

## 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==



1457h

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 tertbutiloxicarbonilo (Boc), producto de la Etapa I y aminopropiltriétoxissilano (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  $\alpha$ -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

de reacción se mantiene de 20°C a 40°C y de 12 a 72 horas. La suspensión se filtra y el filtrado se lava con acetonitrilo o metanol. El filtrado se seca con vacío para obtener el producto crudo.

- 5 La reacción de desprotección o activación del catalizador quiral heterogéneo obtenido en la Etapa VI se desprotege como se describe en la Etapa IV.

## APLICACIÓN

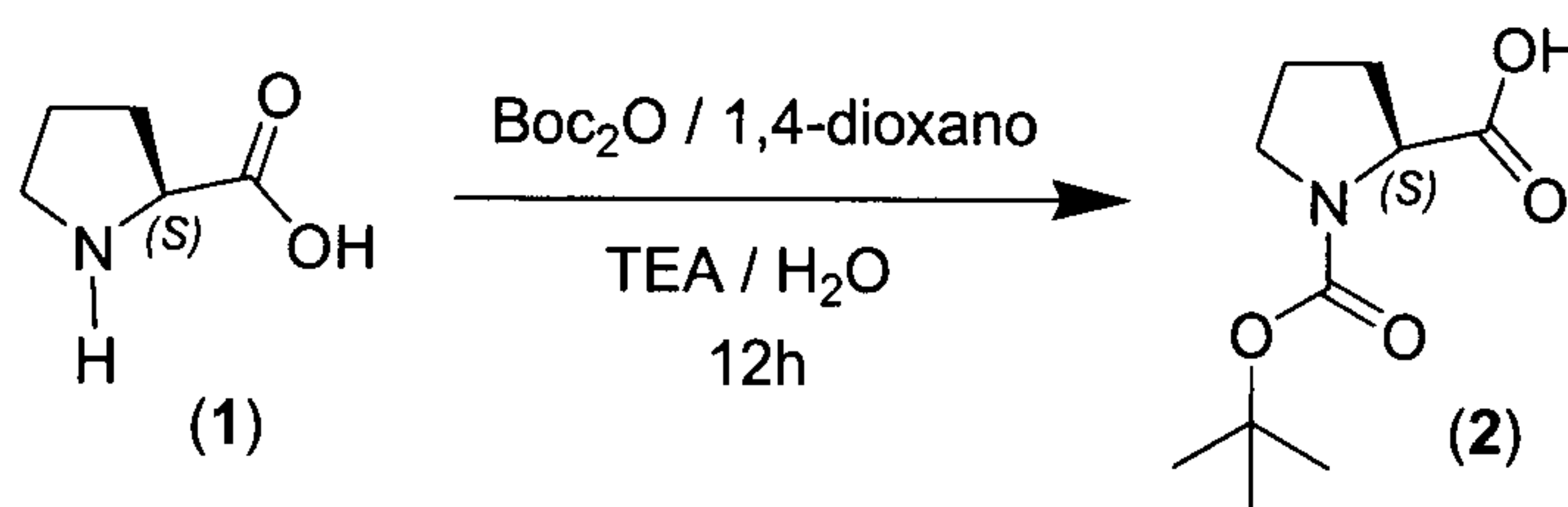
El catalizador quiral heterogéneo sólido obtenido mediante cualquiera de estas metodologías puede ser utilizado en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono de naturaleza quiral, tales como condensación aldólica, condensación de Mannich, adición tipo Michael, reacción de Henry utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos. Las reacciones se pueden realizar de -78°C a 40°C.

## 15 EJEMPLOS

### EJEMPLO 1

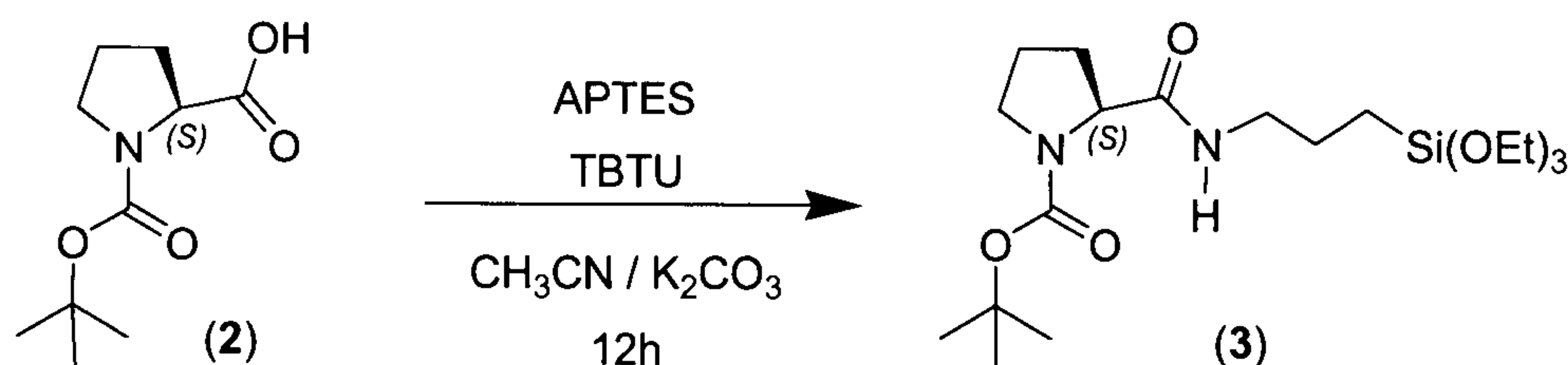
Síntesis de un catalizador quiral heterogéneo sólido con base en L-prolina.

#### Etapa I



A una solución 0.5M de L-prolina (1) en una mezcla de agua destilada y ~~1,4-dioxano (1:1)~~ a una temperatura de 0°C se adiciona 1.1 equivalentes de Boc<sub>2</sub>O. Una vez homogeneizada la mezcla se agrega lentamente 1.1 equivalentes de TEA. La mezcla de reacción se mantiene en agitación continua por 12h a 25°C. 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 anhidro. La solución se concentra para obtener *N*-Boc L-prolina (2) en 98% de rendimiento. El producto no se purifica y se somete a la siguiente reacción como crudo.

