

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 606 724**

21 Número de solicitud: 201531362

51 Int. Cl.:

B01J 21/18 (2006.01)**B01J 23/75** (2006.01)**C07D 215/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

24.09.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.03.2017

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A
DISTANCIA (50.0%)
Calle Bravo Murillo, 38
28015 Madrid ES y
UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PÉREZ MAYORAL, Elena;
MARTÍN ARANDA, Rosa;
LÓPEZ PEINADO, Antonio José;
GODINO OJER, Marina;
MALDONADO HÓDAR, Francisco José;
PÉREZ CADENAS, Agustín Francisco y
CARRASCO MARÍN, Francisco**

54 Título: **Síntesis de quinolinas usando catalizadores basados en aerogeles de carbón**

57 Resumen:

La presente invención describe la síntesis y caracterización de aerogeles de carbón de carácter ácido dopados con Co(0), como un excelentes catalizadores para la preparación de quinolinas por condensación de Friedländer entre 2-aminoarilaldehidos y otros compuestos carbonílicos. La actividad catalítica que presentan algunos de estos aerogeles en esta transformación es mayor que la observada para otros catalizadores heterogéneos previamente descritos; las correspondientes quinolinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos y minimizando considerablemente la cantidad de catalizador empleada en el proceso. El procedimiento que se describe se puede realizar en ausencia de disolvente minimizando al máximo las etapas de aislamiento y purificación de las quinolinas obtenidas.

ES 2 606 724 A1

DESCRIPCIÓN

SÍNTESIS DE QUINOLINAS USANDO CATALIZADORES BASADOS EN AEROGEL DE CARBÓN

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención pertenece al sector de la 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. En particular, se describe un procedimiento de síntesis de quinolinas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Problemas en la síntesis de compuestos orgánicos

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. Para dar solución a este problema es necesario sustituir 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.

Catalizadores heterogéneos

Un catalizador es una sustancia que, añadida en cantidades muy inferiores a la estequiométrica, aumenta la velocidad de un determinado proceso; los catalizadores heterogéneos son aquellos en los que el catalizador y los reactivos se encuentran en diferentes fases. En general, un catalizador no permite reacciones desfavorables termodinámicamente, no modifica el equilibrio termodinámico y no forma parte de los productos de reacción.

35

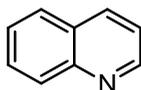
El uso de catalizadores heterogéneos en procesos industriales, sustituyendo a los catalizadores homogéneos que actúan en disolución, presenta las siguientes ventajas:

- 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.
- 5
- 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
- 10
- normativa vigente de seguridad de uso.
 - 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.
- 15
- 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 contaminación del compuesto deseado con
- 20
- subproductos de la reacción.

Entre los numerosos procedimientos de síntesis de este tipo de catalizadores se encuentran los métodos descritos en las patentes ES 2 366 848 y ES 2 369 269.

25 Quinolinas

Las quinolinas son heterociclos nitrogenados aromáticos presentes en gran número de productos naturales y sintéticos con interesantes propiedades farmacológicas y físicas. La estructura de la quinolina más sencilla, conocida también con el nombre de quinoleína, viene representada por la fórmula Q1



Q1

30

De forma natural, la quinolina se encuentra en el cacao, el té negro, whisky y carbón de hulla. Es un constituyente mayor en el humo de cigarro. También se ha encontrado en varias plantas como *Peganum harmala* y *Rubus laciniata*, así como varias especies del género *Mentha*.

Al igual que otros compuestos orgánicos, sus procedimientos tradicionales de síntesis producen como residuos sales inorgánicas, que resultan nocivas para el medio ambiente.

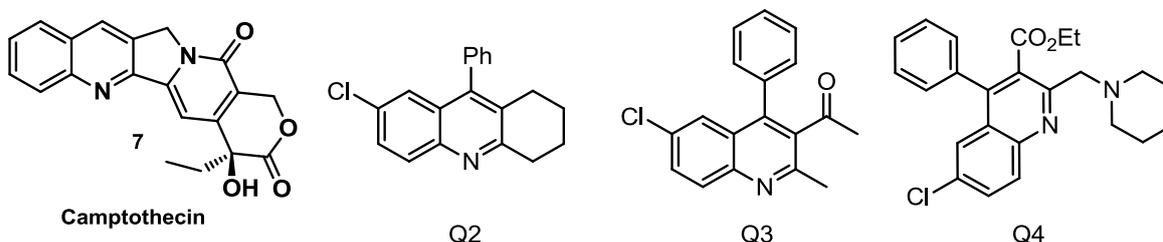
5

Las quinolinas tienen diversos campos de aplicación entre los que se encuentran la medicina, en el tratamiento del Alzheimer y la Malaria entre otras enfermedades, en la industria alimentaria y textil, en fotografía etc; se emplean también en la preparación de materiales útiles en la fabricación de dispositivos electrónicos y diodos de emisión de luz (OLEDs).

10

Son muchos los productos que incorporan quinolinas en su estructura y que presentan actividad biológica; como ejemplos podemos citar Camptothecin, un producto natural que presenta actividad anti-cancerígena y las quinolinas con fórmula Q2, Q3 y Q4. [Muscia et al. (2006) TetrahedronLett. 47:8811], todos ellos productos de síntesis con actividad antiparasitaria.

15



20

Síntesis de quinolinas por condensación de Friedländer

Entre los procedimientos conocidos para la síntesis de quinolinas se pueden citar:

25

- Síntesis de Combes
- Síntesis de Doebner
- Síntesis de Gould-Jacobs
- Síntesis de Knorr
- Síntesis de Riehm
- Síntesis de Pfitzinger
- Síntesis de Conrad-Limpach
- Síntesis de Camps
- Síntesis de Doebner-Miller; y
- Síntesis de Friedländer

30

La síntesis o condensación de Friedländer es uno de los métodos más sencillos y efectivos para la síntesis de quinolinas; consiste en la condensación de compuestos 2-aminoarilcarbonílicos, aldehídos o cetonas, con compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables, generalmente en medio ácido.

5

Sin embargo, hasta la fecha, solo se han descrito unos pocos ejemplos de catalizadores heterogéneos para la condensación de Friedländer; entre ellos están Al_2O_3 , $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$, $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$, ácido fosfomolibdico/ SiO_2 , ácido propilsulfónico/ SiO_2 y $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$.

10

Recientemente, se ha descrito la síntesis de quinolinas/quinolin-2(*H*)-onas por condensación de Friedländer, entre 2-aminoarilcetonas y acetilacetato de etilo, en un proceso promovido por aluminosilicatos mesoporosos ácidos y/o básicos, (Al)SBA-15, MCM-41 funcionalizados con grupos amino, APS/SBA-15 conteniendo simultáneamente grupos amino y grupos sulfónicos, $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ (donde BTC es ácido benzenotricarboxílico) y materiales de carbón microporosos [ES 2 395 109], [Domínguez-Fernández et al. (2009) ChemCatChem 1:241], [López-Sanz et al. (2010) Top. Catal, 53:1430], [J. López-Sanz et al. (2012) Catal. Today 187:97], [Pérez-Mayoral y Cejka, (2011) ChemCatChem 3:157], [E. Pérez-Mayoral et al. (2012) Dalton Trans 41:4036], [J. López-Sanz et al. (2013) ChemCatChem 5:3736].

20

Mientras que la condensación catalizada por silicatos ácidos condujo a mezclas de las correspondientes quinolinas y quinolin-2(*H*)-onas, en presencia de materiales básicos, sílices mesoporosas funcionalizadas con grupos amino, se observó un cambio drástico de la selectividad de la reacción dando lugar a las correspondientes quinolonas con rendimiento cuantitativo y total selectividad. Más recientemente, se han descrito los primeros ejemplos de materiales síliceos bifuncionales del tipo T-MCF funcionalizados con grupos amino (donde T es Nb o Al) que catalizan eficientemente la condensación de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído y compuestos 1,3-dicarbonílicos; el estudio realizado demuestra que los catalizadores más activos son aquellos que contienen heteroátomos en su estructura. Los resultados experimentales obtenidos sugieren que la primera etapa de la reacción es la condensación de Knoevenagel entre los reactivos de partida. Complementariamente, se ha llevado a cabo un estudio computacional sobre la primera etapa de la reacción catalizada por los diferentes sólidos. El estudio teórico sugiere que la eficacia de los catalizadores empleados es debida a efectos cooperativos entre los heteroátomos presentes en la matriz de sílice y

25

30

35

los grupos amino, actuando ambos como agentes activantes de los reactivos de partida y disminuyendo así la barrera de energía [A. Smuszkiewicz et al (2013) Catal. Today 70:218], [A. Smuszkiewicz et al. (2013) J. Mol. Catal. A: Chem. 378:38]. Mucho más recientemente, hemos realizado un estudio sobre la actividad catalítica de materiales de carbón básicos en la síntesis de quinolinas [Godino et al. (2014) ChemCatChem 6:3440].

Materiales de Carbón

Los materiales de carbón pueden ser muy diversos debido a la gran variedad de materias primas y a los métodos de síntesis disponibles. En este sentido, los geles de carbón (incluyendo aerogeles, xerogeles o criogels) son materiales novedosos preparados por métodos de síntesis sol-gel bajo condiciones controladas muy estrictas que vienen demostrando una gran aplicabilidad en procesos de adsorción y catálisis ya que tanto sus propiedades texturales, porosidad y química superficial pueden ser optimizados para adecuarlas a un uso específico. No obstante, los aerogeles de carbón no han sido nunca usados en el desarrollo de catalizadores heterogéneos para la síntesis de quinolinas.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención tiene como objeto un procedimiento de síntesis de quinolinas, en adelante "procedimiento de la invención", que comprende una reacción de Friedländer catalizada por aerogeles de carbón.

Otro objeto de la invención se refiere a los catalizadores diseñados para generar unas condiciones de reacción que permitan obtener quinolinas con mayor rendimiento y una selectividad del 100%, en adelante "catalizadores de la invención".

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Esquema de preparación de los catalizadores de la invención en los que el aerogel está dopado con metal.

Figura 2.- Esquema de preparación de los catalizadores de la invención en los que el metal está soportado sobre el aerogel.

Figura 3.- Representación gráfica de la distribución de tamaño de poros determinados por porosimetría de Hg. El gráfico A) indica la influencia del catalizador. B) indica la influencia del tratamiento de carbonización y/o activación en la muestra dopada con Co.

