

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de octubre de 2011 (20.10.2011)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/128482 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
B01J 23/00 (2006.01) **B01J 37/00** (2006.01)
B01J 21/06 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070251

(22) Fecha de presentación internacional:
13 de abril de 2011 (13.04.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201000487 15 de abril de 2010 (15.04.2010) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA** [ES/ES]; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **GIL GONZALEZ, Alvaro** [ES/ES]; Edificio Emprendia - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (ES). **SOTELO PEREZ, Eddy** [ES/ES]; Edificio Emprendia - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (ES). **GUITIAN RIVERA, Francisco** [ES/ES]; Edificio Emprendia - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (ES). **COELHO COTON, Alberto** [ES/ES]; Edificio Emprendia - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: HYBRID CATALYTIC SYSTEM THAT ENCAPSULATES AT LEAST ONE METAL ION VIA DIRECT INTERACTION WITH THE MATRIX

(54) Título : SISTEMA CATALÍTICO HÍBRIDO QUE ENCAPSULA AL MENOS UN IÓN METÁLICO POR INTERACCIÓN DIRECTA CON LA MATRIZ

(57) Abstract: The invention relates to a chemically stable hybrid catalytic system that includes nanoparticles of a non-functionalized inorganic polymer matrix comprised of silica, titanium or zirconia and that encapsulates at least one metal ion by direct interaction with the matrix. Said catalytic systems are useful in the synthesis of organic compounds, in the chemical and pharmaceutical industries, or the environmentally-friendly chemical processes characteristic of Green Chemistry.

(57) Resumen: Sistema catalítico híbrido, químicamente estable, que comprende nanopartículas de una matriz polimérica inorgánica no funcionalizada constituida por sílice, titanio o circonia y que encapsulan al menos un ión metálico por interacción directa con la matriz. Estos sistemas catalíticos son de utilidad en la síntesis de compuestos orgánicos, industria química y farmacéutica, o en procesos químicos respetuosos con el medio ambiente característicos de la Química Verde.



WO 2011/128482 A1

Sistema catalítico híbrido que encapsula al menos un ión metálico por interacción directa con la matriz.

Sector de la técnica

La presente invención se refiere al desarrollo de sistemas catalíticos híbridos. Estos
5 sistemas comprenden nanopartículas de sílice, titania o circonia en cuya estructura se encapsulan iones metálicos, o una combinación de iones metálicos y un complejo organometálico, que facilitan la implementación de procesos respetuosos con el medio ambiente (Química verde). También se refiere a procedimientos de preparación.

Antecedentes de la invención

10 Las reacciones catalizadas por especies metálicas ocupan un lugar prominente entre las metodologías sintéticas de la Química Orgánica. Estas transformaciones permiten acceder de forma eficiente a estructuras de gran complejidad, empleando condiciones experimentales suaves y más respetuosas con el medio ambiente. Gran parte de los avances alcanzados en este tema son consecuencia del desarrollo de los sistemas
15 catalíticos hoy disponibles, homogéneos o heterogéneos, que presentan diferentes ventajas e inconvenientes. En la catálisis homogénea el catalizador está disperso en el medio de reacción, lo que habitualmente se traduce en una mayor eficiencia del proceso catalítico y una alta selectividad. Pese a estas ventajas, la catálisis heterogénea es la preferida a escala industrial, principalmente por la posibilidad de recuperar y reutilizar el catalizador. Sin
20 embargo, y a pesar del enorme potencial de este tipo de transformaciones, su aplicación en áreas como las industrias farmacéutica y agroquímica permanece limitada por la incapacidad de satisfacer, de forma eficiente, los rigurosos controles establecidos por las agencias reguladoras en relación con las cantidades de metales presentes en medicamentos y productos fitosanitarios. Además de los aspectos anteriormente descritos existen otros
25 factores como la reactividad e inestabilidad intrínseca de diferentes especies catalíticas [por ejemplo Cu^{+1}] que imponen condiciones experimentales particulares, limitando su aplicación extensiva y donde la heterogenización aporta un valor añadido.

Una de las estrategias más exitosas en este tema es la inmovilización de las especies catalíticas en materiales poliméricos de naturaleza orgánica (p. e. poliestireno) o
30 inorgánica (p. e. sílice, zeolitas).

El desarrollo de sistemas catalíticos híbridos supone evidentes ventajas ya que garantiza una catálisis eficiente, al ofrecer a las especies catalíticas un entorno de naturaleza heterogénea que le sirve de soporte y que, dependiendo de la estructura de este último, lo estabiliza químicamente. Adicionalmente, este tipo de materiales permite un
5 tratamiento similar a los catalizadores heterogéneos, facilitando los procesos de purificación, recuperación y reutilización del catalizador. Actualmente diferentes productores comercializan catalizadores que incorporan metales de transición (p.e. Pd, Pt, Ru ó Rh) soportados sobre poliestireno o gel de sílica para ser empleados en diferentes reacciones de acoplamiento. Un ejemplo representativo de este tipo de materiales ha sido
10 descrita recientemente (ChemFiles Aldrich, **2004**, Vol. 4, No. 7 y referencias citadas allí), empleando una matriz de poliurea altamente entrecruzada como soporte.

Un análisis exhaustivo del estado de la técnica revela que, en su gran mayoría, los sistemas catalíticos híbridos conocidos son de dimensiones micrométricas y responden a la estructura general representada en la figura 1. Estos sistemas están constituidos por el
15 conjunto de los siguientes elementos: una matriz polimérica (M) que puede ser de naturaleza orgánica (p.e. poliestireno) o inorgánica (por ejemplo sílica), grupos espaciadores o linker (E) y unido a estos últimos un grupo fijador (X). Debido a estas características estructurales se consideran materiales derivados de soportes sólidos funcionalizados. En todos los casos la matriz que constituye el sistema catalítico híbrido
20 se encuentra funcionalizada con grupos espaciadores y grupos fijadores.

