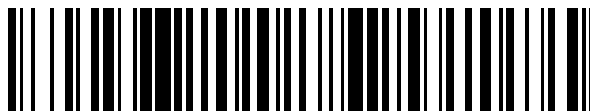


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 114**

21 Número de solicitud: 201300575

51 Int. Cl.:

C07D 215/28 (2006.01)
C08F 20/60 (2006.01)
C08F 26/06 (2006.01)
C08F 220/56 (2006.01)
C08F 271/02 (2006.01)
G01N 33/20 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:
18.06.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:
18.12.2014

Fecha de la concesión:
09.10.2015

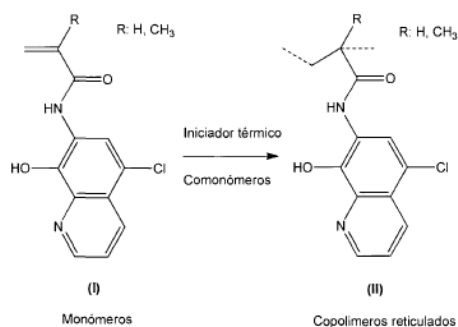
45 Fecha de publicación de la concesión:
19.10.2015

73 Titular/es:
**UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ Hospital del Rey s/n
09001 Burgos (Burgos) ES**

72 Inventor/es:
**VALLEJOS CALZADA, Saúl;
TRIGO LÓPEZ, Miriam;
PABLOS LAGARTOS, Jesús Luis;
MUÑOZ SANTAMARÍA, M^a Asunción;
GARCÍA GARCÍA, Félix Clemente;
SERNA ARENAS, Felipe y
GARCÍA PÉREZ, José Miguel**

54 Título: **Sensor colorimétrico de hierro en medios acuosos y biológicos, como aguas industriales, vino y sangre**

57 Resumen:
Monómeros vinílicos y membranas poliméricas densas (películas o filmes), así como su aplicación como sensores colorimétricos de hierro en medios acuosos y biológicos, como por ejemplo en aguas potables e industriales, vinos y suero sanguíneo. La invención se refiere a los monómeros vinílicos con estructura (I), así como a los copolímeros reticulados con estructura (II).



ES 2 525 114 B2

DESCRIPCIÓN

Sensor colorimétrico de hierro en medios acuosos y biológicos, como aguas industriales, vino, y sangre.

OBJETO DE LA INVENCION:

- 5 La presente invención se relaciona con la preparación de nuevos monómeros vinílicos que actúan como sensores colorimétricos de hierro en distintos medios acuosos y biológicos, como por ejemplo en aguas industriales, sangre, vino, etc. Asimismo se relaciona con la copolimerización de estos monómeros para dar lugar a filmes o membranas densas obtenidas por copolimerización de estos
- 10 monómeros con otros, entre los que se incluyen monómeros polifuncionales, para dar lugar a materiales con buenas propiedades mecánicas, tanto en seco como en hinchado, que se comportan como sensores sólidos colorimétricos de hierro en medios acuosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

- 15 El desarrollo de métodos de análisis para la determinación y cuantificación de la presencia de hierro es del máximo interés, especialmente en medios acuosos de interés industrial, medioambiental y alimentario, como por ejemplo las aguas de consumo, las aguas residuales, y los vinos, así como en medios biológicos de interés biomédico, como por ejemplo el suero sanguíneo. Por ejemplo, el control
- 20 de la concentración de hierro es importante para evitar sabores y olores no deseados en agua potable, para controlar los vertidos de industrias que trabajan con derivados de hierro, para mantener las propiedades organolépticas en vinos, o en el análisis clínico de hierro en la sangre para el control de anemias.

- El método clásico de determinación de la cantidad de hierro en suero sanguíneo
- 25 es la espectroscopia de ultravioleta-visible. Este método requiere de reactivos complejantes del hierro para formar compuestos coloreados, además de un espectrofotómetro de elevado coste económico, para obtener los valores de absorbancia. Dentro de los reactivos necesarios se encuentran reductores (ácido ascórbico, hidroxilamina, ácido tioglicólico), complejantes (ferrocina, ferene, cromazurol S), precipitantes (ácido tricloroacético), disoluciones tamponadas, etc.
- 30

De la misma manera, los métodos más comunes para la determinación de hierro en vino son también los métodos colorimétricos, aunque en este caso el complejante más utilizado suele ser el sulfocianuro potásico. Al igual que en el suero sanguíneo, con el vino también es necesario realizar una digestión de la muestra con ácido nítrico y agua oxigenada, seguida de la complejación con KSCN para formar los compuestos coloreados. Estos procedimientos tienen en la práctica un error considerable, en torno a 1 mg/L, necesitan la adición de un compuesto solvatocrómico, y también la obtención previa de una recta de calibrado para cada muestra con el coeficiente de extinción molar del compuesto solvatocrómico y otros parámetros empíricos tediosos de calcular.

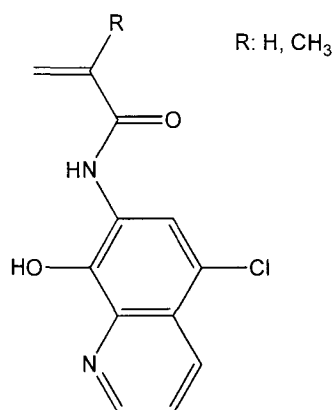
Un segundo método de determinación de hierro en vino ampliamente usado es la espectroscopia de absorción atómica de llama. Éste método es más preciso, pero también requiere digestión de la muestra y un caro equipo de absorción atómica de llama.

Con el objetivo de facilitar la detección de analitos, el desarrollo de moléculas que actúan como sensores cromogénicos o fluorogénicos es un tema de gran actualidad científica y tecnológica (R. Martínez-Mañez, F. Sancenon, Chem. Rev. 2003, 4419-4476; J. Janata, Chem. Rev. 2008, 108, 327-328). Su diseño, síntesis, y puesta a punto como sistema sensor da lugar a nuevas tecnologías de detección de analitos caracterizadas por ser baratas, por poseer elevada sensibilidad, y por su sencilla utilización que posibilita su empleo por personal no especializado. Es más, la preparación de membranas densas hidrofílicas como materiales sensores supone un paso más en el desarrollo de este campo (J. M. García, F. C. García, F. Serna, J. L. de la Peña, Polym. Rev. 2011, 51, 341-390, S. Vallejos, P. Estévez, F. C. García, F. Serna, J. L. de la Peña, Chem. Commun. 2010, 46, 7951-7953; B. García-Acosta, F. García, J. M. García, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, N. San-José, J. Soto, Org. Lett. 2007, 9, 2429-2432; F. Garcia, J. M. Garcia, B. Garcia-Acosta, R. Martinez-Manez F. Sancenon, J. Soto, Chem. Commun. 2005, 2790-2792). Así, la disposición de películas sólidas que se pueden manejar con facilidad, tanto en seco como en húmedo, abre nuevas perspectivas a esta tecnología.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

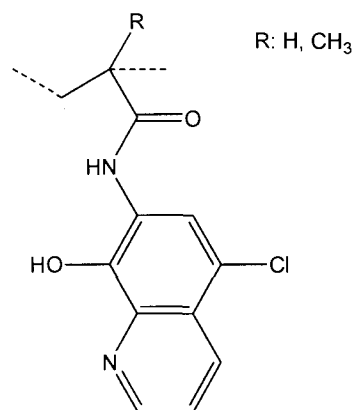
La invención hace referencia a los nuevos monómeros vinílicos derivados de la 8-hidroxiquinolina, concretamente la *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida o la *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)acrilamida, así como a los polímeros lineales y a las membranas poliméricas densas obtenidas por copolimerización de éste con distintos monómeros, tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, con uno o varios enlaces múltiples polimerizables. Asimismo hace referencia a las aplicaciones de este monómero, así como la de los materiales que con ellos se obtienen en distintos campos.

