

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 739**

21 Número de solicitud: 201630064

51 Int. Cl.:

C07D 213/127 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

C07D 215/60 (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:

08.02.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

15.02.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ HOSPITAL DEL REY
09001 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 desoxigenación de N-óxidos de piridina, quinolina e isoquinolina.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la desoxigenación catalítica de N-óxidos de piridina, quinolina e isoquinolina a los correspondientes compuestos heterocíclicos derivados de piridina, quinolina e isoquinolina, mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno (VI), en un disolvente orgánico, a presión atmosférica y a una temperatura de 130°C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 150 W y a una temperatura de 130°C, generando como principales subproductos agua y acetona.

ES 2 625 739 B2

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

**PROCEDIMIENTO PARA LA DESOXIGENACIÓN DE N-ÓXIDOS DE PIRIDINA,
QUINOLINA E ISOQUINOLINA**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la desoxigenación catalítica de *N*-óxidos de piridina, quinolina e isoquinolina.

10

Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la desoxigenación catalítica de *N*-óxidos de piridina, quinolina o isoquinolina a compuestos tipo piridina, quinolina o isoquinolina, respectivamente, mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Los *N*-óxidos heterocíclicos presentan un elevado interés e importancia como intermedios en la funcionalización regioselectiva de los correspondientes heterociclos desoxigenados, compuestos con amplia aplicabilidad en industrias como la de los nuevos materiales, farmacéutica, agroquímica, etc. Por lo tanto, la reacción de reducción de *N*-óxidos heterocíclicos a sus correspondientes heterociclos nitrogenados constituye un proceso de gran utilidad en síntesis orgánica.

25

Los métodos clásicos y más generales para la desoxigenación de *N*-óxidos de piridina, quinolina e isoquinolina requieren el empleo de compuestos de fósforo (III) como PCl_3 o metales como Fe, Zn o Cu en cantidades estequiométricas o incluso en exceso. Algunos de estos procesos de reducción pueden encontrarse, por ejemplo, en (a) "The Chemistry of Heterocycles", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn, 2003. (b) "Cu(I)-mediated deoxygenation of *N*-oxides to amines", *Tetrahedron*, 2007, 63, 126.

30

Más recientemente, se han desarrollado métodos catalíticos utilizando complejos de metales de transición como Mo, Re, Pd o Cu, en presencia de diversos oxo-aceptores como hidrógeno, silanos, fosfinas o diazo compuestos. Algunos de estos procesos de reducción pueden encontrarse, por ejemplo, en (a) "Copper-catalyzed oxygen atom transfer of *N*-oxides leading to facile deoxygenation procedure applicable to both heterocyclic and amine *N*-oxides", *Chem. Commun.*, 2015, 51, 7035. (b) "Efficient deoxygenation methodologies catalyzed by oxo-molybdenum and oxo-rhenium complexes", *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 284, 67–92.

10

La patente JP 2012121844 A, "Method for producing pyridine compound by deoxygenating pyridine *N*-oxide compound", se refiere a un procedimiento para la desoxigenación de *N*-óxido de piridina en presencia nanopartículas de oro como catalizador y un derivado sililado (fenildimetilsilano o 1,1,3,3-tetrametildisiloxano) como oxo-aceptor.

15

Sin embargo, estos métodos previos presentan ciertas desventajas, haciendo necesario el desarrollo de nuevos métodos de reducción de *N*-óxidos heterocíclicos. Entre las desventajas de muchos de estos métodos conocidos de la técnica anterior para la desoxigenación de *N*-óxidos heterocíclicos se encuentran el empleo de reactivos y condiciones de reacción que resultan incompatibles con la presencia de grupos funcionales sensibles en la molécula tales como olefinas, carbonilos, nitrilos o halógenos. Igualmente, muchos de estos métodos conocidos dan lugar a subproductos difícilmente separables del producto final, que hacen necesarias tediosas y costosas etapas de purificación para obtener el producto puro. Muchos de los reductores empleados y subproductos generados en los métodos anteriores son tóxicos, medioambientalmente problemáticos y/o de elevado coste.

20

25

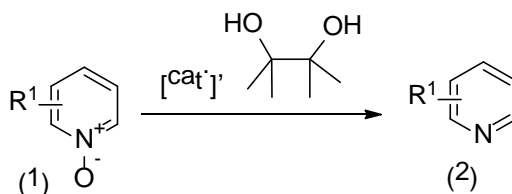
Por otro lado, las patentes ES 2381725 B2 "Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos" y ES 2392998 B2 "Procedimiento para la reducción catalítica de compuestos nitroaromáticos" se refieren al empleo de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor de sulfóxidos orgánicos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

30
35

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 subproductos de reacción no deseados.

El objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos heteroaromáticos que presentan un grupo *N*-óxido, esto es compuestos de fórmula general (1), siendo R¹ un grupo alcoxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo, a compuestos heteroaromáticos nitrogenados (2), empleando pinacol como reductor, que no presenta las desventajas de los procedimientos de reducción anteriormente mencionados.

15

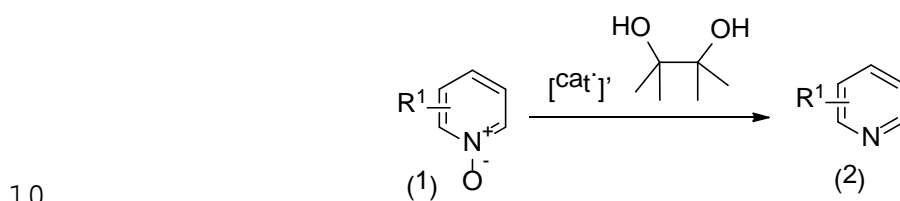


Así, el procedimiento para la desoxigenación de *N*-óxidos heterocíclicos de la presente invención se basa en la utilización de pinacol, como agente reductor, un compuesto fácilmente accesible y manejable; genera subproductos fácilmente separables y medioambientalmente inocuos y permite la obtención de heterociclos nitrogenados con elevada pureza y elevado rendimiento y sin necesidad de costosos procedimientos de separación cromatográficos. 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.

30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

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 desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional *N*-óxido 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 representa un grupo alcoxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos;

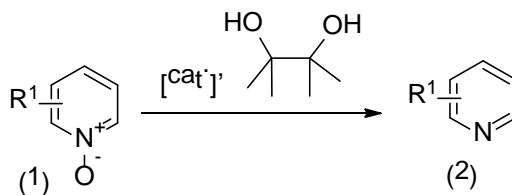
[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

15

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento reductor de moléculas orgánicas. En concreto, se refiere a un procedimiento para la desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional *N*-óxido 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),

25



donde:

R¹ en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alcoxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos;

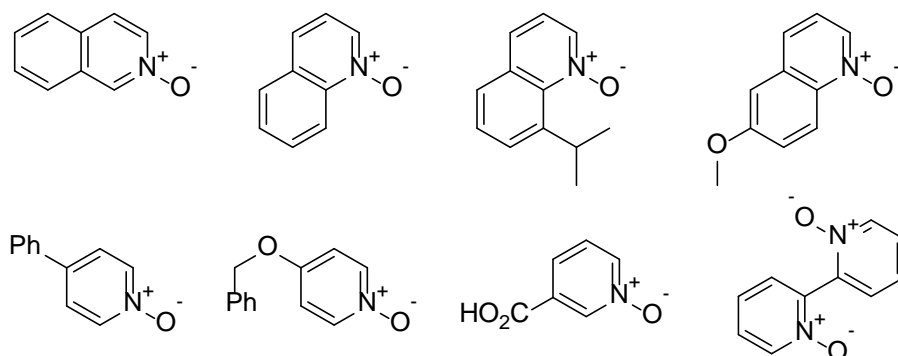
5 [cat.] representa un catalizador de Mo (VI)

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente orgánico, de manera que el procedimiento se simplifica.

10 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia de 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 130 °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
15 entre 130 °C y 140 °C.

Preferentemente R¹ se selecciona de entre grupos alcoxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos tales como benciloxilo, carboxilo,
20 fenilo no sustituido o sustituido o grupos piridilo.

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 (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

5

Preferentemente la cantidad del catalizador empleada es del 5 mol%.

Preferentemente la cantidad de pinacol utilizada en el procedimiento de la invención oscila entre 1.1 y 3.0 equivalentes.

10

Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el procedimiento de la invención, procedentes de la oxidación del pinacol, son agua y acetona, lo que permite obtener el heterociclo nitrogenado de forma pura tras una simple extracción.

15

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 77% y el 91%.

20

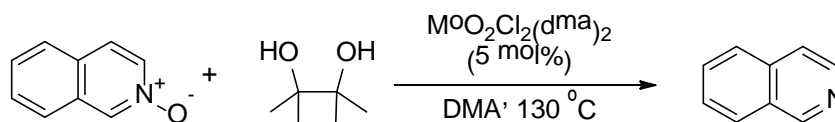
El pinacol utilizado como agente reductor en el presente procedimiento es un reactivo fácilmente accesible y seguro desde el punto de vista de su manejo, lo cual permite llevar a cabo el procedimiento de la invención sin necesidad de importantes sistemas de protección ni de inversiones en cuanto a seguridad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

25

EJEMPLOS

El procedimiento para la desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional *N*-óxido 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.

