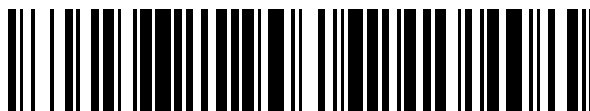


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 743**

51 Int. Cl.:
C07C 213/06 (2006.01)
C07C 217/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06830502 .8**
96 Fecha de presentación: **11.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966125**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de aminoalcoholes O-alkilados**

30 Prioridad:
22.12.2005 EP 05112826

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2012

73 Titular/es:
BASF SE
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:
SIEGEL, Wolfgang;
HADERLEIN, Gerd y
STÄB, Tobias

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 385 743 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de aminoalcoholes O-alkilados

Estado de la Técnica

5 La presente invención está orientada a un procedimiento para la obtención de aminoalquiléteres, o bien aminobenciléteres N-no substituidos y N-monosubstituidos. La invención se ocupa en especial de la O-alkilación, o bien O-bencilación regioselectiva de aminoalcoholes N-no substituidos y N-monosubstituidos. Tales aminoalquiléteres, o bien aminobenciléteres son valiosos productos intermedios para la obtención de productos activos bioactivos (EP 0691346; T. Nishi et al. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33 (3), 1140-1147; D. Lewis et al. Steroids, 1995, 60, 475-483; D. Kikelj et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 530-539; M. G. N. Russell et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 4981-5001; Fray et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 567-570; Koert et al. Ang. Chem. Int. Ed. 2001, 40 (11), 2076-2078; Price et al. Tetrahedron Letters 2004, 45, 5581-5583), así como auxiliares quirales para la síntesis química (T. K., Chakrabroty, K, A. Hussain, G. V. Reddy, Tetrahedron 1995, 51 (33), 9179-9190; A. Fadel, A. Khesrani, Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9 (2), 305-320; K. P. Chiev, S. Roland, P. Mageney, Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13 (20), 2205-2210; M. P. Bertrand, S. Coantic, L. Feray, R. Nougquier, P. Perfetti, Tetrahedron 2000, 56 (24), 3951-3962; J. Lacour et al. J. Org. Chem. 2003, 68 (16), 6304-6308; JP 59044345).

Formaciones de éteres pertenecen a las reacciones standard de química orgánica, que se llevan a cabo también a escala industrial (Organikum, VEB, Berlín 1986, páginas 191 y siguientes).

20 En principio se diferencia entre la síntesis de éteres ácida y básica según Williamson. En la O-alkilación de Williamson se genera un anion alcoholato, y éste se hace reaccionar con un compuesto con grupo saliente nucleóforo, por ejemplo un halogenuro de alquilo.

25 No obstante, los compuestos con grupo saliente nucleóforo - es decir, reactivos electrófilos - como por ejemplo halogenuros de alquilo, sulfatos, sulfonatos de alquilo, pero también halogenuros de bencilo o similares, reaccionan también fácilmente con funciones amino nucleófilas de una molécula orgánica. Si ahora se quiere eterificar por vía básica un alcohol que contiene también una función amino no protegida o sólo monosubstituida en la molécula, se deben encontrar condiciones bajo las cuales la reacción de la función amino se suprime en lo posible, y la función alcohol se hace reaccionar completamente. Tales síntesis se explican en la literatura reiteradamente y con diferente resultado. En este caso se trata casi siempre de la reacción del aminoalcohol con bases extremadamente fuertes, que reaccionan de manera irreversible, formándose en primer lugar el ion alcoholato alcalino, y efectuándose a continuación la reacción con el electrófilo (Whitesell et al., J. Org. Chem. 1977, 42, 377; Mayer et al. J. Med. Pharm. Chem. 1961, 3, 409; Meyers et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 892, Hu et al. Synth. Commun. 1995, 25 (6), 907). En el caso de empleo de hidruros alcalinos se controlará además el peligroso desprendimiento de hidrógeno a escala industrial.

En la DE 103 44 447 se describe el empleo de alcoholatos alcalinos como reactivo de desprotonación, siendo relativamente costosos los alcoholatos alcalinos empleados.

35 Debido a los inconvenientes del procedimiento del estado de la técnica existe además una demanda de síntesis de O-alkilación, o bien O-bencilación, de desarrollo regioselectivo, de aminoalcoholes N-no protegidos y N-monosubstituidos, que son empleables sobre todo a escala industrial de manera ventajosa y económica.

Planteamiento del problema

40 Por consiguiente, la tarea de la presente invención era la indicación de un procedimiento económico para la O-alkilación, o bien O-bencilación regioselectiva de aminoalcoholes N-no protegidos y N-monosubstituidos, que se puede aplicar ventajosamente también a escala industrial, en contrapartida al estado de la técnica. En especial, el procedimiento deberá ser superior a los procedimientos del estado de la técnica desde el punto de vista económico y ecológico, y permitir la generación de los éteres deseados en rendimientos y regioselectividades mejorados con costes reducidos.

