



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 803**

51 Int. Cl.:

**C07F 7/10** (2006.01)

**C07B 61/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05727472 .2**

96 Fecha de presentación : **25.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1795533**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54 Título: **Procedimiento para producir trimetilsilil azida.**

30 Prioridad: **30.09.2004 JP 2004-317169**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.11.2011**

73 Titular/es: **TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA**  
**2-8, Dojimahama 2-chome**  
**Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8230, JP**

72 Inventor/es: **Kofukuda, Toru, y**  
**Nakazawa, Shigeto,**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 367 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para producir trimetilsilil azida.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir trimetilsilil azida, útil para la síntesis de un agente de aminación, un agente azidante o un compuesto heterocíclico.

**10 Antecedentes de la técnica**

Hasta ahora, es conocido un procedimiento para producir trimetilsilil azida, un procedimiento en el que el cloruro de trimetilsililo y una sal inorgánica de azida de hidrógeno, reaccionan en un disolvente que presenta una temperatura baja de ebullición, tal como el di-n-butil éter o el dietilén glicol dimetil éter o el bis (2-metoxietil) éter (véanse los documentos 1, 2 y 3 no de patente).

Además, también se ha conocido un procedimiento en el que el cloruro de trimetilsililo y una sal inorgánica de azida de hidrógeno dispuestos sobre un polímero macroporoso, se hacen reaccionar en un disolvente tal como decalina, acetonitrilo o diclorometano (véase el documento 1 de patente y el documento 4 no de patente).

Además, se ha informado de un procedimiento en el que la síntesis se lleva a cabo utilizando cloruro de trimetilsililo y una sal inorgánica de azida de hidrógeno en ausencia de un disolvente (véase el documento 2 de patente).

Sin embargo, en los procedimientos de producción mencionados anteriormente, se observan los problemas siguientes (1) a (4).

(1) En el procedimiento de síntesis que utiliza un disolvente que presenta una temperatura baja de ebullición, es necesario un tiempo prolongado de 48 a 60 horas hasta que la reacción finaliza. Además, para acortar el tiempo de reacción, es necesario utilizar una sal inorgánica de azida de hidrógeno, que se lleva a cabo sobre un polímero macroporoso.

(2) Como procedimiento para aislar la trimetilsilil azida resultante, existe sólo un procedimiento mediante destilación. En la destilación, la trimetilsilil azida y un disolvente no están suficientemente separados, contaminándose el disolvente por la trimetilsilil azida, por lo que disminuye la pureza de ésta. Principalmente, con el fin de obtener una trimetilsilil azida de gran pureza, se requiere un dispositivo multiestadio de destilación precisa, y por tanto, es necesario que el equipo sea el apropiado, lo que conlleva un aumento en el coste de producción.

(3) En el caso en el que la síntesis se lleve a cabo en ausencia de un disolvente, los problemas mencionados pueden resolverse. Sin embargo, existe el problema de que la carga bajo agitación inicial es muy intensa, que ejerce la carga sobre el dispositivo, que en el estadio inicial de la reacción se genere de una sola vez una gran cantidad de calor, y similares.

(4) Para obtener la trimetilsilil azida así producida, con una gran pureza, sólo puede aislarse mediante una única destilación, sin recurrir a un dispositivo multiestadio de destilación precisa. Sin embargo, ya que no se utiliza un disolvente, las sales de desecho no se dispersan, y por tanto, como el procedimiento de destilación que se lleva a cabo está más próximo al estadio final, resulta más difícil llevar a cabo la agitación.

Documento 1 de patente: JP-A-1-143878

Documento 2 de patente: JP-A-10-45769

Documento 1 no de patente: Synthesis, 2, 106-107 (1998)

Documento 2 no de patente: Org. Synth., 50, 107 (1970)

Documento 3 no de patente: J. Amer. Chem. Soc. 84, 1763, (1962)

Documento 4 no de patente: J. Org. Chem. 53, 20, 4867-4869, (1988).