Las principales características de dichos sistemas son las siguientes:

- 1) Son sistemas catalíticos basados en matrices (M) poliméricas funcionalizadas, o sea, además de la estructura polimérica del material que sirve de soporte, incorporan un espaciador (E) y fijador (X) que permite la fijación de las especies
25 metálicas.
- 2) El espaciador y el grupo fijador se incorporan durante la etapa de polimerización, habitualmente combinando un tetraalcóxido no funcionalizado [típicamente $\text{Si}(\text{OEt})_4$] y un tetraalcóxido funcionalizado [por ejemplo $\text{Si}(\text{OEt})_3\text{-OR}$, $\text{R} = \text{E-X}$].
- 3) Los tetraalcoxidos funcionalizados deben ser preparados ad hoc, ya que tanto el
30 espaciador como el grupo fijador varían dependiendo de las especies metálicas que se pretenden fijar al soporte sólido. En muchas ocasiones la síntesis de estos precursores no es trivial.

- 4) El grupo espaciador o linker habitualmente está formado por cadenas flexibles que se unen de forma covalente a la matriz polimérica, como por ejemplo: cadenas alquílicas, alquilarílicas, aminoalquílicas, alquiloalquilarílicas, aminoácídicas, etc. Estos grupos espaciadores habitualmente contienen un grupo funcional con el fin de permitir la fijación de las especies metálicas al soporte sólido funcionalizado mediante quelación o interacción iónica.
- 5) La fijación de las especies metálicas a la matriz polimérica se realiza en una etapa sintética posterior, habitualmente gracias a la formación de compuestos de coordinación entre las especies metálicas y los grupos funcionales que incorpora el linker.
- 6) Se ha demostrado experimentalmente (Broadwater S. J., McQuade D. T., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2131-2134) que este tipo de inmovilización, por formación de quelatos, permite la migración de las especies metálicas a la disolución y, consecuentemente, pueden contaminar los productos formados.
- 7) La estructura y forma de preparación de este tipo de sistemas dificulta la preparación de materiales con elevada capacidad de carga. En la figura 1 se representan dos sistemas de diferente capacidad de inmovilización (A y B). Evidentemente este aspecto limita la disponibilidad de materiales con mayor carga de especies metálicas.
- 8) La estructura y forma de preparación de este tipo de sistemas no permite la inmovilización de especies metálicas diferentes (por ejemplo compuestos de Cu y Paladio), ya que se requerirían dos grupos fijadores diferentes. Sería necesaria la selectividad de los grupos fijadores por una especie metálica u otra, para poder incorporar dos especies metálicas distintas en la misma matriz, de forma que se controle la carga de una y otra especie metálica en el sistema.
- 9) Los materiales disponibles poseen dimensiones microscópicas.
- 10) Su preparación conlleva varias etapas de síntesis y purificación.

Ejemplos representativos de este tipo de materiales se describen en los siguientes documentos: EP1559477A1, US2009/0163656A1, *ChemComm*, 1996, 1497-1498, (<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemistryproducts.html?TablePage=16278454>).

Descripción de la invención

La presente invención solventa los problemas citados anteriormente con un nuevo sistema catalítico híbrido de tamaño nanométrico que permite incorporar diferentes iones metálicos controlando la proporción encapsulada de cada uno, además permite incorporar una combinación de ión metálico y complejo organometálico. El proceso es sencillo y transcurre en pocos pasos, en condiciones suaves, y se comprobó que no tiene lugar la liberación de las especies metálicas durante su utilización.

La invención se dirige hacia un sistema catalítico híbrido, químicamente estable, que comprende nanopartículas de una matriz polimérica inorgánica no funcionalizada constituida por sílice, titania o circonia en las que se encapsula al menos un ión metálico por interacción directa con la matriz.

La matriz polimérica de estos sistemas es de naturaleza inorgánica y no están funcionalizadas.

Se entiende por matriz polimérica no funcionalizada aquella que presenta una estructura sencilla en la que no existen ni grupos espaciadores o linker, generalmente de origen hidrocarbonado, ni tampoco grupos funcionales.

En un aspecto particular, las nanopartículas comprendidas en el sistema catalítico híbrido al que se dirige la invención, tienen un diámetro medio entre 1 y 999 nm. De forma preferida, tienen un diámetro medio entre 50 y 300 nm. De forma aún más preferida entre 100 y 250 nm.

En otro aspecto particular, los iones metálicos encapsulados se encuentran en una proporción entre el 0,05 y el 10% en peso.

En otro aspecto particular, los iones metálicos encapsulados por el sistema catalítico se seleccionan entre iones de metales de transición. En un aspecto más particular, los iones se seleccionan preferiblemente entre iones de cobre y de estaño, preferiblemente, iones de cobre.

En un aspecto particular, los sistemas catalíticos híbridos de la invención, encapsulan además un complejo organometálico. En un aspecto más particular, dicho complejo organometálico se encuentra en una proporción entre el 0,05 y el 10% en peso. En otro aspecto aún más particular, los sistemas organometálicos se seleccionan preferiblemente entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

En otro aspecto particular, el contenido total de iones metálicos y complejo organometálico que se encuentra encapsulados en los sistemas definidos anteriormente están en una proporción entre el 0,05 y el 10 % en peso.

La invención aporta un nuevo sistema catalítico, sencillo, de más fácil preparación
5 que los conocidos, mediante un método robusto.

