado por dos moléculas de surfactante unidas por un enlace covalente Si-O-Si



El procedimiento descrito, da lugar a un material mesoporoso y ordenado con unas características concretas como consecuencia de la transferencia de quiralidad de los compuestos orgánicos quirales utilizados a la sílice obtenida. Por tanto, otro aspecto de la invención, versaría sobre un material mesoporoso obtenido u obtenible por el procedimiento anteriormente descrito.

Este material mesoporoso presenta, además de las características que le confiere el procedimiento en sí, unas características estructurales que se podrían resumir con los siguientes parámetros, un área superficial específica, mediante el método BET, de entre 800 y 1000 m²/g, así como, mediante el método BJH, un tamaño de poro menor de 4 nm y un volumen de poros de entre 0,4 y 1 cm³/g.

Además de las propiedades características de los materiales con estructura de mesoporos ordenada, como consecuencia de la transferencia de quiralidad de los compuestos orgánicos quirales utilizados a la sílice obtenida, los materiales objeto de la patente pueden llevar a cabo el reconocimiento selectivo a partir de mezclas de enantiómeros. Todo ello hace que, dada la gran variedad de aminoácidos existentes, así como de otros compuestos orgánicos ópticamente activos, la utilización de estos materiales de sílice ordenada tenga un gran potencial en campos tan diversos como la catálisis, biocatálisis, la separación y purificación de fármacos y de otras sustancias ópticamente activas y en aplicaciones relacionadas con la ingeniería celular de tejidos óseos y dérmicos. Por ejemplo, pero sin limitarse, la síntesis de huesos artificiales así como para la regeneración de huesos *in-situ*.

Por todo ello, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del material mesoporoso obtenido en el procedimiento de la invención, como catalizador o biocatalizador o para la separación y/o purificación de sustancias ópticamente activas. Estas sustancias ópticamente activas son, entre otras, aminoácidos quirales.

Además, el material mesoporoso descrito se utiliza para la preparación de un material cerámico. Por ejemplo, mediante la introducción de dicho material mesoporoso en un soporte poroso tubular de alúmina. Al igual que para la preparación de membranas híbridas (polímero-sílice) que se pueden utilizar igualmente en la separación de mezclas quirales. Tanto la preparación de estas membranas, puramente inorgánicas o híbridas, como su aplicación puede hallarse descrita en la bibliografía al uso. Con esta investigación, tales membranas podrían separar mezclas quirales o actuar en reactores de membrana en los que obtener con preferencia un enantiómero.

Por todo ello, otro aspecto de la invención se refiera al uso del material mesoporoso de la invención, para obtener membranas sobre soportes inorgánicos porosos así como para obtener membranas mixtas polímero-sílice. Estas membranas pueden ser completamente inorgánicas, preparadas sobre soportes cerámicos comerciales porosos, o híbridas, obtenidas al mezclar el material objeto de la invención con polímeros comerciales usados como material de membrana. Ambos tipos de membranas sirven igualmente para separar por filtración mezclas de sustancias óptimamente activas.

La obtención de compuestos enantioméricamente puros es un campo de gran interés dentro de las ciencias de la vida, ya que la mayor parte de las sustancias con actividad biológica son quirales, y dicha actividad está directamente relacionada con su estereoquímica (a veces uno de los enantiómeros es activo, mientras que el otro no lo es e incluso puede tener efectos no deseados). Por ello, las separaciones quirales tienen una gran trascendencia en sectores tan importantes como la industria farmacéutica o la agroalimentaria, así como en la obtención de materiales funcionales tales como los cristales líquidos ferroeléctricos y los materiales orgánicos con propiedades de óptica no lineal.

En este contexto, la aplicación del material objeto de la presente invención, una sílice ordenada obtenida en presencia de aminoácidos facilita el enriquecimiento y la separación de moléculas quirales. La disponibilidad de un sólido constituido de sílice con actividad quiral, que además sea económicamente viable y robusto, podría ayudar en el desarrollo de nuevos procesos de separación como una alternativa a otros ya existentes puesto que, a diferencia de otras fases utilizadas en cromatografía quiral, el material objeto de la presente invención es un material inorgánico enantioselectivo, sin que sea necesaria la presencia de un selector quiral de naturaleza orgánica para que se lleve a cabo la resolución.

Por otra parte, los sólidos microporosos quirales, como ciertas zeolitas, no tienen poros lo suficientemente grandes como para tratar moléculas de un tamaño relativamente grande, que son las que normalmente se involucran en los procesos relacionados con la producción y purificación de fármacos. Además, los materiales mesoestructurados constituidos por hélices quirales que se han publicado recientemente, exhiben quiralidad (en lo que respecta a la longitud de la hélice) en una escala dos órdenes de magnitud mayor que el tamaño del mesoporo, con lo que obviamente no pueden mostrar comportamiento quiral en separación. Los materiales objeto de esta invención presentan una actividad enantioselectiva inherente a su estructura como consecuencia de que su síntesis se ha desarrollado en presencia de aminoácidos, las moléculas más pequeñas con actividad óptica, que les han transferido su quiralidad.

Los cuatro aminoácidos estudiados pertenecen al grupo de los 20 aminoácidos estándar. Aunque arginina, histidina, isoleucina y prolina difieren en términos de polaridad de cadena e índice de hidropatía, todos, como se verá en los subsiguientes ejemplos, dieron lugar a sílice mesoporosa ordenada. Esto confirma que el procedimiento experimental empleado es lo suficientemente flexible como para ser aplicado a la mayoría de los aminoácidos típicos, así como a otras muchas moléculas orgánicas quirales, lo que abriría nuevas posibilidades de aplicación.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

Fig. 1.- Isotermas de adsorción y desorción y distribución de tamaños de poro calculada a partir de la isoterma de adsorción, de la muestra L-Ile-Na.