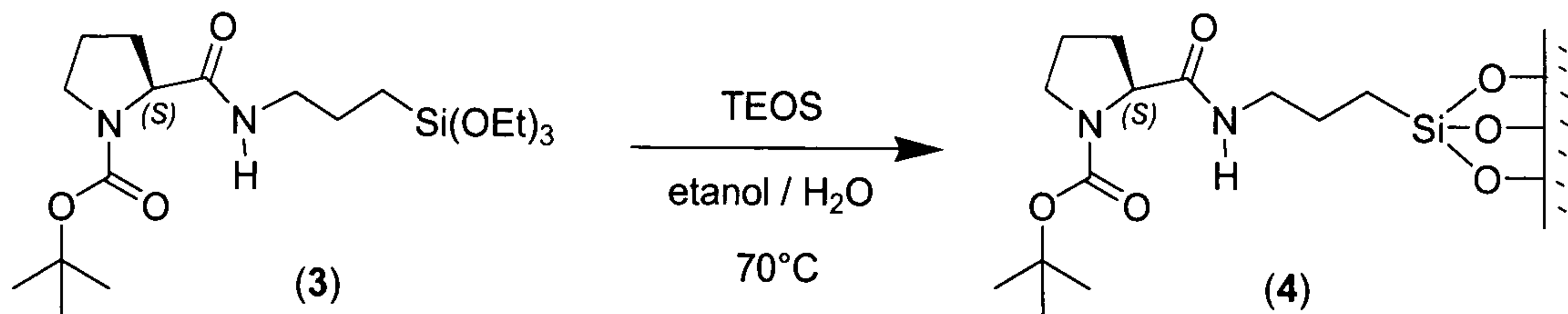
## 10 Etapa II



Reacción de silanización del compuesto (2) con APTES

A una solución 0.2M del compuesto (2) en acetonitrilo a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se agrega 1.0 equivalente de carbonato de potasio y 1.5 equivalentes de TBTU. La mezcla se mantiene en agitación continua durante 60 minutos para posteriormente agregar 1.0 equivalente de APTES. La mezcla de reacción se mantiene durante 12 horas a 25°C. La mezcla de reacción se concentra y al producto viscoso resultante se le adiciona acetato de etilo y la suspensión se filtra. La solución resultante se concentra obteniéndose un líquido viscoso ligeramente amarillo (3).

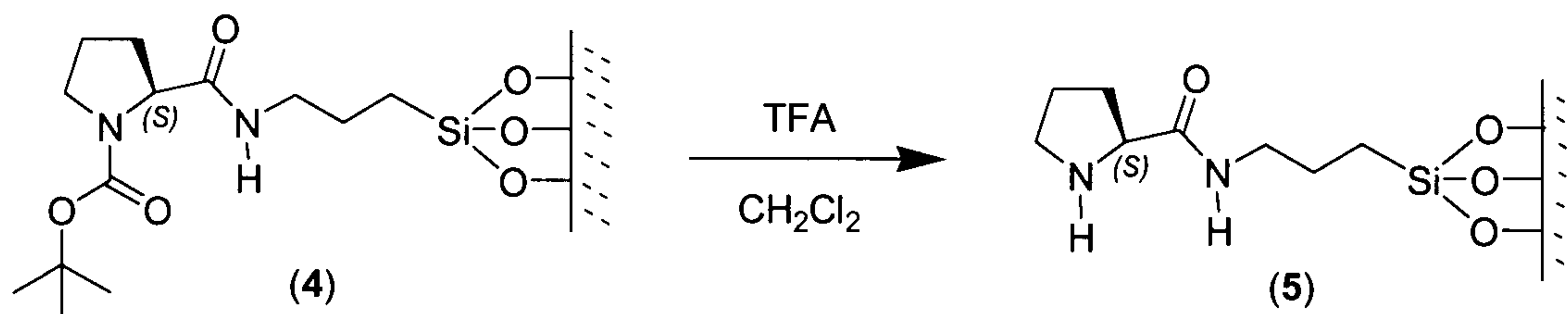
**Etapa III**



Reacción de polimerización del compuesto (3)

A una solución 0.3M del compuesto (3) en etanol se agrega 0.5 equivalentes de carbonato de potasio y 3.0 equivalentes de tetraetilortosilicato (TEOS). La mezcla de reacción se calienta a 70°C por 2h. A la mezcla de reacción a 70°C se le agregan lentamente 30 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua a 70°C hasta la formación del gel. La mezcla de reacción se deja añejar a 25°C en reposo con ventilación de 24 a 72 horas. El gel se seca a 60°C por 48 horas. El sólido se pulveriza y el polvo se lava con metanol y diclorometano para obtener un polvo amarillento correspondiente al compuesto (4).

**Etapa IV**



15

Reacción de desprotección o activación del compuesto (4)

A una suspensión del compuesto (4) en diclorometano empleando 1g de sólido por 10mL de disolvente se adiciona de 0.1mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se

