

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 829**

51 Int. Cl.:

C07B 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09177215 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2327676**

54 Título: **Reacción de compuestos orgánicos con bajas cantidades de hidrógeno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2014

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

DECRISTOFORO, MARTIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 469 829 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

Reacción de compuestos orgánicos con bajas cantidades de hidrógeno

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la reacción de un compuesto como se define en las reivindicaciones con hidrógeno en el que la reacción se lleva a cabo usando un gas que contiene hidrógeno que comprende hasta 10% en volumen de hidrógeno y al menos 90% en volumen de un gas inerte y en el que el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno se proporciona en una fase líquida. La presente invención se refiere a reacciones de hidrogenación y de hidrogenólisis.

Antecedentes de la invención

- 10 Las reacciones de hidrogenación se emplean comúnmente para reducir compuestos que contienen un enlace doble o triple. Las fuentes de hidrógeno pueden variar en función del tipo y la magnitud de la reacción de los involucrados. Mientras que el hidrógeno gaseoso se utiliza a menudo en una escala industrial, las hidrogenaciones de transferencia que utilizan donantes de hidrógeno, tales como hidracina se pueden utilizar en aplicaciones especiales.

- 15 En reacciones de hidrogenólisis, se hace reaccionar un compuesto que contiene un enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo con hidrógeno mediante lo cual se escinde el enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo. La hidrogenólisis se utiliza a gran escala para la desulfuración en la refinación de petróleo. También se utiliza comercialmente entre otros para preparar alcoholes a partir de los correspondientes ésteres o para remover grupos protectores tales como bencilésteres, p-nitrobencilésteres, benzhidrilésteres, etc.

- 20 El documento CN-A-1569783 describe un proceso a través de una ruta diferente al petróleo para la preparación de etileno usando una mezcla gaseosa de acetileno puro, hidrógeno y nitrógeno como materia prima gaseosa, en el que el contenido en volumen de acetileno en la materia prima gaseosa que entra en reacción es del 10 al 40%.

- 25 La patente de los Estados Unidos No. 5.504.268 (A) describe un proceso para la hidrogenación selectiva de compuestos de acetileno aromáticos presentes como impurezas en compuestos vinil-aromáticos que comprende la adición de hidrógeno y un gas inerte a un compuesto vinil-aromático en fase líquida que contiene un compuesto aromático de acetileno y poner en contacto el compuesto aromático de acetileno con hidrógeno en presencia de un catalizador selectivo de hidrogenación, en donde la presión parcial de hidrógeno es de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 0,05 bares.

- 30 La patente de los Estados Unidos No. 3.859.377 (A) describe un proceso para la hidrogenación selectiva de acetilenos C4 en mezcla con butadieno en la fase líquida que comprende hacer reaccionar dicha mezcla de hidrocarburos C4 con una corriente de hidrógeno diluido con no más de 50 por ciento en moles de hidrógeno en el gas inerte en una reacción de flujo ascendente concurrente sobre un catalizador que comprende de 0,01 a 1,0 por ciento en peso de paladio impregnado a una profundidad de al menos 0,12 pulgadas (0,3 cm) sobre un soporte de tierra de diatomeas que tiene un área superficial de 0,5 a 20 m² / g y un volumen de macroporos mayor a 700 Å de diámetro de al menos 75% del volumen de poro total de dicho soporte a una temperatura de 50 °F a 175 °F (10 °C a 80 °C) y bajo una presión suficiente para mantener el hidrocarburo C4.

En la actualidad, las reacciones que utilizan gas hidrógeno se llevan a cabo típicamente con gas hidrógeno puro. Debido a que el gas empleado es explosivo o forma mezclas explosivas con el aire, se deben tomar estrictas medidas de seguridad. Estas medidas de seguridad hacen que las reacciones con hidrógeno sean complicadas y costosas.

- 40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado que sea más simple y / o menos costoso que los procesos anteriores. Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un proceso que pueda ser usado en aplicaciones a gran escala. Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que no requiera de las estrictas medidas habituales de seguridad, por ejemplo, medidas de protección contra combustión y / o explosión usualmente requeridas para las reacciones de hidrogenación catalítica.

- 45 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la reacción de un compuesto como se define en las reivindicaciones con hidrógeno en el que la reacción se lleva a cabo usando un gas que contiene hidrógeno que comprende hasta un 10% en volumen de hidrógeno y al menos 90% en volumen de un gas inerte y en el que el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno se proporciona en una fase líquida.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: muestra el espectro de RMN ^1H del producto del Ejemplo 1.

Figura 2: muestra el espectro de RMN ^1H del producto del Ejemplo 2.

Figura 3: muestra el cromatograma de HPLC del producto del Ejemplo 3.

5 Descripción detallada de la invención

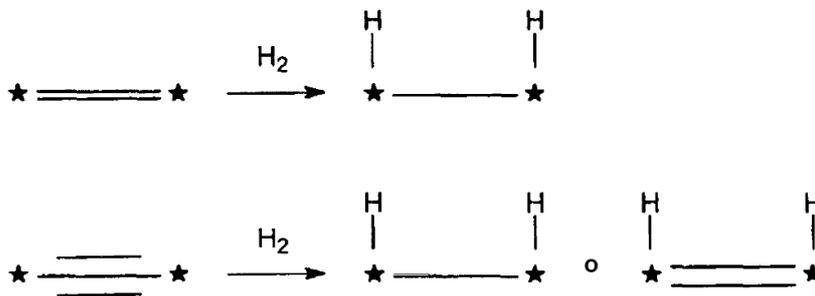
La presente invención se refiere a un proceso para la reacción de un compuesto como se define en las reivindicaciones con hidrógeno en el que la reacción se lleva a cabo usando un gas que contiene hidrógeno que comprende hasta un 10% en volumen de hidrógeno y al menos 90% en volumen de un gas inerte y en el que el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno se proporciona en una fase líquida.