Fig. 2.- Difractograma de rayos X de la muestra sintetizada como se describe en el Ejemplo 1.

Fig. 3.- Imagen de microscopía de transmisión de electrones del material denominado L-Ile-Na, cuya preparación se detalla en el Ejemplo 1.

Fig. 4.- Difractogramas de rayos X de las muestras sintetizadas usando los L-aminoácidos como surfactantes, y NaOH como base. A: L-Arg-Na; B: L-His-Na; C: L-Ile-Na; D: L-Pro-Na.

Fig. 5.- Difractogramas de rayos X de las muestras sintetizadas usando los L-aminoácidos como surfactantes, y TMAOH como base. A: L-His-TMA; B: L-Arg-TMA; C: L-Ile-TMA.

Fig. 6.- Difractogramas de rayos X de las muestras sintetizadas usando los DL-aminoácidos como surfactantes, y NaOH como base. A: DL-Arg-Na; B: DL-His-Na.

Fig. 7.- Termogramas de las muestras DL-Arg-Na, DL-Arg-TMA, DL-His-Na, DL-His-TMA, L-Ile-Na y L-Ile-TMA.

Fig. 8.- Isotermas de adsorción y desorción y distribución de tamaños de poro calculada a partir de la isoterma de adsorción, de las muestras: A: DL-Arg-TMA; B: DL-His-TMA; C: L-Arg-TMA; D: L-His-TMA; E: L-Ile-TMA; F: L-Pro-TMA.

Fig. 9.- (a) Imagen de microscopía electrónica de barrido de una membrana de sílice ordenada quiral preparada sobre un soporte poroso de alúmina, (b) Imagen de microscopía de transmisión de electrones de una membrana híbrida polímero-sílice quiral ordenada.

5 Ejemplos

A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del procedimiento de la invención y de los materiales obtenidos en él.

10 Ejemplo 1

Los materiales de sílice mesoporosa se preparan en presencia de aminoácido utilizando tetraetil ortosilicato (TEOS, 98% en peso, Aldrich) como fuente principal de silicio, mientras que la fuente de sílice cuaternaria, cloruro de N-3 [3-(trimetoxisilil)propil]-N-octadecil-N,N-dimetilamonio (C_{18} -TMS, 50% en peso en metanol, Fluorochem), se utiliza como surfactante e iniciador. La composición molar del gel de síntesis es TEOS : C_{18} -TMS : aminoácido : H_2O : base = 3 : 0,5 : 1 : 500 : 2, donde la base en este ejemplo es NaOH (Scharlau). En detalle, para preparar 13 g de gel de sílice usando L-isoleucina (99%, Aldrich) como surfactante, se añaden 0,164 g de aminoácido; 0,655 g de C_{18} -TMS; 0,795 g TEOS; 0,100 g de NaOH y 11,45 g de agua destilada, en este orden, agitando la mezcla a temperatura ambiente hasta homogeneizarla. En este momento el pH medido tiene un valor de 11,0. La mezcla resultante se coloca a reflujo y 80°C para establecer una reacción que dura entre 24 y 72 h. Al cabo de este periodo el producto sólido blanco se lava, filtra y seca a 100°C durante una noche. Unos 0,4 g de producto se recuperan de esta manera.

El material orgánico se elimina mediante calcinación a 650°C durante 8 h con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Las isotermas de adsorción y desorción de esta muestra, así como la curva de la distribución de tamaños de poros, se recogen en la Fig. 1. De la isoterma de adsorción se calcula un área superficial específica, mediante el método BET, de 1025 m²/g, así como, mediante el método BJH, un tamaño de poro de 2,3 nm y un volumen de poros de 0,50 cm³/g. Nótese también que la distribución de tamaño de poros (dibujada bajo la isoterma de la Fig. 1) es bastante estrecha, con una anchura a la mitad de la altura del pico de unos 0,5 nm. Todas estas propiedades permiten situar el material obtenido entre la categoría de los mesoporosos.

Las isotermas fueron obtenidas en un analizador de área superficial y porosidad Micromeritics Tristar 3000. Para ello, se desgasificaron las muestras a 200°C durante 10 h. La superficie específica se calcula según el método BET, mientras que para la determinación del tamaño de poros se utiliza el método BJH.

35 Ejemplo 2

Del análisis mediante difracción de rayos X en ángulo bajo (Small Angle X-ray Diffraction, SA-XRD), en un difractómetro Philips X'Pert (Philips Electronics NV, Eindhoven, Holanda) con geometría de Bragg-Brentano, de la muestra sólida obtenida en el Ejemplo 1, se infiere que el material además de mesoporoso es ordenado.

La Fig. 2 representa el difractograma de la muestra sintetizada usando L-isoleucina, tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se observa que se obtiene sílice mesoporosa ordenada periódicamente. El difractograma presenta 4 picos: uno intenso en para $2\theta = 1,98^\circ$ y tres picos más débiles que aparecen a valores de $2\theta = 3,46; 4,06$ y $5,22^\circ$. Estos picos son consistentes con la estructura hexagonal del MCM-41, y por lo tanto pueden ser indexados como (100), (110), (200) y (210)². La red del MCM-41 es un sistema en una dimensión de poros cilíndricos dispuestos de manera hexagonal, parecido a lo que ha sido descrito recientemente para los materiales de tipo AMS sintetizados en presencia de surfactantes amónicos^{7,9}. Además, dado que el difractograma exhibe picos (100) estrechos y reflexiones pequeñas apartadas, se puede suponer un elevado grado de orden estructural, aun cuando surfactantes de cadena larga (C_8 y C_{10}) diseñados para producir materiales tipo MCM-41 sólo dan un pico de difracción en (100)³.