5

Figura 4.- DRX de los catalizadores de Co en la que se puede observar la influencia del tratamiento de los aerogeles de carbón dopados RfCoS, RfCo1000 y RfCo500. 2θ representa el ángulo de difracción

10 **Figura 5.-** Microfotografías de HRTEM a) RfCo500 b) RfCo1000

Figura 6.- Determinación de grupos oxigenados en la superficie de los aerogeles, RfNaS, RfNaSPO y RfNaSPS mediante DTP. El eje de abscisas representa la temperatura en grados Kelvin y en el de ordenadas F representa en número de mmol desorbidos de CO o CO₂ por gramo de muestra en un segundo

15

Figura 7.- FTIR de aerogeles de carbón funcionalizados

Figura 8.- Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1a**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por aerogeles de carbón, a 50°C, en ausencia de disolvente. **A)** muestra la evolución temporal del rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RfCoS, **B)** el rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RfS, RfNaS y RfCoS a los 240 minutos de tiempo de reacción y **C)** el rendimiento de quinolina **3a** en presencia de MCF, NbMCF y RfCoS a los 180 minutos de tiempo de reacción.

25

Figura 9. Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por materiales de carbón tratados con agentes oxidantes – RfSPO, RfSPS, RfNaSPO, RfNaPS –, a 50°C, en ausencia de disolvente. **A)** Muestra el rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RfS, RfSPO y RfPS a los 240 minutos de tiempo de reacción y **B)** el rendimiento de quinolina **3a** en presencia del RfNaS, RfNaSPO a los 240 minutos de tiempo de reacción.

30

Figura 10.- Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por aerogeles de carbón dopados con metales de transición, a 50°C, en ausencia de disolvente. **A)** muestra el rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RfCuS, RfNiS, RfPtS a los 240 minutos de tiempo de reacción,

35

B) el rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RFCuS, RFCu500, RFCu10001%, RFCu10003% a los 240 minutos de tiempo de reacción y **C)** la evolución temporal evolución temporal del rendimiento de quinolina **3a** en presencia de RFCoS y RFCuS,

5 **Figura 11.-** Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por RFCoS, RFCo500 y RFCo1000, a 50°C, en ausencia de disolvente

10 **Figura 12.-** Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por RFCo500, RFNa500, RFNa500Co1, RFNa500Co3 y RFNa500Co5 A) a 50°C, B) a 30°C, en ausencia de disolvente a los 15 min de tiempo de reacción.

15 **Figura 13.-** Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por aerogeles de carbón que contienen Co(0) y posteriormentetratados con agentes oxidantes – RFCoSPO, RFCoSPS, RFCo500PO, RFCo1000PO –, a 50°C, en ausencia de disolvente.

20 **Figura 14.-** Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) catalizada por poraerogelesde carbón que contienen Co(0) y posteriormente tratados con agentes oxidantes – RFNa500Co3PO –, a 50°C, en ausencia de disolvente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

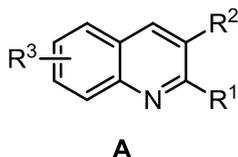
25

Definiciones

En la presente invención, se entenderá por “condensación de Friedländer” (o “reacción de Friedländer”) a cualquier condensación de compuestos 2-aminoarilcarbonílicos, aldehídos o cetonas, y otros compuestos carbonílicos, con hidrógenos enolizables.

30

Se entenderá por “quinolinas” a aquellos compuestos químicos de Fórmula General **A**:



donde,

- 5 R¹, R² y R³ pueden ser, indistintamente:
- cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o alifáticos, o ambos, conteniendo o no heteroátomos como F, Cl, Br, I, N y/o O.
 - grupos aromáticos conteniendo cadenas alifáticos o no, conteniendo o no heteroátomos como F, Cl, Br, I, o N y/o O.
- 10

De forma particular,

- R¹ y R² pueden ser cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, conteniendo grupos aromáticos o alifáticos, insaturados o no, conteniendo o no heteroátomos como N y/o O; y
 - R³ es un grupo que contiene heteroátomos como F, Cl, Br, I, o N y/o O.
- 15

Se entenderá por "catalizador heterogéneo" una sustancia que, añadida en cantidades muy inferiores a la estequiométrica, aumenta la velocidad de un determinado proceso; en los procesos de catálisis heterogénea, catalizador y reactivos se encuentran en diferentes fases. En particular, un catalizador heterogéneo de carbón es un catalizador en el que la fase activa se encuentra dispersa sobre un a de carbón, preferentemente aerogel de carbón.

20

25 Se entenderá como "pretratamiento" a un proceso consistente en un calentamiento en atmósfera inerte o reductora, dependiendo de la sal precursora de la fase activa, y del estado de oxidación final que se requiera. Es un proceso habitual en el proceso de síntesis de catalizadores y se realiza para descomponer una sal precursora y transformarla en la fase activa deseada. En atmósfera inerte algunas sales descomponen a óxidos, en atmósfera reductora

30

(H₂) normalmente se lleva a estado de oxidación cero (metal puro) y se hace más para metales nobles (Pt, Pd, Ru, Rh, etc). En los catalizadores descritos y empleados en la presente invención, el reductor es el propio soporte de carbón que transforma metales de transición (Co, Ni, Cu) en metales en estado de oxidación cero (por ejemplo, Co(0), Ni(0) o Cu (0)).

Catalizadores de la invención

Otro objeto de la invención se refiere a catalizadores de carbón, en adelante “catalizadores de la invención”, que son útiles como catalizadores heterogéneos en la condensación de Friedländer descrita previamente. Es decir, catalizadores que comprenden aerogeles de carbón para catalizar una condensación de Friedländer.

En una realización particular, los catalizadores son catalizadores heterogéneos formados por metales, preferentemente metales de transición, y aerogeles de carbón.

En una realización preferente, los catalizadores comprenden aerogeles de carbón mesoporosos.

En una realización particular, el carbón empleado en la síntesis del aerogel se puede activar.

En una realización más particular, el aerogel de carbón está dopado con los metales.

En otra realización más particular, los metales se encuentran soportados sobre el aerogel de carbón.

En otra realización particular el catalizador comprende partículas metálicas seleccionadas del grupo compuesto por Co, Ni, Cu y Pt.

En una realización preferente el catalizador comprende un aerogel de carbón, preferentemente mesoporoso, y la fase activa es Co(0). Más concretamente, el catalizador comprende un aerogel de carbón mesoporoso obtenido al usar Na₂CO₃ como catalizador, que es impregnado y pretratado para obtener Co(0) como fase activa.

En una realización también preferente, los metales se encuentran en forma de nanopartículas metálicas.

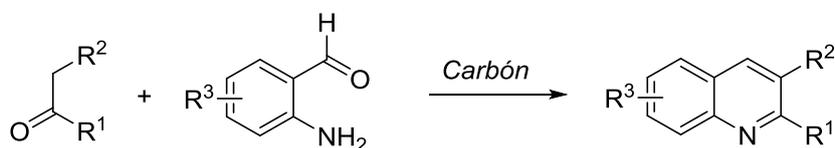
10 **Procedimiento de la invención**

En este contexto, el primer objeto de la invención es un procedimiento de síntesis de quinolinas, o "procedimiento de la invención", que comprende una condensación de Friedländer catalizada empleando los catalizadores de la invención.

15

Concretamente, se describe una síntesis de quinolinas por reacción de 2-aminoarilaldehídos con otros compuestos carbonílicos, con hidrógenos enolizables, en presencia de un catalizador heterogéneo que comprende un aerogel de carbón tal y como se representa de forma general en el esquema 1.

20



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

25 Junto con el elevado rendimiento, una de las ventajas que presenta este procedimiento es que se puede realizar en ausencia de disolvente. Por tanto, en una realización particular, el procedimiento de la invención se realiza en ausencia de disolvente.

30 En una realización preferente el procedimiento de la invención emplea una cantidad de catalizador inferior al 10% en peso sobre el peso total (p/p) de las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida. En algunos casos concretos, el

procedimiento sólo requiere cantidades de catalizador en cantidades que no superan el 5% p/p con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida.

MODOS DE REALIZACIÓN

5

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

Procedimiento general de preparación de los catalizadores:

10 Todas las síntesis están basadas en la reacción de polimerización de resorcinol (R) y formaldehído (F) inicialmente patentada por Pekala [Pekala RW. "Lowdensity, resorcinol-formaldehyde aerogels". US 4,873,218; 1989]. Más recientemente, la síntesis de geles de carbón dopados con metales y algunas de sus aplicaciones como catalizadores o electrocatalizadores se han patentado también por los autores
15 [patentes ES 2 366 848 y ES 2 369 269]. Para este trabajo, los materiales de carbón objeto de estudio se sintetizaron modificando y optimizando los procedimientos descritos en la literatura con objeto de obtener una amplia gama de materiales con diversas características físico-químicas.

20 En un experimento típico, se prepara una mezcla de resorcinol (R) y formaldehído (F) en agua (W). La presencia o no de una sal que actúa como catalizador de polimerización y/o precursor metálico determinará la naturaleza del catalizador heterogéneo (dopado o soportado, Esquema 1). Se obtienen materiales dopados, que pueden ser utilizados directamente como catalizadores heterogéneos, si en la
25 disolución original se disuelve una sal precursora del metal de transición correspondiente. Alternativamente, una vez preparado un aerogel de carbón o aerogel activado de carbón puro, una sal del correspondiente metal de transición se deposita por impregnación sobre el material de carbón y el posterior tratamiento térmico conlleva a la formación de la fase activa obteniendo así catalizadores soportados.

30

La polimerización transcurrió durante un día a 25°C, dos días a 50°C y cinco días a 80°C en un molde de vidrio de diámetro 0,5 cm; a continuación, los geles así obtenidos se cortaron en pellets de 5mm, se sumergieron en acetona durante 2 días y se secaron con CO₂ supercrítico. Estos geles poliméricos se carbonizaron posteriormente
35 a distintas temperaturas generando geles de carbón. Los geles de carbón activados se obtuvieron a partir de estos carbonizados mediante tratamientos con vapor de agua a alta temperatura (900°C).

Su química superficial se ajustó también mediante tratamientos con diversos oxidantes, se presentan aquí resultados obtenidos con peróxido de hidrógeno o persulfato amónico. El tratamiento se llevó a cabo usando una ratio de 1 g de aerogel de carbón tratado con 10 mL de H₂O₂ concentrado (9,8 M), durante 48 horas, en un baño con agitación continua a 25°C; tras este tiempo la muestra se lavó con abundante agua destilada y se secó en estufa a 110°C. El tratamiento con (NH₄)₂S₂O₈, se llevó a cabo con una disolución saturada de esta sal en ácido sulfúrico 1 M (1 g de carbón/10 mL de disolución), durante 48 horas, en un baño con agitación continua a 25°C; posteriormente la muestra se lavó con agua destilada hasta eliminar los iones (SO₄)²⁻.

