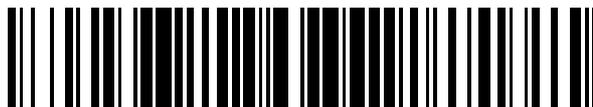


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 998**

21 Número de solicitud: 201100596

51 Int. Cl.:

C07C 211/45 (2006.01)

C07C 211/46 (2006.01)

C07D 213/73 (2006.01)

C07C 209/34 (2006.01)

C07C 209/36 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.05.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.12.2012

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:

17.12.2012

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
Hospital del Rey S/N
09001 BURGOS, ES

72 Inventor/es:

SANZ DÍEZ, Roberto;
GARCÍA BARTOLOMÉ, Nuria;
FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Manuel Ángel;
GARCÍA GARCÍA, Patricia;
RUBIO PRESA, Rubén;
ARNÁIZ GARCÍA, Francisco Javier y
PEDROSA SÁEZ, María Remedios

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN CATALÍTICA DE COMPUESTOS NITROAROMÁTICOS.**

57 Resumen:

Procedimiento para la reducción catalítica de compuestos nitroaromáticos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro a compuestos que incluyen un grupo funcional amino mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno (VI), en un disolvente orgánico, a presión atmosférica o superior y a una temperatura entre 110-150°C, generando como principales subproductos agua y acetona.

ES 2 392 998 A1

**PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN CATALÍTICA DE COMPUESTOS
NITROAROMÁTICOS**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro, esto es compuestos de fórmula general R^1-NO_2 , siendo R^1 grupos orgánicos, a compuestos orgánicos de tipo amina, R^1-NH_2 .

15 Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro a compuestos tipo amina mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno, en un disolvente orgánico que puede ser xileno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dicloroetano, bajo presión atmosférica o 20 superior y a una temperatura entre 110-150 °C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de entre 120 °C y 150 °C.

25 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

30 Las aminas aromáticas presentan un elevado interés e importancia como intermedios en la preparación de compuestos con amplia aplicabilidad en industrias como la de los nuevos materiales, farmacéutica, agroquímica, fotográfica, etc. Entre todas las estrategias de síntesis descritas de este tipo de compuestos, la reducción de nitrocompuestos es una de las más directas y empleadas.

Los métodos clásicos y más generales de reducción de nitrocompuestos se engloban en dos grupos: (a) hidrogenación catalítica

empleando hidrógeno molecular, y (b) reducción química, habitualmente con un metal en medio ácido. Una revisión de los diferentes métodos para la reducción de nitrocompuestos orgánicos a aminas pueden encontrarse, por ejemplo, en (a) Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation", 2nd ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 821–828. (b) Ono, N. "The Nitro Group in Organic Synthesis", Wiley-VCH, New York, 2001. (c) Blaser, H.-U.; Steiner, H.; Studer, M. "Selective Catalytic Hydrogenation of Functionalized Nitroarenes: An Update" Chem. Cat. Chem. 2009, 1, 210–221.

En particular, en los últimos años han proliferado las patentes de procesos de hidrogenación que emplean reductores en fase gaseosa como el hidrógeno o el sulfuro de hidrógeno y catalizadores derivados de metales como Au, Pt, Ni, Ru, Rh, Re, Ir, Cu, Ag, Co, Pd, Os o Fe.

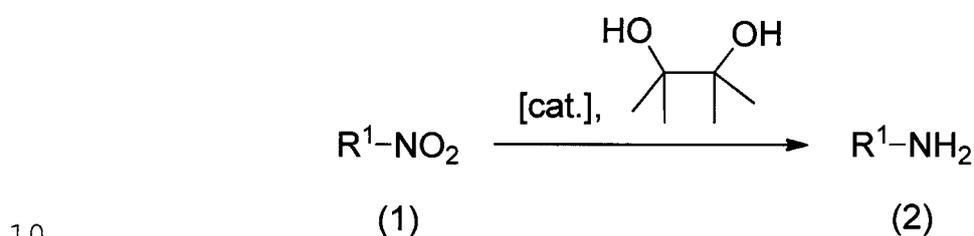
En las patentes US/2010/0280271 "Process for the preparation of aromatic amines" y US 2008/0234518 "Process for producing aromatic amines" se describe la hidrogenación, en fase gaseosa y a elevada temperatura y presión, de compuestos nitroaromáticos en presencia de uno o varios catalizadores metálicos y empleando hidrógeno como reductor.

