

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 755**

21 Número de solicitud: 201630065

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

B01J 23/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

20.01.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.07.2017

Fecha de concesión:

21.12.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.12.2017

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)

C/ Hospital del Rey

09001 Burgos (Burgos) ES

72 Inventor/es:

SANZ DÍEZ, Roberto;

RUBIO PRESA, Rubén;

FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Manuel Ángel;

ARNÁIZ GARCÍA, Francisco Javier y

PEDROSA SÁEZ, María Remedios

54 Título: **Procedimiento para la reducción de 1-hidroxibenzotriazoles**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles a los correspondientes derivados de benzotriazol, mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente oxo-aceptor en presencia de un catalizador de molibdeno (VI), en un disolvente orgánico, a presión atmosférica y a una temperatura de 120°C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 150 W y a una temperatura de 120°C, generando como principales subproductos agua y acetona.

ES 2 625 755 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP 11/1986.

PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN DE 1-HIDROXIBENZOTRIAZOLES**DESCRIPCIÓN****OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de 1-hidroxibenzotriazoles.

Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de 1-hidroxibenzotriazoles a benzotriazoles mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente oxo-aceptor en presencia de un catalizador de molibdeno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los benzotriazoles son compuestos que presentan una elevada importancia y aplicaciones en numerosos campos. Así, el esqueleto de este heterociclo está presente en derivados con actividad biológica y farmacológica. Por otra parte, es conocido su papel anticorrosivo de metales lo que ha impulsado diversos e importantes usos de derivados de benzotriazol como aditivos esenciales en, por ejemplo, (a) detergentes industriales para máquinas (lavavajillas....etc), (b) fluidos para aviones (frenos, anticongelantes,...) o (c) lubricantes para el corte de metales. Además son intermedios muy importantes y útiles en síntesis orgánica, así como ligandos eficientes en reacciones de acoplamiento cruzado. Por lo tanto, la obtención de benzotriazoles por reducción de 1-hidroxibenzotriazoles constituye un proceso de gran relevancia.

La preparación de benzotriazoles *N*-sustituidos ha sido ampliamente investigada y desarrollada. Sin embargo, el proceso análogo de síntesis de benzotriazoles *N*-no sustituidos ha sido menos fructífero. Un método general para la preparación de estos heterociclos *N*-no sustituidos podría ser la reducción de 1-hidroxibenzotriazoles.

Una revisión de los diferentes métodos para la reducción de 1-hidroxibenzotriazoles puede encontrarse en V. Gurram, H. K. Akula, R. Garlapati, N. Pottabathini and M. K. Lakshman "Mild and general access to diverse 1H-benzotriazoles via diboron-mediated N-OH deoxygenation and palladium-catalyzed C-C and C-N bond formation", Adv. Synth. Catal., 2015, 357, 451.

La patente CN 102875483 A, "Synthesis technique of benzotriazole", se refiere a un procedimiento para preparación de benzotriazol en dos pasos en el que el segundo paso se

refiere a la reducción de 1-hidroxibenzotriazol a benzotriazol emplando Fe en exceso como reductor.

5 La patente JP 01019073 A, "Preparation of benzotriazoles by catalytic dehydroxylation of 1-hydroxybenzotriazoles", se refiere a un procedimiento para la reducción de 1-hidroxibenzotriazoles a benzotriazoles en medio fuertemente ácido a 100 °C con Al u otro metal como reductor y en presencia de un catalizador de Pb.

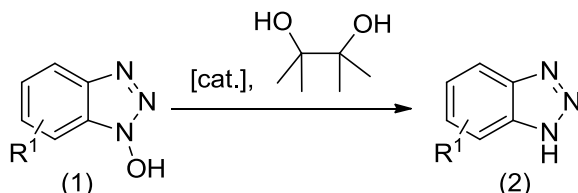
10 La patente JP 2005097122 A, "Preparation of benzotriazoles from 1-hydroxybenzotriazoles", se refiere a un procedimiento para la hidrogenación de 1-hidroxibenzotriazoles a benzotriazoles con hidrógeno molecular en presencia de Pt/C y FeCl₃ a 80 °C en condiciones de alta presión (6 atm).

15 Estos métodos descritos de reducción de 1-hidroxibenzotriazoles requieren el empleo, en cantidades estequiométricas o en exceso, de compuestos de fósforo (III) como PCl₃, metales como Fe o Al, o diboranos. El empleo de estos reactivos da lugar a subproductos difícilmente separables del producto final, que hacen necesarias tediosas y costosas etapas de purificación para obtener el producto puro. Algunos de estos procedimientos requieren condiciones de reacción drásticas como elevadas presiones o medios fuertemente ácidos que resultan
20 incompatibles con la presencia de grupos funcionales sensibles en la molécula. Además, muchos de los reductores empleados y subproductos generados en los métodos anteriores son tóxicos, medioambientalmente problemáticos y/o de elevado coste. Por ello es necesario el desarrollo de nuevos métodos de reducción de 1-hidroxibenzotriazoles.