La imagen de microscopía electrónica de transmisión de la Fig. 3 concuerda plenamente con los hallazgos correspondientes a las Figs. 1 y 2. En ella se aprecia con nitidez la estructura hexagonal del material obtenido.

55 Ejemplo 3

La Fig. 4 muestra de forma comparada los difractogramas de las muestras sintetizadas con los aminoácidos L-arginina (A), L-histidina (B), L-isoleucina (C) y L-prolina (D) utilizando un protocolo análogo al descrito en el Ejemplo 1, con NaOH como base. En todos los casos se obtiene sílice mesoporosa ordenada periódicamente como se describe en el Ejemplo 2, con el mismo ordenamiento hexagonal.

La Tabla 2 muestra las propiedades texturales de algunos materiales mesoporosos preparados usando algunos de los aminoácidos en su forma L. Las sílices mesoporosas ordenadas obtenidas con los aminoácidos L-isoleucina y L-prolina presentan tamaños de poro BJH entre 2,3 y 2,5 nm, con superficies específicas de hasta 1130 m²/g (L-Pro-Na). Los pequeños tamaños de poro pueden deberse a la baja temperatura de síntesis, 80°C. En el caso de los materiales MCM-41, la síntesis a baja temperatura (100°C) da lugar a tamaños de poro BJH en el rango 3,1-4,2 nm, mientras que altas temperaturas (165°C) generan poros mayores (4,7-5,1 nm)⁴.

TABLA 2

Propiedades texturales de los materiales preparados con los aminoácidos (AA) L-Ile y L-Pro

Muestra	AA	S _{BET} (m ² /g)	Diámetro de poro BJH (nm)		Volumen poro (cm ³ /g)
			Adsorción	Desorción	
L-Ile-Na	L-isoleucina	1025	2,3	2,3	0,50
L-Pro-Na	L-prolina	1130	2,5	2,5	0,64

Ejemplo 4

Se describen en este ejemplo los experimentos realizados en la preparación de sílice mesoporosa en presencia de TMAOH·5H₂O (Aldrich) en lugar de NaOH.

Los difractogramas de las muestras obtenidas con los aminoácidos L-histidina (A), L-arginina (B) y L-isoleucina (C) y TMAOH, utilizando un protocolo análogo al descrito en el Ejemplo 1, se representan en la Fig. 5, extrayéndose las mismas observaciones que se explicaron en el Ejemplo 2. Es decir, se puede concluir que la mesoporosidad ordenada hexagonalmente se obtiene independientemente de si el medio alcalino se logra con NaOH o con TMAOH.

La Fig. 6 muestra los difractogramas correspondientes a las muestras obtenidas con aminoácidos en su forma DL. Se infiere de estos resultados que la mesoporosidad ordenada hexagonalmente se obtiene independientemente de si el aminoácido está en la forma L o DL.

Para estudiar la pérdida de peso en la calcinación de las muestras, se realizaron ensayos de termogravimetría en una termobalanza Mettler Toledo TGA/SDTA 851^e. Para ello, unos 10 mg de muestra se colocaron en crisoles de alúmina de 70 μL y se calentaron en presencia de aire hasta 900°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Los termogramas están recogidos en la Fig. 7, de donde se desprende que las pérdidas de masa cuando se emplea NaOH o TMAOH son, salvo pequeños matices, similares. Todas las pérdidas están en el intervalo comprendido entre el 52,4 y el 60,0%.

TABLA 3

Propiedades texturales de los materiales preparados con los aminoácidos (AA) DL-Arg, DL-His, L-Arg, L-His y L-Ile en presencia de TMAOH

Muestra	AA	S _{BET} (m ² /g)	Diámetro de poro BJH (nm)		Volumen poro (cm ³ /g)
			Adsorción	Desorción	
DL-Arg-TMA	DL-arginina	921	2,5	2,5	0,51
DL-His-TMA	DL-histidina	867	3,2	3,1	0,67
L-Arg-TMA	L-arginina	1029	3,2	3,2	0,86
L-His-TMA	L-histidina	1130	3,2	3,3	0,99
L-Ile-TMA	L-isoleucina	840	3,3	3,2	0,71
L-Pro-TMA	L-prolina	1119	2,5	2,6	0,55

En general, para todas las muestras obtenidas, se observa un pronunciado aumento del volumen adsorbido a presiones relativas entre 0,2 y 0,5 en la isoterma tipo IV correspondiente (Figs. 1 y 8). Este aumento se atribuye a la condensación capilar del nitrógeno en la mesoporosidad de la sílice, mientras que la inflexión concuerda con la uniformidad de la curva de distribución de tamaños de poro. La histéresis es casi inexistente, lo cual es consistente con diámetros de poro inferiores aproximadamente a 4 nm⁴. Materiales síliceos mesoporosos de tipo AMS, obtenidos en presencia de surfactantes aniónicos con cadenas alifáticas de C₁₂-C₁₆ y aminosilano cuaternizado, tienen área superficial BET de sólo 370-600 m²/g, en algunos casos con una ancha distribución de tamaños de poro⁷.

La Tabla 3 recoge las propiedades texturales de las muestras obtenidas en presencia de TMA. Al comparar estos resultados con los de la Tabla 2, como tendencia general, se observa que los tamaños de poro aumentan hasta situarse ligeramente por encima de los 3 nm.