Así, en otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un sistema catalítico híbrido, como los descritos anteriormente, que comprende añadir al menos una sal metálica sobre una mezcla de reacción que comprende un tetra-
alquilalcóxido no funcionalizado de silicio, titanio o zirconio, amoníaco, agua y un
10 alcohol alquílico, mientras se produce un proceso de hidrólisis/condensación mediante un proceso sol-gel.

En un aspecto particular, la sal metálica se selecciona preferiblemente entre yoduro de cobre y dicloruro de estaño.

En un aspecto particular, se añade además un complejo organometálico a la mezcla de
15 reacción. En un aspecto más particular, el complejo organometálico se selecciona preferiblemente entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

El procedimiento que aporta la invención permite obtener sistemas catalíticos híbridos en el que los iones metálicos se fijan a un soporte inorgánico de dimensiones nanométricas (típicamente sílica, titania y circonia) mediante inmovilización por
20 atrapamiento. El procedimiento desarrollado se basa en una estrategia conceptualmente nueva y, consecuentemente, se diferencia y mejora el estado de la técnica. A continuación se definen detalles experimentales de su obtención, las características estructurales de los materiales obtenidos, así como sus ventajas más relevantes.

1) Los nuevos materiales descritos en esta memoria se obtienen en una sola etapa
25 mediante un proceso sol-gel, por adición de especies metálicas durante una reacción de hidrólisis/condensación de tetraalcóxidos no funcionalizados de silicio, titanio o circonio a temperatura ambiente, facilitando su encapsulación dentro de la matriz polimérica del óxido formado

2) Este procedimiento permite la inmovilización de compuestos metálicos en la
30 estructura de la nanopartícula polimérica formada, quedando físicamente atrapados, a medida que el sistema polimérico crece.

- 3) A diferencia de los sistemas del estado de la técnica, estos materiales se obtienen en una sola etapa de síntesis y derivan de matrices poliméricas no funcionalizadas, y por tanto, para su preparación no se requieren alcóxidos funcionalizados preparados ad hoc.
- 5 4) Estos materiales no contienen espaciadores (E) y grupos fijadores (X), ya que los compuestos metálicos son retenidos en el soporte sólido por inmovilización por atrapamiento al quedar atrapado entre las cadenas poliméricas que conforman el material.
- 10 5) El atrapamiento físico limita la difusión de las especies metálicas en la disolución, limita la posible contaminación de los productos con trazas del metal y simultáneamente ofrece un entorno que las estabiliza.
- 6) La naturaleza porosa de la estructura polimérica garantiza la libre circulación de los reactivos a través de la matriz polimérica de forma que tienen acceso al catalizador inmovilizado y permite a la vez la salida de los productos de reacción.
- 15 7) Modificando las condiciones de reacción se pueden modular tanto las dimensiones como la concentración de especies metálicas presentes.
- 8) el procedimiento permite la obtención de materiales que incorporan un compuesto metálico y un catalizador organometálico homogéneo, teniendo control sobre la cantidad que se encapsula de cada uno de ellos.
- 20 Una ventaja adicional que proporciona la presente invención es que la matriz puede ser de nanopartículas de distintos materiales (SiO_2 , TiO_2 o ZrO_2). La porosidad y las dimensiones nanométricas, proporcionan una gran superficie específica en la que atrapar a los compuestos metálicos, lo que aumenta la distribución del catalizador en el conjunto de las nanopartículas y por tanto la eficiencia catalítica del sistema. Estos sistemas son
- 25 estables y reutilizables, además tienen la ventaja de que impiden la contaminación de los productos de reacción por el catalizador, lo que los hace adecuados para su empleo entre otras, en la industria farmacéutica, además de que pueden ser utilizados en metodologías de síntesis respetuosas con el medio ambiente.

En una realización particular, la invención se dirige a un procedimiento para la

30 preparación de un sistema como los descritos anteriormente, que comprende la adición de una sal metálica (p.e. CuI o SnCl_2) y un complejo organometálico sobre una mezcla de reacción compuesta por un tetra-alquilalcóxido de silicio no funcionalizado, titanio o

zirconio en una disolución, mientras se produce una hidrólisis/condensación según un proceso sol-gel.

En otro aspecto, la invención se dirige al uso de dicho sistema en reacciones de síntesis orgánica, en la industria farmacéutica, química o agroquímica, y en procesos químicos respetuosos con el medio ambiente característicos de la Química Verde.

Descripción de las figuras

Figura 1. Se representan dos sistemas poliméricos derivados de poliestireno o sílica de diferente capacidad de inmovilización (A y B). Estos sistemas están constituidos por el conjunto de los siguientes elementos: una matriz polimérica (M) que puede ser de naturaleza orgánica (p.e. poliestireno) o inorgánica (por ejemplo sílica), grupos espaciadores o linker (E) y unido a estos últimos un grupo fijador (X).

Figura 2. Imagen obtenida mediante microscopía electrónica (SEM) de una muestra de nanopartículas de SiO_2 que incorporan CuI y $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

Figura 3. Imagen obtenida mediante microscopía electrónica (SEM) de una muestra de nanopartículas de SiO_2 que incorporan CuI .

Figura 4. Análisis químico elemental mediante energía dispersiva de Rayos X (EDS) de la muestra de la Figura 3 que confirma la presencia de Cu en las partículas de SiO_2 . La presencia de Au se debe al proceso de metalizado superficial de la muestra para su análisis.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no suponen una limitación de la misma.

Ejemplos

En esta invención se ha empleado como fuente de iones de cobre, yoduro de cobre (CuI); como fuente de iones de estaño, dicloruro de estaño (SnCl_2); y como compuesto organometálico de paladio, dicloro bistrifenilfosfina paladio ($\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$). Todos los reactivos empleados durante el trabajo han sido adquiridos a Aldrich.