25 Por otro lado, las patentes ES 2381725 B2 "Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos" y ES 2392998 B2 "Procedimiento para la reducción catalítica de compuestos nitroaromáticos" se refieren al empleo de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor de sulfóxidos orgánicos y compuestos nitroaromáticos en presencia de un catalizador de molibdeno.

30 Visto el estado de la técnica, el desarrollo de nuevos métodos catalíticos que permitan el empleo de agentes reductores más limpios, manejables, generales y eficientes continúa siendo objeto de estudio. Los nuevos sistemas catalizador-reductor tienen como retos principales mantener la tolerancia a grupos potencialmente reducibles y minimizar la formación de
35 subproductos de reacción no deseados.

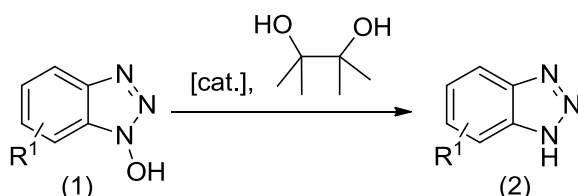
El objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la reducción catalítica de 1-hidroxibenzotriazoles, esto es compuestos de fórmula general (1), siendo R¹ un grupo alquílico, arílico o un halógeno, a benzotriazoles (2), empleando pinacol como reductor, que no presenta las desventajas de los procedimientos de reducción anteriormente mencionados.



Así, el procedimiento para la reducción catalítica de 1-hidroxibenzotriazoles de la presente invención se basa en la utilización de pinacol, como agente reductor, un compuesto fácilmente accesible y manejable; genera subproductos fácilmente separables y medioambientalmente inocuos, y permite la obtención de los correspondientes heterociclos nitrogenados con elevada pureza y elevado rendimiento. El nuevo proceso no requiere atmósferas inertes ni presiones elevadas, todos los reactivos son sólidos o líquidos fácilmente manipulables. Adicionalmente, el proceso de reducción de la presente invención es altamente selectivo, no produciéndose la reducción de otros grupos funcionales.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En vista de lo anteriormente enunciado la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento reductor de moléculas orgánicas. En concreto, se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional N-OH a compuestos heterocíclicos de fórmula (2), mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador un complejo de molibdeno (VI),



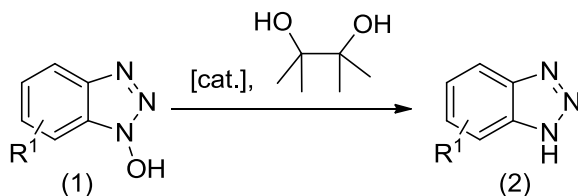
donde:

R¹ representa un grupo alquílico, arílico o un halógeno;

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

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento reductor de moléculas orgánicas. En concreto, se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional *N*-OH a compuestos heterocíclicos de fórmula (2), mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador un complejo de molibdeno (VI),



donde:

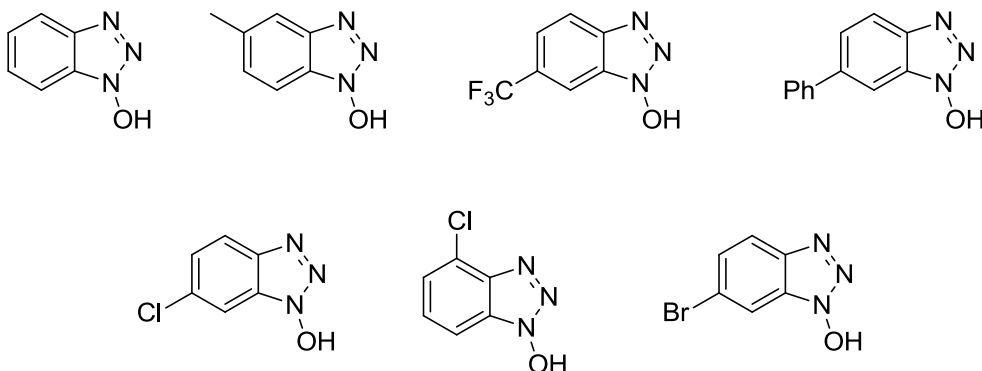
R^1 en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alquílico, arílico o un halógeno;

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

El procedimiento de la invención se realiza en un disolvente orgánico. En una materialización preferente el disolvente orgánico es dimetilacetamida (DMA). Preferentemente el procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica y a una temperatura de 120 °C. En otra materialización preferente el procedimiento se lleva a cabo por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 150 W y a una temperatura comprendida entre 120 °C y 140 °C.

