

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 061**

21 Número de solicitud: 201131054

51 Int. Cl.:

**C07C 45/45** (2006.01)

**B01J 21/18** (2006.01)

**C07C 49/796** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**22.06.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**07.02.2013**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
Campus Universitario Avda. de Elvas, s/n  
06071 Badajoz ES**

72 Inventor/es:

**DURÁN VALLE, Carlos Javier;  
MORA DÍEZ, Nielene y  
CARVALHO, Regina Celia**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

54 Título: **EMPLEO DE UN CATALIZADOR HETEROGÉNEO ÁCIDO EN LA SÍNTESIS DE CETONAS  $\alpha$ ,  $\beta$ -INSATURADAS A PARTIR DE ALDEHÍDOS Y CETONAS.**

57 Resumen:

Empleo de un catalizador heterogéneo ácido en la síntesis de cetonas  $\{\alpha\}$ ,  $\{\beta\}$ -insaturadas a partir de aldehídos y cetonas.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de cetonas  $\{\alpha\}$ ,  $\{\beta\}$ -insaturadas a partir de aldehídos y cetonas, usando como catalizador heterogéneo un carbón de carácter ácido, preparado con ácido sulfúrico, según se describe en la patente española ES2275415. El uso de catalizadores en esta reacción disminuye considerablemente el tiempo de reacción, permite llevar a cabo el proceso en condiciones suaves de temperatura, aumentando así la pureza de los productos finales y disminuyendo la producción de compuestos indeseados y, por lo tanto, el coste global del proceso.

ES 2 395 061 A1

## DESCRIPCIÓN

**EMPLEO DE UN CATALIZADOR HETEROGÉNEO ÁCIDO EN LA SÍNTESIS DE CETONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS A PARTIR DE ALDEHÍDOS Y CETONAS****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se encuadra dentro del sector de la Técnica “Química e Industria Química”, entendido como tal en su sentido más amplio, ya que incluye también la Farmacia y su Industria (síntesis de fármacos) y la Ingeniería Química o Ingeniería de Procesos, esta última como la aplicación industrial de la Química. En particular la invención se encuadra dentro del sector de la síntesis orgánica.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La reacción de condensación aldólica cruzada o condensación de Claisen-Schmidt o reacción de Claisen es una reacción entre una molécula de aldehído y otra de cetona para dar una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, según se muestra en el Esquema 1. El aldehído no debe poseer átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, para así evitar la autocondensación. Por esta razón, se emplea habitualmente (pero no exclusivamente) un aldehído aromático, que no posee átomos de hidrógeno en dicha posición. La reacción es lo suficientemente conocida y se menciona en libros de texto de Química Orgánica (R. T. Morrison y R. N. Boyd, Química Orgánica, 5ª edición, ed. Addison-Wesley Iberoamericana, capítulo 25).

La aplicación industrial principal de esta reacción es la obtención de compuestos denominados “chalconas”, en los que se han encontrado propiedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorales y antiinflamatorias y que se caracterizan estructuralmente por ser cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Además, son reactivos intermedios en la síntesis de flavonoides y flavonas, compuestos que también presentan actividad biológica.

Para que la reacción se complete en un tiempo y a un coste razonable, se emplea un catalizador. Este suele ser un catalizador de carácter básico, aunque en algunos pocos casos se emplea un catalizador ácido. Este presenta la ventaja sobre los básicos de no dar lugar a ciertas reacciones colaterales como la reacción de Cannizzaro que disminuirían el rendimiento de la reacción y la pureza de los productos obtenidos. Además, el catalizador no debe disolverse en agua, pues ésta podría dar lugar, tanto con catalizadores ácidos como básicos a la formación de acetales por reacción con la cetona o el aldehído. Razones similares desaconsejan el uso de la

mayoría de los disolventes orgánicos, pues reaccionarían de formas diversas con la cetona y el aldehído. Por estas razones, los catalizadores más adecuados para la reacción de Claisen-Schmidt son los catalizadores sólidos (también denominados heterogéneos) básicos o, preferentemente, ácidos.