Ejemplo 1

La síntesis de nanopartículas de sílice se realiza por el método sol-gel mediante la hidrólisis/condensación del tetra-etilalcóxido de Si , por reacción con NH_4OH y H_2O en

Etanol. La reacción se inicia al añadir a la mezcla tetra-etilalcóxido de Si. Las cantidades de NH_4OH y H_2O empleadas en la mezcla de reacción, determina el tamaño de las nanopartículas. Para obtener partículas de un tamaño promedio entorno a 150 nm, la concentración de los reactivos en la mezcla de reacción fue de: NH_4OH 1 M, H_2O 1,3 M y 0,17 M para el tetra-etilalcóxido de Si. Aproximadamente 15 minutos después de añadir el alcóxido a la mezcla de reacción, el medio de reacción comienza a ponerse turbio, con una coloración blanquecina que aumenta su intensidad con el paso del tiempo. En ese momento se añade a la mezcla 0,5 g de CuI . El medio de reacción se mantiene en agitación continua a una temperatura aproximada de 22 °C durante aproximadamente 12 horas. Una vez transcurrido ese tiempo se procede a la separación y lavado del producto de reacción. Se centrifuga la mezcla, se retira el sobrenadante y se redispersan las nanopartículas en etanol. Este proceso se repite tres veces. A continuación se realizan tres lavados más redispersando las nanopartículas en agua destilada. La muestra final se deja secar a temperatura ambiente y se obtiene el producto final, $\text{SiO}_2\text{-Cu}$, como un polvo fino. Variando las concentraciones de NH_4OH y H_2O se pueden obtener partículas de distintas dimensiones.

Ejemplo 2

Siguiendo exactamente el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero añadiendo en este caso como catalizador homogéneo 0,5 g de SnCl_2 en lugar de CuI , se obtuvieron nanopartículas de SiO_2 no funcionalizadas en las que se encuentra encapsulado Sn ($\text{SiO}_2\text{-Sn}$).

Ejemplo 3

Siguiendo exactamente el mismo procedimiento del Ejemplo 1, pero añadiendo en este caso como catalizador homogéneo 0,25 g de CuI y 0,25 g de $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ en lugar de CuI , se obtuvieron nanopartículas de SiO_2 no funcionalizadas en las que se encuentra encapsulado Cu y Pd ($\text{SiO}_2\text{-Cu-Pd}$).

Ejemplo 4

El análisis de los distintos tipos de nanopartículas mediante plasma acoplado por inducción (ICP), permite determinar la cantidad de catalizador en las nanopartículas:

Sistema catalítico	% en peso de metal en las nanopartículas
--------------------	--

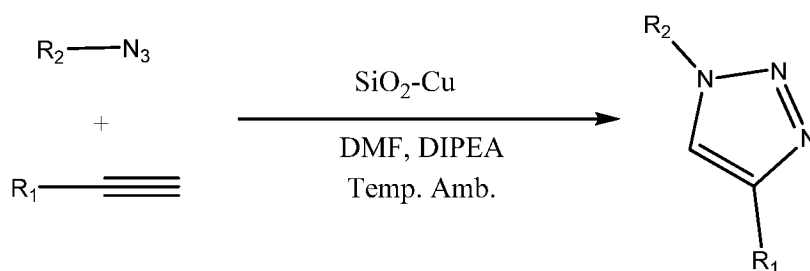
SiO ₂ -Cu	9,05
SiO ₂ -Sn	6,24
SiO ₂ -Cu-Pd	5,82 (Cu) 0,854 (Pd)

Ejemplo 5

Con el objetivo de disponer de sistemas catalíticos híbridos que incorporaran Cu +1 para ser empleados en la versión catalizada de la reacción de Huisgen (Wu, P., Fokin, V. V., *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 7–17, Hiemstra, H., van Maarseveen, H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51–68.) se prepararon las nanopartículas SiO₂-Cu(I). Su funcionalidad y reciclabilidad se ha validado en diferentes experimentos donde se ha modificado la base, el sistema de disolventes, así como en una variante multicomponente de la reacción.

Ejemplo 6a

Procedimiento General para la Reacción de Huisgen Empleando SiO₂-Cu en DMF: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del derivado acetilénico y la correspondiente azida en 5 mL de dimetilformamida se adiciona la dietilisopropilamina (DIPEA) (0.3 mmol) y el catalizador híbrido [SiO₂-Cu] (30 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente entre 2 y 6 horas, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y el correspondiente 1,2,3-triazol 1,4-sustituido se purifica convenientemente.

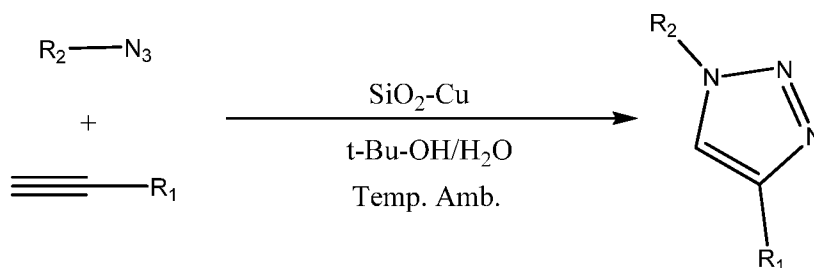


15

R ₂	R ₁	Rendimiento (%)
Bn	Ph	93
Bn	CH ₂ OH	87
CH ₂ COOEt	Ph	85
CH ₂ COOEt	CH ₂ OH	69
Bn	3-F-Ph	88
CH ₂ COOEt	3-F-Ph	83