La invención se refiere a los nuevos monómeros con estructura,



(I)

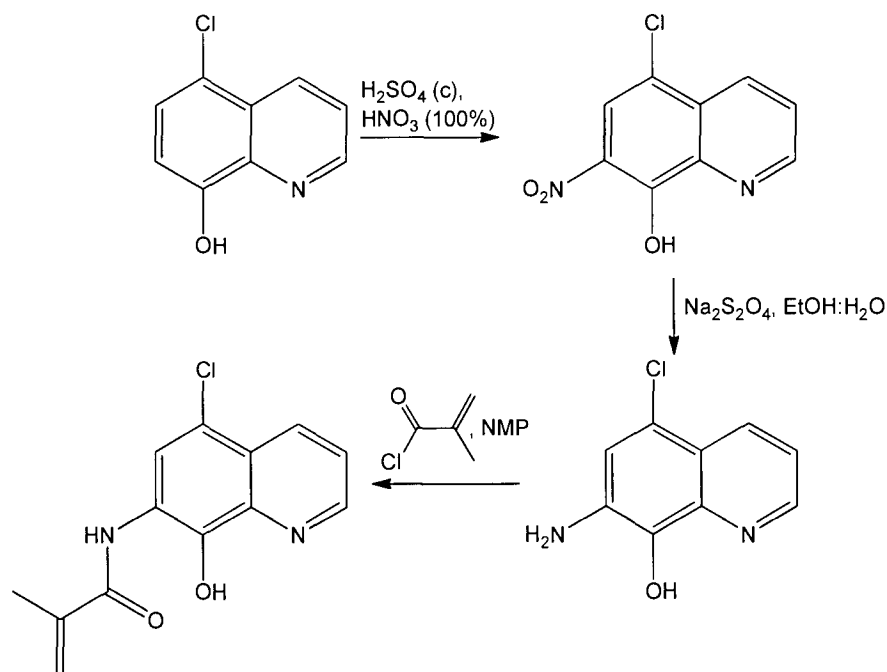
La invención se refiere asimismo a los polímeros derivados de los polímeros (met)acrílicos que se obtienen por copolimerización/reticulación de los monómeros con estructura I con comonómeros que poseen dos o más grupos polimerizables para dar lugar a polímeros lineales o redes insolubles, tanto en forma de membrana, o filme, como de gel:



(II)

- En concreto, los polímeros, membranas, filmes, recubrimientos y materiales en estado sólido que se obtienen se caracterizan por una combinación ideal de propiedades mecánicas, tanto en seco como en hinchado, es decir, con agua dentro de la red polimérica. Esto los convierte en materiales especiales para la elaboración de membranas densas que se pueden emplear, entre otros ámbitos, en la detección de hierro en agua, así como en distintos medios acuosos, como por ejemplo en vino, o en el suero sanguíneo.
- 5
- 10 Los monómeros y polímeros son compuestos y materiales que cambian de color cuando hay hierro [Fe(II), Fe(III)] presente en el mismo medio. Este comportamiento específico permite la detección de hierro por cambios en el espectro visible de color, de manera que además de con un espectrofotómetro, también se puede valorar a simple vistas, así como cuantificar, a través de la
- 15 definición digital del color (RGB) de una fotografía tomada al material. Así, se pueden elaborar sensores basados en estas técnicas para la detección cualitativa o cuantitativa de hierro en disolución. El cambio de color por la presencia de cationes hierro se observa tanto en disolución del monómero en disolventes orgánicos, como en disolución del polímero lineal en agua, así como por la
- 20 inmersión de las membranas en los distintos medios sin ningún tipo de tratamiento previo de la muestra.

En el Esquema 1 se ilustra el procedimiento, no limitante, que se siguió para el desarrollo de los monómeros vinílicos.



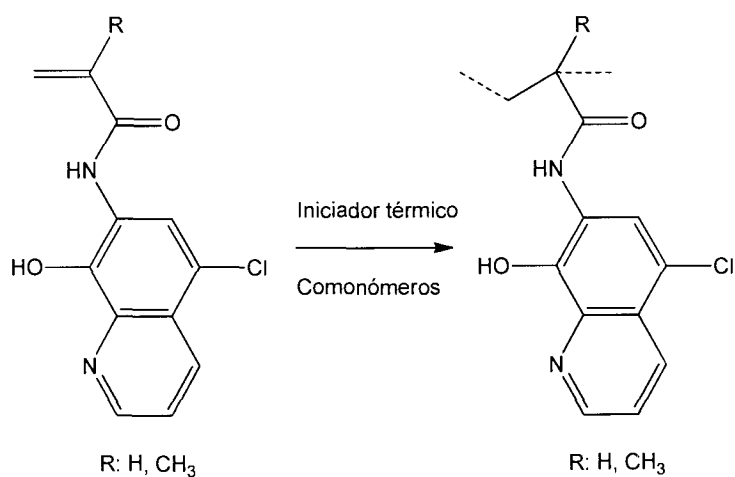
Esquema 1

La síntesis del monómero se puede llevar a cabo por otras rutas convencionales en química orgánica.

5

La síntesis de los copolímeros se puede realizar por reacción directa del enlace vinílico con un iniciador térmico, tanto en disolución como en bloque, tal como se muestra como ejemplo en el Esquema 2. En general la copolimerización de los monómeros, así como las copolimerizaciones con monómeros vinílicos comerciales o no, se pueden realizar por cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura para la polimerización de enlaces múltiples.

10



Esquema 2

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Caracterización del 5-cloro-7-nitroquinolin-8-ol: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^1H); (d) resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 2. Caracterización del 7-amino-5-cloroquinolin-8-ol: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^1H); (d) resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 3. Caracterización de la *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^1H); (d) resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 4. Disolución del monómero *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida en etanol:agua tamponada a pH=2 (50:50): efecto de la adición de cantidades crecientes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en el cambio de color del sistema, (se encuentran insertadas las gráficas que muestran la relación entre las ppm de hierro añadido y la intensidad del color verde a 670 nm. La gráfica a) corresponde con la adición de cantidades muy bajas de hierro a la disolución, hasta 16 ppm, correspondiente a la formación de complejos ligando:metal 3:1 y 2:1, y la gráfica b) con cantidades más grandes, hasta 2000 ppm, correspondiente a la formación del complejo ligando:metal 1:1)

Figura 5. Disolución del polímero lineal preparado según ejemplo 2 en agua tamponada a pH=2: efecto de la adición de cantidades crecientes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en la aparición de una banda en el espectro de UV-visible, (se encuentran insertadas las gráficas que muestran la relación entre las ppm de hierro añadido y la intensidad del color verde a 637 nm. La gráfica a) corresponde con la adición de cantidades muy bajas de hierro a la disolución, hasta 50 ppm, correspondiente a la formación de complejos ligando:metal 3:1 y 2:1, y la gráfica b) con cantidades más grandes, hasta 10000 ppm, correspondiente a la formación del complejo ligando:metal 1:1)

Figura 6. Membrana densa preparada según ejemplo 3 sumergida en agua tamponada a pH=2: efecto de la adición de cantidades crecientes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en la aparición de una banda en el espectro de UV-visible, (se

encuentran insertadas las gráficas que muestran la relación entre las ppm de hierro añadido y la intensidad del color verde a 681 nm. La gráfica a) corresponde con la adición de cantidades muy bajas de hierro a la disolución, hasta 20 ppm, correspondiente a la formación de complejos ligando:metal 3:1 y 2:1, y la gráfica b) con cantidades más grandes, hasta 550 ppm, correspondiente a la formación del complejo ligando:metal 1:1)

Figura 7. La tabla a) muestra las disoluciones del polímero lineal preparado según ejemplo 2 en agua tamponada a pH=2, y el efecto de la adición de cantidades crecientes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (desde 0 hasta 5 ppm) en el cambio de color traducido a las componentes principales (CP) de los parámetros RGB obtenidos mediante la cámara fotográfica de un teléfono móvil. La gráfica b) representa la variación CP vs $[\text{Fe}(\text{III})]$, ppm, y en la tabla c) se calcula la concentración de hierro de dos muestras problema (P1 y P2) utilizando el polinomio de orden 2 con el que se ajustan los puntos de la gráfica b).

Figura 8. La tabla a) muestra las disoluciones del polímero lineal preparado según ejemplo 2 en agua tamponada a pH=2, y el efecto de la adición de cantidades crecientes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (desde 5 hasta 560 ppm) en el cambio de color traducido a las componentes principales (CP) de los parámetros RGB obtenidos mediante la cámara fotográfica de un teléfono móvil. La gráfica b) representa la variación CP vs $[\text{Fe}(\text{III})]$, ppm, y en la tabla c) se calcula la concentración de hierro de una muestra problema (P1) utilizando el polinomio de orden 3 con el que se ajustan los puntos de la gráfica b.)