Los esquemas de preparación aparecen esquematizados en la Figuras 1 y 2, indicando las variables de síntesis y los productos finales.

En la Tabla 1 se resumen la relación molar R/F (donde “R” indica resorcinol y “F” indica formaldehído), R/W (donde “W” es agua), R/C (donde “C” es el catalizador empleado en la polimerización R-F), “T” indica la temperatura de carbonización y también se detallan las condiciones de activación y los tratamientos para la modificación de la química superficial del material. La nomenclatura indica que se trata de materiales obtenidos a partir de R-F, el metal usado en la sal precursora, la temperatura de carbonización, la activación en vapor de agua (S), y el tratamiento de funcionalización con H₂O₂ (PO) o (NH₄)₂S₂O₈(PS). Se incluyen también las referencias bibliográficas para las muestras previamente preparadas; el resto, se sintetizaron específicamente para la presente invención.

Catalizador	R/F	R/W	R/C	C	T (°C)	Activación con W _(g)	Funcionalización	Ref
RFS	1/2	1/8	0	-	1000	900°C/ 2h		1
RFSP0	Muestras derivadas del RFS						H ₂ O ₂	-
RFNaS	1/2	1/8	800	Na ₂ CO ₃	1000	900°C/ 2h		1
RFNaSPO	Muestras derivadas del RFNaS						H ₂ O ₂	-
RFNaSPS							(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	-
RFNa500	1/2	1/15	300	Na ₂ CO ₃	500	--		2
RFNa500Co1 RFNa500Co3 RFNa500Co5	Muestras derivadas del RFNa500						Impregnación con Co(AcO) ₂ + T a 350°C/He	-
RFCo500	1/2	1/8	1wt%	Co(AcO) ₂	500			3

RFCo500PO	Muestra derivada del RFCo500						H ₂ O ₂	-
RFCo1000	1/2	1/8	1wt%	Co(AcO) ₂	1000			3
RFCo100PO	Muestras derivada del RFCo1000					-	H ₂ O ₂	-
RFCoS						900°C/ 2h		-
RFCoSPO	Muestras derivada del RFCoS					-	H ₂ O ₂	-
RFCoSPS						-	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	-

Tabla 1. Nomenclatura y condiciones de síntesis de aerogeles de carbón. "Ref" indica la referencia bibliográfica donde se describe la síntesis del aerogel: **1:** Carbon 37 (1999) 1199, **2:** Appl.Catal. B: 75 (2007) 312 y **3:** Langmuir, 16 (9), 2000. 4367.

5 Caracterización de los catalizadores

Los experimentos de TG-ATD ponen de manifiesto que todos los sólidos sintetizados son estables aproximadamente hasta 350°C en aire.

La caracterización de los sólidos sintetizados se llevó a cabo por determinación de sus características texturales – área superficial, volumen y distribución de tamaño de poro - mediante adsorción/desorción de N₂ a 77 K y por porosimetría de Hg, su composición química por análisis elemental y la naturaleza de los grupos oxigenados por desorción a temperatura programada (TPD) e Infrarrojo por transformada de Fourier, FTIR, su estructura cristalina por Difracción de R-X (DRX) y su morfología mediante Microscopias Electrónica.

15

En la Tabla 2 se muestran las características texturales de algunos de los materiales sintetizados:

Aerogel	S _{BET} (m ² /gr)	S _{ext} (m ² /gr)	W ₀ (cm ³ /g)	L ₀ (nm)	V ₂ (cm ³ /g)	V ₃ (cm ³ /g)	Metal (%)
RFS	1085	35	0,377	1,29	0,035	0,984	0,0
RfNa500	641	337	0,19	0,61	1,020	0,997	n.d.
RfNaS	1260	322	0,363	1,25	1,113	0,018	n.d.
RFCoS	219	88	--	--	0,217	0,929	5,3
RFCo500	660	132	--	--	0,887	0,122	4,2
RFCo1000	388	57	--	--	0,092	0,995	4,5

Tabla 2. Caracterización textural de los aerogeles de carbón sintetizados.

n.d.= no detectado, concentración por debajo del límite de detección. %

20 Metal obtenido a partir del contenido en cenizas.

S_{BET} = superficie BET, S_{ext} = superficie de macro y mesoporos determinados por porosimetría de Hg, W₀ y L₀ = diámetro y volumen de los microporos determinados por adsorción de N₂, respectivamente.

Como se observa en la tabla 2, la porosidad está enormemente influenciada por la presencia de y la naturaleza de sales en la disolución, la temperatura de carbonización y los procesos de activación. Esto se pone también de manifiesto en la distribución de macro y mesoporos obtenida por porosimetría de mercurio (Figura 3) para las muestras dopadas con Co. Al aumentar la temperatura (T) de carbonización la porosidad se ensancha por la mayor pérdida de peso y, tras la activación, se desarrolla tanto la meso como la macroporosidad a partir del diámetro medio del carbonizado precursor.

10 Puesto que en todos los casos se ha partido de una ratio R/F = $\frac{1}{2}$, y por lo general de una disolución R/W= 1/8, la composición química de la fracción orgánica en los aerogeles obtenidos es aproximadamente constante. Durante la carbonización, la pérdida de peso aumenta con la temperatura de tratamiento, disminuyendo el contenido en heteroátomos O, H, y aumentando la proporción de C. Tanto la muestra
15 RF y RFNa, carbonizadas a 1000°C, presentan un contenido en C = 96% y H = 0,5%, determinado por análisis elemental en las muestras dopadas (RFCo), durante la carbonización se produce simultáneamente la descomposición de la sal precursora; el metal aparece, en este caso, reducido (pico a 44,12°C corresponde a I₁₀₀ del Co metálico) (Figura 4). La proporción de metal (Tabla 2) aumenta al aumentar la pérdida
20 de peso en cada tratamiento (gasificación de la parte orgánica).

Las microfotografías de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución, HRTEM, (Figura 5) muestran la influencia del tratamiento térmico en la dispersión de la fase activa. Se observa como las partículas de metal son tan pequeñas, tras la
25 carbonización a 500°C, que en su mayor parte permanecen por debajo del límite de detección; estos resultados están de acuerdo con la DRX (Figura 4), donde no se observan los picos de difracción del metal, indicando que su tamaño está por debajo de los 4 nm. Sin embargo, al carbonizar a 1000°C, el Co aparece formando una alta distribución de nanopartículas de tamaño entorno a los 10-15 nm.

30 Finalmente, respecto a la química superficial de los catalizadores, como se ha comentado anteriormente, el soporte carbonoso presenta por lo general un bajo contenido en oxígeno. La introducción de grupos oxigenados se llevó a cabo mediante tratamientos con PO y PS y su análisis cuantitativo se realizó mediante experimentos
35 de DTP (Figura 6); el análisis cualitativo se realiza mediante el análisis de los perfiles de las curvas de DTP y por FTIR.

Muestra	O (%)	CO (moles/g)	CO ₂	CO/CO ₂
RFNaS	1,7	526	266	1,98
RFNaSPO	5,0	1863	640	2,91
RFNaSPS	13,7	3933	2319	1,70

Tabla 3. Composición de los aerogeles RFNaS, RFNaSPO y RFNaSPS.

En la Figura 6 se muestra un ejemplo del aumento del contenido en oxígeno de los soportes, en ausencia de metal, en función del tratamiento de oxidación. En la Tabla 3 se recogen los contenidos en oxígeno, calculados a partir de las cantidades de CO y CO₂ desorbidos, así como la ratio CO/CO₂. Los grupos que desorben como CO₂ son los más ácidos, fundamentalmente grupos carboxílicos, que descomponen por debajo de 400°C, los anhídridos entorno a los 450-550°C, mientras que las lactonas presentan mayor estabilidad térmica. Los grupos que desorben CO son en general menos ácidos; la aparición de un pico en simultáneo con el pico del CO₂ indica la presencia de anhídridos, los fenoles descomponen entorno a los 700°C, mientras que quinonas y carbonilos lo hacen a más alta temperatura (> 900°C). Claramente los tratamientos con PS introducen mayor concentración de oxígeno, específicamente grupos carboxílicos (Figura 6B), lo que hace que la superficie sea simultáneamente más ácida e hidrofílica. Los FTIR de las muestras, tanto soportes como catalizadores dopados, muestran tras la funcionalización con PS una intensa banda a 1720 cm⁻¹ asociada a la vibración C=O en grupos carboxílicos, y carbonílicos, cetonas o aldehídos. Dicha banda no es significativa tras los tratamientos con PO (Figura 7).

25 **Síntesis de quinolinas**

En un experimento típico, a una mezcla de 2-amino-5-clorobenzaldehído (0,5mmol), acetilacetato de etilo (5 mmol), a 50°C, se le añade el catalizador correspondiente (25 mg; cantidad inferior al 10% en peso con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos empleados) y la mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 240 minutos; se tomaron muestras a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos de tiempo de reacción. A continuación, a cada muestra se le añadió CH₂Cl₂ (0,5 mL) y el catalizador se eliminó por filtración. Seguidamente, el disolvente y los reactivos en exceso se eliminaron mediante evaporación a presión reducida. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (DC-Aulofolien/Kieselgel 60, F245, Merck) empleando como disolventes mezclas de CH₂Cl₂/EtOH, en una proporción de 98:2.

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

5 *Ejemplo 1: Síntesis de 6-cloro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (3a).*

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C , TMS) $\delta=8,84$ (s, 1H), 8.27 (d, ^3J (H,H)= 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, ^3J (H,H)= 9 Hz, 1H), 7.85 (dd, ^3J (H,H)= 2.4 Hz, 9 Hz, 1H), 4,38 (q, ^3J (H,H)= 7.2 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,38 (t, ^3J (H,H)= 7.2 Hz, 3H).