Ejemplo 6b

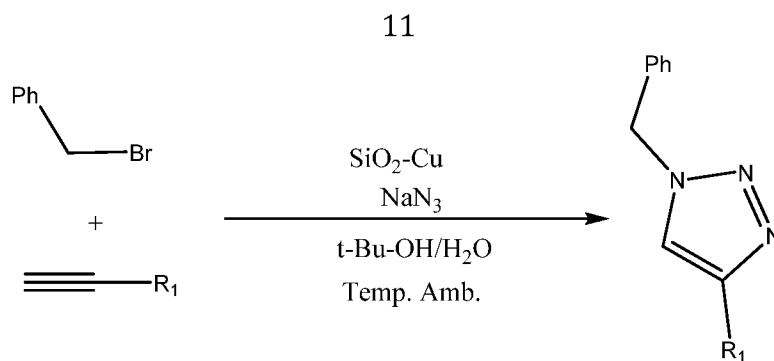
Procedimiento General para la Reacción de Huisgen Empleando $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ en $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del derivado acetilénico y la correspondiente azida en 6 mL de una mezcla 3:1 tert-butanol/agua se adicionan 30 mg del catalizador híbrido $[\text{SiO}_2\text{-Cu}]$. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente entre 2 y 6 horas, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y el correspondiente 1,2,3-triazol 1,4-sustituido que se purifica convenientemente.



R₂	R₁	Rendimiento (%)
Bn	Ph	94
Bn	CH ₂ OH	86
CH ₂ COOEt	Ph	89
CH ₂ COOEt	CH ₂ OH	82
Bn	3-F-Ph	92
CH ₂ COOEt	3-F-Ph	90

Ejemplo 6c

Procedimiento General para la Reacción de Huisgen Tres-Componentes Empleando $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ en $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del derivado acetilénico y bromuro de becilo en 5 mL de una mezcla 3:1 ter-butanol-agua se adicionan 0.14 mmol de azida sódica y 30 mg del catalizador híbrido $[\text{SiO}_2\text{-Cu}]$. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente entre 2 y 6 horas, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y el correspondiente 1,2,3-triazol 1,4-sustituido que se purifica convenientemente.



R ₁	Rendimiento (%)
Ph	93
CH ₂ OH	91
3-F-Ph	89

5

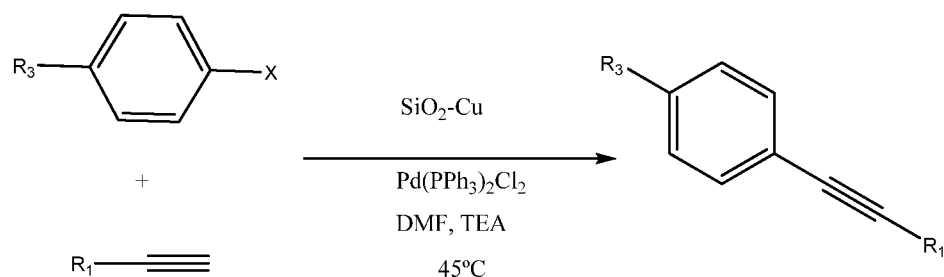
Reciclabilidad del Catalizador [SiO₂-Cu] en la reacción de Huisgen: Una vez finalizada la reacción se recupera el catalizador híbrido por filtración, se lava 3 veces (10 mL) con el disolvente empleado en la reacción y posteriormente con agua (2x10 mL) y se seca a vacío. Este mismo catalizador se ha empleado en, al menos, 5 experimentos sin que se aprecie una importante disminución en su capacidad catalítica, evaluada en función de los porcentajes de rendimiento de los productos obtenidos en cada transformación. A modo de ejemplo se indican a continuación los rendimientos obtenidos durante la reacción del Fenilacetileno y la bencilazida en una mezcla tert-butanol/agua empleando SiO₂-Cu reciclado: 2º experimento: 93%, 3º experimento: 93 %, 4º experimento: 87 %, 4º experimento: 88%.

Ejemplo 7

Con el objetivo de evaluar la utilidad de los nuevos catalizadores híbridos que incorporan Cobre [SiO₂-Cu] en otras transformaciones éstos se han empleado en la reacción de Sonogashira. En los experimentos que se describen a continuación se han empleado diferentes fuentes de paladio, bases y sistemas de disolventes, poniendo de manifiesto la versatilidad, eficiencia y reciclabilidad de estos nuevos materiales.

Ejemplo 7a

Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira empleando $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del halobenceno y el derivado acetilénico en dimetilformamida (6 mL) se adicionan 60 mg de las nanopartículas de sílice (5 $\text{SiO}_2\text{-Cu}$, trietilamina (0.3 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.005 mmol). La mezcla se calienta a 45°C durante 3-24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y purifica (cromatografía de columna o preparativa) para obtener el correspondiente alquino interno.

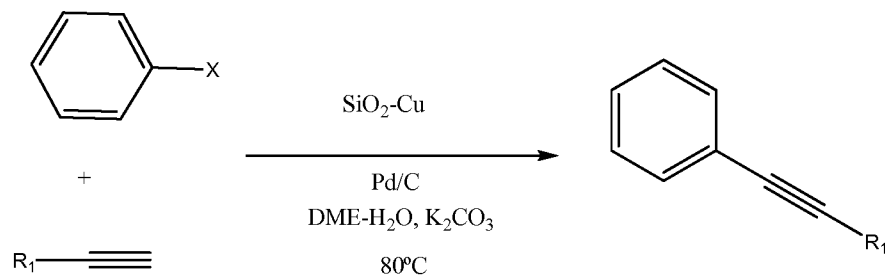


R_3	X	R_1	Rendimiento (%)
H	I	Ph	76
CN	I	Ph	80
OCH_3	I	Ph	79
H	Br	CH_2OH	76
CN	Br	CH_2OH	80
OCH_3	Br	CH_2OH	79

10 Ejemplo 7b

Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira empleando $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ y Paladio sobre carbono: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del correspondiente halobenceno y el derivado acetilénico en una mezcla 3-1 de dimetoxietano-agua (6 mL) se adicionan 60 mg de las nanopartículas de sílice [$\text{SiO}_2\text{-Cu}$], carbonato potásico (0.5 mmol) y una (15 cantidad catalítica de paladio sobre carbono. La mezcla se calienta a 80°C durante 3-24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y purifica (cromatografía de columna o preparativa) para obtener el correspondiente alquino interno.