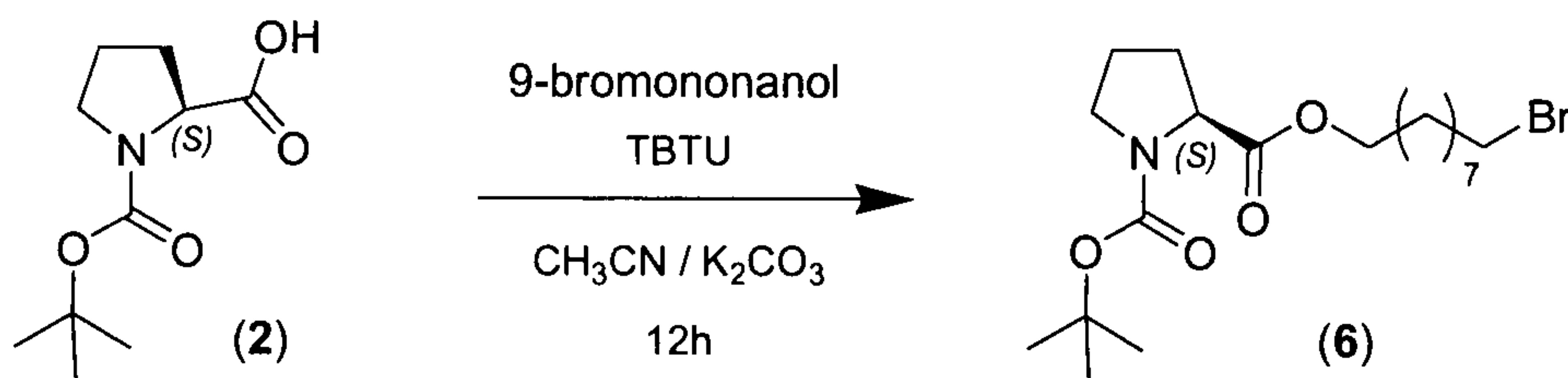
mantiene a 0°C y se agita por 3h. La mezcla de reacción se decanta y el sólido se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. El catalizador quiral heterogéneo activado se filtra y lava con agua destilada. El catalizador se seca a 80°C por 48 horas, obteniéndose un polvo fino con una coloración ligeramente amarilla. Si se prefiere, el catalizador (5) puede ser utilizado en reacciones acuosas sin previo secado.

El catalizador quiral heterogéneo sólido o compuesto (5) se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C de sólidos en donde se observan las señales correspondientes al catalizador esperado: <sup>13</sup>C CP MAS NMR (16 kHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 9.7 (C<sub>A</sub>), 24 (C<sub>B</sub>), 30.7 (C<sub>C</sub>), 41.1 (C<sub>D</sub>), 46.5 (C<sub>E</sub>), 60.9 (C<sub>F</sub>), 174.8 (C<sub>G</sub>). El análisis elemental indica la presencia de 31.5% en peso de catalizador orgánico en el catalizador quiral heterogéneo.

## EJEMPLO 2

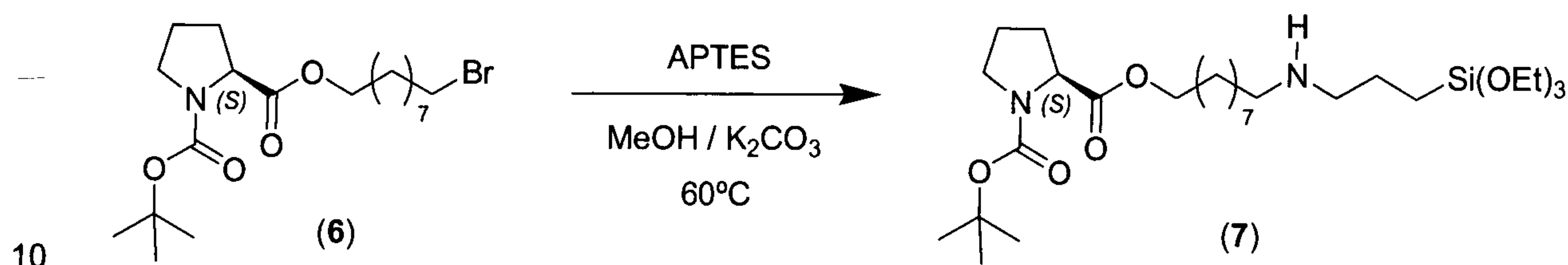
### 15 Síntesis de un catalizador sólido con base en L-prolina

Se realizó la **Etapa I** como se describe en el Ejemplo 1 para obtener *N*-Boc L-prolina (2). Posteriormente se realizó la esterificación de *N*-Boc L-prolina (2) con 9-bromononanol para obtener el compuesto (6). La reacción procede de la siguiente forma:



A una solución 0.2M de *N*-Boc L-prolina (**2**) en acetonitrilo a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se agrega 1.0 equivalente de carbonato de potasio y 1.5 equivalentes de TBTU. La mezcla de reacción se agita por 60 minutos. A la mezcla de reacción se adiciona 1.0 equivalente de 9-bromononanol. La mezcla de reacción permanece en agitación durante 5 12h. La mezcla de reacción se concentra y el producto se purifica por columna cromatográfica empleando sílica gel como fase inmóvil y una mezcla de hexanos/acetato de etilo (3/1) como fase móvil para obtener el compuesto (**6**) en 92% de rendimiento.

Al compuesto (**6**) se le realiza la **Etapa II**:

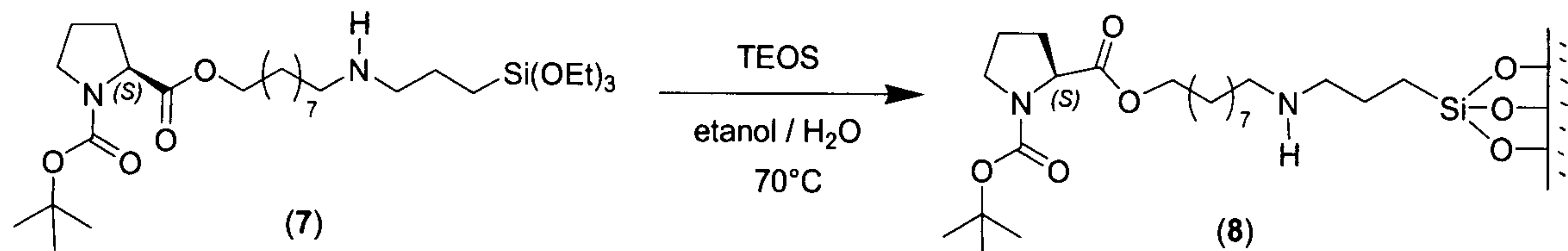


Reacción de silanización del compuesto (**6**) con APTES

A una solución 0.2M del compuesto (**6**) en metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona 1.0 equivalente de carbonato de potasio y 1.0 equivalente de APTES. La mezcla de reacción en agitación se calienta a 60°C por 12h. La mezcla de 15 reacción se concentra y el compuesto (**8**) sin purificar se emplea en la siguiente reacción.