45 Objeto de la invención

Según reivindicación, la tarea se soluciona mediante un procedimiento para la obtención de aminoalcoholes O-alkilados mediante reacción de sales de aminoalcoholato N-no substituidas o N-monosubstituidas con halogenuros de alquilo, formándose las sales de aminoalcoholato por medio de hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos.

50 Las reivindicaciones dependientes se refieren a formas de ejecución preferentes del procedimiento según la invención.

El procedimiento según la invención se lleva a cabo habitualmente en un disolvente. Con respecto a selección de disolvente, el especialista se orienta a rendimiento de producto, velocidad de reacción, operatividad de las suspensiones de alcoholato producidas y precio de disolvente.

5 Son ventajosos disolventes que se pueden mezclar con el aminoalcohol, son inertes desde el punto de vista químico, es decir, no reaccionan con el aminoalcohol, un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, el agua producida y el agente de alquilación, o bien bencilación, y tienen típicamente un punto de ebullición que se sitúa por encima del punto de ebullición del agua, que se produce a partir de los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos en la desprotonación de aminoalcohol.

10 Disolventes apropiados típicos para la reacción según la invención son compuestos alifáticos o aromáticos con puntos de ebullición correspondientes, también mezclas y fracciones de ebullición.

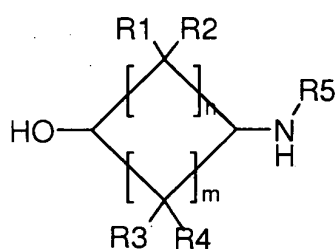
15 Son preferentes compuestos aromáticos, como tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, etilbenceno, metiletilbenceno, otros alquilbencenos, etc, o mezclas de los mismos. Son especialmente preferentes mezclas de isómeros de xileno, ya que en el caso de los aminoalcoholes empleados, las sales de aminoalcoholato formadas y precipitadas se producen en una forma especialmente manejable y fácilmente liberable de agua. Además es posible un reciclaje sencillo de las corrientes de disolvente.

Las sales de aminoalcoholato N-no substituidas y N-monosubstituidas a transformar se generan por medio de hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos. Los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos se pueden emplear en la reacción como producto sólido, o preferentemente disueltas en agua o suspendidas en un diluyente inerte. En este caso, para completar la reacción se puede destilar el agua que se forma.

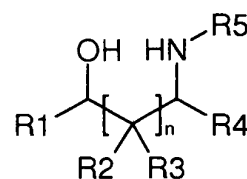
20 En una forma de ejecución especial se puede emplear un disolvente adicional, cuyo punto de ebullición se sitúa entre el del agua que se forma y el otro disolvente. Este control de reacción permite la mejor eliminación de agua. Como disolvente adicional se emplean preferentemente alcoholes, éteres alifáticos y aromáticos y cetonas, tanto cíclicas, como también acíclicas.

25 Son especialmente preferentes aquellos con un índice de átomos de carbono entre 2 y 10, en especial alcoholes con 2 a 10 átomos de carbono, éteres con 2 a 10 átomos de carbono y cetonas con 2 a 10 átomos de carbono.

En principio, el procedimiento según la invención es empleable para una pluralidad de aminoalcoholes N-no substituidos y N-monosubstituidos. Preferentemente se emplean como aminoalcoholes compuestos de la fórmula general (I) o (II),



(I)



(II)

30 donde,

independientemente entre sí, n puede significar 0, 1, 2, 3, 4, y m puede significar 1, 2, 3, 4, y R1, R2, R3, R4, o bien R5, independientemente entre sí, pueden significar H, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono substituido y no substituido, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, alquino con 2 a 8 átomos de carbono, arilo con 6 a 18 átomos de carbono, resto aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono, arilo con 6 a 18 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3, resto heteroarilo con 3 a 18 átomos de carbono, heteroaralquilo con 4 a 19 átomos de carbono, resto heteroarilo con 3 a 18 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3.

40 R5 es preferentemente H, o en el caso de otros centros de quiralidad en la molécula, está enlazado al átomo de nitrógeno a través de un átomo de carbono quiral.

Se deben considerar alquilo con 1 a 8 átomos de carbono: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, incluyendo todos los isómeros de enlace.

Se debe entender por alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, con excepción de metilo, un resto alquilo con 1 a 8 átomos de carbono como se representa anteriormente, que presenta al menos un doble enlace.

- 5 Se debe entender por alquinilo con 2 a 8 átomos de carbono, con excepción de metilo, un resto alquilo con 1 a 8 átomos de carbono como se representa anteriormente, que presenta al menos un triple enlace.