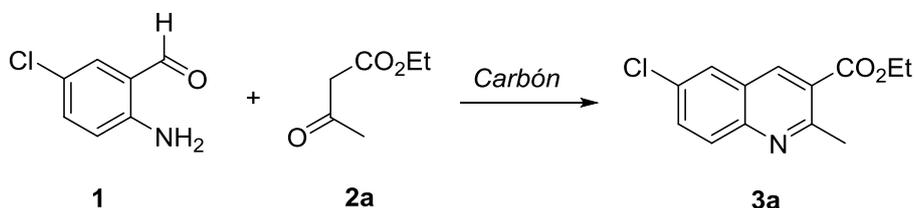
10 *Ejemplo 2: Síntesis de 6-cloro-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo (3b).*

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C , TMS) $\delta= 8,83$ (s, 1H), 8.32 (d, ^3J (H,H)= 2.4 Hz, 1H), 8,16 (d, ^3J (H,H)= 9 Hz, 1H), 7,9 (dd, ^3J (H,H)= 2.4 Hz, 9 Hz, 1H), 7,6 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 3H), 4,11 (q, ^3J (H,H)= 7.2 Hz, 2H), 1,17 (t, ^3J (H,H)= 7.2 Hz, 3H).

15 *Ejemplo 3: Síntesis de 6-cloro-2-metilquinolin-3-carboxilato de terc-butilo (3c).*

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C , TMS) $\delta= 8,74$ (s, 1H), 8.23 (d, ^3J (H,H)= 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, ^3J (H,H)= 9 Hz, 1H), 7,82 (dd, ^3J (H,H)= 2.4 Hz, 9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,15 (s, 9H).

20 En la Figura 8 se muestra la influencia - de los catalizadores RFS, RFNaS, RFCoS -, en la preparación de la quinolina **3a** mediante una condensación Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) (Esquema 2). Las muestras RFS y RFNaS son aerogeles de carbón puros con distinta porosidad; el primero de ellos es un material microporoso (Tabla 2) mientras el RFNaS es mesoporoso. La
25 comparación entre RFNaS y RFCoS, ambas muestras mesoporosas, permite establecer la influencia del Co en la reacción de síntesis de quinolina.



Esquema 2. Condensación Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**).

30

Tal y como muestra la Figura 8, el aerogel de carbón sintetizado a partir de R/F y acetato de cobalto, RFCoS, condujo a la quinolina **3a** con rendimiento casi cuantitativo

- después de 60 min de tiempo de reacción; muestra una actividad catalítica muy superior a la que presentan los aerogeles análogos RFS, RFNaS (Figura 8B). Las diferencias fundamentales entre estos aerogeles, RFS, RFNaS y RFCoS, son tanto la porosidad de los materiales como su composición; en el caso del catalizador más
- 5 activo, RFCoS, la superficie del material de carbón está decorada con nanopartículas metálicas de Co. Mientras que RFS es un carbón típicamente microporoso, los aerogeles RFNaS y RFCoS presentan, además, cierta mesoporosidad (Figura 3; Tabla 2). Adicionalmente, en la Figura 8C, se muestra la comparación de la actividad catalítica de otros catalizadores, sílices mesoporosas en este caso dopadas o no con
- 10 Nb como metal de transición para la condensación de Friedländer; como se puede observar, aunque la sílice mesoporosa NbMCF condujo a la quinolina **3a** con alto rendimiento (86%; 3 h) [A. Smuszkiewicz et al. (2013) J. Mol. Catal. A: Chem. 378:38]; el aerogel RFCoS, objeto de la presente invención, mostró una actividad superior.
- 15 Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, todo parece indicar que la porosidad apenas tiene influencia en la actividad catalítica. Además, a la vista de las diferencias funcionales de la superficie de los aerogeles estudiados se puede concluir que la especie catalítica activa predominante en el aerogel RFCoS es Co(0).
- 20 A continuación se llevó a cabo el estudio de la actividad catalítica de aquellos aerogeles que fueron tratados con agentes oxidantes. En la Figura 9 se puede observar que la incorporación de grupos oxigenados en la superficie de los soportes RFS y RFNaS, por tratamiento con oxidantes, dio lugar, en todos los casos, a la obtención de la quinolina **3a** con mayor rendimiento debido fundamentalmente al
- 25 aumento en el contenido en grupos superficiales oxigenados. No hay sin embargo, una correlación directa entre el contenido en oxígeno y el rendimiento de la reacción, ya que se obtienen rendimientos similares tras la funcionalización con PO y PS, siendo sin embargo sus contenidos en oxígeno muy diferentes. (Figura 9).
- 30 Además, la concentración de grupos ácidos en estos materiales no parece afectar significativamente a la actividad catalítica observada, ya que el rendimiento de quinolina **3a** obtenido en el proceso catalizado por RFNaSPO y RFNaSPS es de alrededor del 60% en ambos casos.
- 35 También se llevó a cabo un estudio la condensación de Friedländer catalizada por aerogeles de carbón dopados con nanopartículas de otros metales de transición – RFCuS, RFNiS y RFPtS – y la comparación de su actividad catalítica con la del

correspondiente aerogel RfCoS anteriormente detallado. Tal y como se puede observar en la Figura 10, en todos los casos estudiados se obtuvo la correspondiente quinolina **3a** con total selectividad siendo el aerogel dopado con nanopartículas de Cu el que presentó mayor actividad (Figura 10a).

5

A la vista de estos resultados, y teniendo en cuenta que el aerogel la mayor actividad catalítica fue RfCoS (Figuras 8, 10A y 10C), se estudió la actividad catalítica de otros aerogeles de carbón dopados con cobalto – RfCo500, RfCo1000 y RfCoS –. Mientras que los dos primeros se obtuvieron por carbonización a 500 y 1000°C, respectivamente, el aerogel RfCoS se obtiene activando el RfCo1000 con vapor de agua. El uso de estos materiales como catalizadores en la síntesis de quinolinas, siguiendo el protocolo experimental que se describe en la presente invención, nos permitió analizar la influencia de las condiciones síntesis de los aerogeles en su actividad catalítica (Esquema 2; Figura 10). Fundamentalmente estos procesos cambian la distribución de tamaños de poro desde meso a macroporoso al aumentar la T de carbonización, aumentando ambos rangos de porosidad con la activación.

En la Figura 11 se puede observar como la reacción transcurre más eficientemente en el caso del catalizador RfCo500 calcinado a 500°C; probablemente la mayor dispersión de la fase activa y la presencia de mesoporos le induzca ser el catalizador más eficiente para la preparación de la quinolina **3a** a los tiempos de reacción más cortos; la quinolina **3a** se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente el 60% tan sólo 15 min de tiempo de reacción. Tanto el proceso catalizado por RfCoS como por RfCo500 condujo a la quinolina **3a** con rendimiento cuantitativo transcurridas 2h de tiempo de reacción. El aumento del tamaño de las nanopartículas metálicas ocurre fundamentalmente durante la carbonización a 1000°C. Tras este proceso, la activación con vapor de agua abre la porosidad y favorece el contacto de los reactivos con las nanopartículas, de forma que la reactividad varía en el orden RfCo500 > RfCoS > RfCo1000, en función de la dispersión y accesibilidad de la fase metálica. De los resultados obtenidos, en este caso, se puede concluir que las condiciones de reacción empleadas para la preparación del aerogel influyen sensiblemente en su actividad catalítica. Es importante mencionar que la reacción de Friedländer catalizada por el aerogel carbonizado a mayor temperatura condujo a la quinolina **3a** con un rendimiento inferior al obtenido en los casos anteriormente descritos; aunque en este caso fue posible también la obtención de una muestra pura de la quinolina **3a** después de 3h de tiempo de reacción.

Paralelamente, se llevó a cabo un estudio similar con los aerogeles de carbón dopados con nanopartículas de Cu(0) (Figura 10B). Tal y como se puede observar en las Figuras 10 y 11, en todos los casos estudiados la actividad catalítica de los aerogeles de carbón dopados con Cu(0) fue considerablemente inferior a la obtenida para los aerogeles dopados con Co(0).

5

Teniendo en cuenta que los mejores rendimientos de quinolina **3a** se obtuvieron en el proceso catalizado por RFCo500, los experimentos que se presentan a continuación se realizaron utilizando este catalizador.

10

Se llevó a cabo el estudio de la influencia de la cantidad de catalizador (RFCo500) en la condensación Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y acetilacetato de etilo (**2a**) (Esquema 2). Tal y como era de esperar la reacción transcurre más eficientemente empleando mayores cantidades de catalizador, en este caso 50 mg.

15

Además, RFCo500 resultó ser un catalizador totalmente reutilizable en la síntesis de quinolina **3a**, a 50°C, durante al menos dos ciclos consecutivos manteniendo su total actividad; durante el tercer ciclo se observó una disminución del 20% en su actividad.

20

Con el fin de generalizar la reacción, RFCo500 se probó en la reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos **2**, a 50°C, y en ausencia de disolvente. En la Tabla 4 se muestran algunos de los resultados obtenidos para la síntesis de las quinolinas **3**.

25

Como se muestra en la Tabla 4 y en las Figuras 2 y 5, los aerogeles dopados con Co(0), que se describen en la presente invención, son catalizadores más eficientes incluso que las sílices mesoporosas descritas hasta el momento para esta transformación.

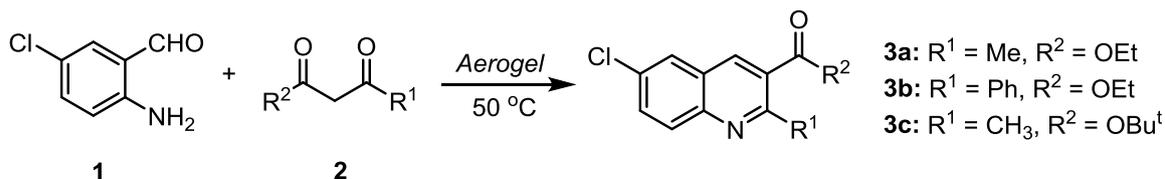
30

Para estudiar la influencia que tiene el protocolo seguido para la incorporación del Co(0) en el material de carbón en la actividad catalítica se estudiaron los aerogeles RFNa500Co1, RFNa500Co3, RFNa500Co5 preparados a partir del aerogel RFNa500 (Tabla 1) por impregnación con acetato de cobalto al 1%, 3% y 5% y posterior reducción a 350°C, durante 2 h, en atmósfera de nitrógeno.

35

Tal y como se puede ver en la Figura 12 los catalizadores más eficientes, en este caso, fueron los aerogeles RFNa500Co conteniendo nanopartículas de Co(0)

soportadas; incluso el aerogel que contiene la menor cantidad de Co(0), RFNa500Co1, condujo a una muestra pura de la quinolina **3a** (Esquema 2) en tan solo 15 min de tiempo de reacción cuando la reacción se llevó a cabo a 50°C (Figura 12A). Es importante mencionar que estos catalizadores promueven eficientemente la reacción incluso a temperaturas más bajas, 30°C (Figura 12B); como se muestra en la figura cuanto mayor es el contenido en Co(0) de estos materiales mayor es el rendimiento de quinolina obtenido.