**55 Exposición de la invención**

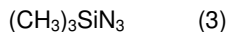
Problemas que la invención debe resolver

Un objetivo de la presente invención consiste en resolver los problemas mencionados anteriormente de la técnica convencional, y proporcionar un procedimiento para producir, fácilmente y de modo seguro, la trimetilsilil azida que presente una alta calidad, con un gran rendimiento, utilizando el cloruro de trimetilsililo.

Para alcanzar el objetivo mencionado, se realizaron exhaustivos estudios y se descubrió que la trimetilsilil azida puede producirse industrialmente, de forma segura y eficiente, utilizando un disolvente orgánico que posea una alta temperatura de ebullición, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, alcanzándose así el objetivo de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] Procedimiento para producir una trimetilsilil azida representada por la fórmula (3):



que comprende la reacción de un cloruro de trimetilsililo representado por la fórmula (1):



con una sal inorgánica de azida de hidrógeno representada por la fórmula (2):



en la que M representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y n representa 1 ó 2,

en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada,

en que el disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada es aceite de silicona, parafina líquida, silicona, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, u octadecano.

[2] El procedimiento según [1], en el que la sal inorgánica de la azida de hidrógeno es la azida sódica.

[3] El procedimiento según cualquiera de [1] a [2], en el que en el que el catalizador de transferencia de fase es el polietilenglicol o el polietilenglicol sililado.

### **Ventajas de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento que es muy útil para producir de forma segura trimetilsilil azida de gran pureza, sin la imposición de una carga al dispositivo en un tiempo de reacción más corto, en comparación con los procedimientos convencionales, en los que se utiliza un disolvente que presenta una temperatura de ebullición baja, o en el cual la síntesis se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

### **Mejor modo de poner en práctica la invención.**

Los ejemplos específicos del disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada, que pueden utilizarse en el procedimiento de producción de la presente invención, incluyen de manera no limitativa parafina líquida, silicona, aceite de silicona, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, octadecano, nonadecano, y eicosano. Sus ejemplos preferidos son aceite de silicona, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano y octadecano, que son industrialmente apropiados.

Los ejemplos específicos de la sal inorgánica de azida de hidrógeno que pueden utilizarse en el procedimiento de producción de la presente invención, incluyen azidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, litio, calcio y magnesio. Su ejemplo preferido es la azida sódica, que es industrialmente apropiada. La cantidad que puede utilizarse de dicha sal inorgánica de azida de hidrógeno se encuentra en el intervalo de 1,0 a 1,5 mol, preferentemente de 1,0 a 1,05 moles en términos de azida de hidrógeno, con respecto a 1 mol de cloruro de trimetilsililo.

Los ejemplos específicos del catalizador de transferencia de fase que pueden utilizarse en el procedimiento de producción de la presente invención, son una sal amónica cuaternaria conocida convencionalmente, una amina terciaria que puede actuar como una fuente de amonio cuaternario, o un compuesto poliéter. Sus ejemplos incluyen de manera no limitativa bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de hexadeciltributilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio, clorhidrato de trietilamina, polietilén glicol metil éter, polietilén glicol tetrahidrofurfuril éter, polietilén glicol distearato, y polietilén glicol; y polietilén glicol metil éter sililado, polietilén glicol tetrahidrofurfuril éter sililado, y polietilén glicol sililado. Sus ejemplos preferidos son polietilén glicol y polietilén glicol sililado, ya que son industrialmente apropiados y baratos. La cantidad que se utiliza de dicho catalizador de transferencia de fase es generalmente de 0,1% en peso o más, preferentemente en el intervalo de 1 a 6% en peso, con respecto al cloruro de trimetilsililo.