10 La presente invención se refiere a reacciones de hidrogenación y reacciones de hidrogenólisis.

Una reacción de hidrogenación se define como una reacción en la que se hace reaccionar hidrógeno (H_2) con un compuesto que contiene un enlace doble o triple y el hidrógeno se añade al enlace doble o triple del compuesto. En esta reacción se añade hidrógeno sin escindir al enlace entre los átomos conectados por el enlace doble o triple. El producto resultante corresponde al compuesto inicial, pero, dependiendo de la reacción de hidrogenación empleada, tiene un enlace sencillo o doble. El término "reacción de hidrogenación" se refiere a la reacción antes mencionada y, a menos que se indique lo contrario, no incluye la etapa en la que se regenera un catalizador.

15

En el siguiente esquema se muestra en forma esquemática una reacción de hidrogenación mediante la cual los átomos se indican mediante el símbolo ★:

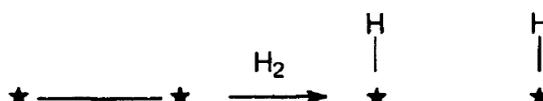


20 Se conocen muchos tipos de reacciones de hidrogenación en la técnica. El proceso de la presente invención se puede aplicar a todas las reacciones de hidrogenación conocidas como se define en las reivindicaciones en las que se emplea el gas hidrógeno como fuente de hidrógeno. Una revisión sobre posibles reacciones de hidrogenación que pueden ser utilizadas en la presente invención se puede encontrar en "Advanced Organic Chemistry - parte B: Reactions and Synthesis", Capítulo 5, quinta edición, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Springer Verlag, 2007; y M. Freifelder, "Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary, Wiley-Interscience, Nueva York, 1978.

25

Una reacción de hidrogenólisis se define como una reacción en la que un compuesto que contiene un enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo se hace reaccionar con hidrógeno mediante lo cual se escinde el enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

30 En el siguiente esquema se muestra en forma esquemática una reacción de hidrogenólisis mediante la cual los átomos se indican mediante el símbolo ★:



35 Se conocen muchos tipos de reacciones de hidrogenólisis en la técnica. El proceso de la presente invención se puede aplicar a todas las reacciones de hidrogenólisis conocidas como se define en las reivindicaciones en las que se emplea el gas hidrógeno como fuente de hidrógeno. Una revisión sobre posibles reacciones de hidrogenólisis que pueden ser utilizadas en la presente invención se puede encontrar en "Advanced Organic Chemistry - parte B:

Reactions and Synthesis", Capítulo 5, quinta edición, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Springer Verlag, 2007; y M. Freifelder, "Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary, Wiley-Interscience, Nueva York, 1978.

5 La reacción de la presente invención se lleva a cabo en la fase líquida. Si el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno es líquido, la fase líquida puede ser o puede comprender al mismo compuesto. Alternativamente, la fase líquida puede comprender una solución, suspensión o emulsión del compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno.

10 La fase líquida se puede seleccionar de cualquier líquido que sea adecuado para la reacción específica que se va a llevar a cabo. Ejemplos de disolventes típicos que se pueden utilizar en la fase líquida incluyen disolventes polares tales como agua, alcoholes (tales como alcoholes C₁₋₄), ésteres (tales como acetato de etilo, que se puede utilizar en condiciones suaves conocidas en la técnica), éteres (tal como dioxano o THF, que se pueden utilizar en condiciones suaves, tales como a temperatura ambiente y presión atmosférica), alcanos (tales como ciclohexano) y ácidos orgánicos (tales como ácido acético).

15 Mientras que se emplean altas cantidades de hidrógeno típicamente en reacciones en fase gaseosa, se ha encontrado sorprendentemente que el proceso de la presente invención puede llevarse a cabo con bajas cantidades de hidrógeno en el gas que contiene hidrógeno que se pasa, por ejemplo, se burbujea, a través del medio líquido de reacción. Sin desear estar limitado por la teoría, se asume que el hidrógeno en el gas que contiene hidrógeno se disuelve suficientemente en el medio de reacción líquido o, si se emplea un catalizador, puede interactuar
20 suficientemente con el catalizador incluso si están presentes cantidades muy bajas de hidrógeno en la mezcla gaseosa de reacción que contiene hidrógeno.

El proceso de la presente invención podría llevarse a cabo sin un catalizador. Sin embargo, un catalizador es típicamente deseable debido a que la reacción con hidrógeno puede proceder bajo condiciones mucho más suaves. El catalizador, si está presente, es típicamente un catalizador homogéneo o heterogéneo, preferiblemente un catalizador heterogéneo.

25 Los catalizadores homogéneos son solubles en el medio de reacción. Ejemplos de posibles catalizadores homogéneos incluyen complejos solubles de metales de transición. Ejemplos de metales de transición adecuados incluyen metales del grupo del platino (tales como Pd, Pt, Ru, Ir y Rh), así como hierro, cobalto, y níquel. Ejemplos particulares de posibles catalizadores homogéneos se pueden encontrar en "Advanced Organic Chemistry, Parte B: Reactions and Synthesis", Capítulo 5, quinta edición, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Springer Verlag, 2007; y M. Freifelder, "Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary, Wiley-Interscience, Nueva York, 1978.
30

Los catalizadores heterogéneos no son solubles en el medio de reacción. Ejemplos de posibles catalizadores heterogéneos son los metales sólidos de transición o sus compuestos, típicamente en una forma finamente dividida, o metales de transición o sus compuestos dispuestos sobre un soporte. Ejemplos de metales de transición
35 adecuados incluyen metales del grupo del platino (tales como Pd, Pt, Ru, Ir y Rh), así como hierro, cobalto, y níquel.

