

## TÍTULO DE PATENTE No. 348089

**Titular(es):** UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
**Domicilio:** Lascuráin de Retana No. 5, Colonia Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO  
**D nominación:** MÉTODO PARA LA SÍNTESIS DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS Y SU USO EN REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS.  
**Clasificación:** CIP: B01J31/02; B01J27/24  
 CPC: B01J31/069; B01J27/24  
**Inventor(es):** IGNACIO RENÉ GALINDO ESQUIVEL; JUAN MANUEL JUÁREZ RUIZ; ORLANDO REGALADO OLIVA

### SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2012/013420	20 de Noviembre de 2012	10:40

**Vigencia:** Veinte años

**Fecha de Vencimiento:** 20 de noviembre de 2032

**Fecha de Expedición:** 25 de mayo de 2017

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012 y 09/04/2012); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 3o de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

### LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES NAHANNY CANAL REYES



Cadena Original:  
 NAHANNY MARISOL CANAL REYES|00001000000403252793|Servicio de Administración Tributaria|1695||MX/2017/42977|MX/a/2012/013420|Título de patente normal|1220|RRGO|Pág(s) 1|gTVSI1oDSmpFITJDxJ67SCXfbi8=

Sello Digital:  
 rPD+0Hy7OW0p/OEDsfon0q/BRPFHI03sr8gGik2N5dScvtL9oc2Wt/8rR3z0+33Ncj1zrx90PAZA6hJ0xUZDmhVqhS+geMe9HxkzqP/eiKWU5v16NOPFQpDBuO+E+NwCDAmAW1A7gVm6jKcn+3/dRceYHYk0cTTEsD36FzvY7QCCexMGup5IncpXpmjr+pw0x50cph/nRM/2X12NZctAftP101/eemTdZNiurcTRwZGKfNhn+LTOmremQyFjwKtkZP5b/6W/ZC+LANAPrElewK1v/HWKK9U9FuIV8dm9k9dV7PEBLgkrWZnh9/bf/UXwLamCWRHWpiWb8Ah8CzHQ==



457h

348089

MX/2012/13420/Leas  
**IMPI**  
INSTITUTO MEXICANO  
DE LA PROPIEDAD  
INDUSTRIAL



Método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas

## DESCRIPCIÓN

### OBJETO DE LA INVENCION

Esta invención describe un método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas. De manera particular, la invención describe una metodología para la obtención de catalizadores orgánicos inmovilizados en matriz de óxido de silicio. Estos catalizadores se aplican en algunas reacciones estereoselectivas, se recuperan fácilmente de la mezcla de reacción y se reutilizan.

### 10 ANTECEDENTES

Existe un conjunto de moléculas conocidas como moléculas quirales que presentan formulas químicas idénticas, pero que presentan una distribución espacial diferente. Estas moléculas poseen propiedades físicas y químicas muy similares, lo que dificulta su separación por los métodos convencionales empleados en la industria química (cristalización, adsorción, etc.). Por otro lado, a diferencia de las propiedades físicas y químicas, las propiedades biológicas de estas moléculas pueden ser extremadamente distintas; por ejemplo, una molécula con un arreglo tridimensional puede afectar a un organismo vivo, mientras que otra con el arreglo opuesto puede actuar como medicamento. Este tipo de fenómenos es común y ampliamente conocido en la química de las enzimas, la química de la naturaleza es estereoselectiva, es decir favorece la formación de uno sólo de

los dos arreglos tridimensionales que pueden presentar las moléculas quirales. Cada compuesto con arreglo tridimensional determinado es llamado “enantiomero”.

Una gran cantidad de medicamentos disponibles en el mercado utilizan moléculas quirales como ingredientes activos. Desde 1992 la FDA prohibió el uso de mezclas racémicas (mezcla de enantiómeros 50/50) cuando uno de los enantiómeros tiene actividad farmacológica desconocida o adversa. Actualmente, la industria farmacéutica dirige sus esfuerzos para lograr ofertar medicamentos enantioméricamente puros; sin embargo, a la fecha aún se venden medicamentos como mezclas racémicas. Cuando se comprueba que alguno de los enantiómeros tiene efectos adversos en el organismo es obligatorio separar la mezcla de enantiómeros hasta obtener únicamente el enantiomero activo deseado.

