

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 376**

51 Int. Cl.:

C01B 9/04 (2006.01)

C01D 15/04 (2006.01)

C01G 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/EP2014/078757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14827749 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3089938**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de disoluciones apróticas que contienen bromuro de zinc y bromuro de litio**

30 Prioridad:

03.01.2014 DE 102014200007

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**ALBEMARLE GERMANY GMBH (100.0%)
Industriepark Höchst, Gebäude G 879
65926 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**RITMEYER, PETER;
WILLEMS, JOHANNES;
HAUK, DIETER;
LISCHKA, UWE;
KIEFER, FLORIAN y
DAWIDOWSKI, DIRK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 698 376 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de disoluciones apróticas que contienen bromuro de zinc y bromuro de litio

Los compuestos orgánicos de zinc tienen un papel cada vez más importante en la síntesis orgánica durante la preparación de productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas y otros productos químicos finos. Sobre todo debido a su buena compatibilidad con una variedad de grupos funcionales, son productos intermedios importantes en la química orgánica. Además de la inserción directa de metal Zn en haluros orgánicos, pueden prepararse mediante la transmetalación de compuestos orgánicos de Li o Mg. En casos especiales, la transmetalación de un compuesto de organolitio con una disolución de ZnBr₂ y LiBr, por ejemplo, en éter dibutílico, permite transformaciones especiales como la C-glicosilación estereoselectiva de reactivos de arilzinc (S. Lemaire, I.N. Houpis, T. Xiao, J.Li, E. Digard, C. Gozlan, R. Liu, A. Gavryushin, C. Diene, Y. Wang, V. Farina y P. Knochel, Org. Lett, 2012, 14, 1480-1483).

El bromuro de zinc y el bromuro de litio se preparan mediante la reacción de materias primas baratas como óxido de zinc, carbonato de zinc, metal zinc, hidróxido de litio o carbonato de litio con ácido bromhídrico en un medio acuoso. Las sales sólidas se obtienen por cristalización o evaporación de las disoluciones de reacción. Los sólidos así producidos se disuelven en éter dibutílico. El documento WO 2004/007371 A1 describe un procedimiento para eliminar el agua de una mezcla que contiene agua y cloruro de zinc. A la mezcla se añade un diluyente aprótico polar, tal como éter. En el caso de que se forme un azeótropo o heteroazeótropo con agua, se destila la mezcla que comprende agua, cloruro de zinc y el diluyente con eliminación de agua o del azeótropo o heteroazeótropo de esa mezcla, y se obtiene una mezcla anhidra que contiene cloruro de zinc y el diluyente.

Para las reacciones de transmetalación mencionadas anteriormente, se requiere una disolución lo más anhidra posible de bromuro de zinc y bromuro de litio en éter dibutílico. Para preparar en consecuencia los sólidos de forma anhidra, se requieren largos tiempos de secado y/o temperaturas de secado elevadas. Después del secado, los sólidos se deben envasar con exclusión de humedad, y también se deben disolver en éter dibutílico con exclusión de humedad.

Por lo tanto, sería deseable preparar bromuro de zinc y bromuro de litio a partir de materias primas baratas, directamente en el disolvente deseado, éter dibutílico. Para ello se debería producir directamente una disolución anhidra, o el agua de reacción que se pueda formar se debería poder eliminar fácilmente del sistema.

El objeto de la invención es proporcionar una síntesis económica de una disolución de ZnBr₂ y LiBr en disolventes apróticos. Debido a que los compuestos organometálicos utilizados y formados en esta aplicación reaccionan rápida y completamente con el agua, reduciendo de este modo el rendimiento de la reacción, la disolución empleada de ZnBr₂/LiBr en éter dibutílico debe tener un contenido en agua que sea lo más bajo posible.