13

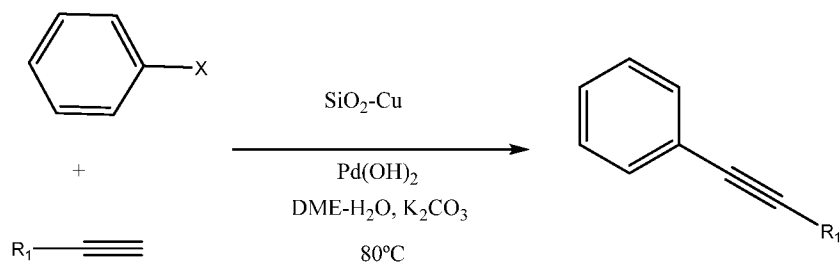


X	R ₁	Rendimiento (%)
I	CH ₂ OH	85
I	Ph	88
Br	CH ₂ OH	-
Br	Ph	-

Ejemplo 7c

Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira empleando SiO₂-Cu y hidróxido de Paladio: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del correspondiente

- 5 halobenceno y el derivado acetilénico en una mezcla 3:1 de dimetoxietano-agua (6 mL) se adicionan 60 mg de las nanopartículas de sílice [SiO₂-Cu], carbonato potásico (0.5 mmol) y una cantidad catalítica de hidróxido de paladio. La mezcla se calienta a 80°C durante 3-24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y purifica (cromatografía de columna o preparativa) para obtener el
- 10 correspondiente alquino interno.



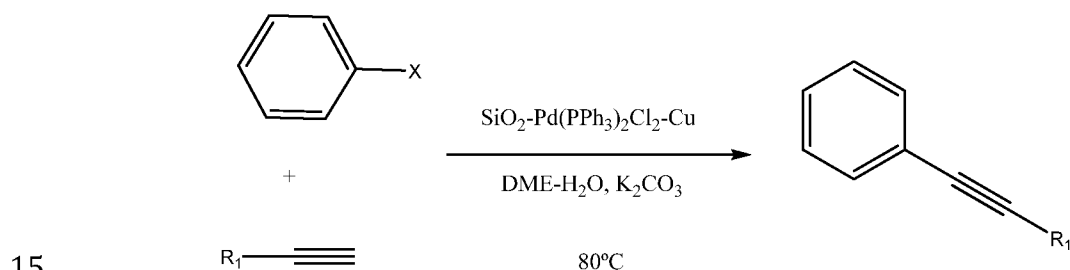
X	R ₁	Rendimiento (%)
I	CH ₂ OH	85
I	Ph	88
Br	CH ₂ OH	-
Br	Ph	-

Ejemplo 8

Con el objetivo de disponer de sistemas híbridos que incorporaran las dos especies catalíticas requeridas en la reacción de Sonogashira se prepararon las nanopartículas SiO₂-Cu-Pd. La funcionalidad de estos nuevos sistemas catalíticos en la reacción de acoplamiento de acetilenos y haloarenos se ha validado en diferentes experimentos donde se ha modificado la base y el sistema de disolventes.

Ejemplo 8a

Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira empleando SiO₂-Cu-Pd en medio acuoso: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del correspondiente halobenceno y el derivado acetilénico en una mezcla 3-1 de dimetoxietano-agua (6 mL) se adicionan 60 mg de las nanopartículas de sílice [SiO₂-Cu-Pd] y carbonato potásico (0.5 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante 3-24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad y purifica (cromatografía de columna o preparativa) para obtener el correspondiente alquino interno.

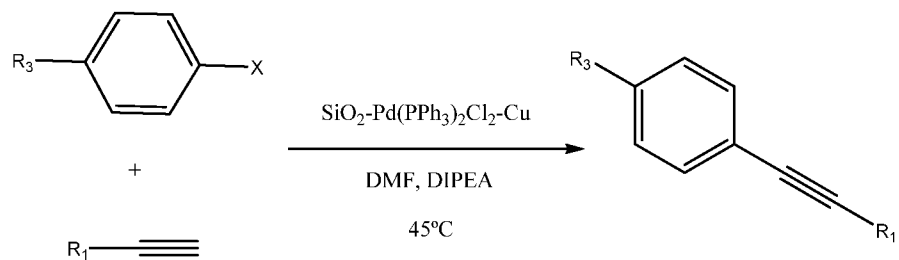


X	R ₁	Rendimiento (%)
I	CH ₂ OH	88
I	Ph	95
Br	CH ₂ OH	86
Br	Ph	94

Ejemplo 8b

Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira empleando SiO₂-Cu-Pd en DMF: A una mezcla equimolecular (0.1 mmol) del correspondiente halobenceno y el derivado acetilénico en DMF se adicionan 60 mg de las nanopartículas de sílice [SiO₂-Cu-Pd] y dietilisopropilamina (DIPEA) (0.3 mmol). La mezcla se calienta a 45°C durante 3-24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora a

sequedad y purifica (cromatografía de columna o preparativa) para obtener el correspondiente alquino interno.