Figura 9. La tabla a) muestra las membranas densas preparadas según el ejemplo 3 después de ser sumergidas en disoluciones con diferentes concentraciones de hierro, y el cambio de color de dichas membranas traducido a las componentes principales (CP) de los parámetros RGB obtenidos mediante la cámara fotográfica de un teléfono móvil. En la gráfica b) se representa la relación entre $\text{Log}[\text{Fe}(\text{III})]$, ppm] y CP.

Figura 10. La tabla a) muestra las membranas densas preparadas según el ejemplo 3 después de ser sumergidas en varios vinos blancos con diferentes concentraciones de hierro, y el cambio de color de dichas membranas traducido a

las componentes principales (CP) de los parámetros RGB obtenidos mediante la cámara fotográfica de un teléfono móvil. En la gráfica b) se representa la relación entre $\text{Log}[\text{Fe(III)}, \text{ppm}]$ y CP. La concentración del hierro en los vinos comerciales
5 empleados en el análisis se determinó mediante espectroscopia de absorción atómica de llama.

Figura 11. La tabla a) muestra las membranas densas preparadas según el ejemplo 3 después de ser sumergidas en sueros sanguíneos con diferentes concentraciones de hierro, y el cambio de color de dichas membranas traducido a
10 las componentes principales (CP) de los parámetros RGB obtenidos mediante la cámara fotográfica de un teléfono móvil. En la gráfica b) se representa la relación entre $\text{Log}[\text{Fe(III)}, \text{ppm}]$ y CP. La concentración de hierro en suero se determinó a partir de estándar comerciales PreciControl ClinChem Milti 1 y 2 (Cobas®, Productos Roche), y de sus diluciones.

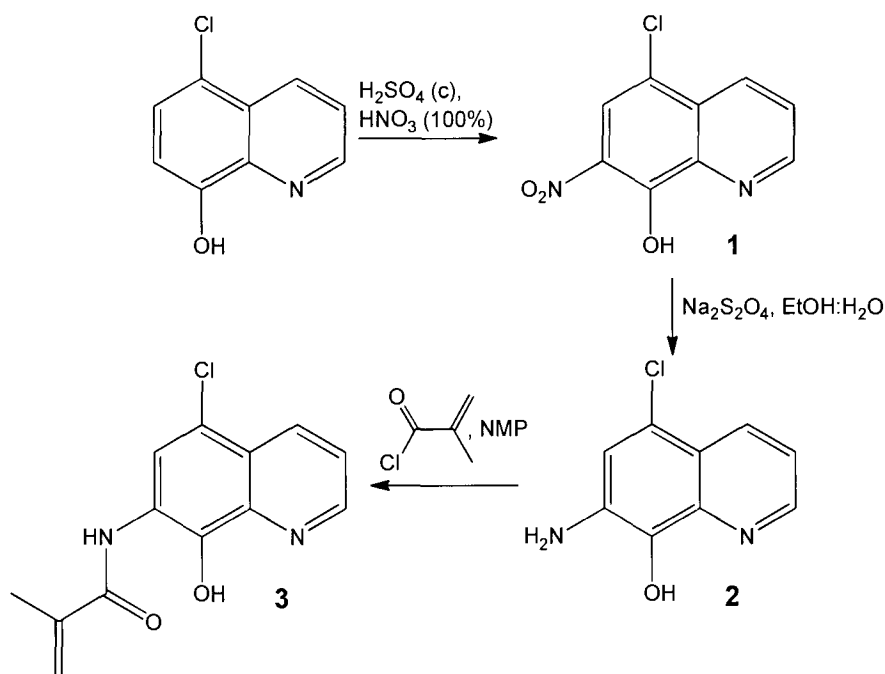
15 MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Los siguientes ejemplos ilustrativos no pretenden ser limitantes y describen: a) la preparación de uno de los monómeros vinílicos, *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida; b) la preparación de un copolímero con este monómero como comonómero; c) la preparación de una membrana con este monómero como
20 comonómero; d) el comportamiento como sensor colorimétrico de este monómero en disolución orgánico-acuosa frente a la presencia de hierro; e) el comportamiento como sensor colorimétrico del copolímero lineal frente a la presencia de hierro en agua; f) el comportamiento como sensor colorimétrico de la membrana frente a la presencia de hierro en agua; g) el comportamiento como
25 sensor colorimétrico de la membrana frente a la presencia de hierro en vino blanco; h) el comportamiento como sensor colorimétrico de la membrana frente a la presencia de hierro en suero sanguíneo.

DESCRIPCIÓN DE UN EJEMPLO DE REALIZACIÓN

Ejemplo 1. Síntesis de un monómero.

30 Este ejemplo ilustra la preparación y caracterización del monómero *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**), que se llevó a cabo por la siguiente ruta sintética:



1.1. Síntesis del 5-chloro-7-nitroquinolin-8-ol (1).

- 5 Se añaden 111 mmol (20 g) de la 5-cloro-8-hidroxiquinolina y 2.24 mol (110 ml) de ácido sulfúrico concentrado a un matraz de 1 L equipado con agitación mecánica. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 133 mmol (5.7 ml) de ácido nítrico fumante, sin superar los 2°C durante toda la adición. Después, la solución se agita a 0°C durante 1 hora. Se retira el baño de hielo y se deja a
- 10 temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se precipita la disolución sobre 1 litro de agua hielo y se agita durante toda la noche. Finalmente el sólido formado se filtra y se lava con agua y metanol. El rendimiento fue del 85%. Caracterización: ver Figura 1.

1.2. Síntesis del 7-amino-5-chloroquinolin-8-ol (2).

- 15 Se añaden en un matraz de fondo redondo 14.96 mmol (3.36 g) del 5-cloro-7-nitroquinolin-8-ol (1) y 78.69 mmol (13.70 g) de ditionito de sodio a 100 ml de una mezcla etanol:agua (50:50). La suspensión se agita durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. El sólido amarillo finalmente se filtra y se lava con agua. El producto se recrystaliza en etanol, obteniendo un
- 20 rendimiento del 85%. Caracterización: ver Figura 2.

1.3. Síntesis de la *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas se disuelven 4.62 mmol (0.9 g) de 7-amino-5-cloroquinolin-8-ol (**2**) y 0.628 g de LiCl en 11 ml de NMP. Se agita bajo
5 atmosfera de nitrógeno durante 5 minutos, y se añaden 8.31mmol (0.812 ml) de cloruro de metacrililo. La disolución se agita bajo atmosfera de nitrógeno durante 12 horas y a una temperatura de 50°C. Finalmente, la disolución se precipita en agua y el producto se filtra y se trata con agua a reflujo. El rendimiento fue del 60%. Caracterización: Ver figura 2.

10 Ejemplo 2. Preparación de un copolímero lineal soluble en agua de monómeros comerciales y el monómero *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**).

Mediante polimerización radical se preparó un copolímero lineal con la composición que se indica a continuación. Monómeros: acrilato de 2-hidroxietilo y *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**), con una relación molar 99 a 1,
15 respectivamente. Iniciador térmico azobisisobutironitrilo (AIBN) con una concentración de 0,1 moles por litro en el disolvente de reacción, la dimetilformamida. La disolución resultante se agito a 60 °C y bajo atmosfera de nitrógeno durante 4 horas, y posteriormente fue precipitada en dietil eter. El producto formado se aisló por decantación del disolvente.

20 Ejemplo 3. Preparación de una membrana sensora.

Mediante copolimerización en bloque se preparó una membrana con la composición que se indica a continuación. Monómeros: vinil pirrolidona, acrilato de 2-hidroxietilo y *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**), con una relación molar 74, 25 y 1, respectivamente. Entrecruzante: dimetacrilato de
25 etilenglicol, con un porcentaje sobre el resto de los monómeros del 10%. Iniciador térmico AIBN con un porcentaje en peso del 1%. La disolución resultante se inyectó en un molde de cristales silanizados, de 200 µm de espesor, en ausencia de oxígeno, y se colocó en una estufa a 60°C durante toda una noche.

Ejemplo 4. Detección colorimétrica de hierro en una disolución orgánico-acuosa
30 del monómero (**3**).