Preferentemente R^1 se selecciona de entre grupos halógeno, alquilo o arilo tales como cloro, bromo, hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo.

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



El procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Mo
 5 (VI). En una materialización preferente del procedimiento de la invención, el catalizador de Mo (VI) es bis-(dimetilformamida) diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, donde dmf = dimetilformamida. En otra materialización preferente, el catalizador de Mo (VI) es bis-(dimetilacetamida) diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dma})_2$, donde dma= dimetilacetamida

10 Preferentemente la cantidad del catalizador empleada está comprendida entre el 5 y el 20 mol%.

Preferentemente la cantidad de pinacol utilizada en el procedimiento es de 1.1 equivalentes.

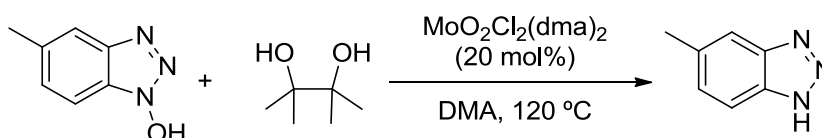
15 Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el procedimiento de la invención, procedentes de la oxidación del pinacol, son agua y acetona.

20 Los productos obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento de la invención tienen una alta pureza y el rendimiento del proceso es elevado, variando éste entre, aproximadamente, el 78% y el 92%.

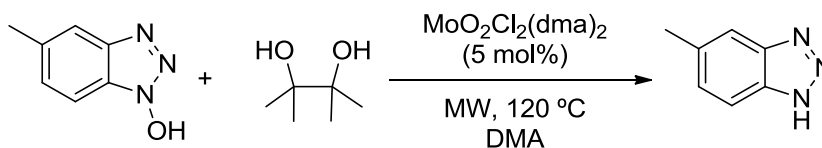
25 El pinacol utilizado como agente reductor en el presente procedimiento es un reactivo fácilmente accesible y seguro desde el punto de vista de su manejo, lo cual permite llevar a cabo el procedimiento de la invención sin necesidad de importantes sistemas de protección ni de inversiones en cuanto a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

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1:**Reducción de 1-hidroxi-5-metil-benzotriazol a 5-metil-1*H*-benzotriazol a 120 °C**

Una mezcla de 75 mg de 1-hidroxi-5-metil-benzotriazol (0.5 mmol), 59 mg de pinacol (0.55 mmol) y 37 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dma})_2$ (20 mol%) en DMA (3 mL) se calentó a 120 °C en un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con un tubo refrigerante durante 60 minutos. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre silica gel y se purificó mediante cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo. Se obtuvieron 53 mg de 5-metil-1*H*-benzotriazol (rendimiento: 79%, pureza >95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 15.53 (bs, 1H, NH), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ + 1 gota TFA- d): δ = 138.8 (C), 138.1 (C), 135.7 (C), 127.2 (CH), 115.4 (CH), 113.0 (CH), 21.3 (CH₃)

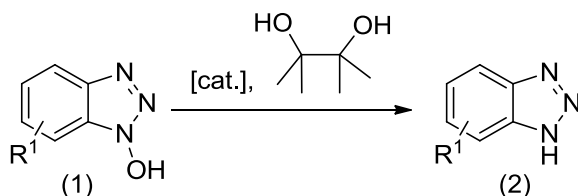
Ejemplo 2:**Reducción de 1-hidroxi-5-metil-benzotriazol a 5-metil-1*H*-benzotriazol bajo radiación microondas**

Una mezcla de 75 mg de 1-hidroxi-5-metil-benzotriazol (0.5 mmol), 59 mg de pinacol

(0.55 mmol) y 9.4 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dma})_2$ (5 mol%) en DMA (1 mL) en un tubo de microondas de 10 mL provisto de septum se irradió durante 15 minutos a 120 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 150 W en un horno microondas monomodo CEM Discover S-Class. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre sílica gel y se purificó mediante cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo. Se obtuvieron 55 mg de 5-metil-1*H*-benzotriazol (rendimiento: 82%, pureza >95%).

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos heterocíclicos que presentan un grupo *N*-OH, esto es compuestos de fórmula general (1) a compuestos heterocíclicos *N*-no sustituidos de fórmula (2), caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo mediante la utilización de pinacol, 2,3-dimetil-2,3-butanodiol, como agente oxo-aceptor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI).