La patente WO/2005/070869 "Selective hydrogenation of nitrogen containing aromatics", se refiere a un procedimiento para la reducción de nitroarenes, nitrosoarenes e hidroxil aminas aromáticas empleando catalizadores de hierro mientras que WO/02/055476 "Process for the preparation of substituted amines by hydrogenation of substituted organic nitro compounds" describe la preparación de aminas por hidrogenación de nitro compuestos empleando catalizadores tipo Raney derivados de Ni, Co, Cu, Fe, Pt, Pd o Ru. Ambas metodologías son compatibles con un gran número de grupos funcionales potencialmente reducibles como halógenos, olefinas y carbonilos.

La patente WO/2007/116111 "Procedimiento para preparar compuestos amino utilizando catalizadores de oro" describe el empleo de catalizadores de oro en la hidrogenación catalítica de nitroarenes. El proceso de reducción es selectivo en presencia de otros grupos reducibles tales como carbonilos, olefinas, nitrilos, etc. El proceso transcurre preferentemente a presión

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En vista de lo anteriormente enunciado, la presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional nitro a compuestos de fórmula (2), que incluyen un grupo funcional amina, mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI),



donde:

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido; y

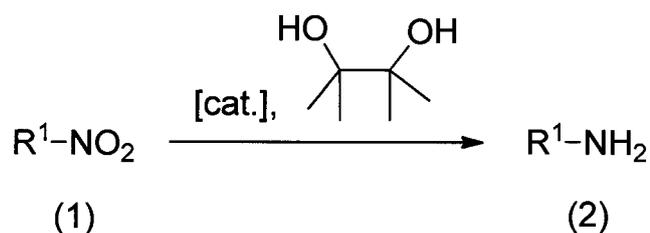
[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

25

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro de fórmula (1) a compuestos de fórmula (2) que incluyen un grupo funcional amina mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI),



donde:

5 R¹ en la fórmula (1) y (2) representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

[cat.] representa un catalizador de Mo (VI)