5 Ejemplo 5

La separación de aminoácidos quirales con el material sintetizado y objeto de esta patente se realizó mediante el contacto directo entre una fase líquida constituida por una disolución acuosa conteniendo una mezcla de los enantiómeros D- y L-prolina, y la fase sólida formada por el material objeto. La mezcla de aminoácidos utilizada (DL-prolina, adquirida en Alfa-Aesar) contenía una proporción de enantiómeros D/L igual a 51/49, cuantificados mediante HPLC-ESI-MS (columna 250 x 4,6 ID Chirobiotic T, MeOH/H₂O 60/40, 1,2 mL/min), y a partir de ella se preparó la disolución acuosa en una concentración de 10 mg/mL.

La dispersión resultante tras la mezcla de las fases acuosa y sólida se mantuvo en agitación suave durante 1 hora, utilizando un agitador-mezclador. Tras dicho tiempo, el análisis de la fase acuosa mediante HPLC-MS determinó que dicha fase estaba constituida por una mezcla de enantiómeros D/L en proporción 90/10. Por ello, el material objeto posee propiedades enantioselectivas que le permiten separar los enantiómeros D y L de prolina, de tal manera que la disolución acuosa se enriquece en el enantiómero D en un 39% con respecto al inicial, mientras que el L queda confinado en el material objeto.

20 Ejemplo 6

Se ha utilizado el gel cuya preparación se explica en el Ejemplo 1 para preparar membranas cerámicas, introduciendo en este gel un soporte poroso tubular de alúmina. De esta manera se ha formado en la parte externa del tubo, una capa del material objeto de la patente, cuyo corte transversal se ha observado por Microscopía Electrónica de Barrido (Figura 9a). La capa activa de la membrana presenta un espesor homogéneo de aproximadamente 4 μm de espesor. Las propiedades del material que forma esta capa activa haría posible, operando en condiciones de nanofiltración, el paso a su través de unos de los compuestos quirales y el rechazo del otro enantiómero, siguiendo e incluso mejorando los resultados expuestos en el Ejemplo 5.

También se ha utilizado el material obtenido, una vez activado por calcinación, en la preparación de membranas mixtas que también podrían aplicarse a la nanofiltración de disoluciones con mezclas quirales. Las membranas se obtuvieron mediante dispersión del material objeto de estudio, por ejemplo, L-Pro-Na calcinada, en un disolvente comercial (tetrahidrofurano) durante 15 minutos en baño de ultrasonidos. A continuación se añadió la cantidad correspondiente de polímero comercial, Udel[®], previamente secado a 110°C para eliminar la humedad, en una proporción disolvente:sólido= 90:10. De este 10% en peso, el material inorgánico varía con los valores de 1 a 8% en peso del sólido total (es decir, polímero y sílice). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente en recipiente cerrado durante 24 horas para permitir que la fase inorgánica, que es el material silíceo, se dispersara homogéneamente en el polímero. Buscando que, una vez evaporado el disolvente, quedará una membranas de unos 100 micrómetros de espesor, cierto volumen de la dispersión anterior se vertió sobre una placa Petri fría, que parcialmente se tapó de modo que el secado fuese lo más lento posible en los primeros momentos y se prolongó durante 24 horas. La relación entre el diámetro de la placa Petri y el volumen de dispersión vertido en ella dio lugar, evaporado el disolvente, a una membrana, que se acabó de desprender de la placa de vidrio mediante inmersión en agua destilada. Esta membrana se trató en una estufa de vacío a 100°C y 10 mbar durante algunas horas. En la Figura 9b se observa que se ha conseguido la dispersabilidad del material cerámico en la matriz polimérica.

Referencias

- 50 1. M. E. Davis, *Nature*, 2002, **417**, 813-821.
2. J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins and J. L. Schlenker, *Journal of the American Chemical Society*, 1992, **114**, 10834-10843.
- 55 3. J. S. Beck, J. C. Vartuli, G. J. Kennedy, C. T. Kresge, W. J. Roth and S. E. Schramm, *Chemistry of Materials*, 1994, **6**, 1816-1821.
4. Q. S. Huo, D. I. Margolese and G. D. Stucky, *Chemistry of Materials*, 1996, **8**, 1147-1160.
- 60 5. D. Y. Zhao, Q. S. Huo, J. L. Feng, B. F. Chmelka and G. D. Stucky, *Journal of the American Chemical Society*, 1998, **120**, 6024-6036.
6. T. Yokoi, H. Yoshitake and T. Tatsumi, *Chemistry of Materials*, 2003, **15**, 4536-4538.
- 65 7. S. Che, A. E. García-Bennett, T. Yokoi, K. Sakamoto, H. Kunieda, O. Terasaki and T. Tatsumi, *Nature Materials*, 2003, **2**, 801-805.

ES 2 345 868 A1

8. F. X. **Chen**, L. M. **Huang** and Q. Z. **Li**, *Chemistry of Materials*, 1997, **9**, 2685-+.

9. S. **Che**, Z. **Liu**, T. **Ohsuna**, K. **Sakamoto**, O. **Terasaki** and T. **Tatsumi**, *Nature*, 2004, **429**, 281-284.

5 10. T. **Coradin**, O. **Durupthy** and J. **Livage**, *Langmuir*, 2002, **18**, 2331-2336.

11. D. **Belton**, G. **Paine**, S. V. **Patwardhan** and C. C. **Perry**, *Journal of Materials Chemistry*, 2004, **14**, 2231-2241.

10 12. T. M. **Davis**, M. A. **Snyder**, J. E. **Krohn** and M. **Tsapatsis**, *Chemistry of Materials*, 2006, **18**, 5814-5816.