De acuerdo con la invención, el procedimiento para preparar disoluciones apróticas que contienen bromuro de zinc y bromuro de litio se lleva a cabo según las reivindicaciones adjuntas. El procedimiento para la preparación de disoluciones apróticas que contienen bromuro de zinc y bromuro de litio se puede realizar de tal manera que disoluciones acuosas de bromuro de zinc y bromuro de litio se mezclan en una relación estequiométrica y con una cantidad de éter de modo que el agua presente se elimina azeotrópicamente y se obtiene una disolución del producto con un contenido en agua residual < 2500 ppm. Alternativamente, el procedimiento se puede llevar a cabo de acuerdo con la invención mediante una dispersión de óxido de zinc o carbonato de zinc y carbonato de litio o hidróxido de litio como materiales de partida en un disolvente aprótico, y que reaccionan con ácido bromhídrico acuoso (HBr) en un éter, el agua formada se elimina azeotrópicamente y la disolución del producto se separa de los materiales de partida sin reaccionar. Sorprendentemente, una suspensión de los materiales de partida (ZnO, Li₂CO₃) reacciona en un "no disolvente" orgánico con HBr acuoso para producir los productos deseados. Incluso a una temperatura de no más de 145°C a presión normal, es posible eliminar el agua de la mezcla de reacción, hasta cantidades residuales de 1200 a 100 ppm. Al disminuir la presión durante la destilación azeotrópica, la temperatura requerida se puede reducir aún más. La experiencia ha demostrado que para secar una disolución acuosa de LiBr, se requieren por ejemplo al menos 180°C y un buen vacío. El procedimiento de acuerdo con la invención permite el uso de materiales de partida más baratos, tales como óxido de zinc, carbonato de zinc, metal zinc y carbonato de litio o hidróxido de litio. Estos se suspenden en éter dibutílico y se convierten en sus bromuros mediante la adición de ácido bromhídrico acuoso. El éter dibutílico y el agua forman un azeótropo que hierve a 95°C, de modo que el agua introducida con el ácido bromhídrico y el agua formada en la reacción, se pueden eliminar posteriormente mediante destilación azeotrópica. La disolución del producto deseado se prepara en un procedimiento en un solo recipiente a partir de materias primas baratas sin la necesidad de aislar, empaquetar, transportar y disolver en éter dibutílico los sólidos higroscópicos y corrosivos.

Alternativamente, el procedimiento se puede llevar a cabo de acuerdo con la invención mediante una dispersión en un éter de una mezcla de zinc metálico y litio metálico como materiales de partida y la reacción con bromo elemental y luego separando la disolución del producto de los materiales de partida sin reaccionar, o mediante una dispersión en un éter de una mezcla de zinc metálico y litio metálico como materiales de partida y la reacción con bromuro de hidrógeno, y luego separando la disolución del producto de los materiales de partida sin reaccionar. LiBr es prácticamente insoluble en éter dibutílico. Sorprendentemente, este LiBr insoluble no se deposita sobre la superficie

del metal, evitando de ese modo una reacción adicional. Se ha encontrado que incluso moldes metálicos de Li con una superficie más pequeña, como por ejemplo gránulos de Li, reaccionan cuantitativamente.

Una posible explicación científica podría ser que en el medio de reacción seleccionado, Li y Zn reaccionan con velocidades de reacción similares con Br₂ y/o HBr, y pueden formar un complejo 1:X de LiBr: ZnBr₂ que es soluble en éter dibutílico antes de que se bloquee la superficie del metal a través de LiBr insoluble, en donde X es un número >1.

Sorprendentemente, el HBr anhidro, gaseoso, se disuelve de tal manera en el éter dibutílico del medio de reacción que está disponible en una concentración suficiente para una reacción con los metales. Como éter se emplea un éter alifático de fórmula general R¹-O-R² en donde R¹ y R² ambos son un resto alquilo con 1 a 10 átomos de carbono. De forma muy preferible, se emplea éter dibutílico.

El zinc se usa ventajosamente en forma de polvo con un tamaño de partícula promedio de 20 a 600 µm, y el litio se usa como gránulos con un tamaño de partícula promedio de 1 a 3 mm. Los metales zinc y litio se pueden emplear tanto como trozos más gruesos como en forma de polvo fino.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de -20 a 100°C, y de manera particularmente preferible en un intervalo de temperatura de 0 a 40°C.

La invención se describe con más detalle a continuación con referencia a tres ejemplos, sin restringir por ello la invención a estos ejemplos.

Ejemplo 1

En un reactor con camisa doble de 0,5 L se introducen inicialmente 220 g de éter dibutílico. En este disolvente se suspenden 30,7 g (377 mmol) de óxido de zinc y 13,7 g (185,4 mmol) de carbonato de litio a temperatura ambiente. A través de un embudo de goteo, se dosifican 187 g de ácido bromhídrico acuoso (48,5% = 1121 mmol de HBr) durante un período de 30 minutos. El bromuro de zinc y el bromuro de litio se forman en una reacción exotérmica (con desprendimiento de CO₂). Al final de la reacción, se encuentran dos fases líquidas incoloras y transparentes en el recipiente de reacción. El agua presente en la mezcla de reacción se elimina mediante una destilación azeotrópica. La temperatura de la camisa del reactor de camisa doble aumenta gradualmente de 130°C a 180°C. Inicialmente, el agua se elimina rápidamente. A medida que aumenta el volumen de agua eliminada, la velocidad disminuye significativamente. Después de aproximadamente 8 horas, la eliminación de agua es completa y la disolución de reacción tiene un punto de ebullición de 144-145°C.

