(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 614 243**

(51) Int. Cl.:

C07B 43/04 (2006.01)
C07C 209/34 (2006.01)
C07C 209/36 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07C 227/04 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2013** **PCT/EP2013/068371**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014** **WO14037444**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2013** **E 13766240 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2892862**

(54) Título: **Proceso para la reducción de derivados nitro a aminas**

(30) Prioridad:

06.09.2012 IT MI20121489

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2017

(73) Titular/es:

DEXLECHEM GMBH (100.0%)
Building S141 Muellerstrasse 178
13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es:

BENAGLIA, MAURIZIO y
BONSIGNORE, MARTINA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 614 243 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

Proceso para la reducción de derivados nitro a aminas

La invención se refiere a un proceso para la reducción de grupos nitro para dar derivados amino, basado en el uso de triclorosilano y una base orgánica, que es útil en la síntesis de diversas clases de compuestos de interés en las industrias farmacéuticas y agroalimentaria y en la química fina en general.

Antecedentes de la invención

Los derivados nitro son productos de partida importantes en síntesis orgánica, en la que en general se usan como precursores de derivados amino. Muchos derivados nitro aromáticos están disponibles en el mercado o se pueden obtener fácilmente mediante la nitración de los precursores aromáticos adecuados. Los derivados nitro alifáticos se pueden obtener fácilmente mediante las reacciones de Michael o de Henry.

La reducción de derivados nitro a aminas normalmente se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica (Chem. Rev. 1996, 96, 2035-2052) o mediante diversos otros procesos, tales como borohidruro sódico en presencia de un catalizador (Catal. Lett. 2008, 123, 264-268), o hidrazina activada con un catalizador adecuado (Adv. Synth. Catal. 2007), metales tales como zinc o estaño (Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7783- 7787. C), y también procesos que usan yoduro de samario (J. Org. Chem. 2001, 66, 919-924) y complejos de molibdeno y paladio (Org. Lett. 2005, 7, 5087-5090), por nombrar unos pocos.

Los sistemas catalíticos conocidos adolecen de diversos problemas. Por ejemplo, en el caso de los catalizadores organometálicos, con frecuencia es necesario el uso de metales preciosos, de forma que implican principalmente un problema de costes; además, se debe considerar cualquier problema de contaminación de los productos con especies metálicas y problemas de eliminación y tratamiento adecuado de aguas residuales, puesto que representan obstáculos importantes para el uso de estos sistemas catalíticos, por ejemplo, en la preparación de compuestos orgánicos de posible interés farmacéutico. Además, se debe tener en cuenta que casi todos los sistemas catalíticos implican la hidrogenación como proceso de reducción, y en consecuencia requieren un equipo específico.

Los procesos alternativos se basan en el uso de sales de estaño, cuya toxicidad implica obviamente problemas graves relacionados con los procesos de eliminación de aguas residuales y la posible contaminación de los productos de reacción.

En el caso de los catalizadores conocidos, su síntesis con frecuencia no es inmediata y requiere una secuencia de síntesis que puede incluir una serie de etapas, lo que supone que estas moléculas no sean baratas ni estén disponibles fácilmente.

En cualquier caso, todos los procesos existentes adolecen de una falta de aplicabilidad general y problemas de quimioselectividad hacia los grupos funcionales presentes en el sustrato.

En consecuencia hay un gran interés en identificar nuevos procesos de reducción de derivados nitro a aminas, en particular para el desarrollo de nuevas metodologías sostenibles (U. Sharma, P.K. Verma, N.K.V. Kumar, M. Bala, B. Singh, Chem. Eur. J. 2011, 17, 5903) que también sean económicos; en este contexto, la atención se centra principalmente en procesos de reducción alternativos a la hidrogenación, con reactivos no tóxicos, bajo impacto medioambiental y sin metales, especialmente por compañías interesadas en la síntesis de moléculas orgánicas, incluyendo moléculas complejas, que pueden ser quirales o no quirales, pero que se caracterizan por la presencia de una pluralidad de grupos funcionales, cuya manipulación ciertamente requiere el uso de metodologías altamente quimioselectivas.