5

En el estado de la técnica se ha descrito el uso de carbones activados como catalizadores en esta reacción (por ejemplo, a) Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A.J., Martín-Aranda, Durán-Valle, C.J.; Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones; Applied Surface Science, Volumen 252 (17), 2006, Pag. 6071-6074; b) Durán-Valle, C.J., Fonseca, I.M., Calvino-Casilda, V., Picallo, M., López-Peinado, A.J., Martín-Aranda, R.M; Sonocatalysis and alkaline-doped carbons: An efficient method for the synthesis of chalcones in heterogeneous media; Catalysis Today, Volumen 107-108, 2005, Pag. 500-506; c) otros trabajos de estos autores). Pero en todos los casos han sido carbones activados tratados para obtener propiedades básicas, no ácidas.

10

15

El empleo de estos catalizadores sin embargo no resulta totalmente satisfactorio por lo que existe la necesidad en el estado de la técnica de proporcionar un catalizador heterogéneo alternativo para llevar a cabo la reacción de Claisen-Schmidt.

20

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

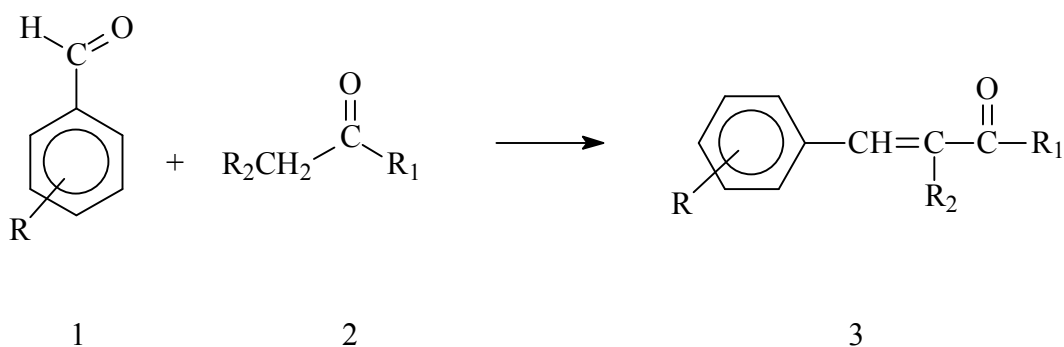
La presente invención se relaciona por tanto con un procedimiento sintético para la reacción entre un aldehído sin hidrógenos en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo y una cetona. En concreto la invención se refiere en un aspecto a un procedimiento para la síntesis de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada por reacción entre un aldehído sin hidrógenos en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo y una cetona que comprende el empleo de un catalizador heterogéneo ácido de carbón activado.

25

En el esquema siguiente se representa, de forma general, un esquema de la reacción de Claisen-Schmidt. Un aldehído (en este caso aromático) (1) reacciona con una cetona (2) para dar lugar a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (3). R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son radicales cualesquiera orgánicos habituales iguales o diferentes entre sí. En una realización particular R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no contienen grupos funcionales que puedan interferir en la reacción de Claisen-Schmidt.

30

35



La proporción molar entre ambos compuestos puede ser variable en función de los reactivos empleados y las condiciones utilizadas. En una realización particular la proporción molar es 1:1.

El catalizador heterogéneo ácido que se utiliza en el procedimiento de la invención es un carbón preparado a partir de un material carbonoso (carbón mineral, carbón vegetal, carbón activado, gel de carbón u otros) por tratamiento con ácido sulfúrico, que posee más de un 40% en peso de carbono, entre un 0.5 y un 15% en peso de azufre, oxígeno en una cantidad que sea al menos un 150% en peso del contenido de azufre. El catalizador comprende además cantidades variables de hidrógeno, nitrógeno y otros elementos minoritarios. Este catalizador heterogéneo ácido puede tener forma de monolitos, polvo, gránulos, fibras, telas u otras.

En el contexto de la invención por cantidades residuales de hidrógeno, nitrógeno y otros elementos minoritarios se entiende que no se encuentran en cantidades superiores al 4% en peso de cada elemento.