Como se mencionó anteriormente, los enantiómeros presentan propiedades físicas y químicas muy similares lo que dificulta su separación. El procedimiento preferente para la producción de fármacos involucra la síntesis de mezclas racémicas, empleando catalizadores no selectivos, una vez obtenida la mezcla racémica se realiza una serie de separaciones por resolución diasteromérica hasta lograr la pureza deseada del enantiomero activo. Para realizar la separación se utiliza un compuesto enantioméricamente puro (generalmente obtenido de alguna fuente natural) que se hace reaccionar con la mezcla racémica, para obtener una mezcla de diasterómeros. A diferencia de los enantiómeros, los diasterómeros tienen propiedades físicas distintas, lo que permite su separación (generalmente por cristalización). Una vez separados, se realiza la reacción inversa de formación de los diasterómeros para obtener el enantiómero deseado y recuperar el compuesto quiral auxiliar utilizado en la separación, el cual se puede reciclar. Este procedimiento genera bajos rendimientos y subproductos sin utilidad.

Se ha propuesto un proceso alternativo, en donde se postula utilizar un catalizador estereoselectivo durante la síntesis del compuesto quiral; de esta manera se favorece la formación de un enantiomero, disminuyendo o evitando la necesidad de procesos de purificación después de la reacción.

5 Desde hace aproximadamente una década se han buscado activamente catalizadores estereoselectivos. Los catalizadores quirales más investigados involucran moléculas “organometálicas” que incluyen en su formulación metales preciosos como Pt, Pd, Rh, etc. Generalmente, este tipo de catalizadores son sensibles a atmósferas oxidantes, lo que conduce a una mayor dificultad de manejo durante su síntesis y en su utilización para  
10 catalizar la producción de moléculas quirales. Adicionalmente, estos catalizadores son homogéneos, por lo que es necesario realizar una separación del catalizador y la mezcla de reacción, corriente abajo. A fin de sortear esta última dificultad, se ha propuesto fijar catalizadores organometálicos en diversos sustratos [US6028025, US5990318].

Como alternativa a los catalizadores organometálicos se cuenta con los llamados  
15 “organocatalizadores”, estos son moléculas orgánicas quirales que no contienen metales dentro de su formulación [US8084641, US7541456, US7291739]. Una de sus principales ventajas es que no son sensibles a atmosferas oxidantes, sin embargo al ser menos activos que los catalizadores organometálicos requieren mayores tiempos de reacción. Estos catalizadores también son homogéneos; sin embargo, a la fecha se han hecho pocos  
20 esfuerzos por inmovilizar este tipo de sistemas en matrices sólidas [US8148287, K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, J. Am. Chem. Soc. 123, 5260-5267, 2001, F. Calderón, R. Fernández, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, Adv. Synth. Catal. 347, 1395-1403, 2005; E.G. Doyagüez, F. Calderón, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, J.

Org. Chem. 72, 9353-9356, 2007]. En la patente No US8148287 se reporta el anclaje de catalizadores orgánicos en una espuma de silicio, utilizando 1,2,3-triazol como eslabón entre la parte inorgánica y la parte orgánica. F. Calderón *et al.* y E.G. Doyagüez *et al.* desarrollan un método de síntesis de catalizadores quirales heterogéneos empleando como catalizador orgánico 4-hidroxiprolina, que es anclada en soportes óxidos previamente sintetizados: MCM-41, silica, ITQ2 e ITQ6. El aminoácido se ancla a la matriz sólida a través del grupo hidroxilo. De forma similar, K. Sakthivel *et al.* utilizan un método de inmovilización de prolina en un soporte de sílica gel; sin embargo, el aminoácido no está enlazado covalentemente al soporte. Hay un reporte reciente en el que se sintetizó en un sólo paso prolina anclada en catalizadores mesoestructurados (MCM-41); sin embargo, este proceso de síntesis involucra el uso de silica coloidal sintetizado previamente como sustrato para el anclaje [E.A. Prasetyanto, S.C. Lee, S.M. Jeong, S.E. Park, Chem. Commun. 1995-1997, 2008]. En este procedimiento, el aminoácido es anclado a la MCM-41 en el grupo carboxilo de la prolina. En general los procesos utilizados para realizar la inmovilización de los catalizadores orgánicos involucran el anclaje del catalizador orgánico mediante la formación de enlaces covalentes con una superficie de óxido previamente sintetizado, lo que permite el anclaje máximo de aproximadamente un 10% en peso de catalizador orgánico. Muy recientemente, García-Doyagüez *et al.* en 2009 suscriben la patente ES2349604 en donde describen la construcción de un polímero orgánico de hidroxiprolina y describen su uso como catalizador. La invención emplea polímeros orgánicos a base de monómeros vinílicos y reportan actividad en condensación aldólica con tiempos mínimos de reacción de 24 horas y 97% de conversión, obteniendo selectividades enantioméricas con proporción 1:1 para el catalizador más activo.