Los hidruros de sililo (silanos) son compuestos con una baja toxicidad y unos costes limitados que contienen un enlace silicio-hidrógeno. Los derivados de silano se han usado para la reducción de nitroarenos en reacciones que evolucionan de forma incompleta, con bajos rendimientos (Zh. Obshch. Khim, 1972, 42, 176-180; Dokl. Akad. Nauk., 1970, 195, 352-355). El trietilsilano combinado con el catalizador de Wilkinson ($RhCl(PPh_3)_3$) se ha usado para la reducción de derivados nitro aromáticos a anilina (Synth. Comm. 1996, 26, 973-980), mientras que la generación *in situ* de hidrógeno molecular mediante la adición de trietilsilano a paladio sobre carbono genera la reducción de los grupos nitro en condiciones neutras (J. Org. Chem., 2007, 72, 6599-6601). Los derivados nitro alifáticos se reducen a las hidroxilaminas correspondientes con trietilsilano en presencia de $Pd(OAc)_2$ (Org. Lett., 2005, 7, 5087-5090).

El triclorosilano es un reactivo de muy bajo coste que se usa ampliamente como agente reductor para otros sustratos (M. Benaglia, S. Guizzetti, L. Pignataro, Coord. Chem. Rev. 2008, 252, 492). El uso de este reactivo en presencia de bases de Lewis, como agente para la reducción del doble enlace carbono- nitrógeno, por ejemplo, de iminas y cetoiminas, para dar los compuestos amino correspondientes, está descrito en la bibliografía (S. Guizzetti, M. Benaglia, Eur. J. Org. Chem., 2010, 5529-5541). No se conoce el uso de triclorosilano para la reducción de derivados nitro.

Sumario de la invención

El propósito de la invención es un proceso para la reducción a aminas de un grupo nitro presente en un compuesto alifático, cicloalifático, aromático o heteroaromático, en el que dicho compuesto se hace reaccionar con triclorosilano en presencia de un aditivo adecuado, normalmente una base.

El proceso es extremadamente quimioselectivo, puesto que reduce los grupos nitro sin reaccionar con otros grupos funcionales presentes en la molécula, incluidos aquellos que pueden ser atacados, por ejemplo, por un proceso de hidrogenación.

El proceso de la presente invención no supone problemas de contaminación por metales del producto de reducción. Además, al final de la reacción, el reactivo empobrecido se puede descargar en aguas residuales acuosas, convertido en derivados completamente inocuos.

Descripción detallada de la invención

Para los propósitos de la presente invención la expresión “compuesto alifático” significa un compuesto orgánico que contiene cadenas carbonadas lineales o ramificadas, en las que pueden existir enlaces sencillos carbono-carbono (alcanos), dobles enlaces carbono-carbono (alquenos) o triples enlaces carbono-carbono (alquinos).

La expresión “compuesto cicloalifático” significa un compuesto orgánico alifático como se ha definido anteriormente, en el que las cadenas carbonadas forman un anillo no aromático.

La expresión “compuesto aromático” significa un compuesto orgánico que tiene uno o más anillos carbonados con estructura aromática. Los compuestos aromáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Ejemplos de compuestos aromáticos son benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno.

La expresión “compuesto heteroaromático” significa un compuesto orgánico aromático como se ha definido anteriormente en el que uno o más carbonos del anillo aromático son sustituidos por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Ejemplos de compuestos heteroaromáticos son piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, indazol, benzoimidazol, carbazol, 1,2,4-tiadiazol y similares.

