



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 303 771**

② Número de solicitud: 200602927

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 205/15** (2006.01)  
**C07C 205/16** (2006.01)  
**C07C 201/12** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **09.11.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2008**

Fecha de la concesión: **31.07.2009**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**23.12.2008**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **15.09.2009**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**15.09.2009**

⑰ Titular/es: **Universidad de Oviedo  
Plaza de Riego, 4 - Edificio Histórico  
33003 Oviedo, Asturias, ES**

⑱ Inventor/es: **Concellón Gracia, José Manuel;  
Rodríguez Solla, Humberto y  
Concellón Fernández, Carmen**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles por reacción de bromonitrometano con aldehídos catalizada por yoduro de sodio.**

㉑ Resumen:

Síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles por reacción de bromonitrometano con aldehídos catalizada por yoduro de sodio que transcurre en condiciones muy suaves de reacción y a temperatura ambiente. Los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles se obtienen con rendimientos casi cuantitativos y con pureza analítica en todos los casos ensayados, excepto a partir de citronelal y benzaldehído por lo que, en la mayoría de los casos, no se precisa purificarlos. Los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles presentan un amplio número de aplicaciones en el sector químico y farmacéutico.

ES 2 303 771 B2

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

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles por reacción de bromonitrometano con aldehídos catalizada por yoduro de sodio.

El objeto de la presente invención es una nueva síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles por reacción de bromonitrometano con diferentes aldehídos catalizada por yoduro de sodio. La reacción se desarrolla a temperatura ambiente y transcurre con elevados rendimientos (>90%).

Los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles son compuestos que tienen una gran variedad de aplicaciones dentro del sector químico. Pueden utilizarse en el ámbito de la fotografía o de la imprenta, incluyendo la fabricación de tintas para impresoras. También presentan aplicaciones como fármacos ya que algunos de ellos presentan actividad antimicrobiana.

## Estado de la técnica

N. G. Clark, B. Croshaw, B. E. Leggetter y D. F. Spooner en J. Med. Chem. 1974, 17, 977 describen una metodología para sintetizar 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles, para lo que es necesario formar la sal de sodio o amonio del nitroalcohol y adicinarla sobre una disolución de bromo en éter, a 0°C. Este método es el mismo que se emplea, en muchos casos, para halogenar nitroalcanos (J. Chem. Soc. 1960, 2976).

Existe un método patentado por J. E. Williams y S. James E. en el que se describe la síntesis de una mezcla de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles y dibromonitroalcoholes, por reacción de una mezcla de bromonitrometano y dibromonitrometano con varios aldehídos (metanal, etanal y propanal). En esta preparación es necesario calentar la reacción a 45°C y adicinar una disolución acuosa de bicarbonato sódico.

En otros métodos patentados, la síntesis se lleva a cabo por reacción de bromo con 1-nitroalcan-2-oles. Como ejemplo de patente de la síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles bromando con agua de bromo nitroalcoholes, se puede citar la patente alemana DE3814773. Otro ejemplo de patente en que se realiza la bromación de nitroalcoholes con bromo es la US 3,658,921.

En otra patente japonesa (JP1132549) se describe la síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles empleando nitrometano en presencia de bromo y una base.

En otros métodos de síntesis se emplean diferentes derivados nitrados como, por ejemplo, en la patente japonesa JP6293710 en la que se trata una mezcla de nitrometano, tribromonitrometano y un aldehído con hidróxido sódico y controlando la temperatura.

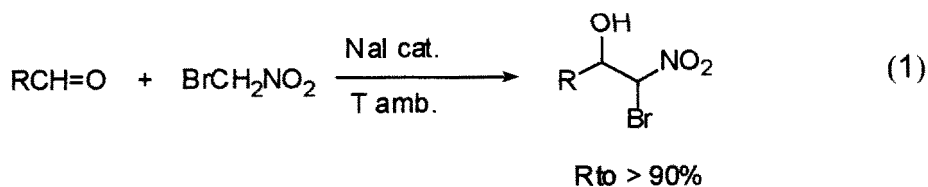
Cabe indicar que en la mayoría de los métodos preparativos existentes en la bibliografía (patentes o publicación) se produce la obtención de otros subproductos no deseados, como son los productos de doble bromación, 1,1-dibromo-1-nitroalcan-2-oles. Consecuentemente, aparte de disminuir el rendimiento del proceso es necesario purificar los brutos de reacción obtenidos. Por último indicar que en ninguno de los casos descritos existe control estereoquímico del proceso.