Catalizadores de cromita son otros ejemplos de posibles catalizadores heterogéneos. Se pueden suministrar como ejemplos de posibles soportes carbono, carbonato de calcio, sulfato de bario, alúmina y sílice. Ejemplos de posibles catalizadores heterogéneos incluyen catalizadores de níquel Raney, de cromita, así como metales del grupo del platino sobre un soporte (por ejemplo, un metal del grupo del platino sobre carbono tal como platino o paladio sobre carbono) o un metal del grupo del platino en forma de esponja o como óxido, por ejemplo dióxido de platino (catalizador de Adams). Ejemplos particulares de posibles catalizadores heterogéneos se pueden encontrar en "Advanced Organic Chemistry, Parte B: Reactions and Synthesis", Capítulo 5, quinta edición, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Springer Verlag, 2007; y M. Freifelder, "Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary, Wiley-Interscience, Nueva York, 1978.
40

45 La reacción puede llevarse a cabo a cualquier presión adecuada. La presión dependerá de la reacción específica que se va a realizar. Típicamente, la reacción se llevará a cabo a presión atmosférica o presión elevada. La presión puede, por ejemplo, estar en el intervalo de aproximadamente 1×10^5 Pa hasta aproximadamente $3,5 \times 10^7$ Pa. En una forma de realización, la presión es aproximadamente la presión atmosférica (aproximadamente 1×10^5 Pa). En otra forma de realización, la presión es de aproximadamente 1×10^5 Pa hasta aproximadamente 7×10^5 Pa. En
50 una forma de realización adicional, la presión es de aproximadamente 7×10^5 Pa hasta aproximadamente $3,5 \times 10^7$ Pa. Los valores anteriores para la presión de gas se refieren a la presión total del gas a utilizar en la reacción de hidrogenación, no a la presión parcial de hidrógeno.

La reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. La temperatura dependerá de la reacción específica que se va a llevar a cabo. Típicamente, la reacción se llevará a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 25 °C) o a temperatura elevada. La temperatura puede,
55

por ejemplo, estar en el intervalo de aproximadamente -25 °C hasta aproximadamente 300 °C, dependiendo de la reacción específica a realizar. En una forma de realización, la temperatura es preferiblemente de aproximadamente -25 °C hasta aproximadamente 250 °C, alternativamente de aproximadamente -25 °C hasta aproximadamente 100 °C y más preferiblemente de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C.

5 Se pueden emplear aditivos y auxiliares conocidos en el proceso de la presente invención, según se requiera. Ejemplos son sustancias desactivadoras para influir en la reactividad del catalizador, por ejemplo de plomo tal como se utiliza para catalizadores de paladio sobre carbonato de calcio, por ejemplo, como se detalla en Lindlar, H.; Dubuis, R. (1973), "Palladium Catalyst for Partial Reduction of Acetylenes", Org. Synth., Coll. Vol. 5: 880. Los catalizadores con reactividad modificada son, por ejemplo, empleados para la reducción parcial de enlaces triples carbono-carbono hasta enlaces dobles carbono-carbono y para la reducción de cloruros de ácido hasta aldehídos.

10 El proceso de la presente invención puede llevarse a cabo en un proceso por lotes o de manera continua. En una realización preferida, se lleva a cabo haciendo fluir continuamente el gas que contiene hidrógeno a través de la fase líquida. En una realización preferida, simplemente se hace burbujear el gas a través del líquido de reacción. Alternativamente, se puede inyectar el gas por medio de un chorro o por medio de un metal sinterizado o de una bujía de vidrio. El gas también se puede superponer sobre el líquido en una autoclave a presión elevada, en este caso debe ser cambiado varias veces hasta que se termine la reacción.

15 El gas que contiene hidrógeno comprende hasta 10% en volumen de hidrógeno y al menos aproximadamente 90% en volumen de un gas inerte. Una persona normalmente capacitada en la materia será capaz de determinar el límite inferior de hidrógeno, que es adecuado para que se lleve a cabo la reacción por medio de una simple serie de experimentos. Por ejemplo, se podría empezar con una cantidad inicial de 5% en volumen de hidrógeno y reducir la cantidad de hidrógeno en el gas que contiene hidrógeno en una forma escalonada y observar si aún se forma el producto deseado resultante de la hidrogenación o la hidrogenólisis.

20 Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que las condiciones generales de reacción para el proceso de la invención permanecen esencialmente iguales con respecto a la temperatura y la presión en comparación con el proceso correspondiente que utiliza hidrógeno puro. Esto significa que un compuesto que puede reaccionar con hidrógeno en un medio de reacción líquido a temperatura ambiente y bajo presión ambiente usando hidrógeno puro como gas de reacción también puede reaccionar en el mismo medio de reacción líquido a temperatura ambiente y bajo presión ambiente usando las mezclas gaseosas de reacción utilizadas en el proceso de la presente invención. Por lo tanto, la persona capacitada en la materia puede partir del amplio conocimiento acerca de las reacciones con hidrógeno que emplean hidrógeno puro como gas de reacción y puede utilizar estas condiciones como punto de partida mediante el reemplazo de un gas que contiene 100% en volumen de hidrógeno por las mezclas gaseosas de reacción usadas en el proceso de la presente invención.

25 El proceso de la invención se lleva a cabo preferiblemente usando un gas que comprende aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 90 hasta aproximadamente 99,9% en volumen de un gas inerte. En una forma de realización preferida, el gas comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 93 hasta aproximadamente 99% en volumen de un gas inerte, más preferiblemente el gas comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 94 hasta aproximadamente 98% en volumen de un gas inerte, lo más preferible de aproximadamente 5% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 95% en volumen de un gas inerte. Se prefiere particularmente la mezcla comercialmente disponible que consiste en aproximadamente 5% en volumen de hidrógeno / 95% en volumen de nitrógeno, en el proceso de la invención.

35 En una forma de realización preferida, el gas consiste esencialmente en las cantidades anteriormente indicadas de hidrógeno y de gas inerte. En este contexto "consiste esencialmente de" se refiere a un gas que puede incluir hasta aproximadamente 5% en volumen, preferiblemente hasta aproximadamente 2% en volumen, más preferiblemente hasta aproximadamente 1% en volumen, de otros componentes distintos de hidrógeno y del gas inerte. En una forma de realización preferida adicional, el gas se compone de las cantidades indicadas más arriba de hidrógeno y el gas inerte.

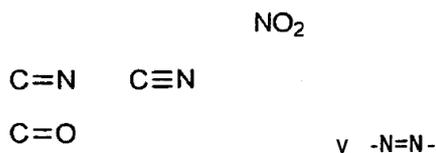
40 El gas inerte puede ser cualquier gas que sea inerte en la reacción en cuestión. Ejemplos de gases inertes incluyen nitrógeno y gases nobles (tales como argón), así como mezclas de los mismos. En vista de su coste, el nitrógeno es el gas inerte preferido.