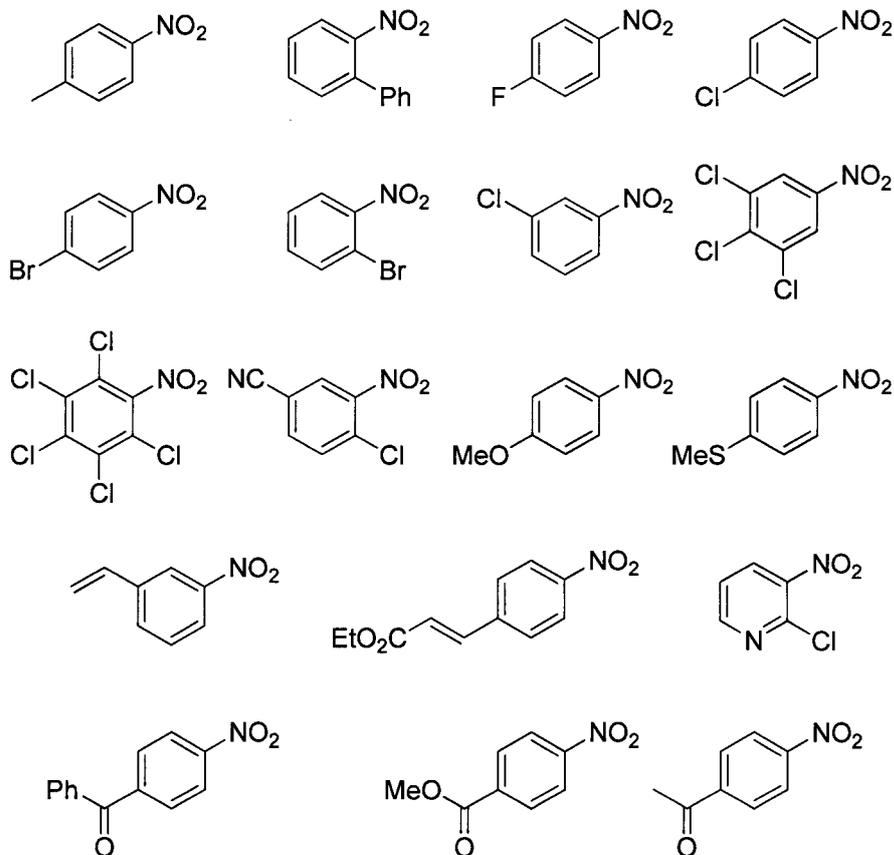
10 desarrollándose la reacción por calentamiento en un disolvente orgánico que puede ser xileno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dicloroetano, bajo presión atmosférica o superior, a una temperatura de entre 110 °C y 130 °C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de entre 120 °C y 150 °C.

15

Preferentemente R¹ se selecciona de entre grupos arilo o heteroarilo tales como fenilo no sustituido o sustituido o grupos piridilo sustituido o no sustituido.

20

Preferentemente, los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre los siguientes compuestos:



En una realización preferente del procedimiento de la invención, el
 5 catalizador de Mo (VI) utilizado para la reducción de sulfóxidos es
 bis(dimetilformamido)diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, donde dmf =
 dimetilformamida

Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el
 10 procedimiento de la invención, procedentes de la oxidación del pinacol, son agua y
 acetona, lo que permite obtener la amina aromática de forma pura tras una simple
 extracción o una filtración sobre gel de sílice.

La cantidad de catalizador utilizada en el procedimiento de la invención
 15 se encuentra en un rango del 2,0 al 8,0 mol%, mientras que la cantidad de pinacol
 utilizada en el procedimiento de la invención oscila entre 2 y 4 equivalentes.

Los productos obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento de

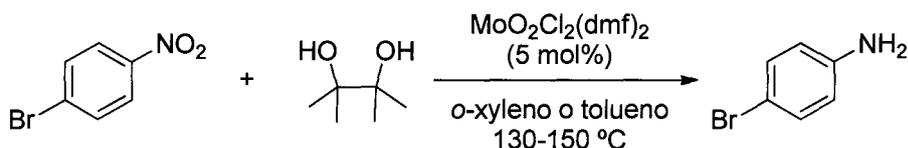
la invención tienen una alta pureza y el rendimiento del proceso es excelente, variando éste entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 95%.

El pinacol utilizado como agente reductor en el presente procedimiento es un reactivo fácilmente accesible y seguro desde el punto de vista de su manejo, lo cual permite llevar a cabo el procedimiento de la invención sin necesidad de importantes sistemas de protección ni de inversiones en cuanto a seguridad se refiere, ya que los subproductos obtenidos son acetona y agua.