13. T. **Yokoi**, Y. **Sakamoto**, O. **Terasaki**, Y. **Kubota**, T. **Okubo** and T. **Tatsumi**, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 13664-13665.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 345 868 A1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un material mesoporoso, ordenado y quiral que comprende:

- a. combinar un precursor de silicio con un aminoácido esencial en medio básico y a una temperatura de entre 70 y 90°C,
- b. calcinar el producto obtenido en el paso (a).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el precursor de silicio se selecciona de entre TEOS, C₁₈-TMS o cualquiera de sus combinaciones.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el precursor de silicio es una combinación de TEOS y C₁₈-TMS en una relación molar 3/0,5 con respecto al aminoácido (3/0,5/1 TEOS/C₁₈-TMS/aminoácido).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el aminoácido se selecciona de entre arginina, histidina, isoleucina o prolina.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el aminoácido se selecciona de entre DL, o L-arginina, DL- o L-histidina, L-isoleucina o L-prolina.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el medio básico del paso (a) se obtiene por adición de NaOH y/o TMAOH.

7. Material mesoporoso y ordenado obtenible por el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Material mesoporoso según la reivindicación 7 cuyo área superficial específica (BET) es de entre 800 y 1000 m²/g, presenta un tamaño de poro (BJH) menor de 4 nm y un volumen de poros de entre 0,4 y 1 cm³/g.

9. Uso del material mesoporoso según las reivindicación 7 u 8, como catalizador o biocatalizador.

10. Uso del material mesoporoso según las reivindicación 7 u 8, para separación y/o purificación de sustancias ópticamente activas.

11. Uso del material mesoporoso según la reivindicación 10 donde las sustancias ópticamente activas son aminoácidos quirales.

12. Uso del material mesoporoso según las reivindicación 7 u 8, para obtener membranas sobre soportes inorgánicos porosos.

13. Uso del material mesoporoso según las reivindicación 7 u 8, para obtener membranas mixtas polímero-sílice.

14. Membranas inorgánicas o híbridas que incorporan el material mesoporoso según las reivindicaciones 7 u 8.

15. Uso de las membranas según la reivindicación 14 para separar por filtración mezclas de sustancias ópticamente activas.