En cuanto a la reacción, puede llevarse a cabo después de que la sal inorgánica de azida de hidrógeno, el disolvente, el catalizador y el cloruro de trimetilsililo, se suministren al mismo tiempo. Sin embargo, resulta preferido que el disolvente se administre previamente, administrándose entonces juntos la sal inorgánica de azida de

hidrógeno, el catalizador y el cloruro de trimetilsililo. Al realizar esta operación, la carga sobre la agitación, al comienzo, puede reducirse, y además, controlando la tasa de adición, el calor que se genera y que acompaña a la reacción, puede controlarse asimismo.

5 La temperatura de reacción se encuentra, generalmente, en el intervalo de 0 a 70°C, preferentemente, de 45 a 60°C. Aunque el tiempo de reacción está afectado por la cantidad que se añade del catalizador y por la temperatura de reacción, se encuentra generalmente en el intervalo de 0,5 a 20 horas, preferentemente, de 1 a 10 horas.

10 El aislamiento de la trimetilsilil azida de una alta pureza después de la finalización de la reacción, puede llevarse a cabo mediante destilación. Ya que se utiliza el disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada, es posible llevar a cabo el aislamiento mediante sólo una simple destilación, sin la necesidad de un dispositivo multiestadio de destilación precisa. Además, debido a la presencia del disolvente, las sales de desecho pueden dispersarse, y por tanto, la agitación puede llevarse a cabo fácilmente hasta que la destilación haya finalizado.

### 15 Ejemplos

La presente invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos no limitativos siguientes.

#### 20 Ejemplo 1

A un matraz provisto de un condensador de reflujo, un termómetro y un agitador, se le suministraron 250 ml de aceite de silicona (TSF458-100, GE Toshiba Silicone Co., Ltd), 77,0 g (1,2 mol) de azida sódica y 2,5 g de polietilén glicol, calentándose la mezcla entre 50 y 59°C y añadiéndose entonces gota a gota 125,0 g (1,2 mol) de cloruro de trimetilsililo. Después de finalizar esta adición gota a gota, se dejó que tuviera lugar la reacción a 59°C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, se dejó que aumentara la temperatura interior a 105°C mediante calentamiento, aislándose por destilación simple la trimetilsilil azida. Asimismo, después de la finalización de la destilación, las sales de desecho pudieron dispersarse, pudiéndose llevar a cabo fácilmente la agitación. Como resultado, se obtuvieron 128,5 g (1,1 mol) de trimetilsilil azida como un líquido claro e incoloro. Esta cantidad corresponde a un rendimiento del 96,9% respecto al cloruro de trimetilsililo. Además, su pureza mediante cromatografía gaseosa (GC) fue del 97,9%.

#### Ejemplo 2

35 Al mismo dispositivo que en el Ejemplo 1, se le suministraron 50 ml de n-tetradecano, 15,4 g (0,2 mol) de azida sódica y 0,3 g de polietilén glicol, calentándose la mezcla entre 50 y 54°C, y añadiéndose gota a gota 25,0 g (0,2 mol) de cloruro de trimetilsililo. Después de finalizar esta adición gota a gota, se dejó que tuviera lugar la reacción entre 54 a 61°C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se dejó que aumentara la temperatura interior entre 105°C y 112°C mediante calentamiento, aislándose por destilación simple la trimetilsilil azida. Asimismo, después de la finalización de la destilación, las sales de desecho pudieron dispersarse, pudiéndose llevar a cabo fácilmente la agitación. Como resultado, se obtuvieron 24,3 g (0,2 mol) de trimetilsilil azida como un líquido claro e incoloro. Esta cantidad corresponde a un rendimiento del 91,5% respecto al cloruro de trimetilsililo. Además, su pureza mediante un análisis de cromatografía gaseosa (GC) fue de 94,3%.