Este ejemplo ilustra el comportamiento como sensor colorimétrico del monómero *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**), cuya síntesis se ilustra en el Ejemplo 1, hacia la presencia hierro en medio orgánico-acuoso.

- 5 La adición de cantidades crecientes de hierro a una disolución de *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**) en una mezcla etanol:agua (50:50) produce la formación de una banda de color en el entorno de los 675 nm, que se relaciona claramente con el aumento de la cantidad de hierro, tal y como se observa gráficamente en la Figura 4. El límite de detección alcanzado fue de 1,59 ppm, y
10 el de cuantificación de 4,83 ppm.

Ejemplo 5. Detección colorimétrica de hierro en disolución acuosa del copolímero lineal del monómero (**3**) con monómeros comerciales.

- Este ejemplo ilustra el comportamiento como sensor colorimétrico del copolímero lineal del monómero *N*-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida (**3**) con
15 monómeros comerciales preparado en el ejemplo 2, hacia la presencia hierro en medios acuosos.

- La adición de cantidades crecientes de hierro a una disolución del copolímero lineal en agua produce la formación de una banda de color en el entorno de los 650 nm, que se relaciona claramente con el aumento de la cantidad de hierro, tal
20 y como se observa gráficamente en la Figura 5. El límite de detección alcanzado fue de 142 ppb, y el de cuantificación de 431 ppb.

- De la misma manera, se fotografiaron disoluciones con diferentes cantidades de hierro. Una vez obtenidos los parámetros RGB de cada muestra se agruparon en una sola variable, realizando un análisis multivariante de componentes
25 principales. La adición de diferentes cantidades de hierro a una disolución del copolímero lineal en agua produce una variación en esos componentes principales que se relaciona con el aumento de la cantidad de hierro, tal y como se observa gráficamente en las figuras 7 y 8. El límite de detección alcanzado fue de 493 ppb, y el de cuantificación de 1494 ppb.

- 30 Ejemplo 6. Comportamiento como sensor de las membranas.

La introducción de la membrana preparada en el ejemplo 3 en agua tamponada a pH=2 dio lugar a un espectro de ultravioleta visible que no presentaba ningún tipo de banda desde 400 hasta 900 nm. La adición de cantidades crecientes de hierro produjo la formación de una banda de color en el entorno de los 650 nm tal y como se observa en la figura 6 dando lugar a un límite de detección de 71 ppb, y el de cuantificación de 215 ppb.

De la misma manera, se fotografiaron varios filmes después de ser sumergidos en disoluciones con diferentes cantidades de hierro. Una vez obtenidos los parámetros RGB de cada muestra se agruparon en una sola variable, realizando un análisis multivariante de componentes principales. La inmersión de los filmes en disoluciones con diferentes cantidades de hierro produce una variación en esos componentes principales que se relaciona con el aumento de la cantidad de hierro, tal y como se observa gráficamente en la figuras 9. El límite de detección alcanzado fue de 1420 ppb, y el de cuantificación de 2880 ppb.

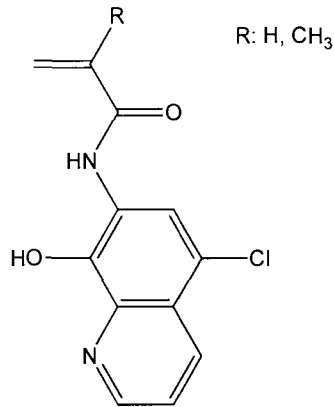
Este cambio de color también se observó al sumergir la membrana en diferentes vinos blancos y sueros sanguíneos, tal y como se observa en las Figuras 10 y 11 respectivamente, dando lugar a un límite de detección y de cuantificación de 1120 y 1410 ppb, respectivamente, en el caso del vino, y de 1140 y 1490 ppb, respectivamente, en sangre.

25

30

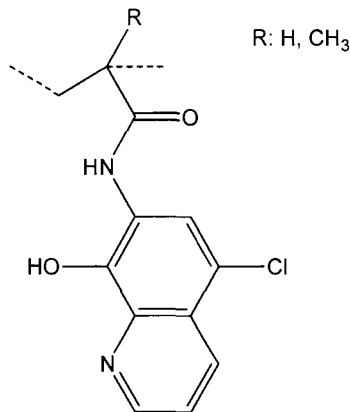
REIVINDICACIONES

1.- Monómeros vinílicos caracterizados porque poseen la estructura I.



(I)

5 2.- Copolímeros lineales obtenidos a partir de la copolimerización de los monómeros definidos según 1 con comonómeros comerciales o de síntesis, caracterizados porque poseen la estructura II.



(II)

10 3.- Copolímeros reticulados obtenidos a partir de la copolimerización de los monómeros definidos según 1 con comonómeros comerciales o de síntesis, caracterizados porque poseen la estructura II.

4.- Uso de los monómeros descritos en la reivindicación 1 en la valoración de hierro en disolución.

5.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 2 en la valoración de hierro en medios acuosos utilizando los parámetros RGB de una fotografía digital.

5 6.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 3 en la valoración de hierro en medios acuosos utilizando los parámetros RGB de una fotografía digital.

7.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 3 en la valoración de hierro en vinos utilizando los parámetros RGB de una fotografía digital.

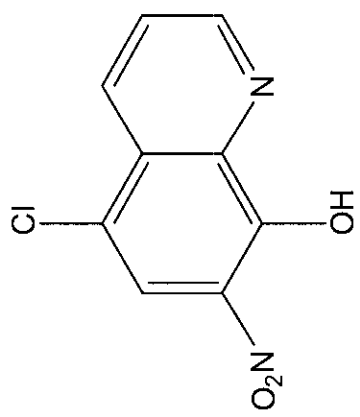
8.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 3 en la valoración de hierro en suero sanguíneo utilizando los parámetros RGB de una fotografía digital.

10 9.- Procedimiento de obtención de los monómeros definidos según reivindicación 1, caracterizados porque se utilizan en las etapas de reacción que se recogen en el Esquema 1.

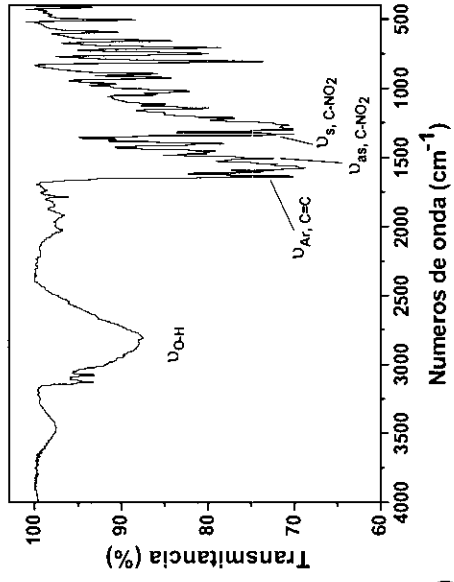
15

20

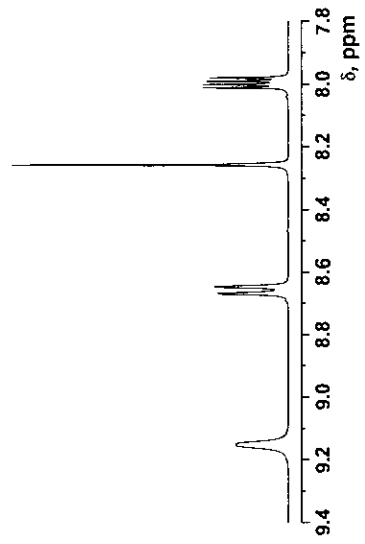
25



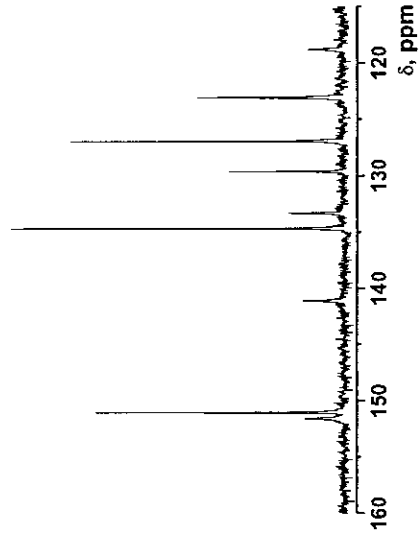
a) 5-cloro-7-nitroquinolin-8-ol



b)