R_3	X	R_1	Rendimiento (%)
H	I	CH ₂ OH	92
H	I	Ph	94
H	Br	CH ₂ OH	89
H	Br	Ph	96
CN	I	Ph	92
OMe	I	CH ₂ OH	94
CN	Br	Ph	89
OMe	Br	CH ₂ OH	96

REIVINDICACIONES

- 1.- Sistema catalítico híbrido, químicamente estable, que comprende nanopartículas de una matriz polimérica inorgánica no funcionalizada constituida por sílice, titania o circonia en las que se encapsula al menos un ión metálico por interacción directa con la matriz, y además se encapsula un complejo organometálico, estando el diámetro medio de las nanopartículas comprendido entre 1 y 999 nm.
- 2.- Sistema, según la reivindicación 1, donde el contenido total de iones metálicos y complejo organometálico se encuentra en una proporción entre el 0,05 y el 10 % en peso.
- 3.- Procedimiento para la preparación de un sistema según las reivindicaciones 1 a 2, que comprende añadir al menos una sal metálica y un complejo organometálico sobre una mezcla de reacción que comprende un tetra-alquilalcóxido no funcionalizado de silicio, titanio o zirconio, amoníaco, agua y un alcohol alquílico, mientras se produce un proceso de hidrólisis/condensación mediante un proceso sol-gel.
- 4.- Uso de un sistema según las reivindicaciones de 1 a 2, en reacciones de síntesis orgánica, en la industria farmacéutica, química o agroquímica, y en procesos químicos respetuosos con el medio ambiente característicos de la Química Verde.