16. Uso de las membranas según la reivindicación 14 en reactores de membrana.

FIG. 1

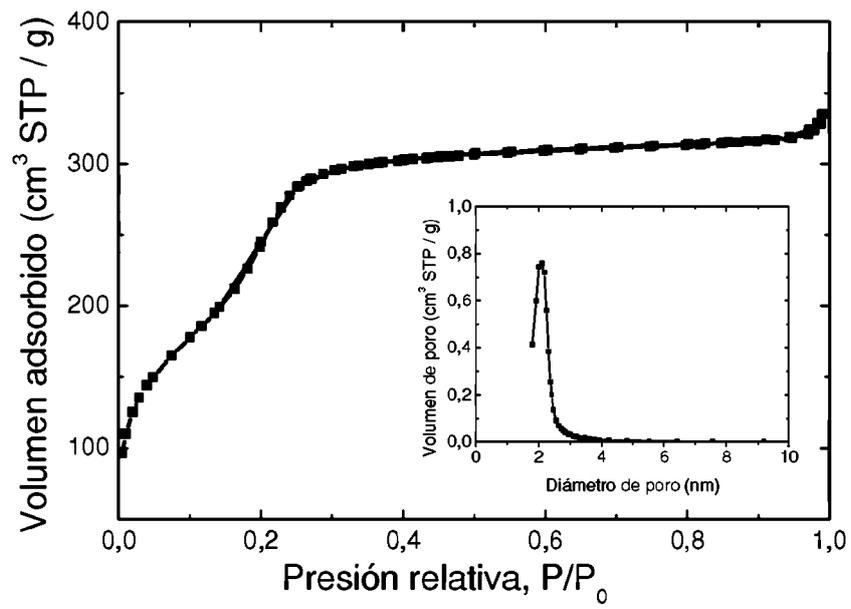


FIG. 2

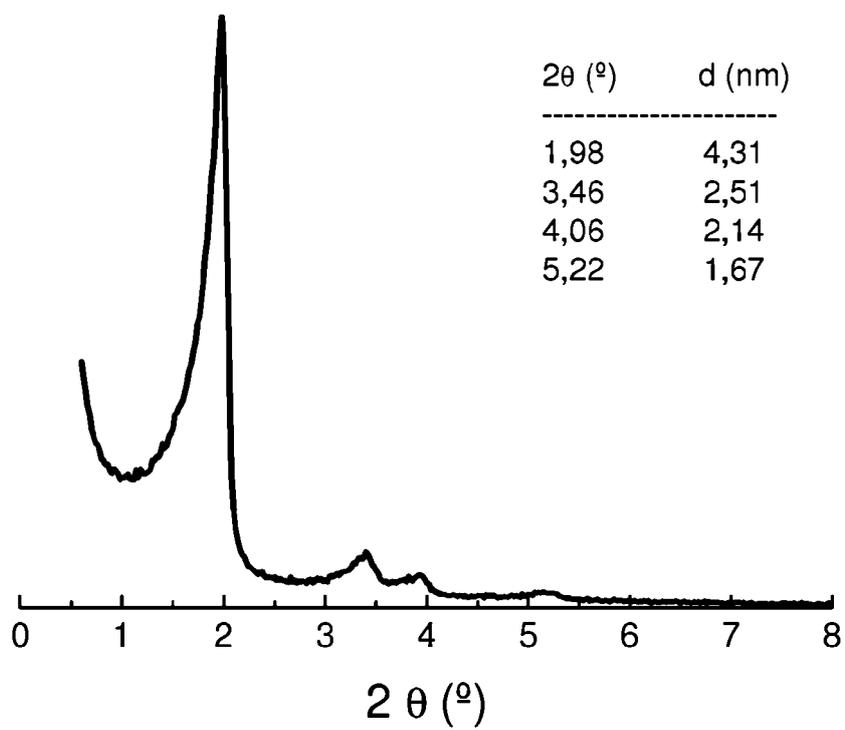


FIG. 3

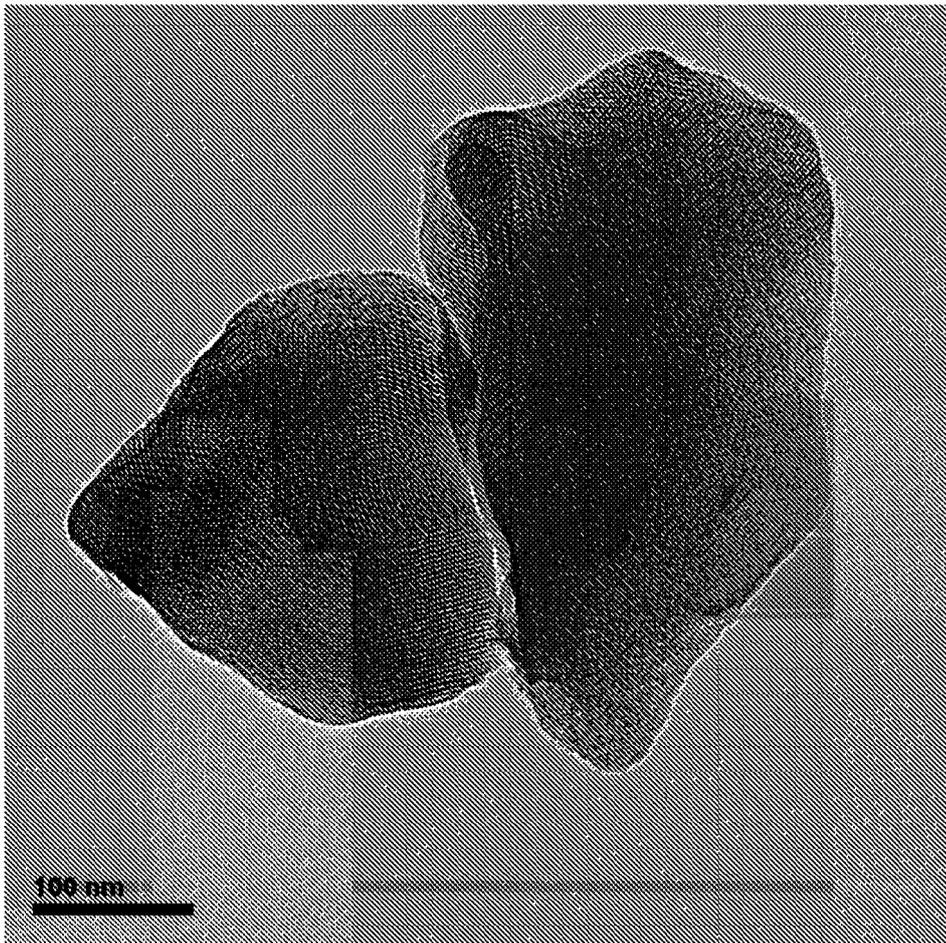


FIG. 4

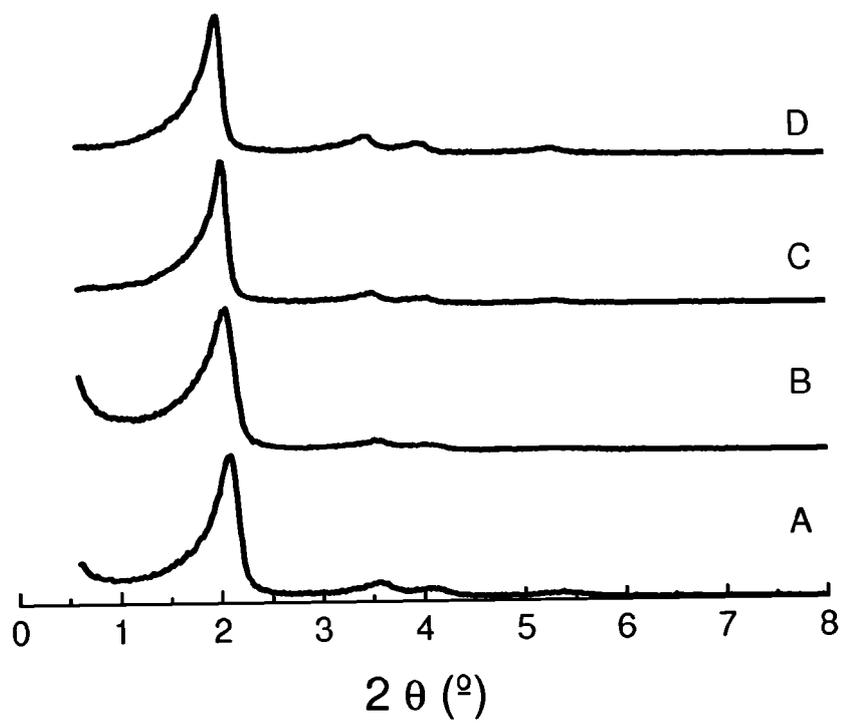


FIG. 5

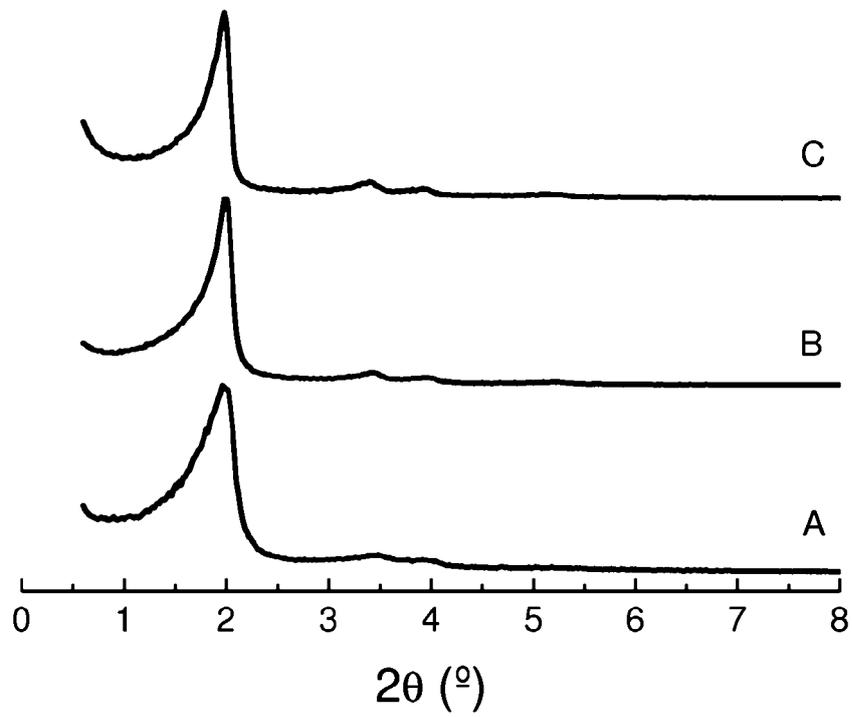


FIG. 6

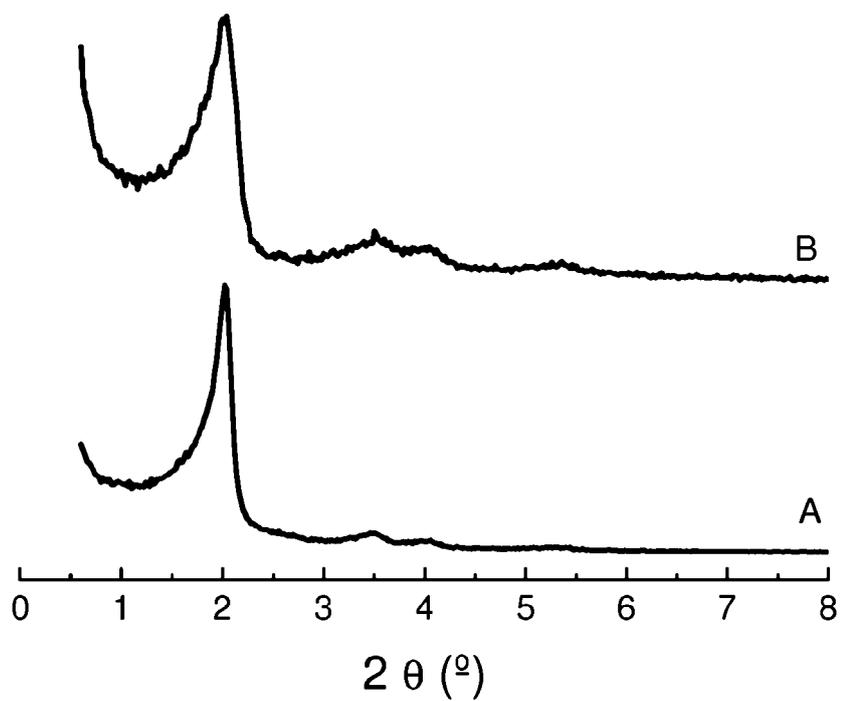


FIG. 7

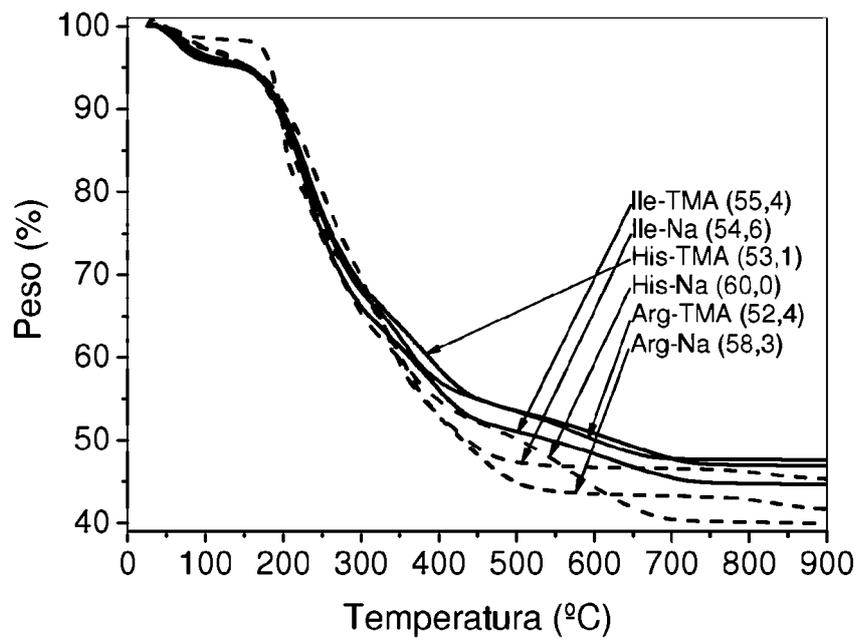


FIG. 8

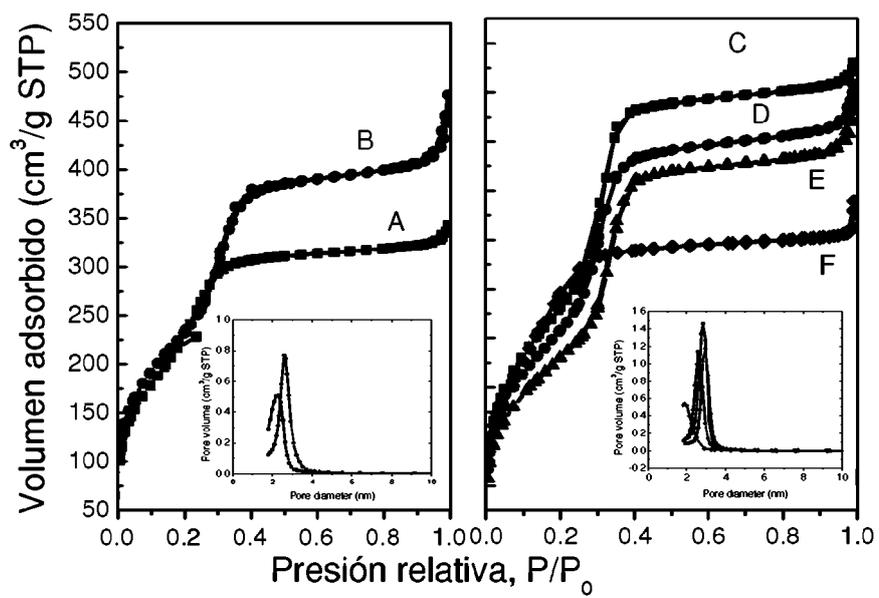
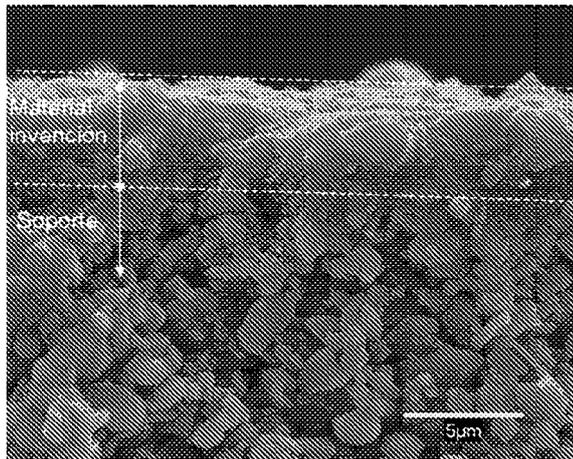
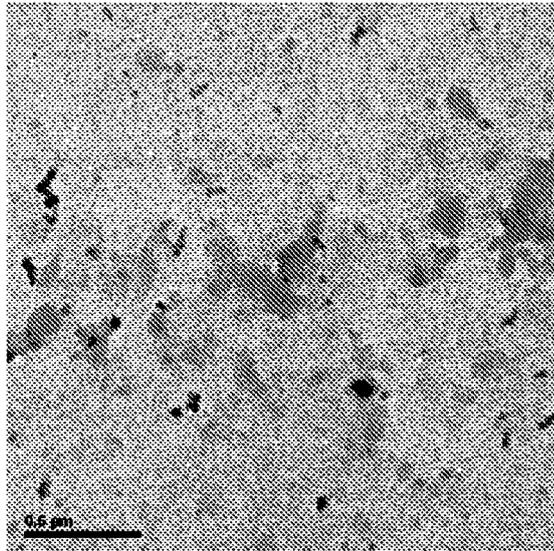


FIG. 9



(a)



(b)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 345 868

② Nº de solicitud: 200930029

③ Fecha de presentación de la solicitud: 01.04.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C01B 37/02** (2006.01)
B01J 29/035 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	PRASETYANTO, EKO ADI et al.; Chiral enhancement in diethyl malonate addition by morphosynthesized L-proline mesoporous silica; Chem. Commun., 2008, (17), páginas 1995-1997; ISSN 1359-7345.	1-16
A	US 2005155927 A1 (TERAGUCHI, M. et al.) 21.07.2005, párrafos [0009]-[0017],[0026]-[0029].	1-16

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

02.08.2010

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/4