Se entiende por cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono restos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o bien cicloheptilo, etc. Estos pueden presentar restos que contienen átomos de N, O en el anillo, como por ejemplo 1-, 2-, 3-, 4-piperidilo, 1-, 2-, 3-pirrolidinilo, 2-, 3-tetrahidrofurilo, 2-, 3-, 4-morfolinilo.

- 10 Se entiende por un resto arilo con 6 a 18 átomos de carbono un resto aromático con 6 a 18 átomos de carbono. Entre éstos cuentan especialmente compuestos como restos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo.

Un resto aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono es un resto arilo con 6 a 18 átomos de carbono unido a la molécula a través de un resto alquilo con 1 a 8 átomos de carbono.

- 15 En el ámbito de la invención, un resto heteroarilo con 3 a 18 átomos de carbono designa un sistema cíclico aromático de cinco, seis o siete eslabones, constituido por 3 a 18 átomos de carbono, que presenta heteroátomos, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, en el anillo. Se consideran tales heteroátomos en especial restos como 1-, 2-, 3-furilo, como 1-, 2-, 3-pirrolilo, 1-, 2-, 3-tienilo, 2-, 3-, 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indolilo, 3-, 4-, 5-pirazolilo, 2-, 4-, 5-imidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-pirimidinilo. Se entiende por un heteroalquilo con 4 a 19 átomos de carbono un sistema heteroaromático correspondiente a un resto aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono.

- 20 Los restos definidos anteriormente pueden no estar substituidos, como también estar substituidos una o varias veces por restos que presentan comportamiento inerte bajo las condiciones de reacción, o que se han enmascarado previamente mediante grupos protectores. Son ejemplos de substituyentes OH, NH₂, SN, NO₂, CN, CO, COOH, F, Cl, Br, J.

- 25 En el ámbito de la invención se entiende bajo el concepto enriquecido en enantiómeros la fracción de un enantiómero en mezcla con su antípoda óptica en un intervalo de > 50 % y < 100 %.

- 30 Los aminoalcoholes N-no substituidos y N-monosubstituidos empleados pueden ser aquirales o quirales. También se pueden presentar como mezclas racémicas, enriquecidas en enantiómeros o enriquecidas en diastereómeros. Es preferente el empleo de 2-amino-cicloalcanoles N-no substituidos o N-monosubstituidos o, de modo especialmente preferente, de trans-2-aminocicloalcanoles N-no substituidos o N-monosubstituidos. Estos son accesibles, por ejemplo, mediante apertura de anillo de los correspondientes epóxidos con amoniaco, o bien aminas monosubstituidas.

Es muy especialmente preferente el empleo de trans-2-aminociclopentanol N-no substituido o N-monosubstituido, o trans-2-aminociclohexanol N-no substituido o N-monosubstituido.

- 35 Como halogenuros de alquilo se pueden emplear todos los compuestos conocidos por el especialista para esta reacción. Preferentemente se emplean cloruros o bromuros de alquilo con 1 a 8 átomos de carbono en la reacción según la invención. En este caso son muy especialmente preferentes halogenuros de alquilo primarios y secundarios, de los cuales son especialmente recomendables aquellos con restos metilo, o bien etilo. Son especialmente preferentes cloruros de alquilo.

- 40 Como halogenuros de alquilo se pueden emplear preferentemente cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, pudiendo estar los compuestos substituidos en el resto arilo por uno o varios substituyentes comunes. Es especialmente preferente cloruro de bencilo.

- 45 En la reacción según la invención se procede preferentemente de modo que en el disolvente se disponen el sustrato y la base a temperaturas de 20-200°C, preferentemente 100-150°C, de modo especialmente preferente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. A continuación se pueden eliminar por destilación disolventes de bajo punto de ebullición, como especialmente el agua producida y el segundo disolvente, empleado eventualmente. Después se añade el agente de alquilación, o bien bencilación, a temperaturas de 20-200°C, preferentemente 50-150°C, de modo especialmente preferente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. La presión a la que se lleva a cabo la reacción no es crítica en sí. Por motivos prácticos se lleva a cabo la reacción preferentemente a 500-5000 hPa, de modo especialmente preferente a presión normal.

Una vez concluida la reacción se puede dejar enfriar la mezcla en caso dado, y separar por filtración, o de otro modo conocido por el especialista, a modo de ejemplo con centrífuga, zyklotron, etc, la sal inorgánica precipitada. Alternativamente, la sal inorgánica formada puede permanecer también en la mezcla cruda. Después se aísla el producto, a modo de ejemplo mediante destilación.