Al compuesto (**7**) se le aplica la Etapa III de polimerización inorgánica del Ejemplo 1 pero empleando 6.0 equivalentes de TEOS.

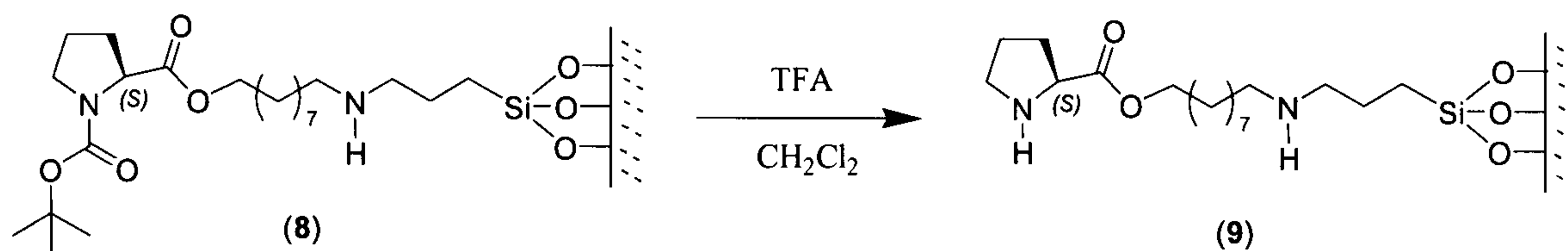
Al compuesto (7) se le realiza la **Etapa III**:



Reacción de polimerización del compuesto (7)

A una solución 0.3M del compuesto (7) en etanol se agrega 0.5 equivalentes de carbonato de potasio y 6.0 equivalentes de TEOS. La mezcla de reacción se calienta a 70°C por 2h. A la mezcla de reacción a 70°C se le agregan lentamente 30 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua a 70°C hasta la formación del gel. La mezcla de reacción se deja añejar a 25°C en reposo con ventilación de 24 a 72 horas. El gel se seca a 60°C por 48 horas. El sólido se pulveriza y el polvo se lava con metanol y diclorometano para obtener un polvo amarillento correspondiente al compuesto (8).

Al compuesto (8) se le aplica la **Etapa IV**.



Reacción de desprotección o activación del compuesto (8)

A una suspensión del compuesto (8) en diclorometano empleando 1.0g de sólido por 10mL de disolvente se adiciona de 0.1mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción de 0°C se agita por 3h. La mezcla de reacción se decanta y el sólido se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. El catalizador quiral heterogéneo activado se filtra y lava con



agua destilada. El catalizador se seca a 80°C por 48 horas, obteniéndose un polvo fino con una coloración ligeramente amarilla. Si se prefiere, el catalizador (9) puede ser utilizado en reacciones acuosas sin previo secado.

5 El catalizador (9) se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de  $C^{13}$  en donde se observan las señales correspondientes al catalizador esperado:  $^{13}CP$  MAS NMR (16 kHz,  $CDCl_3$ , ppm):  $\delta = 9.8 (C_a), 20.5 (C_b), 28.7 (C_c), 43.9 (C_d), 49.1 (C_e), 51.8 (C_f), 59.7 (C_g), 67.5 (C_h), 162 (C_i)$ . El análisis elemental indica la presencia de 21% en peso de catalizador orgánico en el sólido final.

10

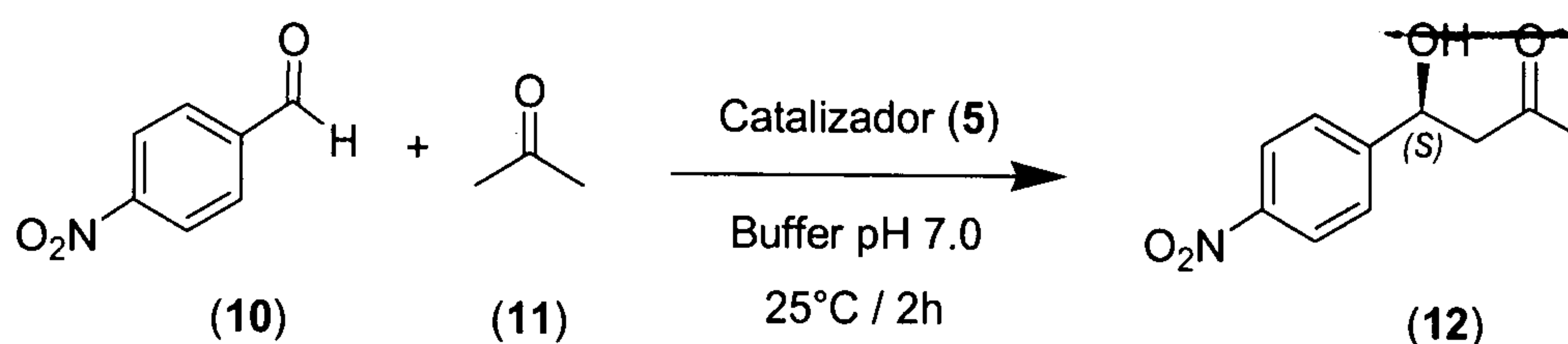
Este ejemplo muestra que las Etapas I, II, III y IV descritas en esta invención siempre se encuentran presentes para realizar la síntesis de catalizadores sólidos con  $\alpha$ -aminoácidos modificados, aunque la modificación de los  $\alpha$ -aminoácidos implique pasos adicionales de reacción. Con el fin de obtener el catalizador quiral heterogéneo sólido, es necesario incluir

15 todas y cada una de las Etapas I, II, III y IV o alternativamente realizar las Etapas I, V, VI y IV descritas en la metodología de la invención.