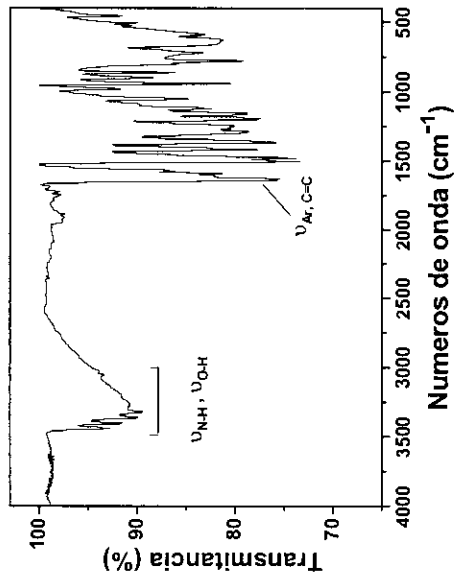


c)

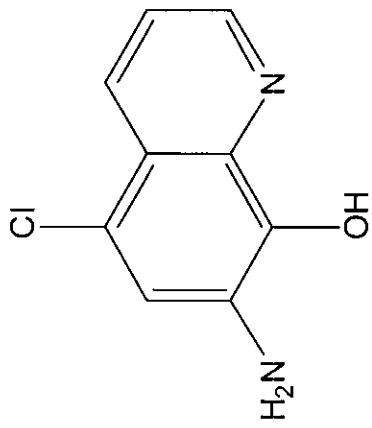


d)

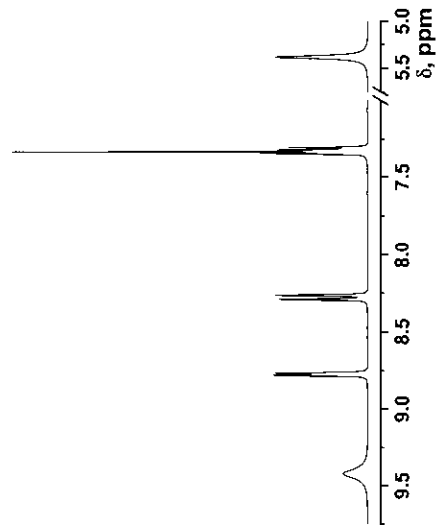
Figura 1



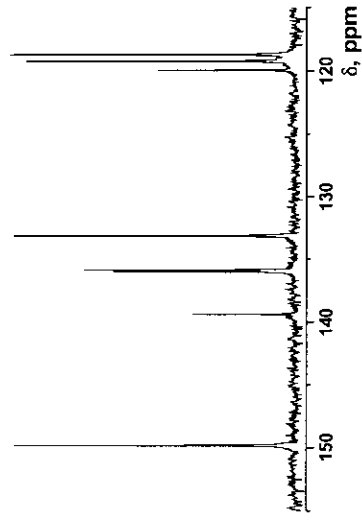
b)



a) 7-amino-5-chloroquinolin-8-ol

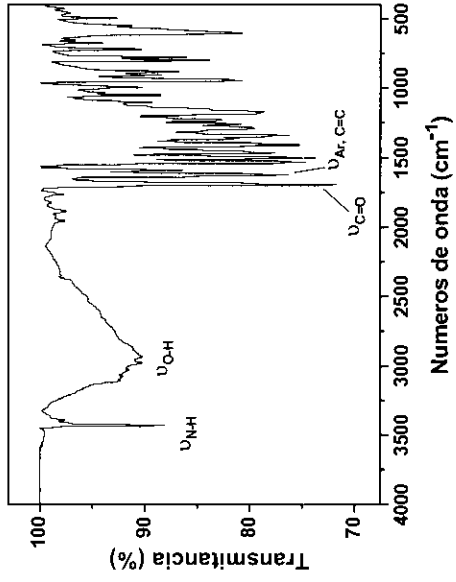


c)

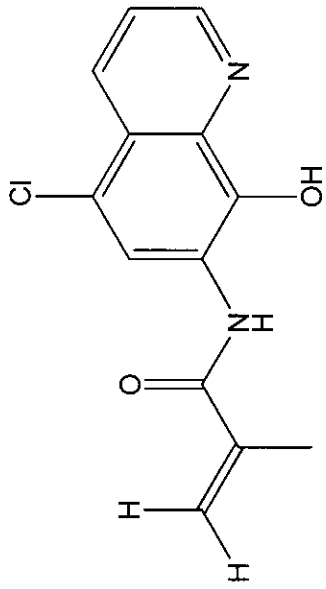


d)

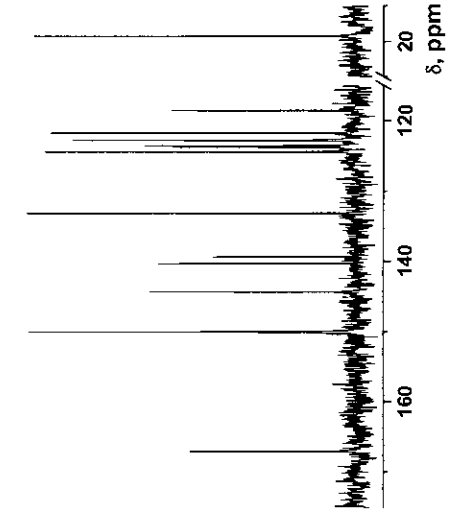
Figura 2



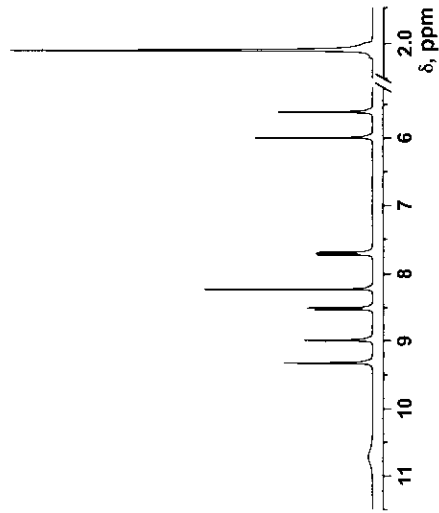
b)



a) N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metacrilamida



d)



c)

Figura 3

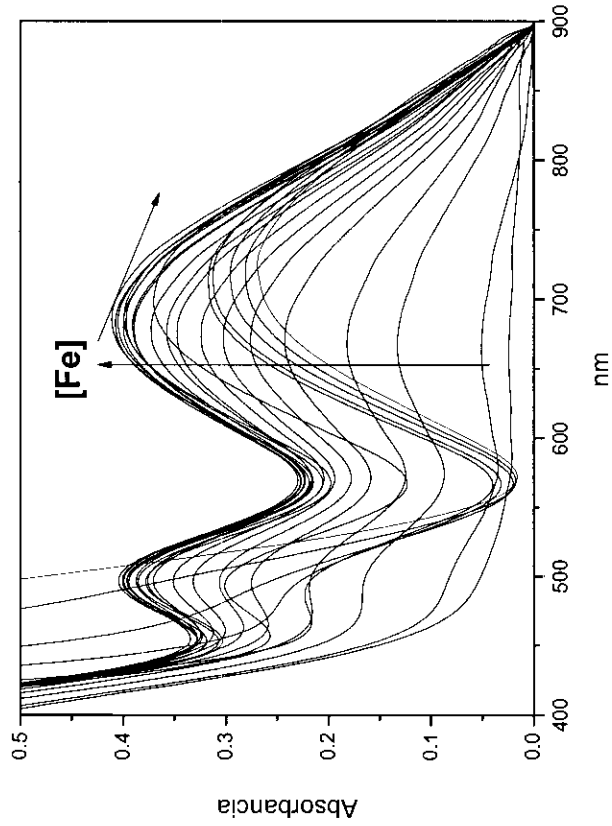
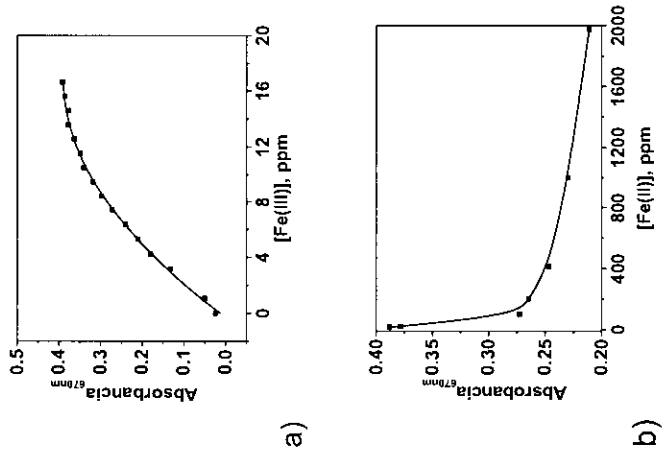