45 Mediante el empleo del gas que contiene hidrógeno descrito anteriormente, la presente invención proporciona un método simple, rentable y seguro, el costo para llevar a cabo reacciones con hidrógeno. Debido a que el gas no es explosivo, ya sea solo o en combinación con aire, es posible evitar las estrictas medidas de seguridad que se requerían anteriormente para reacciones con hidrógeno puro. Esto permite a la persona calificada utilizar el equipo para reacciones con hidrógeno que habría sido previamente considerado como no apto para este propósito debido a la falta de medidas de seguridad suficientes y / o para trabajar en ambientes que habrían sido previamente

considerados como no adecuados para este fin debido a la falta de medidas de seguridad suficientes.

- 5 El sustrato (es decir, el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno) se define en las reivindicaciones para la reacción de hidrogenación y es cualquier es cualquier compuesto que sea susceptible a la reacción de hidrogenólisis deseada. Preferiblemente, el compuesto es un compuesto orgánico, más preferiblemente que tiene un peso molecular de 28 Da hasta 100 kDa, incluso más preferiblemente de 40 Da a 50 kDa, tal como de 50 Da a 10 000 Da. En el caso de una reacción de hidrogenación, el sustrato es un compuesto que contiene un enlace doble o triple. El compuesto es típicamente un compuesto orgánico. En una forma de realización, el compuesto es no polimérico.

El enlace doble o triple se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de



- 10 Ejemplos de compuestos que incluyen enlaces dobles o triples adecuados incluyen alquenos, alquinos, cetonas, aldehídos, compuestos nitro, iminas, oximas, nitrilos y compuestos heteroarilo, hidrazonas, azinas y compuestos azo, siendo preferidos las cetonas, aldehídos, ésteres, compuestos nitro, iminas, oximas y nitrilos y siendo aún más preferidos alquenos, alquinos, compuestos nitro, iminas y oximas.

Las reacciones típicas de hidrogenación incluyen las siguientes:

- 15 (i) reducción de una fracción nitro hasta una fracción amina;
 (ii) reducción de una fracción imina hasta una fracción amina;
 (iii) reducción de una fracción oxima hasta una fracción amina; y
 (iv) reducción de un grupo nitrilo hasta un grupo amina;
 (v) reducción de una fracción cetona hasta una fracción alcohol;
 20 (vi) reducción de una fracción aldehído hasta una fracción alcohol;
 (vii) reducción de una fracción heteroarilo hasta la correspondiente fracción heteroanular saturada;
 (viii) reducción de una fracción cloruro de ácido hasta el correspondiente aldehído (reducción de Rosenmund).

- 25 Las reacciones (i) a (vi) son más preferidas, las reacciones (i) a (iii) son aún más preferidas. En general, se pueden emplear condiciones menos duras para las reacciones más preferidas. En particular, las reacciones más preferidas trabajan incluso a temperatura ambiente y presión ambiente hasta una presión ligeramente elevada de no más de 7×10^5 Pa. Los catalizadores adecuados y / o las condiciones de reacción para un sustrato particular que reacciona con hidrógeno se pueden encontrar en "Advanced Organic Chemistry, Parte B: Reactions and Synthesis", Capítulo 5, quinta edición, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, Springer Verlag, 2007; y M. Freifelder, "Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary, Wiley-Interscience, Nueva York, 1978.

- 30 Una posible aplicación de la forma de realización en la que una fracción nitro se reduce a una fracción amina es la hidrogenación de 9-nitrominociclina, por ejemplo durante la preparación de tigeciclina. Esta hidrogenación se lleva a cabo típicamente usando un catalizador heterogéneo tal como un catalizador basado en Pd, Pt, Ir o Ni y procede rápidamente incluso a temperatura ambiente y aproximadamente a presión atmosférica (aproximadamente 1×10^5 Pa). Para las condiciones adecuadas, véase también el Ejemplo 3.

- 35 Una posible aplicación de la forma de realización en la que una fracción C=N se reduce a una fracción amina es la hidrogenación de aprimina, por ejemplo, durante la preparación de aprepitant. Esta hidrogenación se lleva a cabo típicamente usando un catalizador heterogéneo tal como un catalizador basado en Pd, Pt, Ir o Ni.

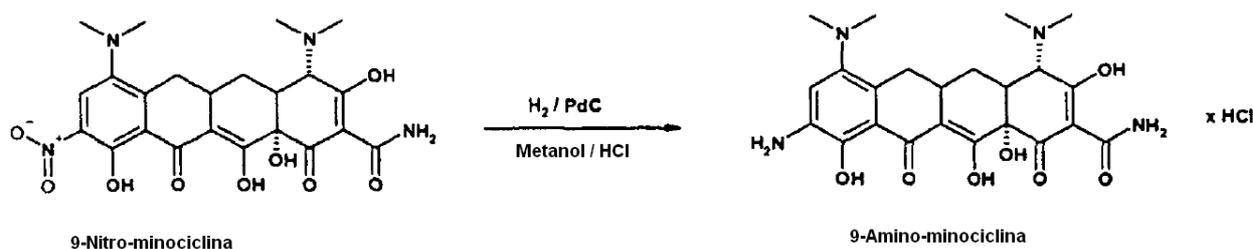
- 40 Ejemplos de posibles catalizadores homogéneos para reacciones de hidrogenación incluyen al catalizador de Wilkinson ($(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhHal}$), al catalizador de Crabtree ($[(\text{tris-ciclohexilfosfina}) \text{Ir} (1,5\text{-ciclooctadieno}) (\text{piridina})] \text{PF}_6$) y catalizador de Brown ($[(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2) \text{Rh} (\text{nbd})]^+ \text{BF}_4^-$). Todos estos catalizadores se pueden emplear en la presente invención, por ejemplo, para hidrogenar alquenos.