### EJEMPLO 3

Empleo del catalizador (5) en la condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con

20 acetona.



#### Condensación aldólica catalizada con el catalizador (5)

A una solución 0.3M de 4-nitrobenzaldehído (10, 0.661 mmol) en un buffer de fosfatos pH=7 (0.05M) a 25°C se adiciona acetona (11, 3.305 mmol) y 0.1g de catalizador (5). La
   
 5 mezcla de reacción se mantiene en agitación a 25°C por dos horas. La suspensión se filtra, la solución se concentra parcialmente y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra con vacío. El producto se purifica por columna cromatográfica para obtener el compuesto β-hidroxicetona (12) en 98% de rendimiento con un exceso enantiomérico de 79% correspondiente al enantiómero (S).

10

#### EJEMPLO 4

Uso del catalizador (5) en la reacción de condensación aldólica de 3-nitrobenzaldehído con acetona.

En esta reacción con 3-nitrobenzaldehído se emplean las mismas condiciones de reacción
   
 15 utilizadas en el Ejemplo 3 en 3h. El producto β-hidroxicetona correspondiente se obtiene en 92% de rendimiento y en 64% de exceso enantiomérico (S).

#### EJEMPLO 5

Uso del catalizador (5) en la reacción de condensación aldólica de isatin con acetona.

En esta reacción con isatin se emplean las mismas condiciones de reacción ~~utilizadas en el~~  
Ejemplo 3 en 3h. El producto  $\beta$ -hidroxicetona correspondiente se obtiene en 76% de  
rendimiento y en 84% de exceso enantiomérico (*R*).

#### 5 EJEMPLO 6

Uso del catalizador (9) en la reacción de condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con  
acetona.

En esta reacción con el catalizador (9) se emplean las mismas condiciones de reacción  
utilizadas en el Ejemplo 3 en 4h. El producto  $\beta$ -hidroxicetona correspondiente se obtiene en  
10 75% de rendimiento y en 69% de exceso enantiomérico (*S*).

#### EJEMPLO 7

Uso del catalizador (9) en la reacción de condensación aldólica de 3-nitrobenzaldehído con  
acetona.

15 En esta reacción con el catalizador (9) y 3-nitrobenzaldehído se emplean las mismas  
condiciones de reacción utilizadas en el Ejemplo 3 en 4h. El producto  $\beta$ -hidroxicetona  
correspondiente se obtiene en 67% de rendimiento y en 55% de exceso enantiomérico (*S*).

#### EJEMPLO 8

20 Uso del catalizador (9) en la reacción de condensación aldólica de isatin con acetona.

En esta reacción con catalizador (9) e isatin se emplean las mismas condiciones de reacción utilizadas en el Ejemplo 3 en 6h. El producto  $\beta$ -hidroxicetona correspondiente se obtiene en 58% de rendimiento y en 76% de exceso enantiomérico (*R*).

## 5 EJEMPLO 9

Reutilización del catalizador (5) en la reacción de condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con acetona.

Se realiza la reacción de condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con acetona empleando el catalizador (5) como se describe en el Ejemplo 3. El catalizador (5) que es filtrado, se lava con acetona y se adiciona a una nueva solución 0.3M de 4-nitrobenzaldehído (0.661 mmol) en un buffer de fosfatos pH=7 (0.05M) a 25°C con acetona (3.305 mmol). Este proceso de reutilización se reproduce varios ciclos, obteniendo los resultados presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Reutilización del catalizador (5) con 4-nitrobenzaldehido y acetona

4-nitrobenzaldehído	Resultados		
	Reuso	Rendimiento	tiempo Exceso enantiomérico (%)
0	98%	2h	79 ( <i>S</i> )-(-)
1	96%	2h	79 ( <i>S</i> )-(-)
2	92%	>2h	79 ( <i>S</i> )-(-)
3	82%	>2h	76 ( <i>S</i> )-(-)
4	80%	≈3h	69 ( <i>S</i> )-(-)

## EJEMPLO 10

Reutilización del catalizador (9) en la reacción de condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con acetona.

Se realiza la reacción de condensación aldólica de 4-nitrobenzaldehído con acetona empleando el catalizador (9) como se describe en el Ejemplo 3. El catalizador (9) que es filtrado, se lava con acetona y se adiciona a una nueva solución 0.3M de 4-nitrobenzaldehído (0.661 mmol) en un buffer de fosfatos pH=7 (0.05M) a 25°C con acetona (3.305 mmol). Este proceso de reutilización se reproduce varios ciclos, obteniendo los resultados presentados en la Tabla 2.

10 Tabla 2. Reutilización del catalizador (9) con 4-nitrobenzaldehido y acetona

4-nitrobenzaldehído		Resultados	
Reuso	Rendimiento	tiempo	Exceso enantiomérico (%)
0	75%	4h	69 (S)-(-)
1	70%	4h	66 (S)-(-)
2	70%	5h	63 (S)-(-)
3	66%	6h	59 (S)-(-)

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito lo suficiente mi invención reclamo como de mi propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