Figura 4

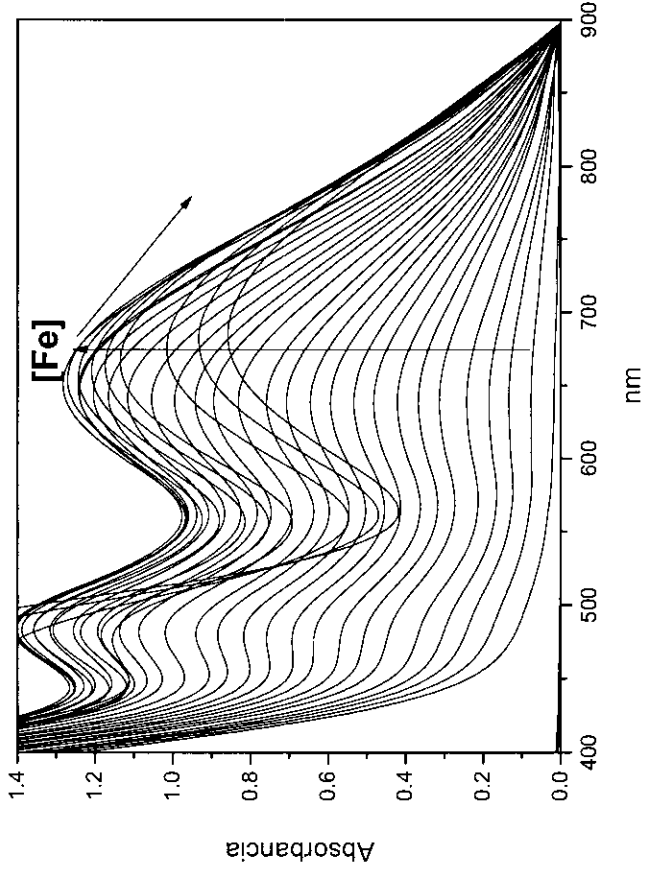
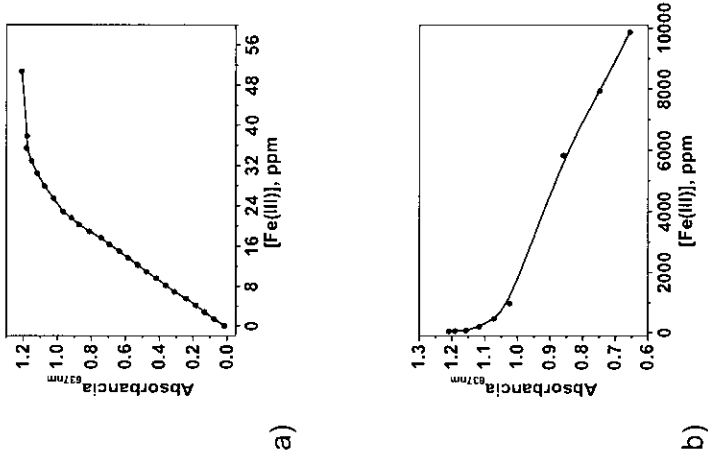


Figura 5

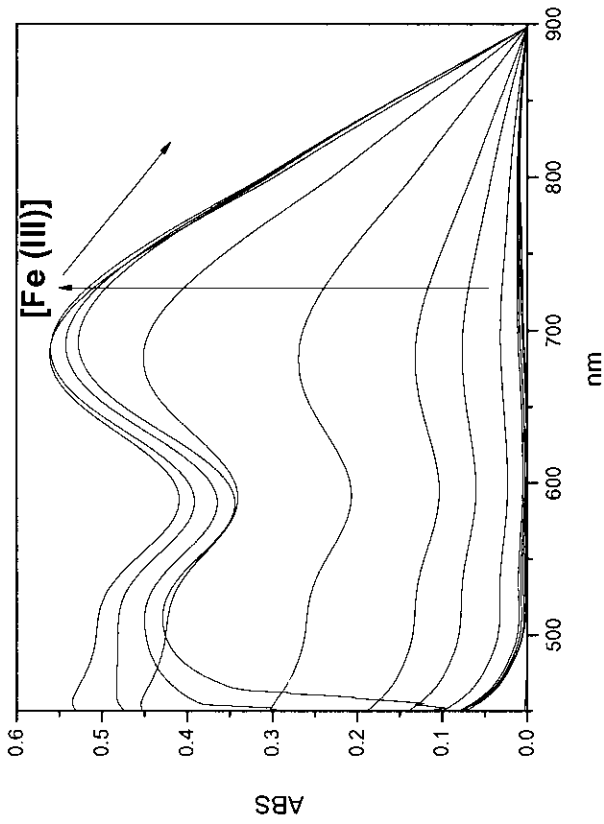
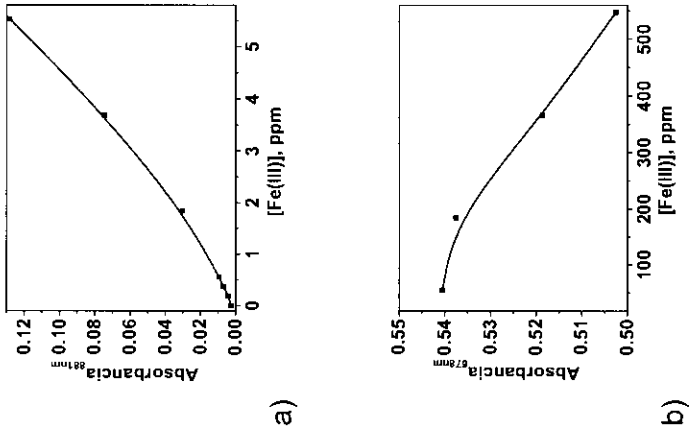
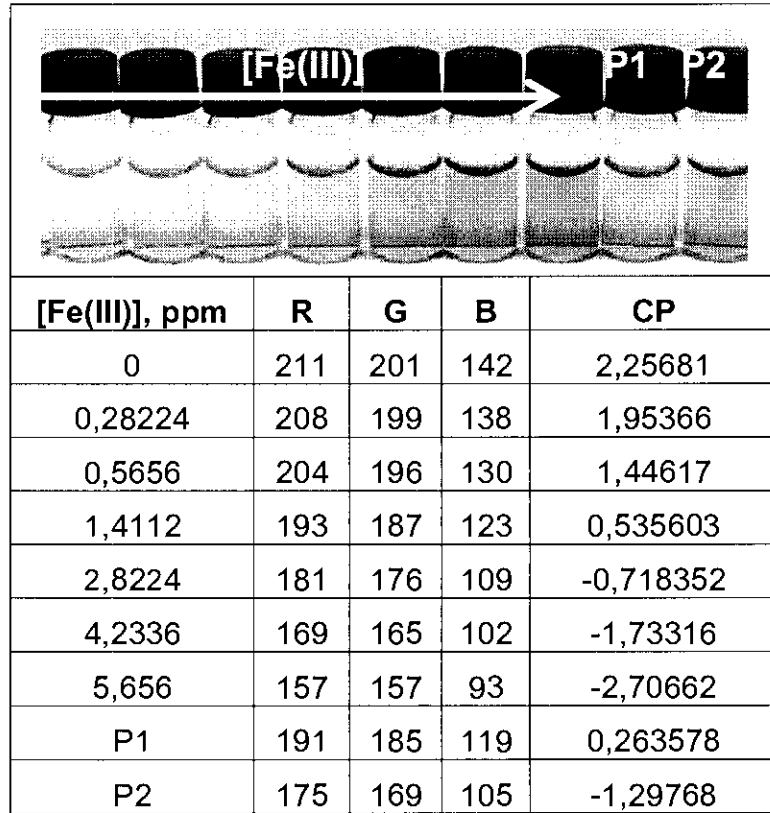
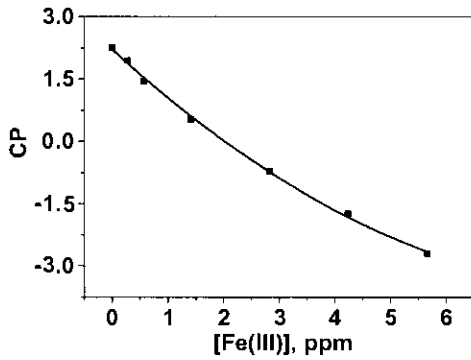