El catalizador heterogéneo ácido puede obtenerse con ácido sulfúrico según el método que se describe en la patente española ES2275415 cuyo contenido se incluye aquí por referencia.

El catalizador heterogéneo ácido que se emplea en el procedimiento puede usarse en cantidades variables que pueden estar comprendidas entre 0,1% y 50% de la masa de los reactivos.

El procedimiento de síntesis de la presente invención se lleva a cabo, generalmente, en un rango de temperaturas entre 0°C y 300°C, dependiendo de la reactividad de los

compuestos empleados. El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente diferente a los reactivos empleados, siempre que éste no intervenga en la reacción (inerte en el contexto de la invención) o, preferentemente, realizarse solamente con dichos reactivos pudiéndose emplear métodos para eliminar los subproductos formados en su caso. La reacción del procedimiento se mantiene en las condiciones que se describen hasta que se considera que ha llegado al equilibrio, se ha completado, o bien el rendimiento obtenido es satisfactorio. La reacción se puede realizar a presiones desde 0,5 hasta 1000 atmósferas.

Las ventajas que proporciona el uso del catalizador heterogéneo ácido al procedimiento de la presente invención son que disminuye considerablemente el tiempo de reacción, permite llevar a cabo el procedimiento en condiciones suaves de temperatura, aumentando así la pureza de los productos finales y disminuyendo la producción de compuestos indeseados y, por lo tanto, el coste global del proceso.

El catalizador heterogéneo utilizado en el procedimiento de la invención presenta otras ventajas derivadas de su propia naturaleza de heterogéneo, a saber:

- facilidad de separación de los reactivos y productos; el catalizador se encuentra en fase sólida por lo que se puede separar fácilmente mediante una simple etapa de filtración (catalizador en fase sólida, diferente de la fase líquida o gaseosa más habitual en los productos finales).

- mayor robustez, soportando rangos superiores de temperatura y presión.
- menor capacidad corrosiva; esto permite una mayor duración de los equipos en la industria.

- menor toxicidad, ya que la mayor parte de ellos son inocuos en contacto con la piel y no volátiles, lo cual permite cumplir fácilmente la normativa vigente de seguridad de uso.

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

El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en fase líquida para lo cual se mezcla el catalizador heterogéneo ácido 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. En otra realización particular el procedimiento de la invención se lleva a cabo en fase gaseosa en cuyo caso preferentemente la reacción se realiza haciendo pasar una corriente gaseosa de los reactivos por un lecho inmovilizado del catalizador.

5

A continuación se presentan ejemplos ilustrativos de la invención que se exponen para una mejor comprensión de la invención y en ningún caso deben considerarse una limitación del alcance de la misma.

## 10 EJEMPLOS

**Ejemplo 1:** A una mezcla de 1 mol de benzaldehído y 1 mol de acetofenona se le añadió un 5% en masa del catalizador heterogéneo ácido. La mezcla se calentó a 180 °C y se mantuvo con agitación durante 48 horas. Se obtiene la 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona). Espectro de masas: 208(100), 207(98.0), 77(66.9), 131(47.9), 105(36.4).

15

**Ejemplo 2.** A una mezcla de 1 mol de 4-cloro-benzaldehído y 1 mol de acetofenona se le añadió un 30% en masa del catalizador citado. La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 4 horas. Se obtiene así la 3-(p-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona o 4-clorochalcona. Espectro de masas: 242(100), 207(59.1), 241(49.5), 77(40.9), 105(37.2), 165(35.7), 244(33.3), 243(32.1).

20

**Ejemplo 3.** A una disolución de 1 mol de benzaldehído y 1 mol de acetofenona en 200 ml de etanol absoluto se le añadió un 30% en masa del catalizador citado. La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo con agitación durante 8 horas. Se obtiene la 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona). Espectro de masas: 208(100), 207(98.0), 77(66.9), 131(47.9), 105(36.4).