Los tiempos de reacción reportados para alcanzar conversiones superiores al 80% durante reacciones de condensación aldólica, varían de 24 a 72 horas cuando se emplean catalizadores orgánicos homogéneos [K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, J. Am. Chem. Soc. 123, 5260-5267, 2001], de aproximadamente 24 a 48 horas en los catalizadores heterogéneos, obtenidos por métodos tradicionales de anclaje disponibles en la literatura [F. Calderón, R. Fernández, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, Adv. Synth. Catal. 347, 1395-1403, 2005; E.G. Doyagüez, F. Calderón, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, J. Org. Chem. 72, 9353-9356, 2007], mientras que los tiempos de reacción observables al utilizar los catalizadores obtenidos mediante la metodología descrita en la presente invención varían de 2 a 6 horas.

En la presente invención se reporta una metodología nueva e innovadora en la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos, que consiste en generar la matriz sólida de óxido de silicio empleando un monómero funcionalizado con el catalizador orgánico debidamente protegido, lo que permite obtener catalizadores quirales heterogéneos sólidos con aproximadamente 30% en peso de catalizador orgánico. El proceso de síntesis incluye cuatro etapas de reacción económicamente accesibles que resultan sencillas de desarrollar, con elevado rendimiento, no emplean procesos sofisticados de purificación y únicamente en la etapa tres y cuatro el producto sólido se purifica por simple lavado con disolvente orgánico o acuoso. Adicionalmente, los catalizadores obtenidos en la presente invención catalizan reacciones de condensación de forma estereoselectiva.

---

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

---

Esta invención propuesta se refiere al desarrollo de un método para la obtención de catalizadores quirales heterogéneos sólidos compuestos por una parte orgánica constituida por un  $\alpha$ -aminoácido y una parte inorgánica que consiste en una matriz de óxido de silicio;

5 así como, su aplicación en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono estereoselectivas.

La metodología de síntesis del catalizador puede aplicarse para  $\alpha$ -aminoácidos tales como: valina, prolina, alanina, fenilglicina, fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina.

10 Un método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos donde el método consiste de las siguientes 4 etapas de reacción descritas a continuación:

### **Etapas I** Reacción de protección del grupo amino del $\alpha$ -aminoácido.

La primera etapa consiste en una reacción de protección del grupo amino del  $\alpha$ -aminoácido  
15 con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

A una solución de 0.1 a 2.0M de  $\alpha$ -aminoácido en una mezcla de agua destilada y 1,4-dioxano (con proporción de 1:0.5 a 1:2 en volumen) de 0°C a 30°C se adiciona de 0.5 a 3.0 equivalentes carbonato de ditertbutilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ). A la mezcla de reacción se agrega de 0.3 a 3.0 equivalentes de trietilamina (TEA). La mezcla de reacción se mantiene en agitación  
20 continua de 20°C a 40°C de 12 a 72 horas. La mezcla de reacción se concentra parcialmente y la solución se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se

seca con sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentra para obtener el producto crudo.

**Etapa II** Reacción de silanización entre el  $\alpha$ -aminoácido protegido con tertbutiloxycarbonilo (Boc), producto de la Etapa I y aminopropiltrietoxisilano (APTES).

A una solución de 0.1 a 2.0M del  $\alpha$ -aminoácido protegido con Boc en acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) o metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) en agitación de  $0^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno se agrega de 0.5 a 3.0 equivalentes de carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y de 0.5 a 3.0 equivalentes de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TBTU). La mezcla de reacción se mantiene en agitación de 10 a 60 minutos. A la mezcla de reacción se agregan de 0.5 a 5.0 equivalentes de APTES. La mezcla de reacción se mantiene de  $20^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$  y de 12 a 72 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con acetonitrilo o metanol. El filtrado se concentra con vacío para obtener el producto crudo, que corresponde al  $\alpha$ -aminoácido protegido con Boc y enlazado por el grupo carboxilo con el grupo amino del APTES.