## Descripción de la invención

Un proceso en el que se describe la síntesis de una mezcla de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles y dibromoalcoholes empleando bromonitrometano y dibromonitrometano no es catalítico, necesita el uso de bicarbonato sódico y el calentamiento de la reacción a 45°C.

Los demás métodos existentes hasta la fecha para la preparación de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles emplean bromo o compuestos perbromados en medio básico. La utilización de bromo presenta problemas derivados de su toxicidad y corrosividad. El uso de compuestos perbromados (mucho menos extendido) presenta además la desventaja de tener que emplear un medio básico. Adicionalmente, los productos deseados se obtienen, en algunos casos, con rendimientos moderados y necesitan ser purificados.

Como se indica en la ecuación química (1), el método sintético descrito en esta patente permite obtener 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles por reacción de bromonitrometano con aldehídos, catalizada por yoduro de sodio a temperatura ambiente. La reacción transcurre con elevados rendimientos (>90%) y se obtienen los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles con elevada pureza, por lo que en todos los casos ensayados, excepto a partir de citronelal y benzaldehído (entrada 7 y 8 de Tabla 2), no es necesario purificarlos.



## ES 2 303 771 B2

Las principales ventajas de este método son las siguientes:

- a) Se obtiene 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles evitando la utilización de bromo, que resulta peligroso por su toxicidad y corrosividad.
- b) Se emplean condiciones de reacción muy suaves a temperatura ambiente, presión atmosférica y no es necesario emplear bases.
- c) La reacción es catalítica, siendo el catalizador NaI muy barato.
- d) En el proceso no se obtiene ningún otro compuesto. Todos los átomos presentes en los reactivos se incorporan al producto final 1-bromo-1-nitroalcan-2-ol, por lo que el procedimiento es un proceso caracterizado por una eficiencia atómica del 100%.
- e) Los productos de partida son fácilmente accesibles o comerciales.
- f) La reacción transcurre con rendimientos casi cuantitativos y se obtienen los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles con elevada pureza, lo que hace innecesaria su purificación en todos los casos ensayados, excepto a partir de citronelal y benzaldehído (entrada 7 y 8 de Tabla 2).

Por todo lo indicado, el método sintético descrito es susceptible de ser aplicado industrialmente para obtener 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles dadas las ventajas que posee sobre los métodos que previamente se habían descrito.

Entre las aplicaciones industriales de los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles en el sector químico y farmacéutico se pueden citar las que siguen. En el ámbito de la fotografía se han encontrado diversas patentes. A modo de ejemplo de pueden mostrar las siguientes patentes japonesas: JP3038634; JP8134371; JP7140620. En el ámbito de la imprenta, se pueden reseñar la patente japonesa JP3100645, o bien la JP61055173.

En el sector farmacéutico se ha descrito la aplicación antimicrobiana de los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles en la patente inglesa GB1057131 o su utilización como biocida en sistemas de industriales como, por ejemplo, en el control de Legionela en sistemas de refrigeración (Speciality Chemicals Magazine 1987, 7, 166).

Por otro lado, también se ha descrito la utilidad de los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles como inhibidores del crecimiento de un amplio espectro de organismos entre los que se mencionan expresamente especies de Pseudomonas (J. Med. Chem. 1974, 17, 977).

### Explicación de una forma de realización preferente

Después de estudiar diferentes condiciones de reacción, se pudo establecer que cuando se hace reaccionar una disolución de diferentes aldehídos (1.0 equivalente) en tetrahidrofurano con bromonitrometano (1.0 equivalente) en presencia de 0.15 equivalentes de yoduro de sodio, se obtiene 1-bromo-1-nitrononan-2-ol tras tres horas de agitación a temperatura ambiente y tratamiento final con agua.

Para una mejor comprensión del procedimiento objeto de la presente invención se expone el siguiente ejemplo, que debe entenderse sin carácter limitativo del alcance de la misma.