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para la síntesis de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada por reacción entre un aldehído sin hidrógenos en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo y una cetona que comprende el empleo de un catalizador heterogéneo ácido de carbón activado.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción molar de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y aldehído es 1:1.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el catalizador heterogéneo ácido es un carbón preparado a partir de un material carbonoso por tratamiento con ácido sulfúrico, que posee más de un 40% en peso de carbono, entre un 0.5 y un 15% en peso de azufre, oxígeno en una cantidad que sea al menos un 150% en peso del contenido de azufre.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador heterogéneo ácido se emplea en una cantidad comprendida entre 0,1% y 50% de la masa de los reactivos.
- 20 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 300°C.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte diferente a los reactivos empleados.
- 25 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.
- 30 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se lleva a cabo en fase líquida o fase gas.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131054

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.06.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2275415 A1 (UNED y UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA) 01.06.2007, reivindicación 3.	1-8
A	H QIAN et al, Industrial Engineering Chemistry Research 2011, vol 50, nº 2, págs 1146-1149. "Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt reaction catalyzed by sulfonic acid-functional ionic liquids", introducción.	1-8
A	H JIN et al, Ultrasonics Sonochemistry 2008, vol 15, págs 681-683 (Elsevier). "Improved synthesis of chalconoid-like compounds under ultrasonic irradiation", resumen; introducción.	1-8
A	Base de Datos CAPLUS en STN (Chemical Abstracts Services), nº de acceso 2008:567777 & W JIANG et al, Suzhou Daxue Xuebao 2008, vol 24, nº 1, págs 78-79, ISSN 1000-2073. "NKC-9 acidic resin catalyzed synthesis of chalcones", resumen.	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 nº:

Fecha de realización del informe  
30.01.2012

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4



CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C45/45** (2006.01)

**B01J21/18** (2006.01)

**C07C49/796** (2006.01)

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

C07C, 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, CAS, JAPIO, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.01.2012

**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	ES 2275415 A1 (UNED y UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA)	01.06.2007
D02	H QIAN et al, Industrial Engineering Chemistry Research 2011, vol 50, nº 2, págs 1146-1149. "Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt reaction catalyzed by sulfonic acid-functional ionic liquids", introducción.	19.01.2011
D03	H JIN et al, Ultrasonics Sonochemistry 2008, vol 15, págs 681-683 (Elsevier). "Improved synthesis of chalconoid-like compounds under ultrasonic irradiation", resumen; introducción.	2008
D04	Base de Datos CAPLUS en STN (Chemical Abstracts Services), nº de acceso 2008:567777 & W JIANG et al, Suzhou Daxue Xuebao 2008, vol 24, nº 1, págs 78-79, ISSN 1000-2073. "NKC-9 acidic resin catalyzed synthesis of chalcones", resumen.	2008

**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 a un procedimiento para la síntesis de cetonas alfa,beta-insaturadas por reacción entre un aldehído sin hidrógenos en posición alfa al grupo carbonilo y una cetona (condensación de Claisen-Schmidt), el procedimiento se caracteriza por emplear un catalizador heterogéneo ácido de carbono activado (reivindicación 1) que se obtiene por tratamiento de un material carbonoso con ácido sulfúrico (reivindicación 3). Esta reacción es especialmente útil en la síntesis de chalconas.

El documento D1 divulga el uso de un material carbonoso ácido como catalizador en procesos de obtención de compuestos orgánicos (reivindicación 3), no se menciona que dicho proceso sea la reacción de Claisen-Schmidt para síntesis de cetonas a,b-insaturadas, tal como se reivindica en la solicitud.

El documento D2 divulga un catalizador de ácido sulfónico para la condensación de Claisen-Schmidt y su aplicación a la síntesis de chalconas. El documento D3 divulga la utilización de un catalizador KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para el mismo propósito y el documento D4 divulga una resina NKC de carácter ácido con el mismo fin.

Ninguno de los documentos D2 a D4 divulga la utilización del catalizador del documento D1 ni la aplicación de este catalizador a la síntesis de cetonas a,b-insaturadas por reacción de Claisen-Schmidt, por otra parte los catalizadores divulgados en D2, D3 y D4 no guardan una estrecha relación con el propuesto en la solicitud, salvo en su carácter más o menos ácido.

En consecuencia, se concluye que las reivindicaciones 1-8 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva, según establecen los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.