Esquema 3.- Reacción de Friedländer entre 2-amino-5-clorobenzaldehído (**1**) y diferentes b-cetoésteres (**2a**) catalizada por aerogeles de carbón dopados con metales de transición.

Catalizador	R ¹	R ²	Tiempo [min]	Rendimiento [%]
RfCo500	Me	OEt	30 (60)	80 (92)
	Ph	OEt	180	84
	Me	OBU ^t	240	92
MCF ^a	Me	OEt	180	40
NbMCF ^a	Me	OEt	180	86
PET/MAG 30:70	Me	OEt	60 ^b (15) ^c	71 ^b (99) ^c

^aMirar Smuszkiewicz et al. (2013) J. Mol. Catal. A: Chem. 378:38. ^b Temperatura ambiente. ^c Temperatura de reacción: 50°C (Godino et al(2014) ChemCatChem6:3440).

Tabla 4. Síntesis de las quinolinas **3** catalizada por RfCo500 (25 mg), a 50°C, y en ausencia de disolvente.

A la vista de estos resultados se puede concluir que los catalizadores del tipo RFNa500Co que se describen en la presente invención son catalizadores alternativos para la síntesis de quinolinas *vía* condensación de Friedländer, incluso más eficientes que los materiales de carbón básicos PET/MAG descritos muy recientemente en nuestro grupo de investigación [Godino et al. (2014) ChemCatChem 6:3440].

En esta misma línea, se realizó un estudio similar con los aerogeles que contienen Co(0) y posteriormente tratados con agentes oxidantes (Figuras 13 y 14). En general, estos aerogeles, concretamente RFCoSPO, RFCoSPS, RFCo500PO y RFNa500CoPO, resultaron ser catalizadores menos eficientes en la síntesis de la quinolina **3a** que sus análogos conteniendo exclusivamente con Co(0). Sin embargo, en el caso de RFCo1000PO la tendencia es la contraria.

En resumen, en la presente invención se describe diferentes catalizadores basados en aerogeles de carbón con distinta composición, estructura y porosidad eficientes para la preparación de quinolinas por condensación de Friedländer entre 2-aminoarilaldehídos y compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables. Algunos de los sólidos que aquí se describen resultaron ser más eficientes y de preparación más sencilla y económica que otros catalizadores heterogéneos de carácter ácido, como las sílices mesoporosas MCF y NbMCF, e incluso más activos que los carbones básicos PET/MAG 30:70 recientemente descritos por los propios inventores para esta transformación.

Así pues, tal y como se describe en la presente invención, las correspondientes quinolinas fueron sintetizadas con rendimientos excelentes durante tiempos de reacción más cortos, con el consiguiente ahorro energético, y minimizando considerablemente la cantidad de catalizador empleada en el proceso.

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

REIVINDICACIONES

1. Catalizador para sintetizar quinolinas mediante una condensación de Friedländer que comprende un aerogel de carbón.
5
2. Catalizador según reivindicación anterior que además comprende partículas metálicas.
3. Catalizador según reivindicación anterior caracterizado porque las partículas
10 metálicas son partículas de metales de transición.
4. Catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que el aerogel de carbón está dopado con las partículas metálicas.
- 15 5. Catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que las partículas metálicas se encuentran soportadas sobre el aerogel de carbón.
6. Catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 caracterizado porque
20 las partículas metálicas se seleccionan del grupo compuesto por Co, Ni, Cu y Pt.
7. Catalizador según reivindicación anterior caracterizado por que las partículas metálicas son partículas de Co(0).
- 25 8. Catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 caracterizado porque las partículas metálicas se encuentran en forma de nanopartículas.
9. Procedimiento para la obtención de quinolinas que comprende una
30 condensación de Friedländer catalizada por un catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según reivindicación 9, caracterizado por que se realiza en ausencia de disolvente.
- 35 11. Procedimiento para la obtención de quinolinas, según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado por que emplea una cantidad de

catalizador inferior al 10% p/p con respecto a las cantidades estequiométricas de los reactivos de partida.

- 5
12. Procedimiento para la obtención de quinolinas según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el rendimiento en quinolinas es superior al 80%.
- 10
13. Procedimiento para la obtención de quinolinas según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el rendimiento en quinolinas es superior al 90%.

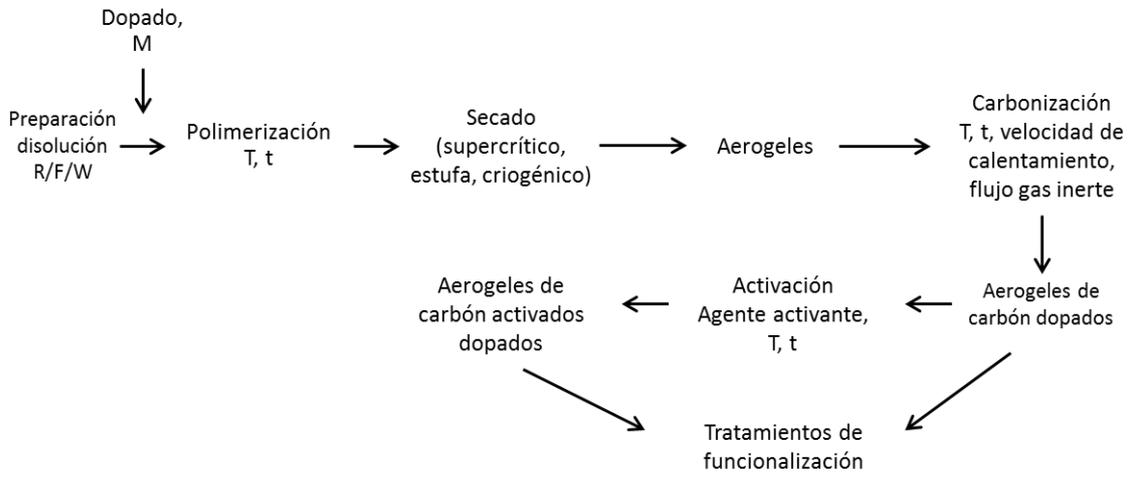


Figura 1

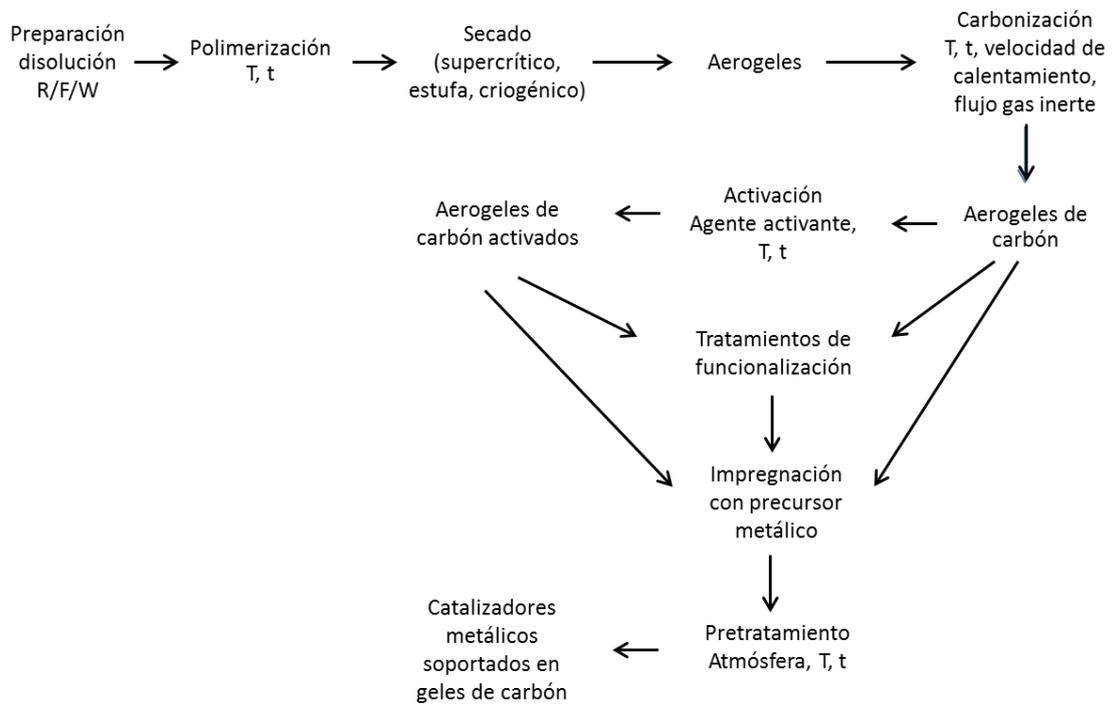
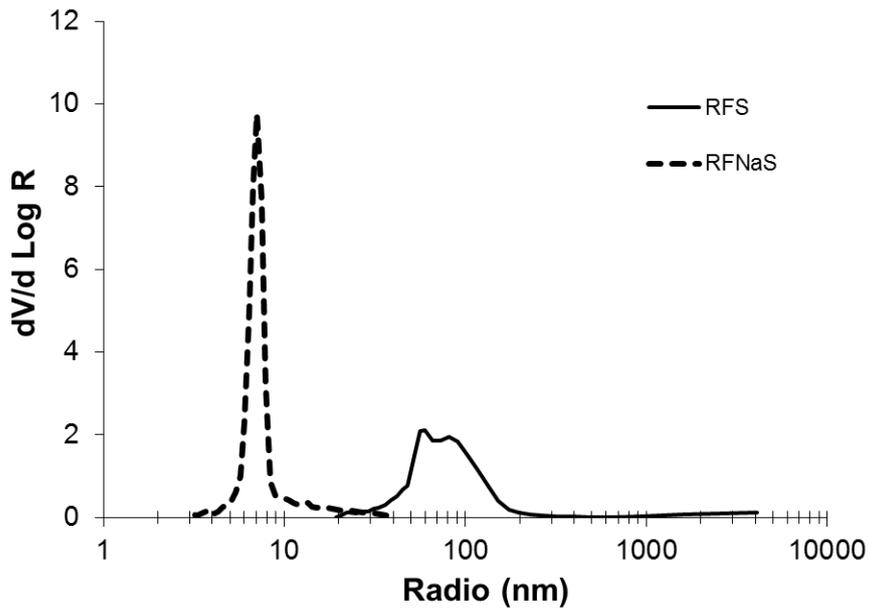


Figura 2

A)