Si se desea, la hidrogenación puede llevarse a cabo de una forma enantioselectiva mediante el uso de catalizadores quirales. Ejemplos de posibles catalizadores enantioselectivos incluyen complejos de metales de transición con DIOP, CHIRAPHOS, PROPHOS, PHENPHOS, CYCPHOS, DBPP, NORPHOS, CAMPHOS, DPCP, PYRPHOS, BPPM, PPPFA, DUPHOS, DIPHEMP, BINAP, DIPAMP y DINAP.

- 5 Un ejemplo adicional de una posible reacción de hidrogenación es la reacción con un catalizador de Lindlar.

Los catalizadores mencionados anteriormente se dan como ejemplos de posibles catalizadores para reacciones de hidrogenación que se pueden utilizar en la presente invención. Sin embargo, sirven como una ilustración y no deben interpretarse como una limitación de la presente invención, que no se limita a los mismos.

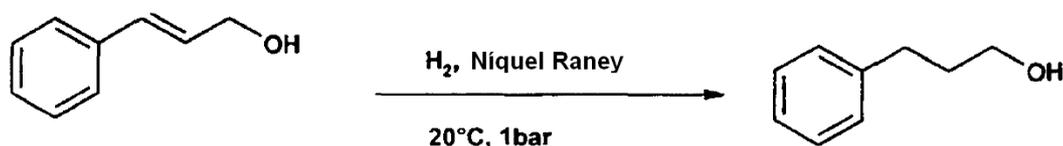
Un ejemplo de la hidrogenación de una fracción nitro se proporciona en el esquema de reacción siguiente



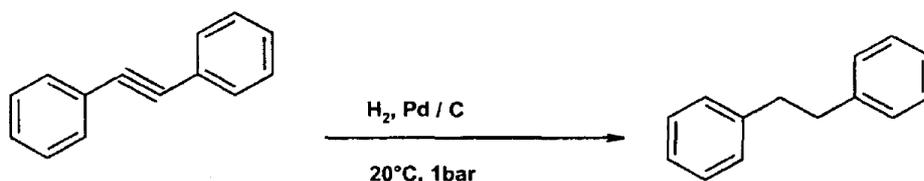
en donde el catalizador es paladio al 10% sobre carbón, humedecido con 50% de agua y el proceso se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones: se carga una solución al 3 - 5% del sustrato en metanol / ácido clorhídrico con una cantidad de catalizador correspondiente a 15 - 20% p / p de la cantidad de sustrato (en base seca) y luego se burbujea una mezcla de hidrógeno al 5% en volumen / 95% en volumen nitrógeno a través de la suspensión a 20-25 °C y a una ligera sobrepresión de aprox. 100 mbar hasta que el material de partida haya desaparecido, como se detecta por HPLC.

- 15

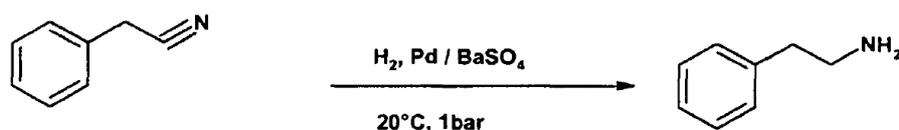
Un ejemplo de la hidrogenación de una olefina hasta un hidrocarburo saturado no de acuerdo con la invención se proporciona en el esquema de reacción siguiente:



- Un ejemplo de la hidrogenación de un alquino hasta un hidrocarburo saturado no de acuerdo con la invención se proporciona en el esquema de reacción siguiente:



Un ejemplo de la hidrogenación de un nitrilo hasta una amina primaria se proporciona en el esquema de reacción siguiente:

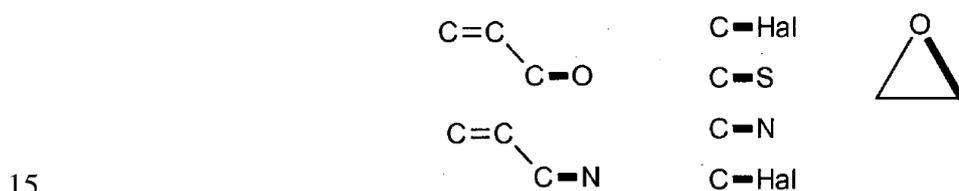


La persona capacitada en la materia, sin embargo, se dará cuenta que más típicamente, la reducción de nitrilos hasta aminas primarias requiere de temperaturas elevadas de entre 50 °C y 100 °C y presión elevada.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la reacción de un compuesto como se define en las reacciones, en donde la reacción es una reacción de hidrogenación y se

5 llevó a cabo usando un gas que contiene hidrógeno que comprende aproximadamente 1% en volumen hasta aproximadamente 7% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 93% en volumen hasta aproximadamente 99% en volumen de un gas inerte, en donde el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno se proporciona en una fase líquida, en donde el compuesto es un compuesto orgánico que tiene un peso molecular de 50 Da hasta 10 000 Da, en donde la presión es de aproximadamente 1×10^5 Pa hasta aproximadamente 7×10^5 Pa, en donde la temperatura es de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, en donde el sustrato para la reacción de hidrogenación es un compuesto que contiene un enlace doble o triple que es susceptible de ser escindido bajo las condiciones anteriores de temperatura y de presión de gas, en particular en donde la reacción se selecciona del grupo que consiste de la reducción de una fracción nitro hasta una fracción amina, la reducción de una fracción imina hasta una fracción amina, y la reducción de una fracción oxima hasta una fracción amina.

10 En el caso de una reacción de hidrogenólisis, el sustrato es un compuesto que contiene un enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo que es susceptible de escisión en una reacción con hidrógeno. El compuesto es típicamente un compuesto orgánico. En una forma de realización, el compuesto es no polimérico. El compuesto tiene preferiblemente una fracción seleccionada del grupo que consiste de



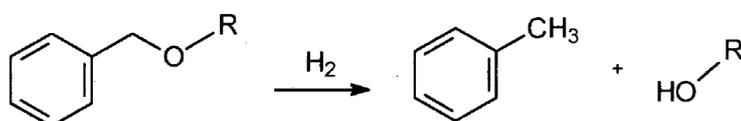
en donde el enlace que se escinde se indica como una línea en negrita.