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

C01B, 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, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.08.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SÍ
	Reivindicaciones	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 ha sido publicada.

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	Chem. Commun., 2008, (17), 1995-1997	2008
D02	US 2005155927 A1	21-07-2005

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 procedimiento para la obtención de un material mesoporoso, ordenado y quiral que comprende: a) combinar un precursor de silicio con un aminoácido esencial en medio básico y a una temperatura entre 70 y 90°C, y b) calcinar el producto obtenido en el paso a). Asimismo se refiere al material obtenido y al uso del mismo como catalizador o para la obtención de membranas, para separación y/o purificación de sustancias ópticamente activas.

En el documento D01 se describe la síntesis de una sílice mesoporosa funcionalizada con L-prolina y se muestra su actividad catalítica en la reacción de adición de dietil-malonato. La síntesis se lleva a cabo mezclando en condiciones ácidas una fuente de sílice, un precursor de prolina ((S)-N-(3-(trietoxisilil)propil) pirrolidina-2-carboxamida) y un agente director de estructura (copolímero tribloque poli-(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)). Dicha mezcla se somete posteriormente a un tratamiento con microondas.

El documento D02 divulga un material orgánico poroso no particulado con capacidad de resolución óptica y su procedimiento de preparación. El material comprende macro y mesoporos y grupos ópticamente activos (por ejemplo L-prolina; ver párrafo [0027]), uniformemente repartidos, lo que le proporciona la capacidad de separación de sustancias ópticamente activas. La síntesis consiste en la preparación de una mezcla de un monómero soluble en aceite, que contiene los grupos ópticamente activos, un surfactante y agua, seguida de agitación de dicha mezcla para formar una emulsión que dará lugar a la polimerización del monómero.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen el procedimiento de preparación de un material mesoporoso, ordenado y quiral como el detallado en la reivindicación 1 de la solicitud, ni sería obvio para un experto en la materia el desarrollo de dicho procedimiento a partir de los documentos citados.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-16 de la solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.