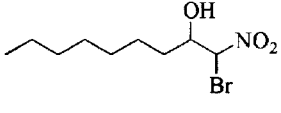
#### *Síntesis de 1-bromo-1-nitrononan-2-ol*

Sobre una disolución de bromonitrometano (1.0 mmol) y octanal (1.0 mmol), en tetrahidrofurano (12 mL) y bajo atmósfera inerte, se añade yoduro sódico (0.20 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante tres horas a temperatura ambiente y, a continuación, se trata con 15 mL de agua. Se extrae la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 10 mL) y se lava con una disolución saturada de tiosulfato de sodio en agua (2 x 10 mL) con objeto de eliminar el yodo que se ha formado durante el proceso. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose 1-bromo-1-nitrononan-2-ol de forma pura y con un rendimiento del 90%, sin requerir ningún tipo de purificación posterior. El producto obtenido fue convenientemente caracterizado por sus datos espectroscópicos, que aparecen en la tabla 1.

# ES 2 303 771 B2

TABLA 1

Caracterización espectroscópica de 1-bromo-1-nitrononan-2-ol

	<p><b>Mezcla de diastereoisómeros 1:1</b></p> <p><b>R<sub>f</sub></b> 0.6, 0.7 (hexano/AcOEt 3/1)</p> <p><b>IR</b> 3410, 2928, 1712, 1569, 1465, 1356 cm<sup>-1</sup></p>
<p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.87 (d, J = 3.39 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 1.50- 1.04 (m, 24H), 0.75 (t, J = 6.78 Hz, 6H)</p>	
<p><b><sup>13</sup>C RMN</b> (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 86.2 (CH), 81.5 (CH), 73.2 (CH), 72.5 (CH), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (3 x CH<sub>2</sub>), 13.9 (2 x CH<sub>3</sub>)</p>	

La metodología que se acaba de describir se ha aplicado a otros aldehídos, lo que ha permitido obtener otros 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles. En la tabla 2, se muestran los rendimientos obtenidos en las reacciones con octanal, ciclohexano carbaldehído, 3-metilbutanal, 2-metilbutanal, 2-fenilacetaldehído, but-2-enal, citrónelal y benzaldehído a los que se ha aplicado la invención, sin que deba entenderse un carácter limitativo en su alcance.

TABLA 2

Síntesis de otros 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles

Entrada	R	Rendimiento (%)
1	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	90
2	Ciclohexilo	97
3	<i>i</i> -Bu	90
4	<i>s</i> -Bu	92
5	PhCH <sub>2</sub>	99
6	CH <sub>3</sub> CH=CH-	91
7	Me <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(Me)CH <sub>2</sub>	63
8	Ph	52

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para la síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles **caracterizado** por la reacción catalítica de bromonitrometano con aldehídos y porque dicha reacción está catalizada por yoduro de sodio.
2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción tiene lugar a temperatura ambiente y a presión atmosférica.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la reacción transcurre sin la incorporación de medios ácidos, básicos o disoluciones reguladoras.
4. Un procedimiento, según la reivindicación 3, **caracterizado** porque transcurre con un 100% de eficiencia atómica.
- 15 5. Un procedimiento, según la reivindicación 4, **caracterizado** porque transcurre con rendimientos superiores al 90% excepto a partir del citronelal y benzaldehído.
- 20 6. Un procedimiento, según la reivindicación 5, **caracterizado** por la obtención de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles con pureza analítica en todos los casos ensayados, excepto a partir de citronelal y benzaldehído, por lo que hace innecesaria su purificación en la mayoría de los casos.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el aldehído se selecciona entre aldehídos de origen sintético.
8. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el aldehído se selecciona entre aldehídos de origen natural.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 303 771

② Nº de solicitud: 200602927

③ Fecha de presentación de la solicitud: 09.11.2006

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	BALLINI, R. et al. "Nitroaldol (Henry) Reaction Catalyzed by Amberlyst A-21 as a Far Superior Heterogeneous Catalyst". Tetrahedron, 1996, Volumen 52, Número 5, páginas 1677-1684. Ver Sección Experimental; tabla I, compuesto 3q.	1,3-6
X	WO 1992011229 A1 (GREAT LAKES CHEMICAL CORPORATION) 09.07.1992, ejemplos.	1,5,6
X	US 4922030 A1 (NOCITO, V. et al.) 01.05.1990, reivindicaciones.	1,5,6
A	CONCELLÓN, J.M. et al. "Efficient Nitro-Aldol Reaction Using Sml <sub>2</sub> : A new Route to Nitro Alcohols under Very Mild Conditions". Journal of Organic Chemistry, 2006, Volumen 71, Número 20, páginas 7919-7922. Ver resumen.	1-6

#### 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

30.05.2008

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C 205/15** (2006.01)

**C07C 205/16** (2006.01)

**C07C 201/12** (2006.01)