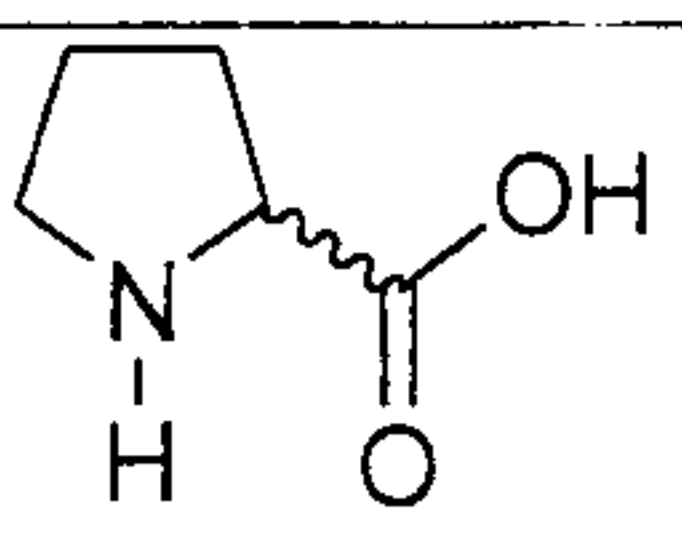
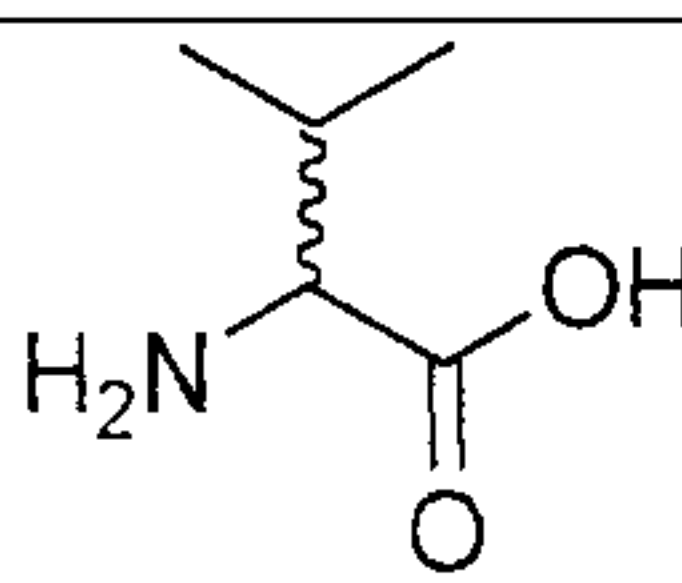
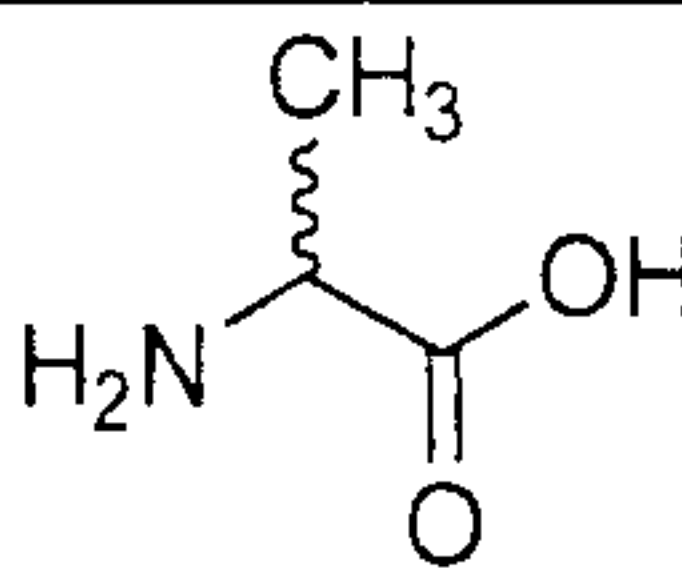
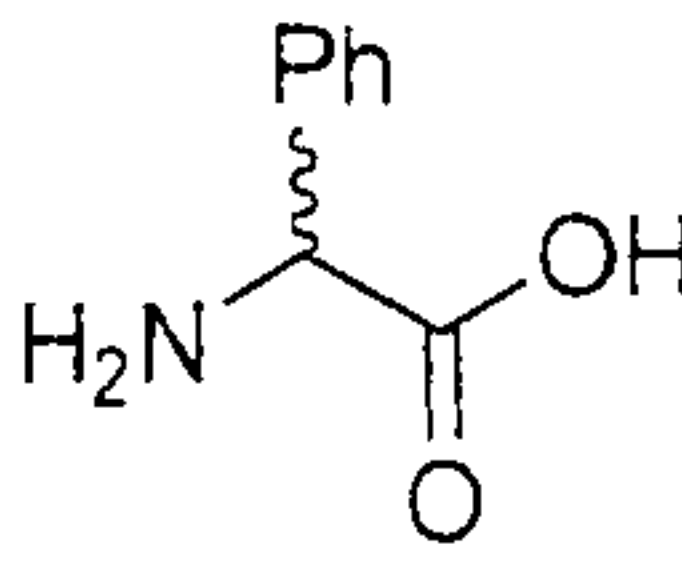
- 5 1. Un compuesto de fórmula:

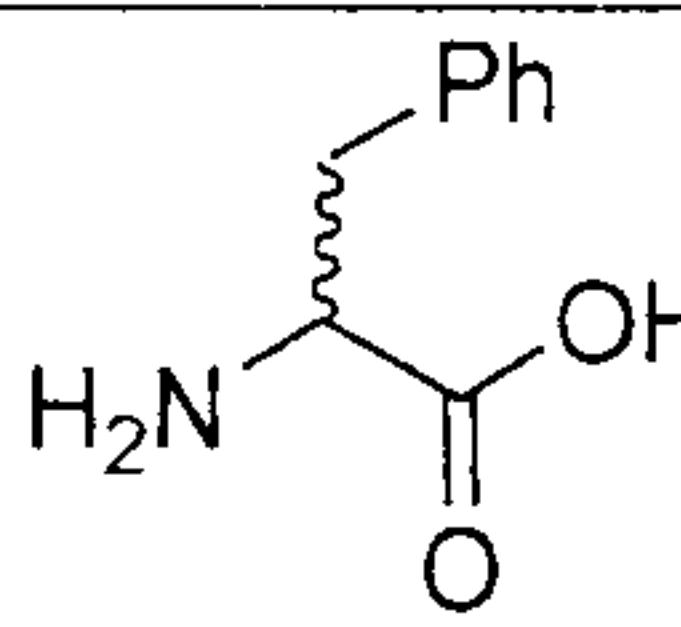
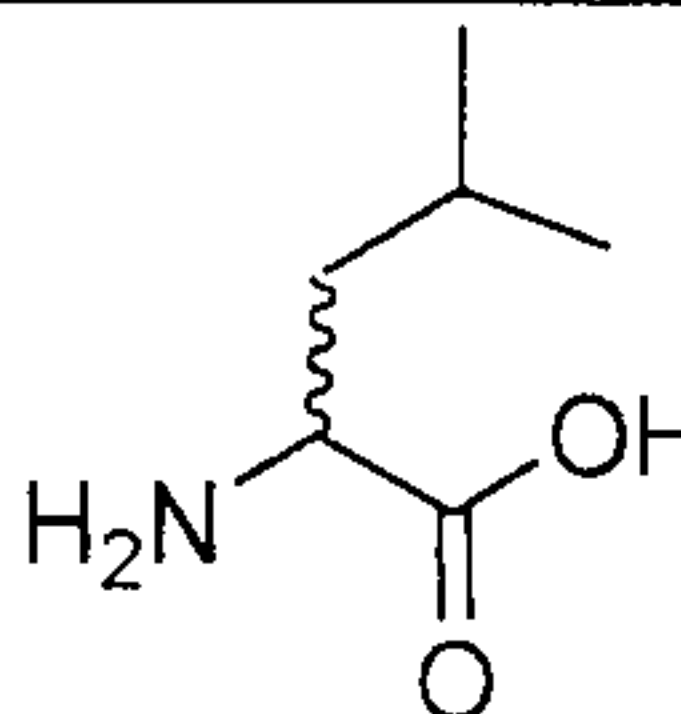
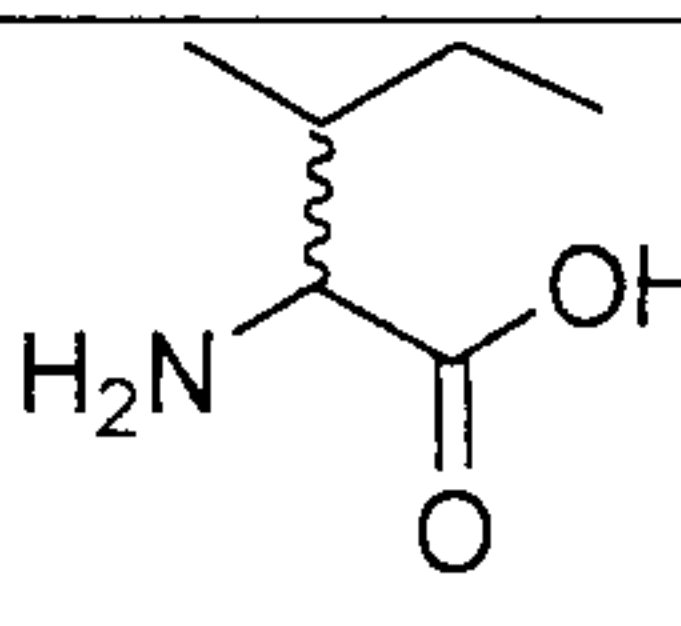
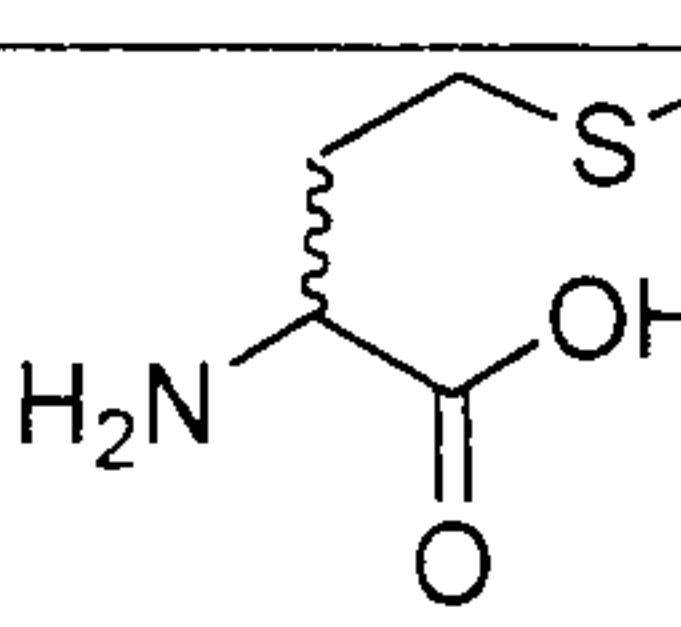


Fórmula I

donde R1 es una cadena alifática  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$  con n de 0 a 9 y el residuo  $\text{-OCO-(CNH)-R}_2\text{-}$  R2' corresponde a un  $\alpha$ -aminoácido, seleccionado del grupo de la siguiente tabla:

10

Nombre del $\alpha$ -aminoácido	Formula química
Prolina	
Valina	
Alanina	
Fenilglicina	

Fenilalanina	
Leucina	
Isoleucina	
Metionina	

El valor X y Y mantendrán una proporción de 1:1 a 1:20.

2. Compuesto de Formula I según la reivindicación 1 con  $n=0$  y  $-\text{OCO}-(\text{CNH})-\text{R}_2-\text{R}_2'$  corresponde a Prolina.

5

3. Compuesto de Formula I según la reivindicación 1 con  $n=9$  y  $-\text{OCO}-(\text{CNH})-\text{R}_2-\text{R}_2'$  corresponde a Prolina.

4. Compuesto de Fórmula I según la reivindicación 2 con valor  $X=1$  y  $Y=3$ .

10

5. Compuesto de Fórmula I según la reivindicación 3 con valor  $X=1$  y  $Y=6$ .

6. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I caracterizado ~~porque~~  
comprende las siguientes etapas: ETAPA I: proteger el grupo amino de un  $\alpha$ -aminoácido  
mediante reacción con un grupo protector como  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; ETAPA II: realizar la silanización  
del  $\alpha$ -aminoácido protegido enlazando por el grupo carboxilo con  
5 aminopropiltriethoxisilano; ETAPA III: realizar la polimerización inorgánica del aminoácido  
protegido y silanizado con un alcóxido de silicio en presencia o ausencia de catalizador  
ácido o básico manteniendo una proporción aminoácido protegido y silanizado:alcóxido en  
el rango 1:1 a 1:20; ETAPA IV: realizar la desprotección del grupo amino del  $\alpha$ -  
aminoácido con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico 3M en acetato de etilo.