- 5 La destilación se puede llevar a cabo ventajosamente mediante evaporación de una etapa, preferentemente mediante destilación fraccionada en una o varias, como 2 o 3 instalaciones de destilación. En este caso, para la destilación entran en consideración instalaciones habituales a tal efecto, como se describen, a modo de ejemplo, en: Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª ed. vol 7, John Wiley & Sons, New York, 1979, páginas 870-881, como columnas de platos tamizados, columnas de plato de burbujas, columnas de empaquetadura, columnas de cuerpos de relleno, columnas con extracción lateral o columnas de pared separadora.
- 10

La destilación se puede llevar a cabo en régimen discontinuo o continuo. Debido a la sensibilidad térmica de los substratos, la destilación se lleva a cabo preferentemente a presión reducida - en dependencia del correspondiente producto de reacción - de 1 a 500 hPa, preferentemente de 5 a 200 hPa.

- 15 En el ámbito de la invención, bajo el concepto enriquecido en diastereómeros se entiende la fracción de un diastereómero en mezcla con otros isómeros diastereómeros en un intervalo de > 50 % y < 100 %.

Las estructuras quirales representadas se refieren a todos los posibles diastereómeros y enantiómeros (R, S), así como sus mezclas, y el racemato.

Ejemplos de ejecución

Ejemplo 1

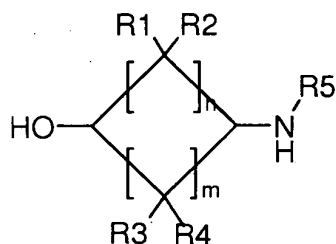
- 20 Se disuelven 0,2 moles de trans-2-aminociclohexanol en 600 ml de mezcla de isómeros de xileno, y se calienta a reflujo. A esta disolución se añaden gota a gota durante 15 minutos 0,2 moles de una disolución de hidróxido sódico, o bien potásico, al 50 % en agua. En este caso se destila inmediatamente el agua introducida y formada. Una vez concluida la adición se destila el agua presente en la disolución de reacción hasta que se alcanza una temperatura de transición de 140-141°C. Después se añaden gota a gota 0,2 moles de cloruro de bencilo durante 30 minutos, y la
- 25 disolución se agita adicionalmente bajo reflujo durante dos horas. Tras elaboración acuosa, la 2-benciloxi-ciclohexilamina deseada se obtiene en un 62 % (% de superficie según GC) de rendimiento en el caso de hidróxido sódico, en un 69 % (% de superficie según GC) de rendimiento en el caso de hidróxido potásico.

Ejemplo 2

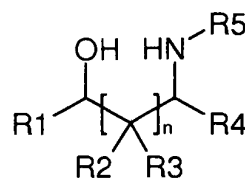
- 30 Se disuelven 0,2 moles de trans-2-aminociclohexanol en 600 ml de mezcla de isómeros de xileno y 100 ml de n-butanol, y se calienta a reflujo. A esta disolución se añaden gota a gota durante 15 minutos 0,2 moles de una disolución de hidróxido sódico, o bien potásico, al 50 % en agua. En este caso se destila inmediatamente el agua introducida y formada. Una vez concluida la adición se destila el agua presente en la disolución de reacción, y después el n-butanol hasta que se alcanza una temperatura de transición de 140-141°C. Después se añaden gota a gota 0,2 moles de cloruro de bencilo durante 30 minutos, y la disolución se agita adicionalmente bajo reflujo durante
- 35 dos horas. Tras elaboración acuosa, la 2-benciloxi-ciclohexilamina deseada se obtiene en un 93 % (% de superficie según GC) de rendimiento en el caso de hidróxido sódico, en un 92 % (% de superficie según GC) de rendimiento en el caso de hidróxido potásico.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento para la obtención de aminoalcoholes O-alkilados, o bien aminoalcoholes O-bencilados, mediante reacción de sales de aminoalcoholato N-no substituidas o N-monosubstituidas con halogenuros de alquilo, o bien halogenuros de bencilo, formándose las sales de aminoalcoholato por medio de hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo en un disolvente orgánico.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea xileno como disolvente.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el aminoalcohol posee las fórmulas (I) o (II)



(I)



(II)

10

donde,

- 15 independientemente entre sí, n puede significar 0, 1, 2, 3, 4, y m puede significar 1, 2, 3, 4, y R1, R2, R3, R4, o bien R5, independientemente entre sí, pueden significar H, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono substituido y no substituido, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3, alquenilo con 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 8 átomos de carbono, arilo con 6 a 18 átomos de carbono, resto aralquilo con 7 a 19 átomos de carbono, arilo con 6 a 18 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3, resto heteroarilo con 3 a 18 átomos de carbono, heteroaralquilo con 4 a 19 átomos de carbono, resto heteroarilo con 3 a 18 átomos de carbono-(alquilo con 1 a 8 átomos de carbono)1-3.
- 20 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque en la fórmula (I) los substituyentes tienen el significado R3, R4, R5 = H, n = 0, m = 4.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea hidróxido potásico como hidróxido alcalino.