



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 190 852**

② Número de solicitud: 200002432

⑤ Int. Cl.7: **C07C 39/16**
C07C 39/367

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **09.10.2000**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2003**

Fecha de la concesión: **04.01.2005**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2005**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.02.2005

⑦ Titular/es: **Universidad de Granada**
Acera de San Ildefonso, 42
18071 Granada, ES

⑦ Inventor/es: **Vilchez Quero, José Luis;**
Olmo Iruela, Monsalud del;
González Casado, Antonio y
Navalón Montón, Alberto

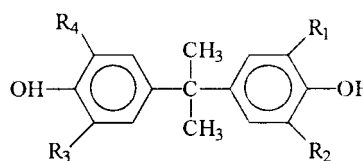
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Patrones químicos monocloro, dicloro y tricloro derivados del bisfenol A.**

⑤ Resumen:

Patrones químicos monocloro, dicloro y tricloro derivados del bisfenol A.

Se describe un método para la síntesis y purificación de los derivados monoclorado, diclorado y triclorado de Bisfenol A. El método consiste en la cloración del Bisfenol A y posterior separación de los compuestos mediante cromatografía. Los patrones se identifican de forma unívoca presentando una pureza superior al 99,99%. La disponibilidad de estos compuestos es de gran interés para los laboratorios de control y análisis químico, físicoquímico y toxicológico con objeto de poder determinar estos compuestos en muestras de interés ambiental, alimentario, clínico industrial y legal.



BFA: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
Cl-BFA: $R_1 = Cl, R_2 = R_3 = R_4 = H$
Cl₂-BFA: $R_1 = R_3 = Cl, R_2 = R_4 = H$
Cl₃-BFA: $R_1 = R_2 = R_3 = Cl, R_4 = H$

ES 2 190 852 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Patrones químicos Monocloro, Dicloro y Tricloro derivados del Bisfenol A.

5 Sector de la técnica

Laboratorios de control y análisis químico, físicoquímico y toxicológico para el análisis de estos compuestos en muestras de interés ambiental, alimentario, clínico industrial y legal.

10 Estado de la técnica

No se han encontrado antecedentes bibliográficos que citen y/o describan estos compuestos.

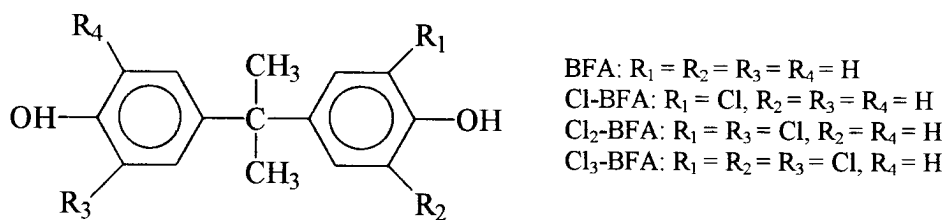
Explicación de la invención

15 El agua potable destinada al consumo público presenta siempre algún tipo de tratamiento que, normalmente, implica la adición de alguna sustancia química con objeto de destruir la existencia de posibles microorganismos patógenos presentes en ella y permitiendo de esta manera su ingestión. Estos agentes químicos que actúan como desinfectantes son normalmente potentes oxidantes que pueden provocar una
20 serie de reacciones en cualquier compuesto orgánico, de origen natural o antropogénico, presentes en el agua originando así una serie de derivados de naturaleza desconocida en muchas ocasiones.

La cloración es sin duda la técnica de desinfección más ampliamente utilizada dada su gran eficacia. Sin embargo, en los últimos años se ha observado la presencia de derivados clorados en las aguas de
25 consumo, los cuales pueden tener ciertas implicaciones a nivel de salud pública; de hecho, ya se ha puesto de manifiesto la toxicidad de algunos de ellos, como es el caso de los trihalometanos cuyos niveles han sido ya regulados por la Agencia de Protección Medioambiental de EEUU (EPA). El gran reto que se plantea por tanto a nivel de la Química Analítica es la caracterización de estos derivados organoclorados, de los cuales más del 50% siguen siendo desconocidos, hecho que implica además como gran inconveniente la
30 ausencia de patrones para una correcta identificación y cuantificación.

El bisfenol A (BFA) 2,2-bis-(4-hidroxifenil)-propano, monómero ampliamente utilizado en la síntesis de resinas epoxi y policarbonatos, está presente en una gran variedad de productos como recubrimientos de latas de conserva, contenedores de agua, biberones, filtros de agua, pegamentos, tuberías de PVC, etc.
35 Por tanto su presencia en el agua potable es posible como se ha puesto de manifiesto. Los autores han demostrado que cuando el BFA entra en contacto con el cloro presente en el agua potable reacciona con éste y se transforma sucesivamente en los derivados mono-, di- y tetraclorados de bisfenol A (Cl-BFA: 3-cloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano, Cl₂-BFA: 3,3'-dicloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano, Cl₃-BFA: 3,3',5-tricloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano)

40



45

50 Hasta el momento, sólo el bisfenol A ha sido estudiado a nivel toxicológico, poniéndose de manifiesto su carácter estrogénico, es decir mimetiza en su comportamiento biológico al estradiol que es la hormona estrogénica prototipo afectando así al equilibrio del sistema hormonal, pudiendo provocar cánceres y malformaciones de tipo sexual principalmente.