EJEMPLOS

El procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro de fórmula (1) a compuestos de fórmula (2) que incluyen un grupo funcional amino mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción bis(dimetilformamido)diclorodioxomolibdeno (VI) ($\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$) de la invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-bromoanilina por reducción de 1-bromo-4-nitrobenceno:



Una disolución de 0.95 g de pinacol (4 equivalentes), 0.40 g de 1-bromo-4-nitrobenceno y 35 mg de $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2]$ (5 mol%) en *o*-xileno (2 mL) se calienta a 130 °C durante 14 h (Método A) o se irradia durante 15-30 minutos a 150 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 270 W en un horno microondas monomodo CEM Discover S-Class (Método B). A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 mL de dietil éter y la disolución resultante se lava con una

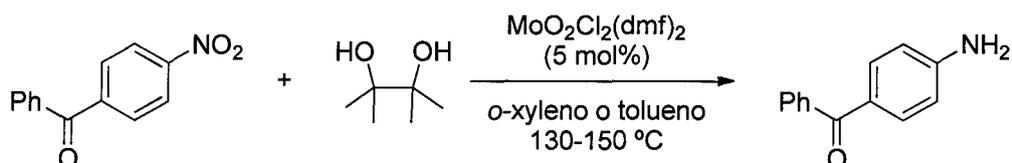
disolución acuosa de NaOH 0.5 M (3x20mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 0.33 g (Método A y Método B) de 4-bromoanilina (rendimiento 94-95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.65 (bs, 2H).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 145.5 (C), 131.9 (2xCH), 116.7 (2xCH), 110.0 (C).

10

Ejemplo 2: Síntesis de 4-fenilcarbonilanilina por reducción de 4-fenilcarbonilnitrobenceno:



15

Una disolución de 0.95 g de pinacol (4 equivalentes), 0.45 g de 4-fenilcarbonilnitrobenceno y 35 mg de [MoO₂Cl₂(dmf)₂] (5 mol%) en *o*-xileno (2 mL) se calienta a 130 °C durante 12 h (Método A) o se irradia durante 15-30 minutos a 150 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 270 W en un horno microondas monomodo CEM Discover S-Class (Método B). A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 mL de dietil éter y la disolución resultante se lava con una disolución acuosa de NaOH 0.5 M (3x20mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 0.33-0.37 g (Método A y Método B) de 4-fenilcarbonilanilina (rendimiento 85-95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

20

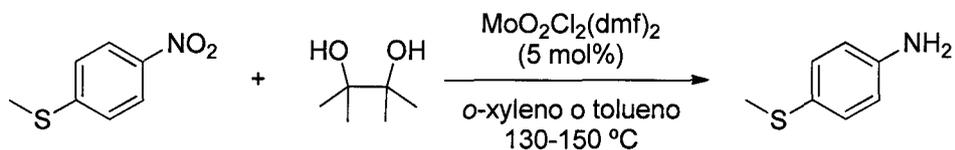
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.75-7.67 (m, 4H), 7.54-7.40 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.22 (bs, 2H).

25

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 195.5 (C), 151.2 (C), 138.9 (C), 133.0 (2xCH), 131.5 (CH), 129.6 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.1 (C), 113.7 (2xCH).

30

Ejemplo 3: Síntesis de 4-tiometilanilina por reducción de 4-tiometilnitrobenzoceno:



5

Una disolución de 0.95 g de pinacol (4 equivalentes), 0.34 g de 4-tiometilnitrobenzoceno y 35 mg de $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2]$ (5 mol%) en *o*-xileno (2 mL) se calienta a 130 °C durante 10 h (Método A) o se irradia durante 15-30 minutos a 150 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 270 W en un horno microondas monomodo CEM Discover S-Class (Método B). A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 mL de dietil éter y la disolución resultante se lava con una disolución acuosa de NaOH 0.5 M (3x20mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 0.24-0.27 g (Método A y Método B) de 4-tiometilanilina (rendimiento 87-95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

10

15

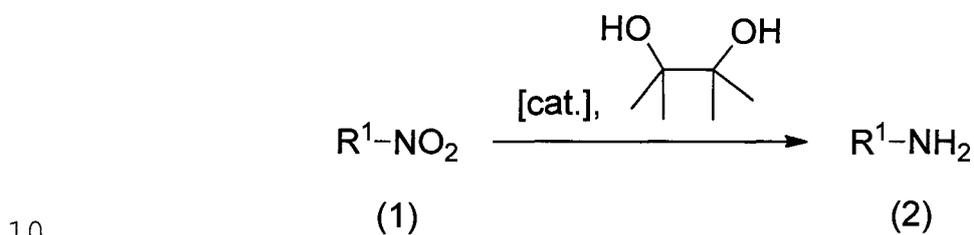
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.66 (bs, 2H), 2.41 (s, 3H).