En el proceso de la presente invención preferiblemente se usa una relación molar entre triclorosilano y grupo nitro que varía de 1 a 5, preferiblemente de 3,5.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, normalmente aminas orgánicas secundarias y terciarias tales como trietilamina (TEA), N,N-dietilisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), dietilamina, tripropilamina y trioctilamina. Normalmente se usa una relación molar entre base y grupo nitro que varía de 1 a 10, preferiblemente de 3 a 5. Para la reducción de derivados nitro alifáticos preferiblemente se usa diisopropiletilamina, mientras que para la reducción de derivados nitro aromáticos o heteroaromáticos preferiblemente se usa trietilamina o diisopropiletilamina.

El proceso normalmente se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, que puede ser clorado, aromático o polar, o sus mezclas, preferiblemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, propionitrilo, tolueno, benceno, clorobenceno y tetrahidrofurano. Se prefiere acetonitrilo.

La reacción se realiza a una temperatura de -50 ºC a 35 ºC, preferiblemente de 0 ºC a 15 ºC, y normalmente se completa en un tiempo que oscila entre 2 y 48 horas, normalmente 15 horas.

El proceso de la invención proporciona aminocompuestos aquirales y quirales con altos rendimientos. El proceso tiene una alta quimioselectividad, lo que permite reducir los grupos nitro, incluso en presencia de muchas otras funciones que se pueden reducir que, no obstante, permanecen inalteradas. En una realización de la invención, el derivado nitro que experimenta la reducción a amina por tanto también contiene al menos un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un doble enlace o triple enlace carbono-carbono; un grupo carbonilo, preferiblemente acetilo o formilo; halógeno; hidroxialquilo C1-C4, preferiblemente hidroxietilo; alil éter; aril alquiléter C7-C18, preferiblemente bencil éter; acilamino C1-C4, preferiblemente acetilamino; nitrilo; carboxilo; carboxil o tio-carboxil éster seleccionado entre alquiléster C1-C4, arilester C6-C14 o aril alquiléster C7-C18, preferiblemente bencil éster; o el derivado nitro puede contener otro grupo nitro que no se reduzca necesariamente a amina, dependiendo de las condiciones de reacción.

El proceso de la invención se puede usar como una etapa de un proceso multietapa, en el que el derivado amino obtenido se usa en una transformación de síntesis posterior, opcionalmente sin aislar.

El proceso de la invención se realiza en condiciones de reacción muy económicas. A diferencia de la gran mayoría de sistemas organometálicos, que casi siempre requieren condiciones más drásticas y el calentamiento de la mezcla

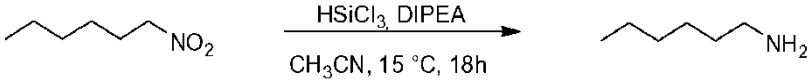
de reacción, las suaves condiciones de reacción y la extrema simplicidad operativa del proceso de la invención lo hace atractivo para su uso industrial.

El procesamiento de la mezcla de reacción también supone el lavado simple con soluciones acuosas que solubilizan el agente reductor y los productos formados por él, dejando el derivado amino, que ya está esencialmente puro, en fase orgánica, a menudo sin necesidad de purificación adicional.

Por último, una ventaja adicional del proceso de la presente invención es la ausencia de toxicidad del triclorosilano y sus productos de reacción.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos.

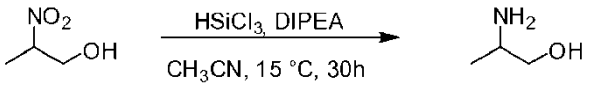
Ejemplo 1 - Procedimiento general para la reducción de derivados nitro alifáticos



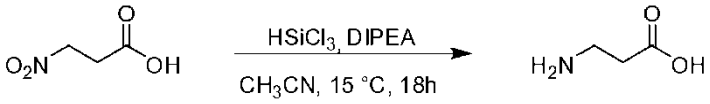
Se añadió DIPEA (5 mmol/eq) a una solución de 1-nitro-*n*-hexano (1 mmol/eq) en acetonitrilo a 15 ºC, mantenida en agitación. A continuación se añadió gota a gota con una jeringa triclorosilano (3,5 mmol/eq) recién destilado. Después de dejarlo en agitación durante 18 horas a 15 ºC, la reacción se inactivo añadiendo NaOH al 10 % y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la amina correspondiente con un rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 2

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 para reducir sustratos alifáticos funcionalizados, tal como 2-nitropropan-1-ol y ácido 3-nitropropanoico, obteniendo las aminas correspondientes con un rendimiento cuantitativo, como se ilustra en los Esquemas 1 y 2 respectivamente.