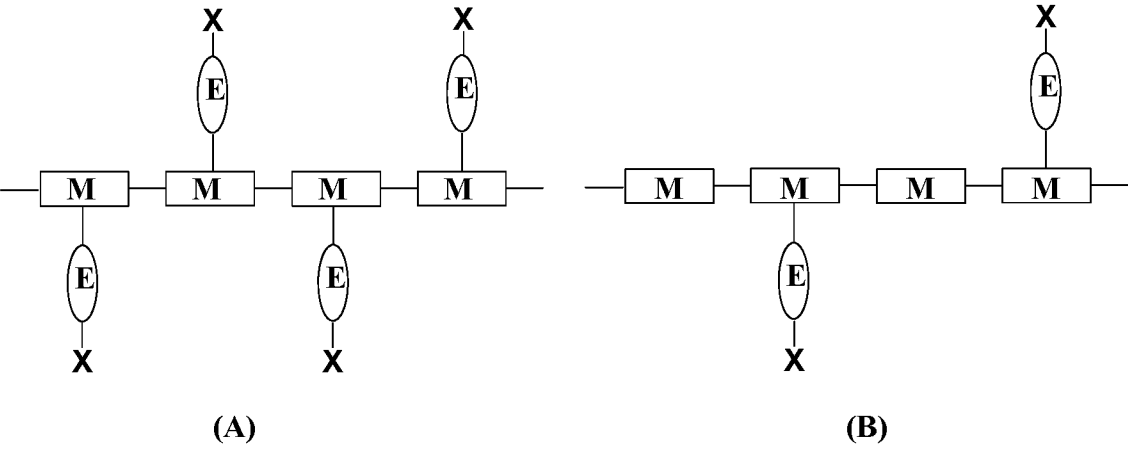


Figura 1

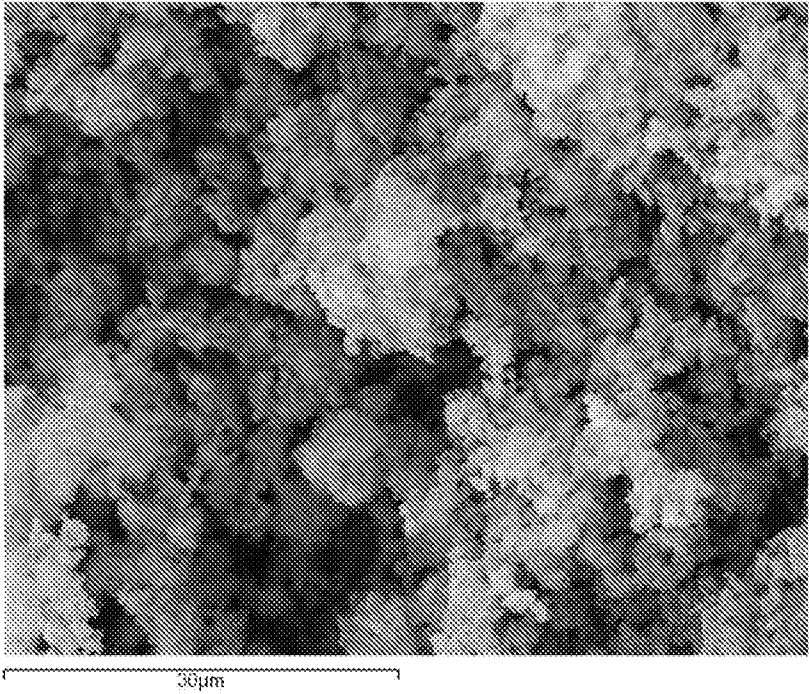


Figura 2

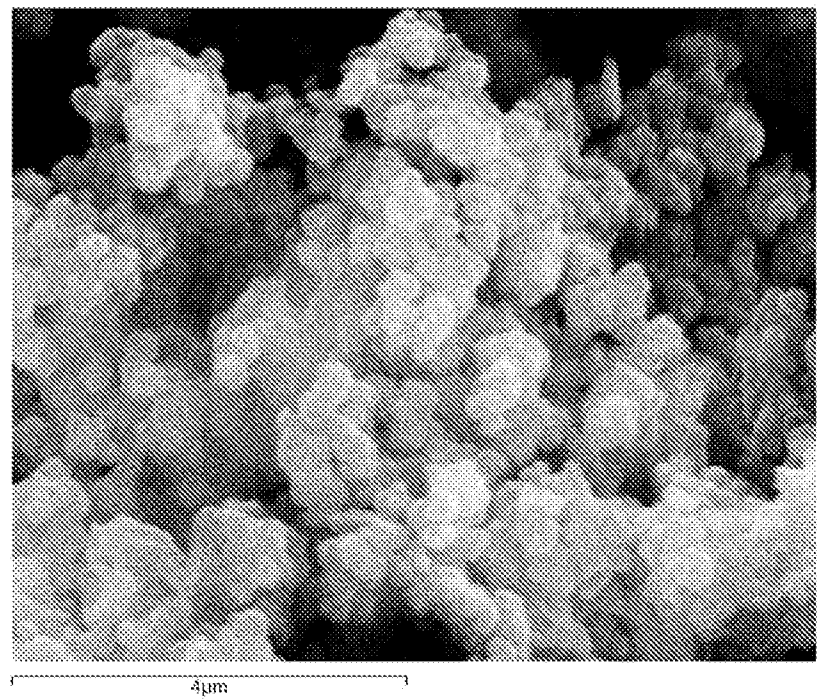


Figura 3

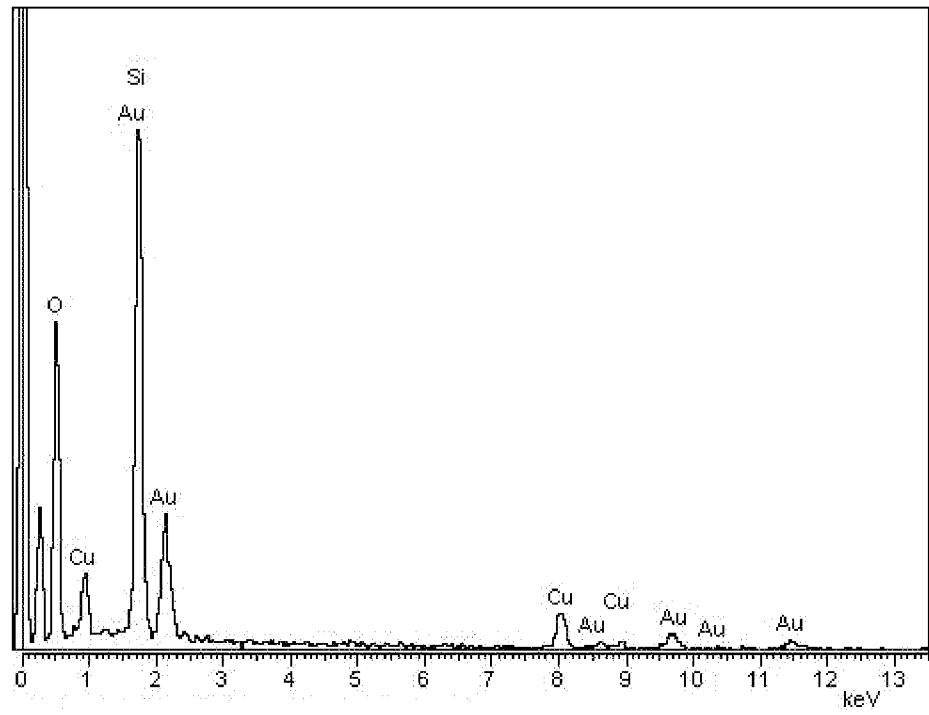


Figura 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NPL, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WETCHAKUN, N. ET AL. "Synthesis and characterization of transition metal ion doping on the photocatalytic activity of TiO ₂ nanoparticles" Nanoelectronics Conference, 2008. INEC 2008. 24-03-2008. Pages 43 - 47; paragraphs 2.1 and III.	1-4
A	FIXMAN, E.M; ET AL "Preparation of Cu/SiO ₂ catalysts with and without tartaric acid as template via a sol-gel process. Characterization and evaluation in the methanol partial oxidation." APPLIED CATALYSIS A: GENERAL. 21-02-2007. Vol.319, pages 111 - 118; paragraphs 1, 2, Table 1.	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10/06/2011

Date of mailing of the international search report
(10/08/2011)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
V. Balmaseda Valencia

Telephone No. 91 3493048

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070251

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHIPING XU ET AL. "Fabrication and comparison of highly efficient Cu incorporated TiO ₂ photocatalyst for hydrogen generation from water" INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY 31-03-2010 [online] Vol.35 pages 5254-5261; paragraphs 2.1 and 3. 1.	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070251

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J23/00 (2006.01)

B01J21/06 (2006.01)

B01J37/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/070251

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

B01J

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NPL, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WETCHAKUN, N. ET AL. "Synthesis and characterization of transition metal ion doping on the photocatalytic activity of TiO ₂ nanoparticles" Nanoelectronics Conference, 2008. INEC 2008. 24-03-2008. Páginas 43 - 47; apartados 2.1 y III.	1-4
A	FIXMAN, E.M; ET AL "Preparation of Cu/SiO ₂ catalysts with and without tartaric acid as template via a sol-gel process. Characterization and evaluation in the methanol partial oxidation." APPLIED CATALYSIS A: GENERAL. 21-02-2007. Vol.319, páginas 111 - 118; apartados 1, 2, Tabla 1.	1-4

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
10/06/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
10-AGOSTO-2011 (10/08/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
V. Balmaseda Valencia

Nº de teléfono 91 3493048

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070251

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	SHIPING XU ET AL. "Fabrication and comparison of highly efficient Cu incorporated TiO ₂ photocatalyst for hydrogen generation from water" INTERNATIONAL JOURNAL OF HYDROGEN ENERGY 31-03-2010 [online] Vol.35 páginas 5254-5261; apartados 2.1 y 3. 1.	1-4

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070251

CLASIFICACIONES DE INVENCION

B01J23/00 (2006.01)

B01J21/06 (2006.01)

B01J37/00 (2006.01)