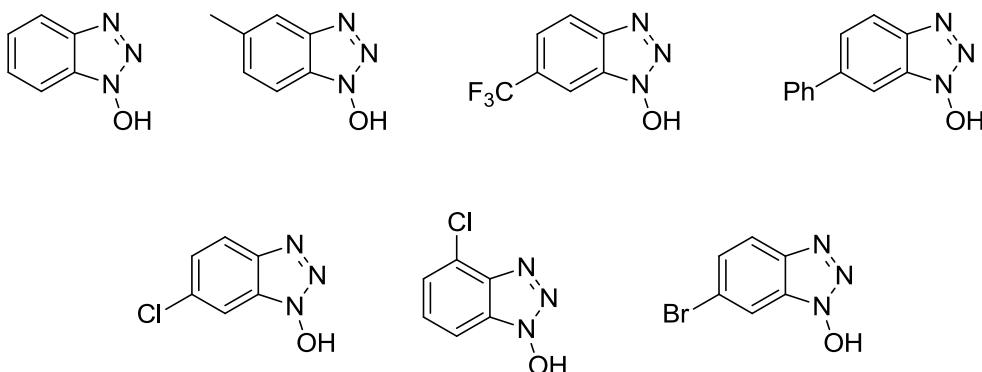


donde:

R^1 en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alquilo, arilo o un halógeno;

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

- 2.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona de entre grupos cloro, bromo, hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo.
- 3.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre:



- 4.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de Mo (VI) es bis-(dimetilformamida) diclorodioxomolibdeno (VI), $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, donde dmf = dimetilformamida.

- 5.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de Mo (VI) es bis-(dimetilacetamida) diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dma})_2$, donde dma = dimetilacetamida.
- 5 6.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo a presión atmosférica y a una temperatura de 120 °C.
- 10 7.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 150 W y a una temperatura de 120 °C.
- 15 8.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
- 9.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente orgánico es dimetilacetamida.
- 20 10.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del catalizador se encuentra en un rango entre el 5 y el 20 mol%.
- 25 11.- Procedimiento para la reducción catalítica 1-hidroxibenzotriazoles según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de de pinacol utilizada en la reacción de reducción es de 1.1 equivalentes.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201630065

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.01.2016

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D249/18** (2006.01)
B01J23/28 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2392998 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS) 17.12.2012, todo el documento.	1-11
A	V GURRAM et al., Advanced Synthesis&Catalysis (02.2015), vol 357, nº 2-3, pp 451-462. "Mild and general Access to diverse 1H-benzotriazoles via diboron-mediated N-OH deoxygenation", resumen.	1

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
22.03.2016

Examinador
M.P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07D, B01J

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, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.03.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	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	ES 2392998 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS)	17.12.2012
D02	V GURRAM et al., Advanced Synthesis&Catalysis (02.2015), vol 357, nº 2-3, pp 451-462. "Mild and general Access to diverse 1H-benzotriazoles via diboron-mediated N-OH deoxygenation", resumen.	02.2015

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

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-11, a un procedimiento para la desoxigenación catalítica de heterociclos que llevan un grupo hidroxilo unido al heteroátomo, en concreto 1-hidroxibenzotriazoles, para obtener heterociclos N-no sustituidos; el procedimiento se realiza con pinacol como agente reductor y un compuesto de Mo(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ como catalizador, en un disolvente o por irradiación en un horno microondas.

El documento D1 divulga la utilización de este reactivo y catalizador para la reducción de compuestos nitroaromáticos a la correspondiente amina. El documento D2 divulga (ver figura del resumen) la desoxigenación de 1-hidroxibenzotriazoles a benzotriazoles vía el tautómero N-O- utilizando un compuesto de boro y un catalizador de paladio.

Del estado de la técnica se deduce que el procedimiento de la solicitud es nuevo ya que no ha sido aplicado a heterociclos N-OH sustituidos. Además se considera inventivo pues un técnico en la materia no tendría base para concluir que el sistema pinacol/catalizador de Mo(VI) descrito en la solicitud y divulgado para la reducción de grupos nitro a amina pueda ser aplicable a la eliminación del grupo -OH en heterociclos N-OH sustituidos, la elección del procedimiento para la desoxigenación entre los varios disponibles en síntesis orgánica, no permite prever el resultado final en cuanto a rendimiento de la reacción, facilidad de realización, pureza del producto final...

En conclusión se considera que las reivindicaciones 1-11 de la solicitud son nuevas e inventivas, de acuerdo con lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.