B)

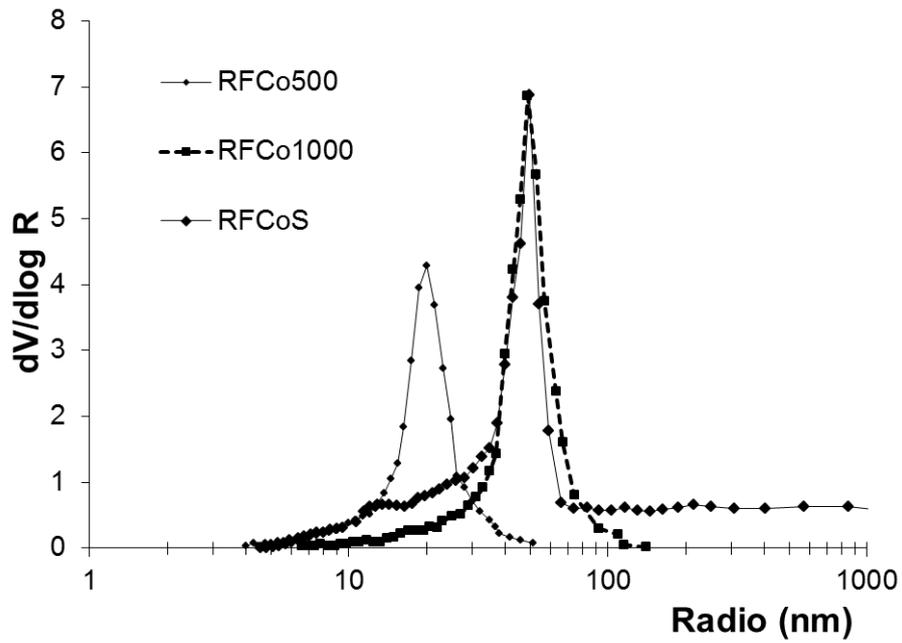


Figura 3

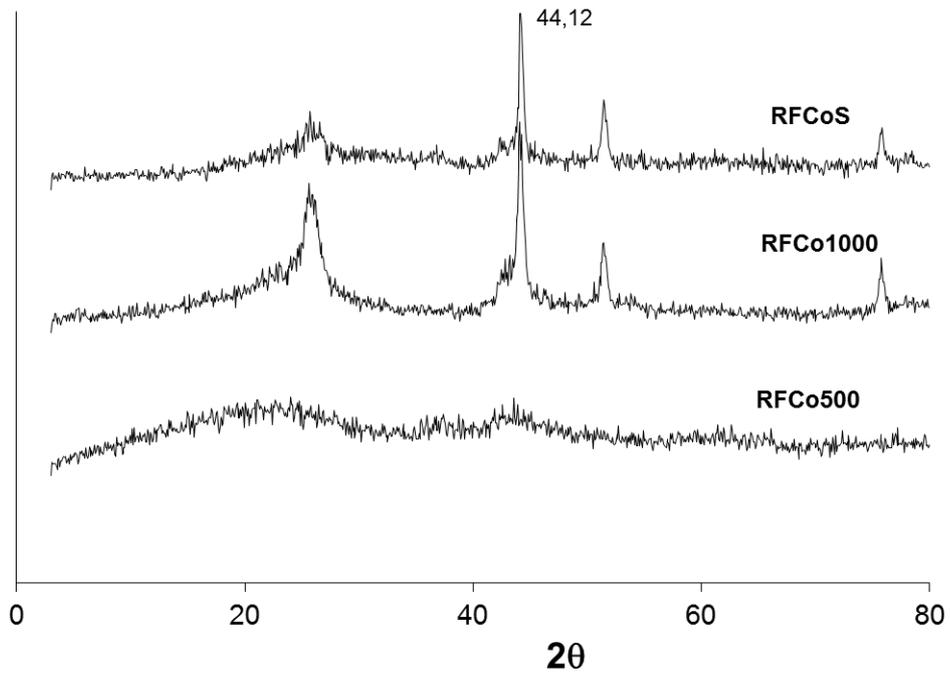


Figura 4

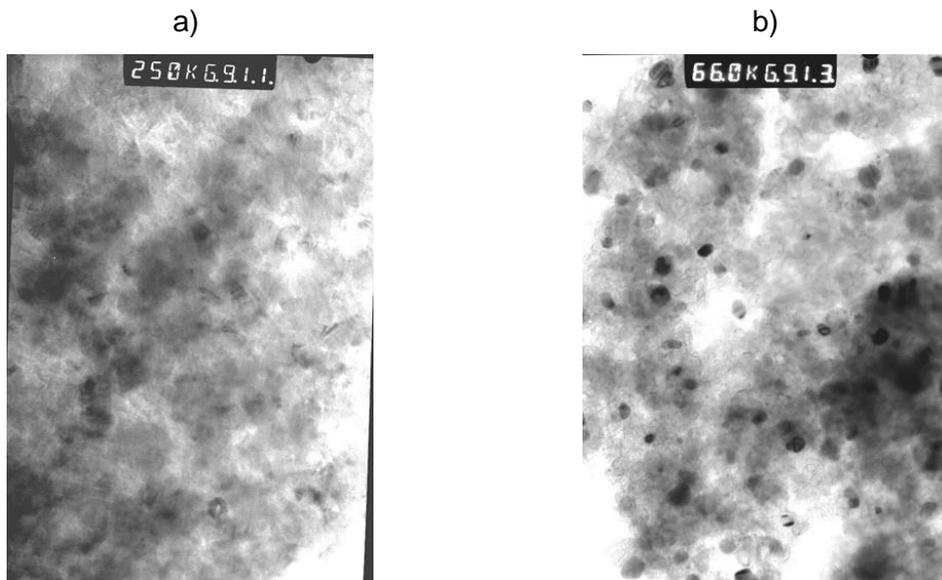


Figura 5

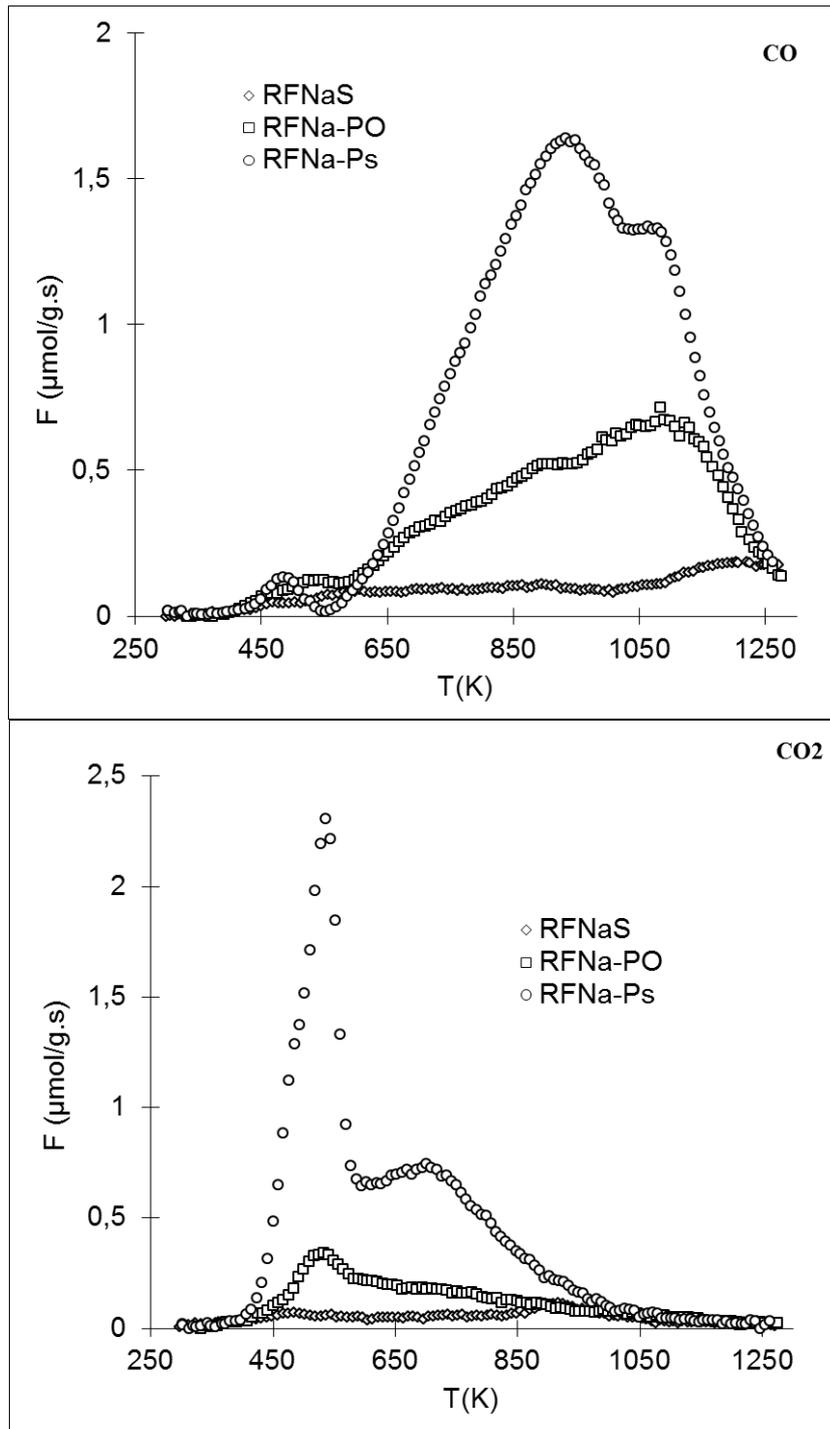


Figura 6