#### 45 Ejemplo 3

Al mismo dispositivo que en el Ejemplo 1, se le suministraron 50 ml de n-hexadecano, 15,4 g (0,2 mol) de azida sódica y 0,3 g de polietilén glicol, calentándose la mezcla entre 50 y 57°C, y añadiéndose gota a gota 25,0 g (0,2 mol) de cloruro de trimetilsililo. Después de finalizar esta adición gota a gota, se dejó que tuviera lugar la reacción de 60 a 62°C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se dejó que aumentara la temperatura interior entre 105°C y 116°C mediante calentamiento, aislándose por destilación simple la trimetilsilil azida. Asimismo, después de la finalización de la destilación, las sales de desecho pudieron dispersarse, pudiéndose llevar a cabo fácilmente la agitación. Como resultado, se obtuvieron 24,6 g (0,2 mol) de trimetilsilil azida como un líquido claro e incoloro. Esta cantidad corresponde a un rendimiento del 92,9% respecto al cloruro de trimetilsililo. Además, su pureza mediante un análisis de cromatografía gaseosa (GC) fue de 96,1%.

#### Ejemplo 4

60 Al mismo dispositivo que en el Ejemplo 1, se le suministraron 50 ml de n-octadecano, 15,4 g (0,2 mol) de azida sódica y 0,3 g de polietilén glicol, calentándose la mezcla entre 50 a 54°C, y añadiéndose gota a gota 25,0 g (0,2 mol) de cloruro de trimetilsililo. Después de finalizar esta adición gota a gota, se dejó que tuviera lugar la reacción entre 62 a 63°C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se dejó que aumentara la temperatura interior entre 103°C y 115°C mediante calentamiento, aislándose por destilación simple la trimetilsilil azida. Asimismo, después de la finalización de la destilación, las sales de desecho pudieron dispersarse, pudiéndose llevar a cabo fácilmente la agitación. Como resultado, se obtuvieron 24,7 g (0,2 mol) de trimetilsilil azida como un líquido claro e incoloro. Esta cantidad corresponde a un rendimiento del 93,2% respecto al cloruro de trimetilsililo. Además,

su pureza mediante un análisis de cromatografía gaseosa (GC) fue de 96,6%.

**Ejemplo 5**

- 5 Al mismo dispositivo que en el Ejemplo 1, se le suministraron 50 ml de parafina líquida, 15,4 g (0,2 mol) de azida  
sódica y 0,3 g de polietilén glicol, calentándose la mezcla entre 50 y 53°C, y añadiéndose gota a gota 25,0 g  
(0,2 mol) de cloruro de trimetilsililo. Después de finalizar esta adición gota a gota, se dejó que tuviera lugar la  
reacción entre 60 a 64°C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se dejó que aumentara la temperatura  
interior entre 95°C y 112°C mediante calentamiento, aislándose por destilación simple la trimetilsilil azida. Asimismo,  
10 después de la finalización de la destilación, las sales de desecho pudieron dispersarse, pudiéndose llevar a cabo  
fácilmente la agitación. Como resultado, se obtuvieron 24,4 g (0,2 mol) de trimetilsilil azida como un líquido claro e  
incoloro. Esta cantidad corresponde a un rendimiento del 92,0% respecto al cloruro de trimetilsililo. Además, su  
pureza mediante un análisis de cromatografía gaseosa (GC) fue de 96,3%.

**REIVINDICACIONES**

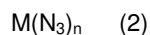
1. Procedimiento para producir una trimetilsilil azida representada por la fórmula (3):



que comprende la reacción de un cloruro de trimetilsililo representado por la fórmula (1):



con una sal inorgánica de azida de hidrógeno representada por la fórmula (2)



15 en la que M representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y n representa 1 ó 2,

en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada,

20 en que el disolvente orgánico que presenta una temperatura de ebullición elevada es aceite de silicona, parafina líquida, silicona, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, octadecano, nonadecano o eicosano.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal inorgánica de la azida de hidrógeno es la azida sódica.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el catalizador de transferencia de fase es el polietilenglicol o el polietilenglicol sililado.