Reacciones de hidrogenólisis típicas incluyen las siguientes:

- (i) remoción de un grupo benciloxycarbonilo por hidrogenólisis;
- (ii) la reacción de un bencil éster hasta un ácido carboxílico correspondiente y tolueno;
- 20 (iii) la reacción de un bencil éter hasta el compuesto bencilo correspondiente y alcohol;
- (iv) la reacción de una bencilialquilamina hasta la dialcilamina correspondiente y tolueno;
- (v) la reacción de un compuesto que tiene un enlace C-Hal con el correspondiente compuesto que tiene un enlace C-H (en donde Hal es Cl, Br, I, o F; preferiblemente I, Br o Cl; más preferentemente I o Br; aún más preferiblemente I);
- 25 (vi) la apertura de anillo de un epóxido hasta el correspondiente alcohol;
- (vii) la escisión de un enlace C-S para dar lugar al compuesto correspondiente que tiene un enlace C-H y sulfuro de hidrógeno; y
- (viii) la reacción de un éster hasta un alcohol primario correspondiente.

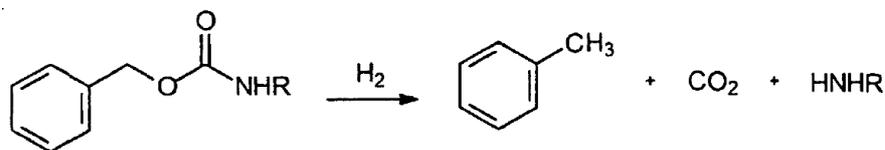
30 Se prefieren las reacciones (i) a (v), las reacciones (i) a (iv) son más preferidas y las reacciones (i) y (ii) son aún más preferidas.

En una forma de realización preferida, es posible emplear la reacción de hidrogenólisis de acuerdo con la presente invención para remover los grupos protectores. Un ejemplo de esta forma de realización es la hidrogenólisis de un bencil éter opcionalmente sustituido hasta un alcohol y el compuesto de bencilo opcionalmente sustituido.



35 en donde el anillo de fenilo puede estar opcionalmente sustituido (por ejemplo, por un metoxi o halógeno) y en donde R es un residuo compatible con la reacción de hidrogenación catalítica bajo las condiciones particulares empleadas.

Un ejemplo preferido adicional de un proceso de hidrogenólisis de la invención para la remoción de un grupo protector es la escisión de un grupo benciloxycarbonilo (Cbz).



5 en donde el anillo de fenilo puede estar opcionalmente sustituido por un residuo compatible con la reacción de hidrogenación catalítica bajo las condiciones particulares empleadas (por ejemplo, por alquilo, metoxi, halógeno) y en donde R es un residuo compatible con la reacción de hidrogenación catalítica bajo las condiciones particulares empleadas. La escisión del grupo benciloxycarbonilo (Cbz) es por ejemplo a temperatura ambiente aproximadamente a presión atmosférica.

10 Un ejemplo de otro tipo de reacción de hidrogenólisis incluye la reducción de Rosenmund, en la que se reduce un cloruro de ácido hasta el correspondiente aldehído con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio parcialmente desactivado (desactivación con quinolina, compuestos de azufre y similares).

15 En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la reacción de un compuesto con hidrógeno, en donde la reacción es una reacción de hidrogenólisis y se lleva a cabo usando un gas que contiene hidrógeno que comprende aproximadamente 1% en volumen hasta aproximadamente 7% en volumen de hidrógeno y aproximadamente 93% en volumen hasta aproximadamente 99% en volumen de un gas inerte, en donde el compuesto que se hace reaccionar con hidrógeno se proporciona en una fase líquida, en donde el compuesto es un compuesto orgánico que tiene un peso molecular de 50 Da hasta 10 000 Da, en donde la presión es de aproximadamente 1×10^5 Pa hasta aproximadamente 7×10^5 Pa, en donde la temperatura es de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, en particular en donde el sustrato para la reacción de hidrogenólisis es un compuesto que contiene un enlace sencillo carbono-carbono o carbono-heteroátomo que es susceptible a la escisión bajo las condiciones anteriores de temperatura y de presión de gas, en particular en donde la reacción es la remoción de un grupo benciloxycarbonilo.

25 La presente invención también se refiere al uso de un gas que contiene hidrógeno que comprende hasta aproximadamente 100% en volumen de hidrógeno y al menos aproximadamente 90% en volumen de un gas inerte para la hidrogenación catalítica o hidrogenólisis de un compuesto orgánico susceptible a la hidrogenación o hidrogenólisis catalítica, en donde el sustrato para la hidrogenación o hidrogenólisis catalítica se proporciona en una fase líquida, en particular, a los usos resultantes de la aplicación de los procesos anteriormente descritos de la presente invención.

30 Los catalizadores mencionados anteriormente se dan como ejemplos de posibles catalizadores para reacciones de hidrogenólisis que se pueden utilizar en la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

A continuación se explicará la invención con la ayuda de los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes para el alcance de la presente invención.

Ejemplos

35 Ejemplo comparativo 1

Se disolvieron 4,46 g difenilacetileno en 150 mL de metanol. Se añadió 1 g de paladio al 10% sobre carbono (disponible como RD-9210 a través de Hindustan Platinum Inc). Se pasó una mezcla de 95% en volumen de N_2 y 5% en volumen de H_2 (disponible a través de Linde Gas) a través de la suspensión durante 11 horas a una velocidad de flujo de aprox. 30 L / h a temperatura ambiente (20 - 25 °C) y una sobrepresión de 100 mbar. Se removió el catalizador por filtración. Se concentró la solución al vacío. Se aisló el producto resultante por filtración y se secó. Se obtuvieron 2,93 g difeniletano.

40 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 2,97 ppm (s), 4H, 2 x CH_2 ; 7,21 - 7,26 ppm (m), 6H, 2 x $\text{H}_{3/4/5}$ arom.; 7,30 - 7,36 ppm (m), 4H, 2 x H_2 / 6 arom.