10

7. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 6  
caracterizado porque la Etapa I se realiza usando una solución de 0.1 a 2.0M de  $\alpha$ -  
aminoácido en una mezcla agua destilada y 1,4-dioxano (con proporción de 1:0.5 a 1:2 en  
volumen) de  $0^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$  se adiciona de 0.5 a 3.0 equivalentes de carbonato de ditertbutilo.

15

8. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 7  
caracterizado porque se agregan de 0.3 a 3.0 equivalentes de trietilamína y se deja  
reaccionar la mezcla de  $20^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$  por un periodo de 12 a 72 horas.

20

9. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 6  
caracterizado porque la Etapa II se realiza usando una mezcla  $\alpha$ -aminoácido protegido en  
acetonitrilo o metanol de 0.1 a 2.0M, a la que se agregan de 0.5 a 3.0 equivalentes de



carbonato de potasio y de 0.5 a 3.0 equivalentes de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato, a una temperatura de 0°C a 40°C en atmósfera de nitrógeno por un periodo de 10 a 60 minutos. A esta mezcla se agregan de 0.5 a 5.0 equivalentes de aminopropiltriethoxisilano, y se deja reaccionar por un periodo de 12 a 72

5 horas a una temperatura de 20°C a 40°C.

10. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 9 caracterizado porque más preferentemente el producto obtenido de la Etapa II se purifica y lava empleando un disolvente adecuado como: acetonitrilo o metanol.

10

11. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 6 caracterizado porque la Etapa III se realiza usando una solución de 0.1 a 2.0M del  $\alpha$ -aminoácido protegido y silanizado disuelto en etanol o metanol a una temperatura de 40 a 80°C y combinando con carbonato de potasio (o ácido acético) en proporción de 0.1 a 3.0

15 equivalentes por un periodo de 0.1 a 12 horas. A esta mezcla se agregan lentamente de 1.0 a 20 equivalentes de alcóxido de silicio y posteriormente se agregan lentamente de 30 a 100 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua de 40 a 80°C y de 0.5 a 24 horas.

20

12. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 11 caracterizado porque para concluir la Etapa III el producto se deja añejar en reposo a una temperatura de 20 a 30°C por un periodo de 24 a 72 horas. Al término del periodo de

añejado el material se seca a una temperatura de 40 a 90°C de 24 a 72 horas hasta obtener un sólido seco.

13. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 11  
5 caracterizado porque al concluir la Etapa III el producto se purifica y lava con metanol y diclorometano.

14. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 6  
10 caracterizado porque la Etapa IV se realiza usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico 3M en acetato de etilo en proporción de 0.1 a 5.0 mL de ácido por cada 1g de sólido seco obtenido de la Etapa III.

15. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I caracterizado porque comprende las siguientes etapas: ETAPA I: proteger el grupo amino de un  $\alpha$ -aminoácido  
15 mediante reacción con un grupo protector como  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; ETAPA V: realizar la polimerización inorgánica de APTES con el alcóxido de silicio; ETAPA VI: realizar la fijación entre el  $\alpha$ -aminoácido protegido (producto de la Etapa I) y el sólido obtenido de la Etapa V; ETAPA IV: desprotección del grupo amino del  $\alpha$ -aminoácido con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico 3M en acetato de etilo .

20

16. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 15  
caracterizado porque la Etapa V se realiza usando una mezcla APTES disuelto en etanol o

metanol de 0.1 a 2.0M a una temperatura de 40 a 80°C. A esta mezcla se agregan lentamente de 1.0 a 20 equivalentes de alcóxido de silicio y posteriormente se agregan lentamente de 30 a 100 equivalentes de agua destilada. La mezcla de reacción permanece en agitación continua de 40 a 80°C y de 0.1 a 12 horas.

5

17. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 16 caracterizado porque para concluir la Etapa V el producto se deja añejar en reposo a una temperatura de 20 a 30°C por un periodo de 24 a 72 horas. Al término del periodo de añejado el material se seca a una temperatura de 40 a 90°C de 24 a 72 horas hasta obtener un sólido seco.

10

18. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 15 caracterizado porque la Etapa VI se realiza usando 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 a la que se agregan de 0.5 a 3.0 equivalentes de carbonato de potasio y de 0.5 a 3.0 equivalentes de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N, N, N', N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato. 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 de reacción se mantiene de 20°C a 40°C y de 12 a 72 horas.

20

19. Un método para la obtención del Compuesto de Formula I según la reivindicación 18 caracterizado porque más preferentemente el producto obtenido de la Etapa VI se purifica y lava empleando un disolvente adecuado como: acetonitrilo o metanol.
- 5 20. El uso del Compuesto de Formula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como catalizador en reacciones de formación de enlace carbono-carbono de naturaleza quiral, seleccionadas de: condensación aldólica, adición de Michael, reacción de Mannich o reacción de Henry.
- 10 21. El uso del Compuesto de Formula I como catalizador según la reivindicación 20 usando medios de reacción acuosos u orgánicos en un rango de temperaturas de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ .
22. El uso del Compuesto de Formula I como catalizador según la reivindicación 20 usando más preferentemente medios de reacción acuosos con base en buffer pH 7 de fosfatos en un
- 15 rango de temperaturas de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ .

---

**RESUMEN**

En la presente invención se describe la metodología para producir organocatalizadores heterogéneos quirales sólidos que pueden ser utilizados en reacciones de condensación. Los catalizadores pueden ser recuperados de manera sencilla por filtración y además pueden ser reutilizados.