Figura 6

a)



b)

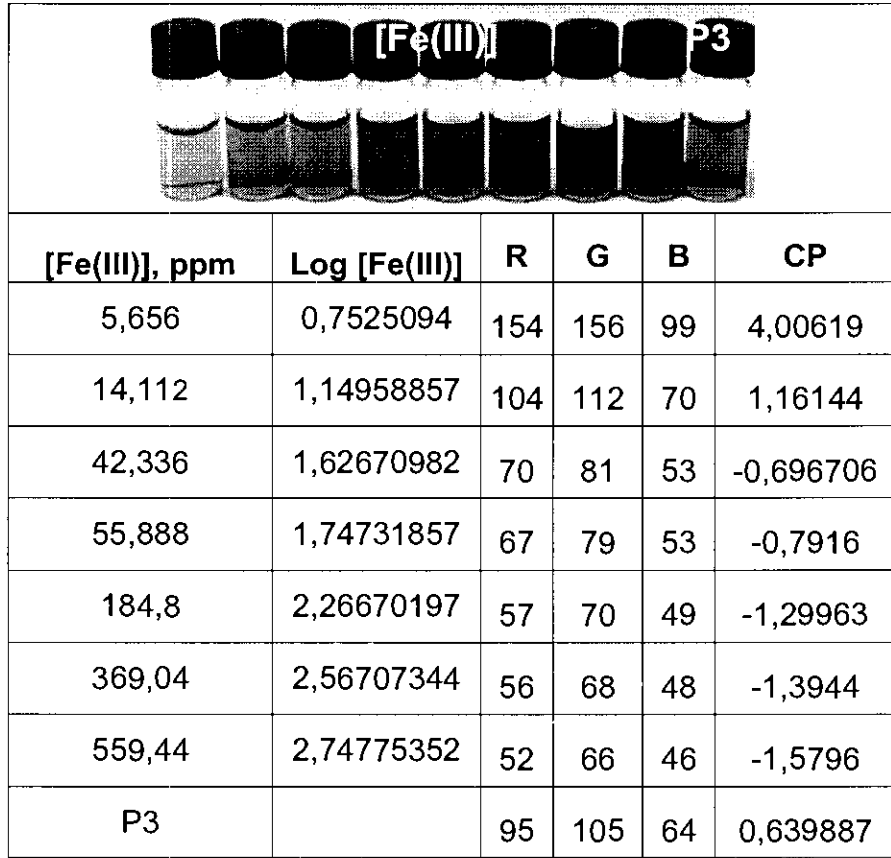


c)

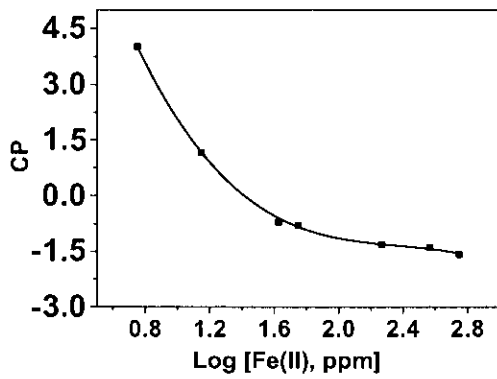
CP vs [Fe(III), ppm]	Polinomio orden 2
Valor estimado P1	1,75
Valor real P1	1,69
Valor estimado P2	3,51
Valor real P2	3,38

Figura 7

a)



b)



c)

CP vs [Fe(III), ppm]	Polinomio orden 3
VAOR ESTIMADO P3	17,42888
VALOR REAL P3	18,624872

Figura 8

a)

[Fe(III)], ppm	Log [Fe(III)]	R	G	B	PC
5.60×10^{-2}	-1.252	36	48	70	-2.45
2.80×10^{-1}	-0.553	46	57	77	-1.42
1.40	0.146	58	66	81	-0.54
5.60	0.748	73	79	87	0.67
56.00	1.748	96	96	95	2.41

b)

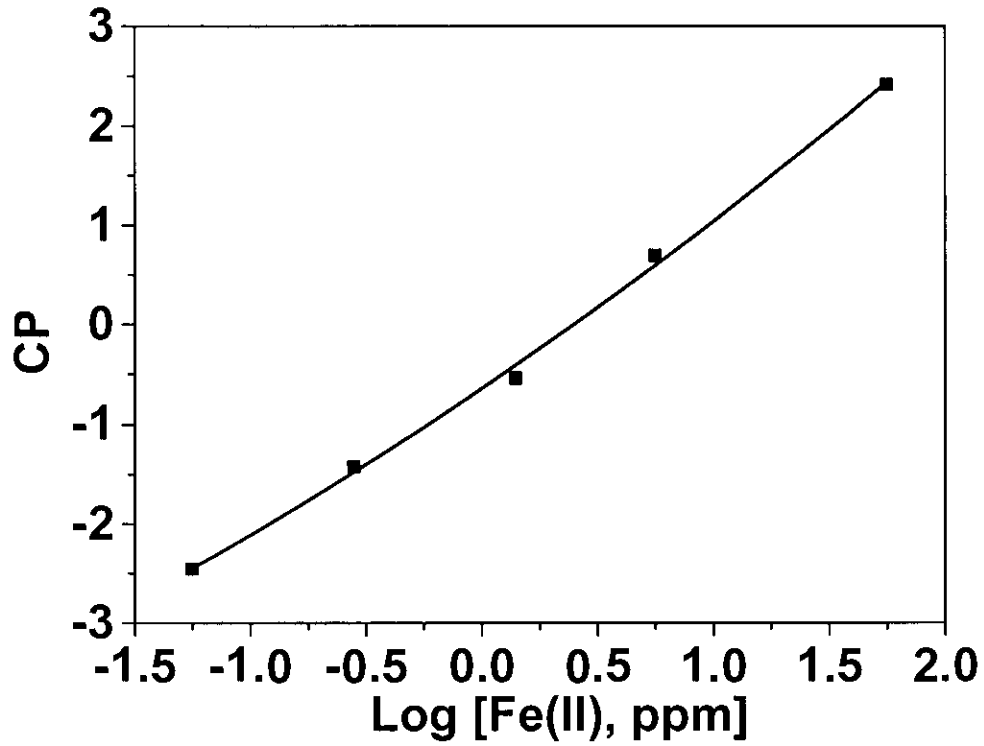


Figura 9

a)

[Fe(III)], ppm	Log [Fe(III)]	R	G	B	CP
1,00211	9,17E-04	57	70	78	-1,13356
3,43558	0,536	78	84	87	2,22945
1,188	0,07482	56	67	75	-1,76707
1,15702	0,06334	59	71	80	-0,7131
2,32024	0,36553	71	80	86	1,38428

b)

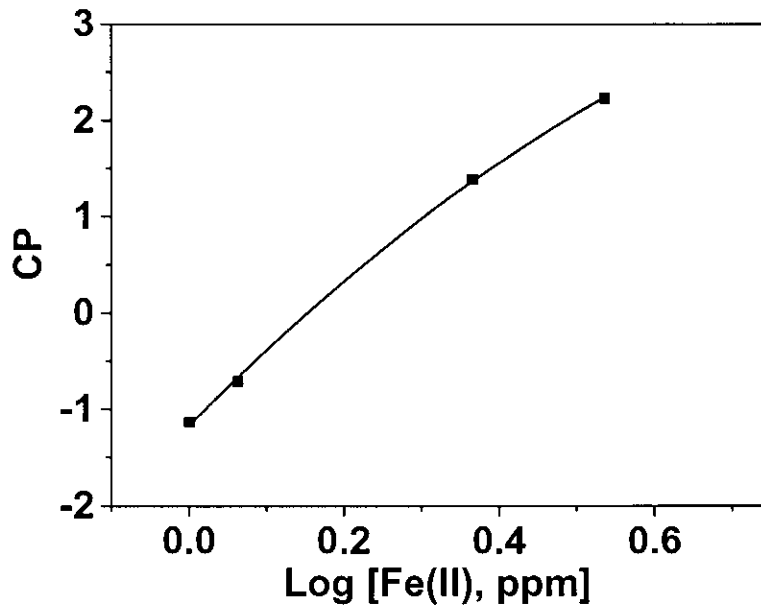
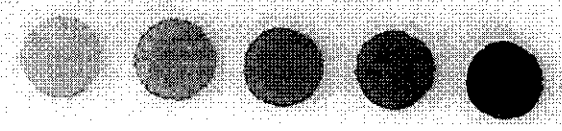