**Etapa III** Reacción de polimerización inorgánica del producto crudo de la Etapa II.

A una solución de 0.1 a 2.0M del compuesto crudo obtenido en la Etapa II en etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) o metanol se agregan de 1.0 a 20 equivalentes de alcóxido de silicio. Adicionalmente, a esta mezcla se pueden agregar de 0.1 a 3.0 equivalentes de un catalizador básico (como carbonato de potasio) o de un catalizador ácido (como ácido acético ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )). La mezcla de reacción se calienta de  $40$  a  $80^\circ\text{C}$  durante un tiempo de



0.1 a 12 horas. A la mezcla de reacción con temperatura de 40 a 80°C se agrega lentamente de 30 a 100 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua de 40 a 80°C de 0.5 a 24 horas (hasta la formación del gel). La mezcla de reacción se deja añejar en reposo de 20 a 30°C con ventilación de 24 a 72 horas. El gel se seca de 40°C a 90°C de 24 a 72h. El sólido se pulveriza se lava con metanol y diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener el catalizador quiral heterogéneo sólido protegido con Boc.

**Etapa IV** Reacción de desprotección o activación del catalizador quiral heterogéneo sólido obtenido en la Etapa III.

A una suspensión del producto de la Etapa III (o Etapa VI) en diclorometano, cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) o dicloroetano (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl) en proporción masa/volumen (g/mL) de 1/10 se adiciona ácido trifluoroacético (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) o ácido clorhídrico 3M en acetato de etilo (HCl/EtOAc) en proporción masa/volumen (g/mL) de 1/0.1 a 1/5. La mezcla de reacción de 0 a 25°C se agita de 3 a 72h. La mezcla de reacción se decanta y el sólido se neutraliza con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub> al 10 o 20%. El catalizador quiral heterogéneo sólido activado se filtra y lava con agua destilada. El catalizador se seca de 40 a 80°C de 10 a 72 horas.

A fin de que el método descrito en esta invención funcione, es necesario realizar todas y cada una de las I, II, III y IV Etapas aquí mencionadas. Sin embargo, la etapa fundamental del método se indica en la Etapa III, en donde se realiza la polimerización inorgánica del alcóxido de silicio con el α-aminoácido protegido con Boc y silanizado (producto de la

Etapa II). Alternativamente, se puede emplear un método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos, donde el  $\alpha$ -aminoácido protegido con Boc (producto de la Etapa II) se une covalentemente con el grupo amino de una matriz sólida de óxido de silicio, como se describe a continuación:

5

**Etapa V** Polimerización inorgánica de APTES.

A una solución de 0.1 a 2.0M de APTES en etanol o metanol se agrega de 0.1 a 3.0 equivalentes de carbonato de potasio y de 1.0 a 20 equivalentes de alcóxido de silicio. La mezcla de reacción se calienta de 40 a 80°C por de 0.1 a 12 horas. A la mezcla de reacción de 40 a 80°C se agrega lentamente de 30 a 100 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua de 40 a 80°C hasta la formación del gel. La mezcla de reacción se deja añejar en reposo de 20 a 30°C con ventilación de 24 a 72 horas. El gel se seca de 40°C a 90°C de 24 a 72h. El sólido se pulveriza para obtener un polvo de óxido de silicio altamente sustituido con grupos amino en superficie.

15

**Etapa VI** Reacción de matriz sólida (producto de la Etapa V) con el  $\alpha$ -aminoácido protegido con Boc (producto de la Etapa I).

A una solución de 0.1 a 1.5M del  $\alpha$ -aminoácido protegido con Boc en acetonitrilo o metanol en agitación de 0°C a 40°C bajo atmósfera de nitrógeno se agrega de 0.5 a 3.0 equivalentes de  $K_2CO_3$  y de 0.5 a 3.0 equivalentes de TBTU. La mezcla de reacción se mantiene en agitación de 10 a 60 minutos. A la mezcla de reacción se agrega el sólido obtenido en la Etapa V en una proporción masa/volumen (g/mL) de 1/5 a 1/30. La mezcla

20