45 El espectro de RMN del producto se muestra en la Figura 1. Reducción del alquino hasta el alcano fue esencialmente completa, sin productos detectables de reducción incompleta del triple enlace a nivel del alqueno, como puede tomarse a partir de proporción de la integral para los protones de alcano a 2,97 ppm con respecto a la suma de las integrales para los protones aromáticos en torno a 7,2 a 7,3 ppm por un lado, y la ausencia de un pico

correspondiente a los protones olefinicos (entre 5 ppm y 7 ppm) por el otro.

Ejemplo 2

5 Se disolvieron 0,94 g de 2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazina en 150 mL de metanol. Se añadió 1 g de paladio al 10% sobre carbono (disponible como RD-92100 a través de Hindustan Platinum Inc). Se pasó una mezcla de 95% en volumen de N₂ y 5% en volumen de H₂ (disponible a través de Linde Gas) a través de la suspensión durante 6,5 horas a una velocidad de flujo de aprox. 30 L / h. La temperatura era de 25 a 30 ° C y la sobrepresión fue aprox. de 150 mbar. Se removió el catalizador por filtración. Se concentró la solución al vacío hasta que se obtuvo un aceite. Se obtuvieron 0,9 g de 2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil] etoxi]-3-(4-fluorofenil)-(2R,3S)-morfolina.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 1,36 ppm (d, 3H, J = 6,6 Hz) CH₃, 2,97 ppm (m, 2H) CH₂; 3,50 ppm (d, 1H, J = 10,2 Hz) [1/2] CH₂; 3,92 ppm (d, 1H, J = 2,4 Hz) CH; 3,99 ppm (m, 1H) [1/2] CH₂; 4,41 ppm (d, 1H, J = 2,4 Hz) CH; 4,69 ppm (q, 1H, J = 6,6 Hz) CH; 7,05 ppm (t, 2H, J = 9,0 Hz) 2 x CH; 7,33 ppm (dd, 2H, J¹ = 2,1 Hz, J² = 5,7 Hz) 2 x CH; 7,40 ppm (s, 2H) 2 x CH, 7,85 ppm (s, 1H) CH.

15 El espectro de RMN del producto se muestra en la Figura 2. Las integrales y el tipo de acoplamiento de las señales en 3,9 y 4,4 ppm son características para el producto de hidrogenación (protones en el anillo de morfolino). La ausencia de una señal a 5,15 ppm (característico para el material de partida) indica que se completó esencialmente la reacción.

Ejemplo 3

20 Se disolvieron 88,8 g de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimetilamino)-9-nitro-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida en 2,7 L de metanol y 40 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron 30,2 g de catalizador (10% de paladio sobre carbono humedecido con 50% de agua, tipo BASF # 286063). Se pasó una mezcla de 95% en volumen de N₂ y 5% en volumen de H₂ (disponible a través de Linde Gas) a través de la suspensión durante 6,5 horas a una velocidad de flujo de 80 L / hora utilizando una bujía filtrante de vidrio. La temperatura era de 20 a 25 °C y la sobrepresión fue aproximadamente de 130 mbar. Después
25 de que HPLC había mostrado que el sustrato había reaccionado completamente, se removió el catalizador por filtración. Se concentró la solución al vacío. Se suministraron 1,4 L de agua al líquido resultante y se cristalizó el producto con la ayuda de 110 mL de solución de amoníaco al 5%. Se aislaron los cristales usando un embudo Büchner y se secaron a 35°C al vacío. Se obtuvieron 77,2 g de clorhidrato de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-amino-4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida
30 dihidratada.

La pureza del producto fue del 99,3% como se determinó usando HPLC. El compuesto de partida que no reaccionó (4S,4aS,5aR,12aS) -4,7- bis(dimetilamino)-9-nitro-1,4,4a,5,5a,6,11,12a- octahidro-3,10,12, 12a-tetrahydrox y-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida corre aproximadamente 10,3 min en este ensayo y es apenas detectable con un área de pico por debajo de 0,1%. En aras de poder hacer la comparación, las áreas de pico a 6,856; 7,072 y 7,663 son
35 0,14%, 0,18% y 0,11%, respectivamente. De este modo, la reducción del compuesto nitro hasta la correspondiente amina fue por lo tanto esencialmente completa.

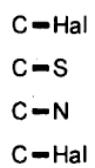
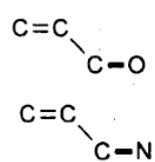