Esquema 1

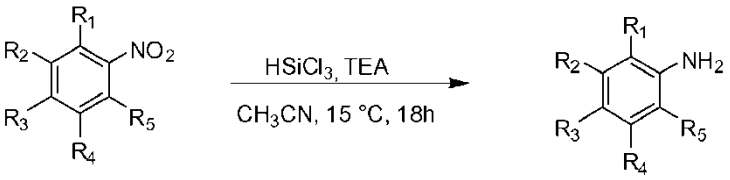


Esquema 2

Ejemplo 3. Procedimiento general para reducción de derivados nitro aromáticos

Se añadió DIPEA (5 mmol/eq) a una solución del derivado nitro aromático (1 mmol/eq) en acetonitrilo a 15 ºC, mantenida en agitación. A continuación se añadió gota a gota con una jeringa triclorosilano (3,5 mmol/eq) recién destilado. Después de dejarlo en agitación durante 18 horas a 15 ºC, la reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la amina correspondiente.

Al aplicar el procedimiento descrito anteriormente a diferentes sustratos nitro aromáticos y usando trietilamina (TEA) como base (Esquema 3), se obtuvieron las aminas correspondientes con los rendimientos presentados en la tabla.



Esquema 3

Tabla

Compuesto	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Rendimiento (%)
1	H	H	Cl	H	H	>99
2	H	H	CH_2OH	H	H	75
3	H	H	O-alil	H	H	92
4	O-alil	H	H	H	H	87
5	H	H	OBn	H	H	>99
6	OBn	H	H	H	H	>99
7	H	H	NHAc	H	H	40
8	H	H	$COCH_3$	H	H	70
9	CHO	H	H	H	H	>99
10	H	H	COOH	H	H	47
11	H	H	COOEt	H	H	77

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la reducción a amina de un grupo nitro presente en un compuesto alifático, cicloalifático, aromático o heteroaromático, en el que dicho compuesto se hace reaccionar con triclorosilano en presencia de una base.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa una relación molar entre triclorosilano y grupo nitro que varía de 1 a 5.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la relación molar entre triclorosilano y grupo nitro es de 3,5.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha base es una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en aminas secundarias o terciarias.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base orgánica es trietilamina o diisopropiletilamina.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usa una relación molar entre base y grupo nitro que varía de 1 a 10.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la relación molar entre base y grupo nitro es de 5.

8. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que el grupo nitro está presente en un compuesto aromático o heteroaromático y la base es trietilamina o diisopropiletilamina.

9. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que el grupo nitro está presente en un compuesto alifático o cicloalifático y la base es diisopropiletilamina.

10. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que el grupo nitro está presente en un alqueno.

11. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en el que el grupo nitro está presente en un compuesto que contiene al menos un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un doble enlace o un triple enlace carbono-carbono; un grupo carbonilo; un halógeno; un hidroxialquilo C1-C4; un alil éter; un aril alquiléter C7-C18; un acilamino C1-C4; un nitrilo; un carboxilo; un éster carboxílico o tio-carboxílico seleccionado del grupo que consiste en alquiléster C1-C4, arilléster C6-C14 o aril alquiléster C7-C18.

12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en acetilo, formilo, hidroximetilo, bencil éter, acetilamino, bencil éster.

13. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al final de la reducción del grupo nitro a amina no se aísla el compuesto.