20

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 145.1 (C), 131.0 (2xCH), 125.6 (C), 115.7 (2xCH), 18.8 (CH_3).

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos de fórmula (1) a aminas aromáticas o heteroaromáticas de fórmula (2), que incluyen un grupo funcional amino, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo mediante la utilización de pinacol, 2,3-dimetil-2,3-butanodiol, como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI)



donde:

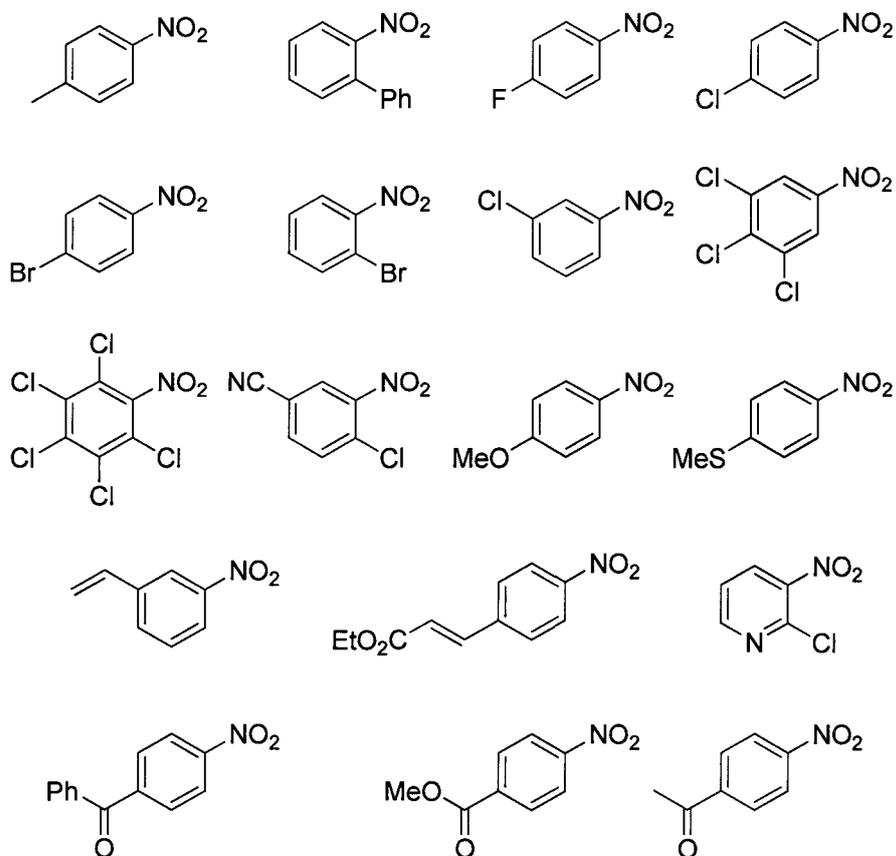
15 R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

2.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona de entre grupos fenilo no sustituido o sustituido o piridilo sustituido o no sustituido.

20

3.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre:



4.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de Mo (VI) empleado en la reacción de reducción es bis(dimetilformamido)diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, donde dmf = dimetilformamida.

5.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo en un disolvente orgánico donde éste puede ser: xileno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dicloroetano.

6.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo por calentamiento a una temperatura de entre 110 °C y 130 °C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de entre 130 °C y 150 °C.

7.- Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo a presión atmosférica o superior.

5 **8.-** Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de catalizador utilizada en la reacción de reducción se encuentra en un rango de 2,0 a 8,0 mol %.