FIG. 1

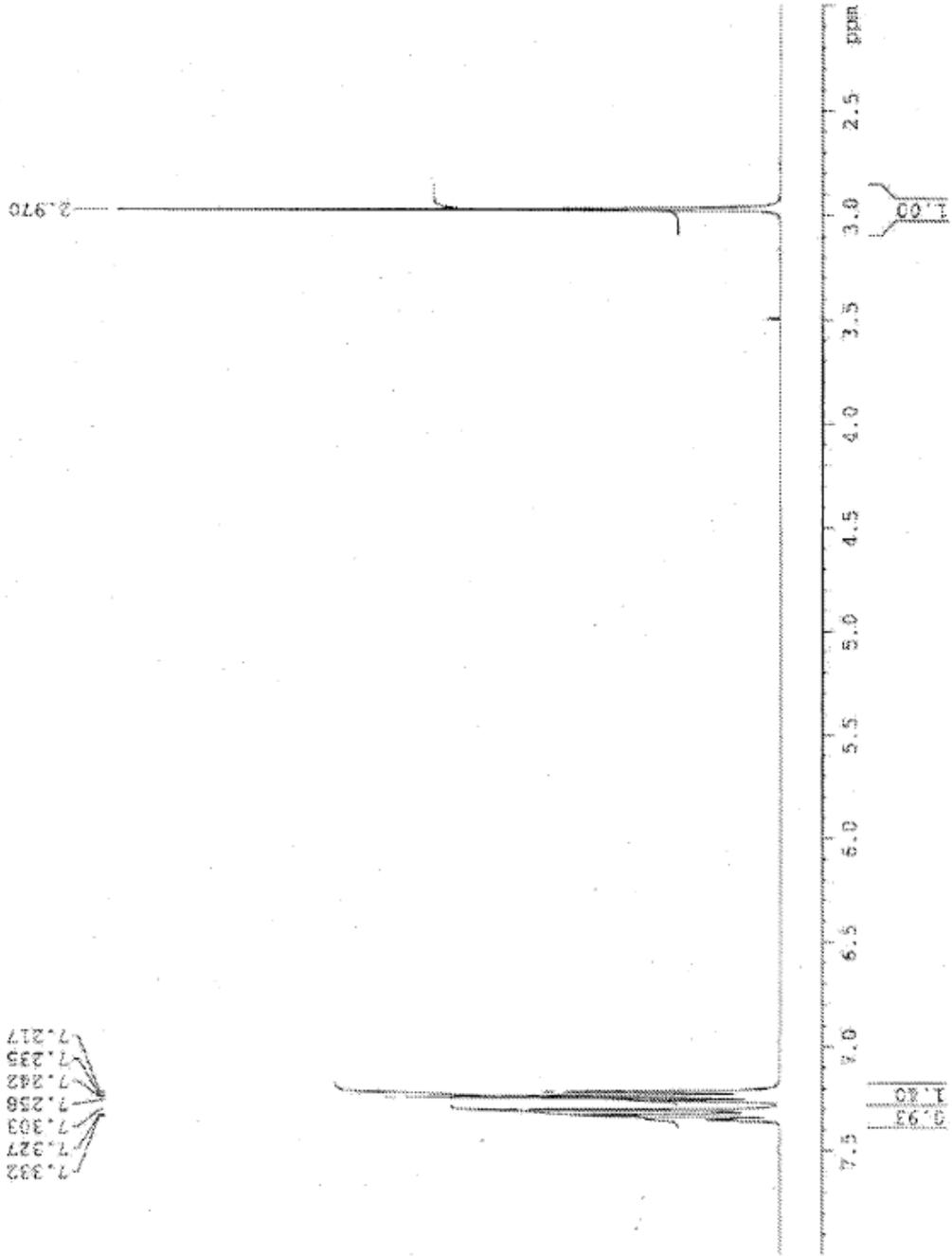


FIG. 2

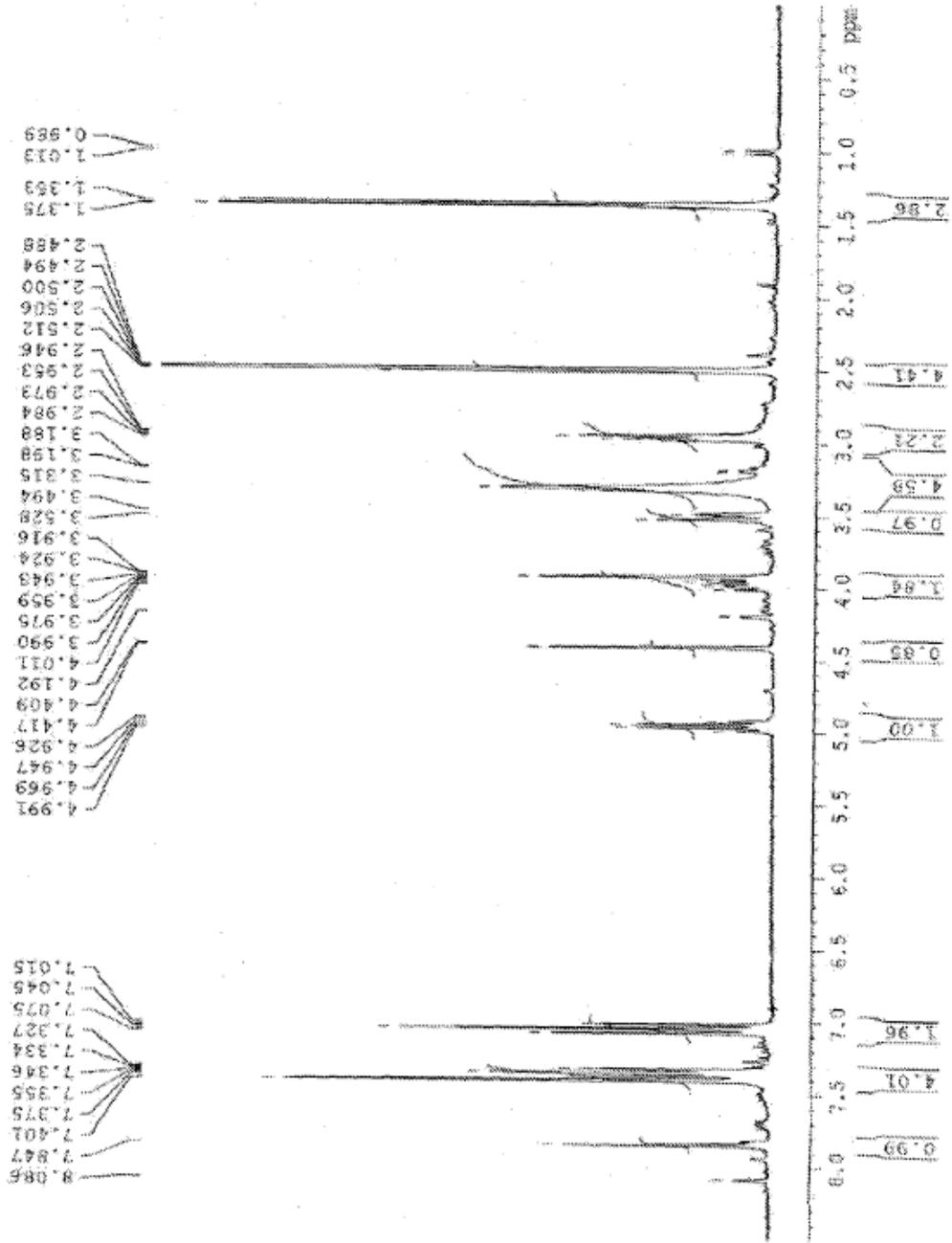


FIG. 3