Figura 10

a)



[Fe(III)], ppm	Log [Fe(III)]	R	G	B	CP
1,1	0,04139269	42	51	72	-1,87038
1,860180995	0,2695552	49	58	76	-0,943505
2,6	0,41497335	54	63	79	-0,269872
3,320264317	0,52117266	60	68	81	0,363749
10,59565217	1,02512769	79	85	91	2,72001

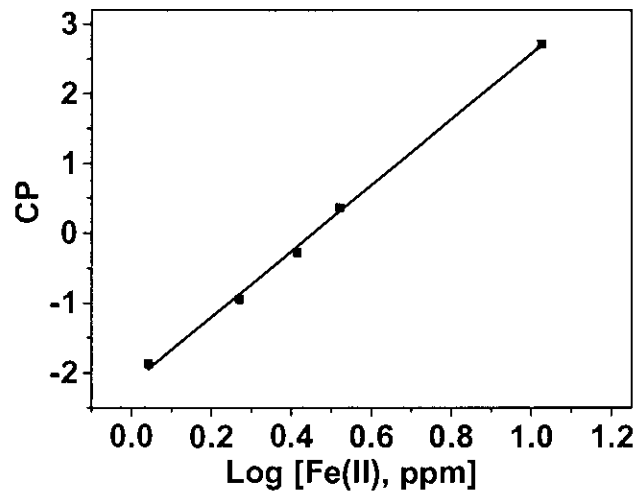


Figura 11



②① N.º solicitud: 201300575

②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.06.2013

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 3391114 A (P. SCHAEFER et al.) 02.07.1968, columna 2, líneas 1-30,60-65; columna 3, líneas 9-31,58-75; columna 4, líneas 1-13.	1-8
A	M. BANKOVA et al., "Copolymers of 5-chloro-8-quinolinyl acrylate and acrylamide: Synthesis, hydrolysis behavior and antibacterial activity", European Polymer Journal, 1997, vol. 34, nº 2, páginas 247-253.	1-8
A	N. LI et al., "A polymeric chemosensor for Fe ³⁺ based on fluorescence quenching of polymer with quinoline derivative in the side chain", Materials Chemistry and Physics, 2009, vol. 114, páginas 339-343.	1-8
A	US 4012362 A (BAYER) 15.03.1977, columna 1, líneas 12-33; columna 3, líneas 1-68; columna 6, líneas 66-68; columna 7, líneas 1-15; reivindicaciones.	1-8
A	R. PENG et al., "Synthesis of 5-dialkyl(aryl)aminomethyl-8-hydroxyquinoline dansylates as selective fluorescent sensors for Fe ³⁺ ", Molecules, 2007, vol. 12, páginas 1191-1201.	1-8
A	ES 2386261 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS) 14.08.2012, Reivindicaciones.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.10.2013

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D215/28 (2006.01)

C08F20/60 (2006.01)

C08F26/06 (2006.01)

C08F220/56 (2006.01)

C08F271/02 (2006.01)

G01N33/20 (2006.01)

G01N21/64 (2006.01)

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

C02F, C08F, G01N, C02F

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

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NLP. REGISTRY, CALPUS, BIOSI, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.10.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 3391114 A (P. SCHAEFER et al.)	02.07.1968
D02	M. BANKOVA et al., European Polym. J., 1997, vol. 34, nº 2, pp. 247-253	
D03	N. LI et al., Mat. Chem. Phys., 2009, vol. 114, pp. 339-343	
D04	US 4012362 A (BAYER)	15.03.1977
D05	R. PENG et al., Molecules, 2007, vol. 12, pp. 1191-1201	
D06	ES 2386261 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS)	14.08.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a monómeros vinílicos derivados de la 8-hidroxiquinolina, en concreto los monómeros N-(5-cloro-8-hidroxiquinoli-7-il)metacrilamida y N-(5-cloro-8-hidroxiquinoli-7-il)acrilamida, su procedimiento de obtención y los copolímeros lineales y reticulados obtenidos de la polimerización de estos monómeros con monómeros comerciales y de síntesis. La invención también se refiere al uso de los monómeros derivados de la 8-hidroxiquinolina y polímeros derivados de los mismos como sensores colorimétricos para la valoración de hierro en disolución en medios acuosos y biológicos.

El documento D01 divulga homopolímeros y copolímeros de 5- o 7-acrilamido-metilen-8-hidroxiquinolina y su capacidad como complejantes de metales de transición, entre los que se menciona Fe^{2+} (ver columna 4, líneas 11-20). La reacción del compuesto 5-cloro-8-hidroxiquinolina con una N-metilamida derivada de monómeros de ácidos etilénicamente insaturados permite obtener los monómeros de fórmula (3) (ver columna 2) que son estructuralmente similares a los monómeros de fórmula I de la invención, con la diferencia de que el grupo amida con el resto (met)acrilato se encuentra unido al ciclo de 5-cloro-8-hidroxiquinolina por un metileno.

El documento D02 divulga copolímeros derivados de 5-cloro-8-quinolilacrilato y acrilamida, su preparación mediante polimerización radicalica y su actividad antibacteriana. La diferencia con los monómeros y copolímeros de la invención radica en que el resto (met)acrilamida está unido a través del grupo hidroxilo en posición 8 y no en la posición 7 del sistema hidroxiquinolina de los monómeros de la invención.

El documento D03 se refiere a un sensor polimérico de elevada sensibilidad y selectividad para detección de Fe^{3+} basado en un polímero con un derivado de quinolina en la cadena lateral, poly(HQPMA) (ver Esquema 1). En este caso la diferencia radica en que no se trata de un polímero derivado de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

El documento D04 divulga homopolímeros y copolímeros de monómeros obtenidos mediante acilación de 2-[4-hidroxi(o amino)fenil]-2[5-(8-hidroxiquinolil)]-propano con haluros o anhídridos de ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados (ver columna 3). Estos polímeros se pueden utilizar para la eliminación de iones metálicos en solución mediante formación de complejos metálicos (ver columnas 1 y 7). También en este caso la diferencia con los monómeros y polímeros de la invención radica en que el resto (met)acrilamida está unido en la posición 5 y no en la posición 7 del sistema hidroxiquinolina.

El documento D05 divulga la síntesis de derivados de 5-dialquil(aril) aminometil-8-hidroxiquinolina con un grupo dansilo en posición 8, y su aplicación como sensores selectivos fluorescentes para la detección de Fe^{3+} . Se parte del compuesto 5-clorometil-8-hidroxiquinolina que se hace reaccionar con cloruro de dansilo y distintas aminas secundarias, dando derivados con el grupo dansilo unido al hidroxilo en posición 8 (ver Esquema 1), que son estructuralmente diferentes a los monómeros de fórmula I de la invención.

El documento D06 divulga monómeros vinílicos polifuncionales y (co)polímeros derivados de 5-metilen-3,6-dioxopiperazina, que se utilizan para preparar membranas poliméricas con capacidad para actuar como sensores fluorogénicos de cationes pesados y moléculas neutras en solución orgánica u orgánica-acuosa. En este caso tampoco son monómeros derivados de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hagan referencia a monómeros vinílicos derivados de 5-cloro-8-hidroxiquinolina como los de la fórmula I de la invención, ni su procedimiento de obtención ni los copolímeros derivados de los mismos mediante polimerización con monómeros comerciales o de síntesis de acuerdo con la fórmula II de la invención. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir el uso de estos monómeros vinílicos y copolímeros derivados de 5-cloro-8-hidroxi quinolina como sensores selectivos para la valoración de iones hierro en medios acuosos o biológicos.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-8 se consideran nuevas y con actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.