Análisis de la disolución de reacción:

Zn	1,2 mmol/g
Li	1,2 mmol/g
Br	3,6 mmol/g
H ₂ O	500 ppm

Ejemplo 2

En un reactor con camisa doble de 0,5 L se introducen inicialmente 220 g de éter dibutílico, 2,62 g (375,7 mmol) de gránulos de litio y 25,15 g (384 mmol) de polvo de Zn. A través de un embudo de goteo se dosifican 89,95 g (563,6 mmol) de bromo elemental durante 80 minutos. La temperatura de reacción de la reacción exotérmica se limita por enfriamiento a aproximadamente 25°C. Se deja reaccionar adicionalmente durante 2 horas más a 25°C. Los dos metales se disuelven casi completamente. La disolución de producto de color marrón/rojo se aísla por decantación del exceso de metal.

Análisis de la disolución de producto:

H ₂ O	700 ppm
------------------	---------

Ejemplo 3

En un reactor con camisa doble de 0,5 L se introducen inicialmente 175 g de éter dibutílico, 2,1 g (330,5 mmol) de gránulos de litio y 20,6 g (315 mmol) de polvo de Zn. Desde una botella de gas comprimido se introducen 73,5 g (908 mmol) de HBr gaseoso en la disolución de reacción. El comienzo de la reacción se puede reconocer por el descenso de la temperatura y el inicio de desprendimiento de gas (hidrógeno). La duración del burbujeo de HBr es de aproximadamente 90 minutos, la temperatura de reacción se limita enfriando la camisa doble a aproximadamente 25°C. Para completar la reacción, el calor se eleva brevemente a 45°C después de que se haya terminado de añadir

ES 2 698 376 T3

el reactivo. Un exceso de metal se puede eliminar fácilmente mediante filtración a través de una frita Schlenk. El producto de reacción obtenido es una disolución transparente e incolora.

Zn	1,12 mmol/g
Li	0,98 mmol/g
Br	3,12 mmol/g
H ₂ O	2200 ppm

Ejemplo 4

5 En un reactor con camisa doble de 0,5 L con separador de agua, se introducen inicialmente 186 g de éter dibutílico y se calienta hasta ebullición a 350 mbar (punto de ebullición de aproximadamente 105°C). Durante un período de aproximadamente 5 horas se dosifican continuamente 238 g de una disolución acuosa de ZnBr₂ y LiBr (12,2% de LiBr, 34,2% de ZnBr₂). El agua se elimina continuamente del sistema mediante destilación azeotrópica. Una vez finalizada la adición de disolución, la mezcla se hierve a reflujo hasta que no se separa más agua.

Zn	1,2 mmol/g
Li	1,1 mmol/g
H ₂ O	700 ppm

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de disoluciones apróticas que contienen bromuro de zinc y bromuro de litio, caracterizado porque
- 5 a) se dispersan óxido de zinc o carbonato de zinc y carbonato de litio o hidróxido de litio como materiales de partida en un éter y se les hace reaccionar con ácido bromhídrico acuoso, en donde la reacción de los materiales de partida para obtener el producto se lleva a cabo como una reacción en un solo recipiente, el agua obtenida se elimina azeotrópicamente y la disolución de producto se separa de los materiales de partida que no han reaccionado y se obtiene una disolución de producto con un contenido en agua residual <2500 ppm o
- 10 b) se dispersa una mezcla de zinc metálico y litio metálico como materiales de partida en un éter y se hace reaccionar con bromo elemental o con bromuro de hidrógeno y la disolución de producto se separa de los materiales de partida que no han reaccionado y se obtiene una disolución de producto con un contenido en agua residual <2500 ppm o
- 15 c) se mezclan disoluciones acuosas de bromuro de zinc y bromuro de litio en una relación estequiométrica y se añaden a una cantidad de éter tal que el agua presente se elimina azeotrópicamente y se obtiene una disolución de producto con un contenido en agua residual <2500 ppm,
- en donde se emplea como éter de acuerdo con las variantes a) a c) un éter alifático de fórmula general R^1-O-R^2 en donde R^1 y R^2 son un resto alquilo con 1 a 10 átomos de carbono.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza éter dibutílico.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los metales zinc y litio se utilizan tanto en forma de polvo como en forma de trozos más gruesos.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1 a 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de -20 a 100°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de 0 a 40°C.