55 De los cuatro derivados clorados detectados, sólo el tetraclorobisfenol A está disponible a nivel comercial, sin embargo no se ha encontrado en bibliografía ninguna referencia acerca de los derivados mono, di y tri. Por tanto, una vez detectada su presencia en el agua potable y dada la ausencia de patrones, ha sido necesario proceder a su síntesis para obtener estos productos con una pureza adecuada que permitiera una correcta caracterización y cuantificación, así como su estudio toxicológico.
60

Los productos se obtienen por sustitución de los hidrógenos fenólicos por cloro mediante la adición al BFA de un agente clorante en medio básico, tras calentamiento y agitación, se produce la precipitación

de un sólido que se disuelve en un disolvente apolar. El líquido resultante contiene una mezcla de los compuestos mono, di, tri y tetra clorados que son separados mediante cromatografía líquida.

5 Los compuestos así obtenidos fueron caracterizados mediante Resonancia magnética nuclear de ^1H , Resonancia magnética nuclear de ^{13}C , Espectrometría de masas y Espectrometría IR con Transformadas de Fourier. Así mismo se evaluó su carácter estrogénico mediante el test denominado E-Screen observándose su elevada estrogénicidad lo que determina el interés de su análisis.

Modo de realización

10 0.5 g de bisfenol A (0,022 M) se disuelven en 50 mL de etanol y la disolución se lleva a un volumen final de 250 mL con agua destilada. La disolución se transfiere a un vaso de 500 cc y se añaden, lentamente y agitando vigorosamente, 100 mL de disolución acuosa de cloro del 4.5 % (0,064 M). El pH de la disolución se mantiene a 8 mediante la adición de NaOH 0,1 M. Una vez finalizada la adición de cloro
15 la disolución se calienta a 60°C durante 20 minutos manteniendo la agitación tras lo cual el sistema se deja enfriar y se observa la aparición de un sólido. A continuación se centrifuga para separar el sólido y el líquido sobrenadante se extrae con diclorometano (3 x 20 mL). El sólido separado se disuelve en la fracción orgánica, se filtra y finalmente se concentra.

20 La separación de los diferentes componentes de la mezcla existentes en la fase orgánica se realiza mediante cromatografía líquida preparativa utilizando una columna empaquetada con silica gel y empleando como fase móvil la mezcla hexano:diclorometano (1:10). Cada uno de los constituyentes se recogió a la salida de la columna siguiendo el siguiente orden de elución y rendimiento: Cl-BFA (12%), Cl₂-BFA (37%), Cl₃-BFA (42%) y Cl₄-BFA (6%).

25 Los compuestos clorados así obtenidos y separados presentan una pureza superior al 99,99%.

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de los compuestos monocloro, dicloro y tricloro derivados del Bisfenol A **caracterizado** por realizarse mediante la cloración del Bisfenol A [2,2-bis-(4-hidroxifenil)-propano] por adición de un agente clorante, separación y disolución del sólido obtenido y posterior aislamiento de los compuestos monocloro [3-cloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano), dicloro [3,3'-dicloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano] y tricloro [3,3',5-tricloro-4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano] resultantes por cromatografía.
2. Método de preparación de los compuestos monocloro, dicloro y tricloro derivados del Bisfenol A según reivindicación primera **caracterizado** porque la reacción de cloración se produce en medio básico.
3. Método de preparación de los compuestos monocloro, dicloro y tricloro derivados del Bisfenol A según reivindicación primera **caracterizado** porque la separación y disolución del sólido obtenido se hace mediante un disolvente apolar.
4. Método de preparación de los compuestos monocloro, dicloro y tricloro derivados del Bisfenol A según reivindicación primera **caracterizado** porque el aislamiento de los compuestos se realiza mediante cromatografía líquida.
5. Uso de los compuestos obtenidos mediante el procedimiento descrito en las reivindicaciones 1 a 4 como patrones químicos para poder determinar estos compuestos en muestras de interés ambiental, alimentario, clínico, industrial y legal.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 190 852

② Nº de solicitud: 200002432

③ Fecha de presentación de la solicitud: **09.10.2000**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: C07C 39/16, 39/367

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 4310702 A (DIVAKARAN MASILAMANI; MILORAD, M. ROGIC) 12.01.1982, columna 6, ejemplo 6.	1-4
X	US 3850994 A (GUNTER ZOCHÉ et al.) 26.11.1974, columnas 1,2.	1,3
X	US 4210765 A (VICTOR MARK) 01.07.1980, columna 1, línea 5 - columna 4, línea 14; ejemplo 2.	1
A	US 3062781 A (LUDWIG BOTTENBRUCH et al.) 06.11.1962, columna 1.	1-5

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

08.07.2003

Examinador

A. Colomer Nieves

Página

1/1