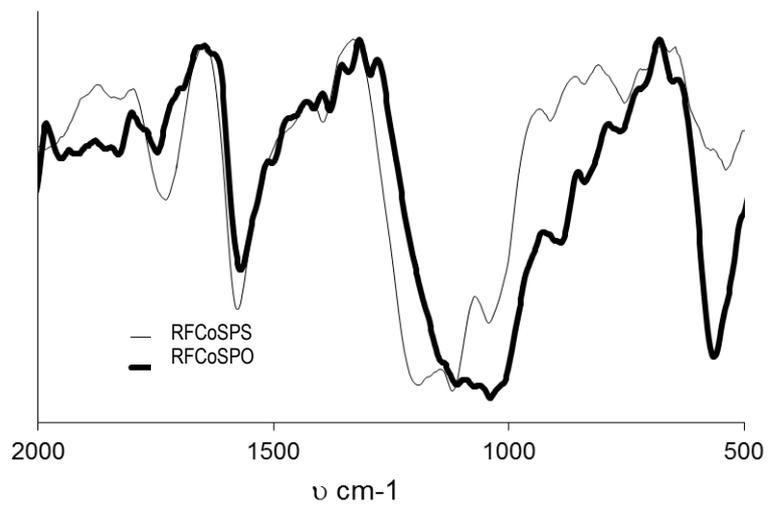
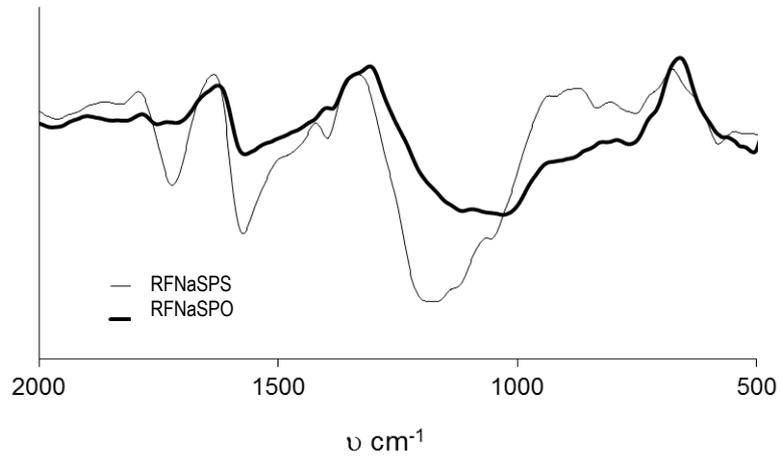


Figura 7

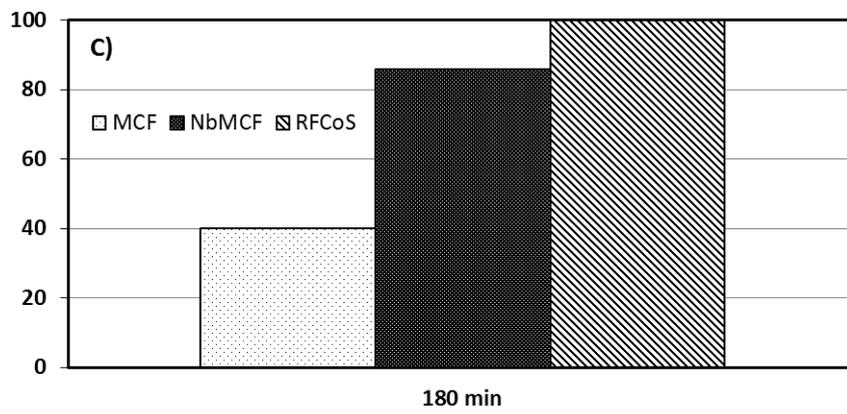
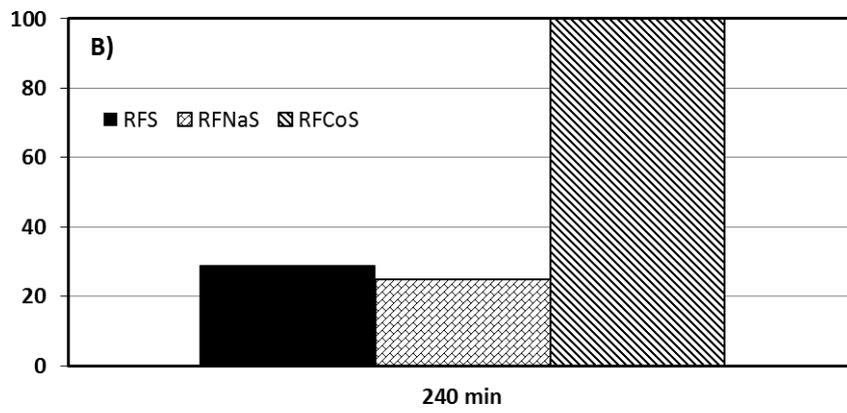
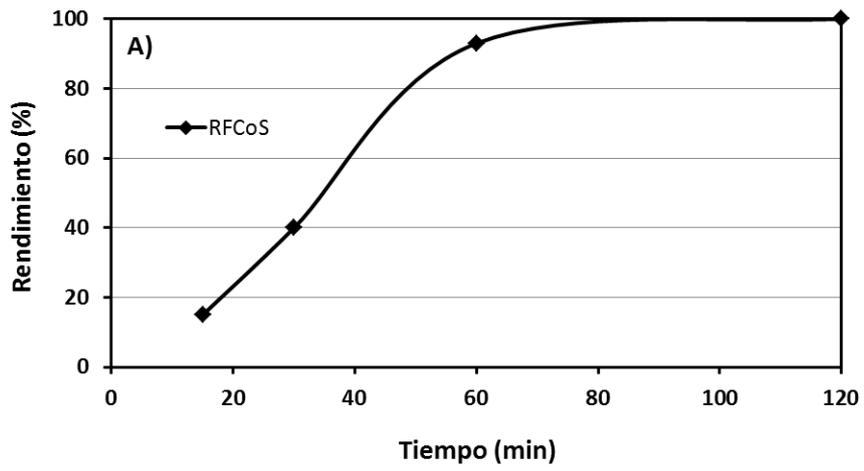