10 **9.-** Procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de pinacol utilizada en la reacción de reducción es de 2 a 4 equivalentes.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100596

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.05.2011

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	SANZ, R. et al. "Dioxomolybdenum (IV)-Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics. Synthesis of Carbazoles and Indoles". Advanced Synthesis & Catalysis, 2007, Volumen 349, Números 3-4, páginas 713-718. [Publicado en línea el 20.03.2007]. Ver página 713, resumen; página 715, tablas 2 y 3.	1-9
A	JEYAKUMAR, K. & CHAND, D.K. "Application of molybdenum (IV) dichloride dioxide (MoO_2Cl_2) In organic transformations. Journal of Chemical Sciences, Marzo 2009, Volumen 121, Número 2, páginas 111-113. Ver páginas 114-117, apartados 2.2d-h.	1-9
A	HANSON, S.K. et al. "Aerobic Oxidation of Pinacol by Vanadium (V) Dipicolinate Complexes: Evidence for Reduction to Vanadium (III). Journal of the American Chemical Society, 2009, Volumen 131, Número 2, páginas 428-429. [Disponible en línea el 22.12.2008]. Ver página 428, esquema 2.	1-9
A	US 4290961 A1 (MESTRONI, G. et al.) 22.09.1981, columna 2, líneas 55-64; ejemplos.	1-9

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
08.03.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C211/45 (2006.01)

C07C211/46 (2006.01)

C07D213/73 (2006.01)

C07C209/34 (2006.01)

C07C209/36 (2006.01)

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

C07C, C07D

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, CAPLUS, NPL, XPESP, EMBASE, CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.03.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-9	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	SANZ, R. et al. Advanced Synthesis & Catalysis 2007, Vol. 349, Nº 3-4, pp. 713-718	20.03.2007
D02	JEYAKUMAR, K. & CHAND, D.K. Journal of Chemical Sciences, 2009, Vol. 121, Nº 2, pp. 111-113	00.03.2009
D03	HANSON, S.K. et al. Journal of the American Chemical Society 2009, Vol. 131, Nº2, pp. 428-429	22.12.2008
D04	US 4290961 A1	22.09.1981

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

El objeto de la invención es un procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos a aminas aromáticas y heteroaromáticas mediante la utilización de **pinacol** como agente reductor, utilizando un catalizador de **molibdeno** (IV).

El documento D01 divulga un proceso de ciclación reductora de nitrobifenilos y nitroestirenos a carbazoles e indoles, por tratamiento con trifenilfosfina y catalizada por un complejo de diclorodioxomolibdeno (IV), que supone la reducción del grupo nitro del producto de partida (ver página 713, resumen; página 715, tablas 2 y 3).

El documento D02 divulga una revisión sobre la aplicación de diclorodioxomolibdeno (IV) en diversas transformaciones orgánicas, entre las que se encuentran reacciones de reducción de diversos sustratos, como son iminas, sulfóxidos, N-óxidos, ésteres o amidas (ver páginas 114-117, apartados 2.2d-h).

El documento D03 divulga la capacidad de complejos metálicos de vanadio para catalizar la ruptura oxidativa del enlace C-C de la molécula de pinacol, lo que implica la reducción de vanadio (V) a vanadio (III) (ver página 428, esquema 2).

El documento D04 divulga la utilización de alcoholes o glicoles como donadores en procesos de transferencia catalítica de hidrógeno, como son las reacciones de reducción de cetonas y aldehídos aromáticos y heteroaromáticos a los correspondientes alcoholes (ver columna 2, líneas 55-64), en presencia de diversos catalizadores metálicos (ver ejemplos).

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, contiene divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia el procedimiento para la reducción catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos a aminas aromáticas y heteroaromáticas de la invención, que utiliza pinacol como agente reductor y un catalizador de molibdeno (IV).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-9** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.