Figura 8

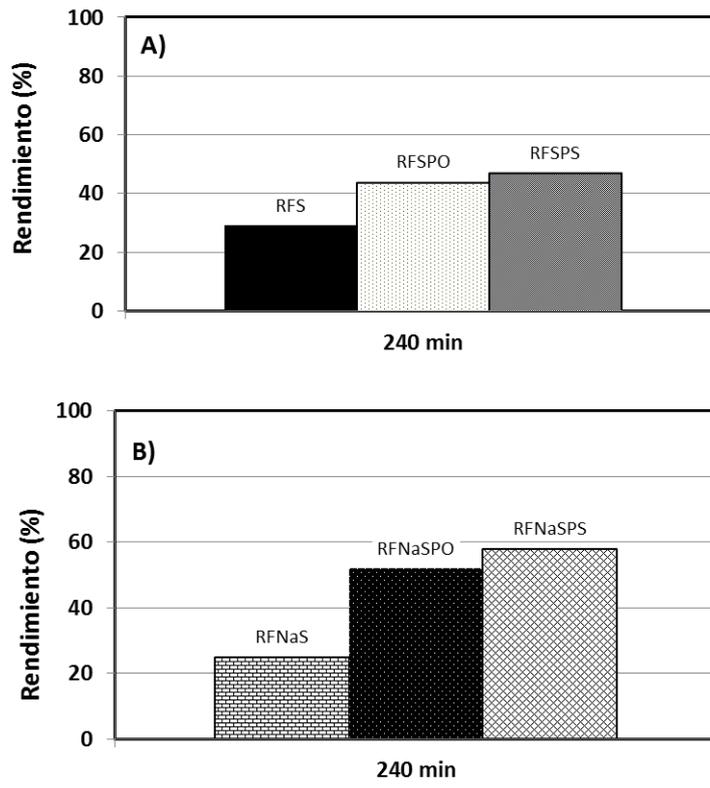


Figura 9

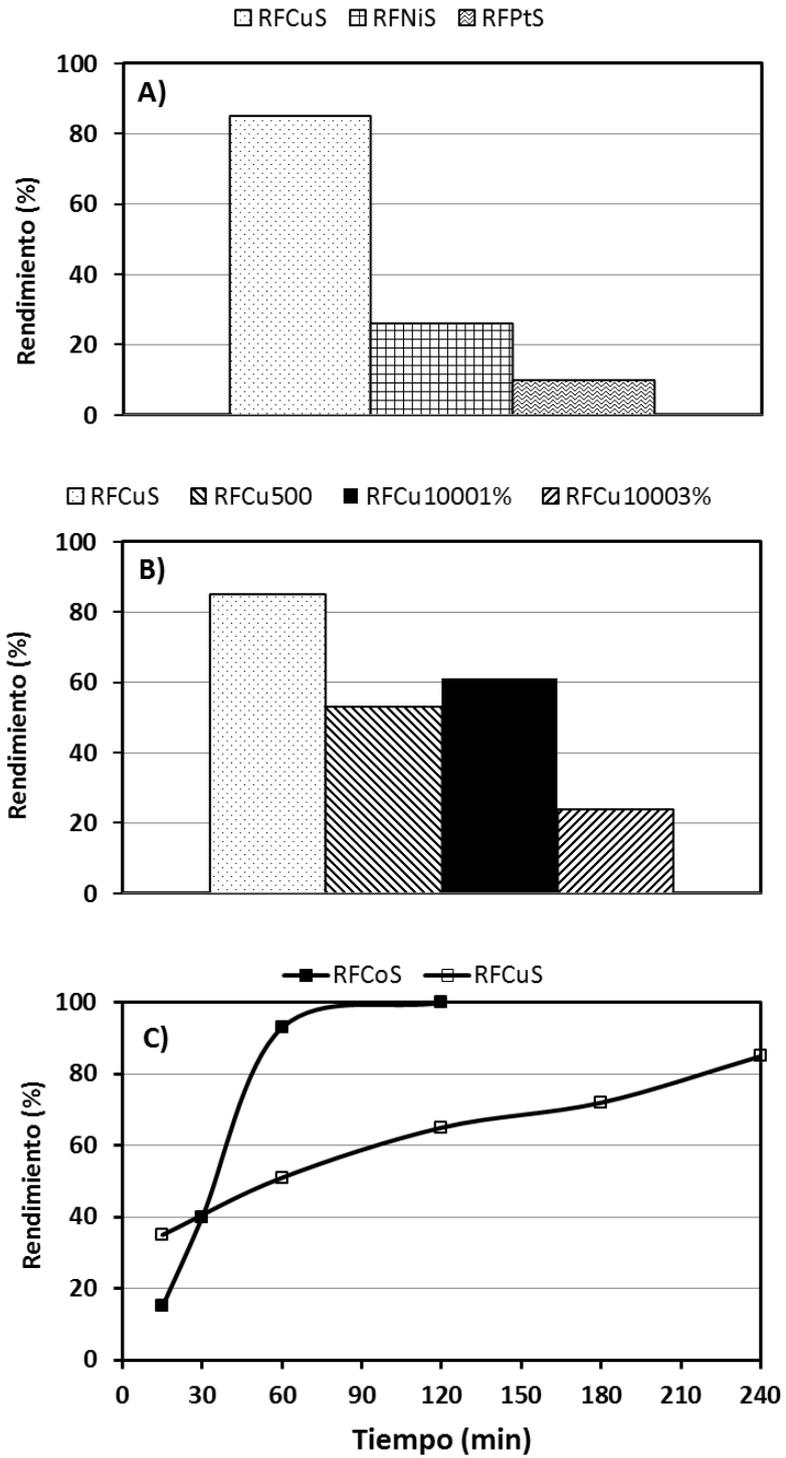


Figura 10

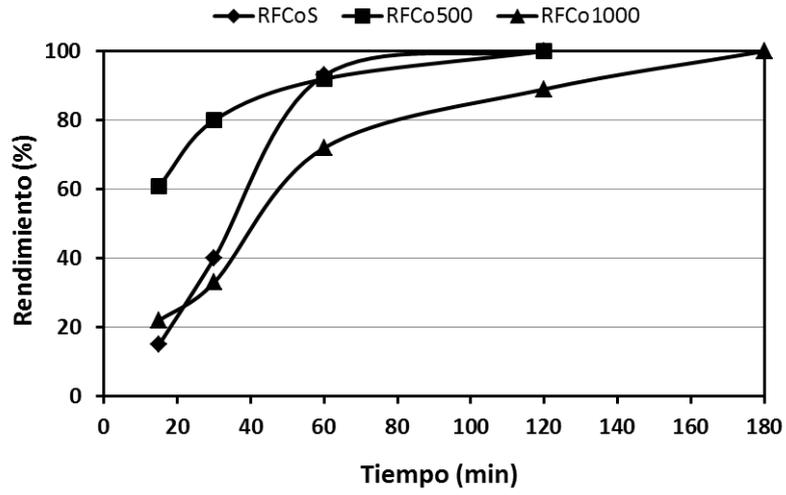


Figura 11

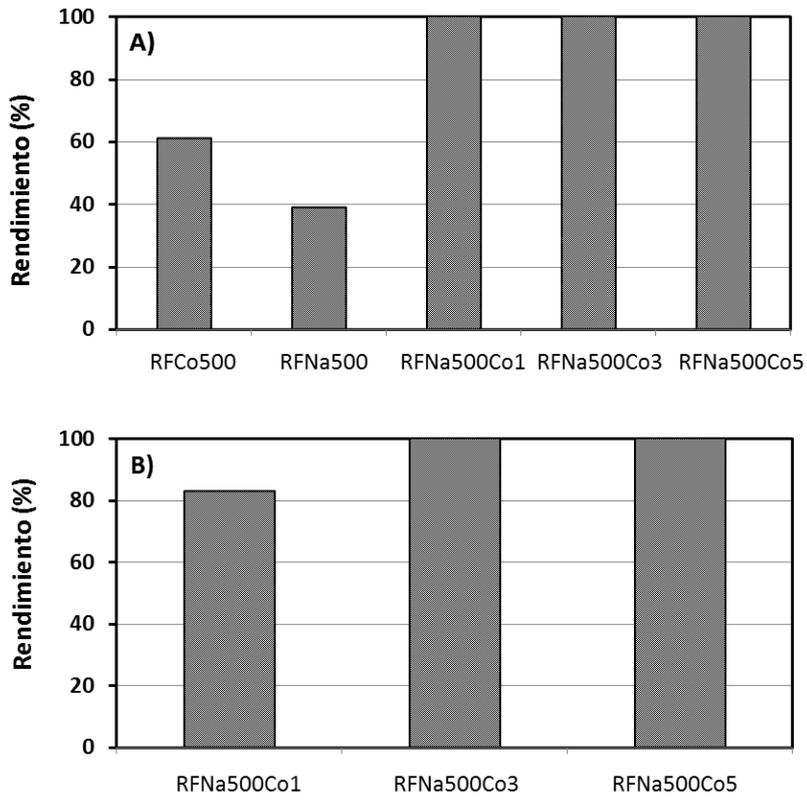


Figura 12

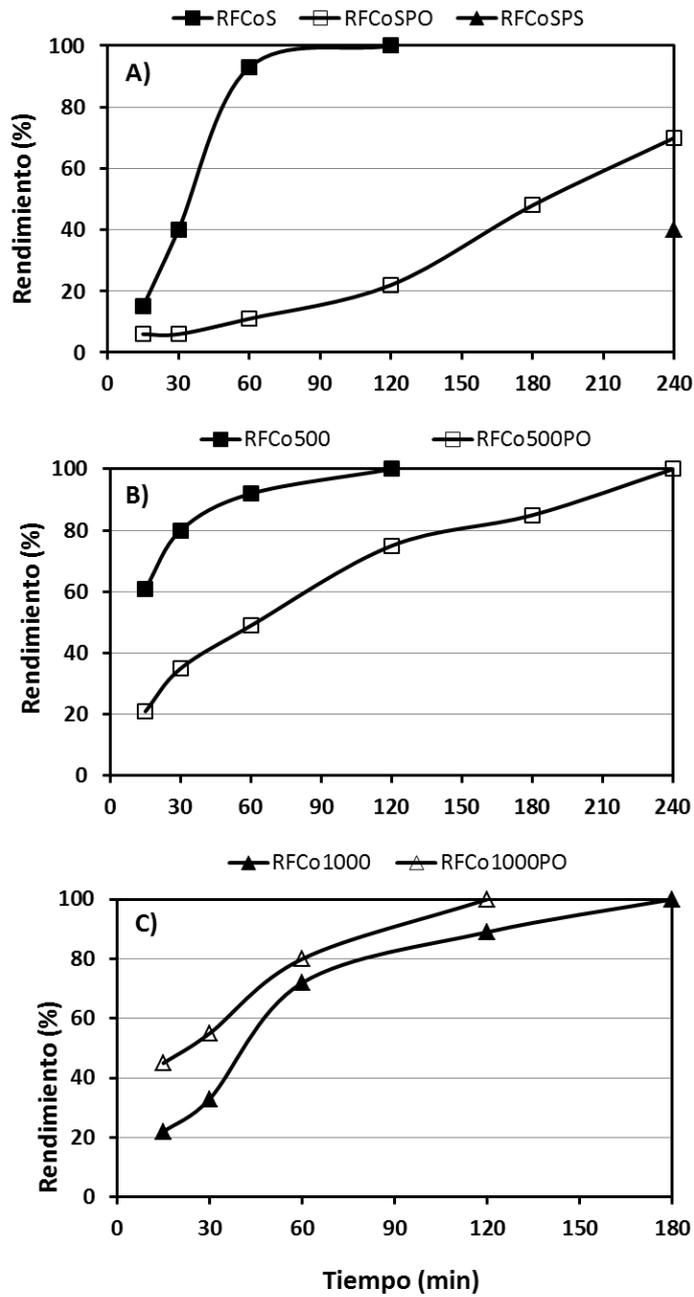


Figura 13

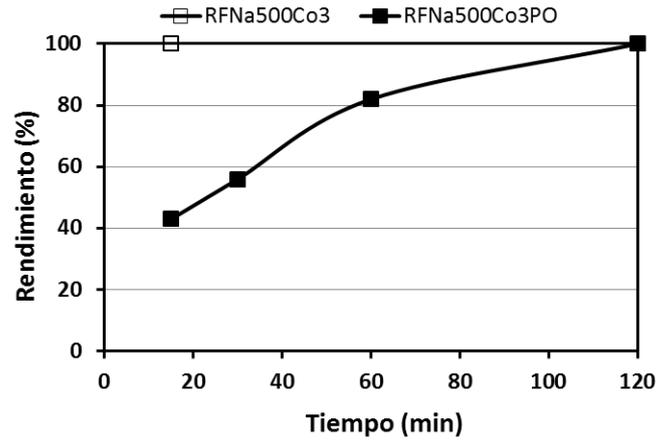


Figura 14



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②¹ N.º solicitud: 201531362
②² Fecha de presentación de la solicitud: 24.09.2015
③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	J López-Sanz et al, ChemCatChem 2013, vol 5, págs. 3736-3742. "Acid-activated carbón materials: Cheaper alternative catalyst for the synthesis of substituted quinolines", resumen, tablas 1,3	1-13
A	M Godino et al, ChemCatChem 2014, vol 6, págs. 3440-3447. "Eco-friendly catalytic systems based on carbón-supported magnesium oxide materials for the Friedlander condensation", resumen.	1-13
A	ES 2366848 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 26/10/2011, reivindicaciones 1,15,16	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
22.01.2016

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B01J21/18 (2006.01)

B01J23/75 (2006.01)

C07D215/00 (2006.01)

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

B01J, C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	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 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	J López-Sanz et al, ChemCatChem 2013, vol 5, págs. 3736-3742. "Acid-activated carbón materials: Cheaper alternative catalyst for the synthesis of substituted quinolines", resumen, tablas 1,3	2013
D02	M Godino et al, ChemCatChem 2014, vol 6, págs. 3440-3447. "Eco-friendly catalytic systems based on carbón-supported magnesium oxide materials for the Friedlander condensation", resumen	2014
D03	ES 2366848 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA)	26.10.2011

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 catalizador para la síntesis de quinolinas que comprende un aerogel de carbón y nanopartículas metálicas, Co, Ni, Cu y Pt, preferiblemente Co(0). Las reivindicaciones 9-13 reivindican un procedimiento para la síntesis de quinolinas que comprende una condensación de Friedlander catalizada por dicho catalizador.

El documento D1 divulga condensaciones de Friedlander para la síntesis de quinolinas y quinolonas (tabla 3) utilizando sistemas catalíticos ácidos basados en estructuras microporosas de carbono, ver tabla 1. El documento D2 divulga, también para condensaciones de Friedlander, sistemas catalíticos heterogéneos basados en C/MgO preparados por calcinación de poli-etiléntereftalato y magnesita.

El documento D3 divulga, reivindicaciones 1,15 y 16, geles de carbón dopados con metales y su aplicación como catalizadores, así como un procedimiento de obtención de estos geles de carbón con nanopartículas metálicas, el procedimiento permite seleccionar la porosidad, nanoestructura y propiedades superficiales del soporte.

Ninguno de los documentos D1 y D2 divulga un catalizador para la reacción de Friedlander como el descrito en la solicitud, por otra parte el documento D3, que divulga catalizadores más próximos a los reivindicados en la solicitud, no sugiere su posible aplicación a la síntesis de Friedlander ni evidencia su posible utilidad como catalizador en este tipo de condensaciones, por ello se considera que las reivindicaciones 1-13 de la solicitud son nuevas e inventivas, según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.