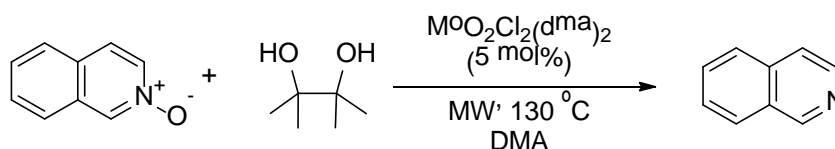
35

Ejemplo 1:**Desoxigenación de *N*-óxido de isoquinolina a isoquinolina a 130 °C**

5

Una mezcla de 76 mg de *N*-óxido de isoquinolina (0.5 mmol), 59 mg de pinacol (0.55 mmol) y 9.4 mg de MoO₂Cl₂(dma)₂ (5 mol%) en DMA (3 mL) se calentó a 130 °C en un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con un tubo refrigerante durante 70 minutos. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se le adicionaron 15 mL de AcOEt y se lavó la disolución con NaOH 0.5 M (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 50 mg de isoquinolina (rendimiento: 77%, pureza >95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.71–7.51 (m, 3H). ¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 152.5 (CH), 142.9 (CH), 135.8 (C), 130.7 (CH), 128.7 (C), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 120.5 (CH).

20

Ejemplo 2:**Desoxigenación de *N*-óxido de isoquinolina a isoquinolina bajo radiación microondas**

25

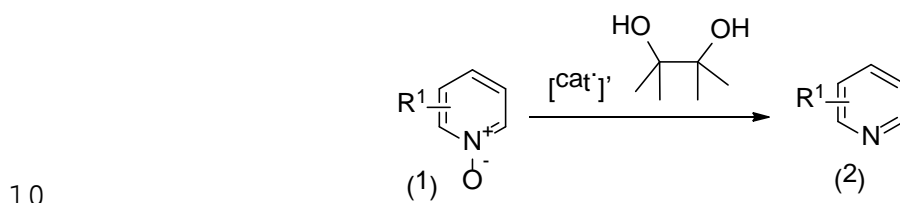
Una mezcla de 76 mg de *N*-óxido de isoquinolina (0.5 mmol), 59 mg de pinacol (0.55 mmol) y 9.4 mg de MoO₂Cl₂(dma)₂ (5 mol%) en DMA (1 mL) en un tubo de microondas de 10 mL provisto de septum se irradió durante 30 minutos a 130 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 150 W en un horno microondas monomodo

30

CEM Discover S-Class. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se le adicionaron 15 mL de AcOEt y se lavó la disolución con NaOH 0.5 M (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 52 mg de isoquinolina (rendimiento: 81%, pureza >95%). Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo sin disolvente aumentando la cantidad de pinacol empleado hasta 177 mg.

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica de compuestos orgánicos heteroaromáticos que presentan un grupo *N*-óxido, esto es compuestos de fórmula general (1) a compuestos heteroaromáticos nitrogenados 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 reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI).



donde:

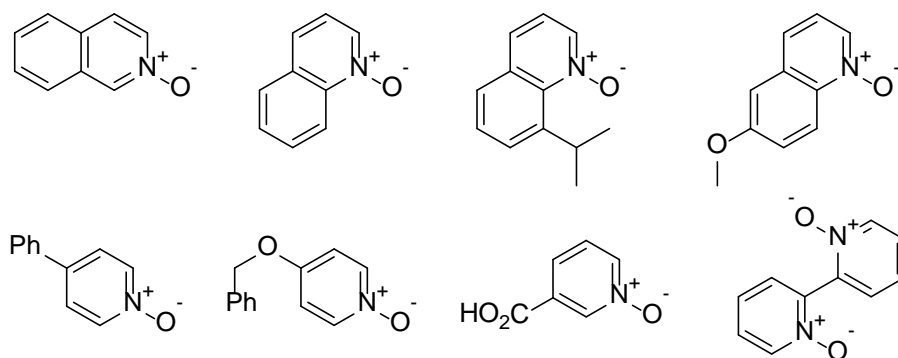
R^1 en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alcoxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15

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

- 2.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona de entre grupos benciloxilo, carboxilo, fenilo no sustituido o sustituido y grupos piridilo.
- 20

3.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre:



- 4.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 5 según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de Mo (VI) es bis-
 (dimetilformamida) diclorodioxomolibdeno (VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, donde dmf =
 dimetilformamida.
- 5.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 10 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.
- 6.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 15 según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a
 cabo a presión atmosférica y a una temperatura de 130 °C.
- 7.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 20 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 130 °C.
- 8.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 25 según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a
 cabo en ausencia o en presencia de un disolvente orgánico.
- 9.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos
 según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente orgánico es

dimetilacetamida.

10.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del catalizador es del 5 mol %.

11.- Procedimiento para la desoxigenación catalítica *N*-óxidos heterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de de pinacol utilizada en la reacción de reducción es de 1.1 a 3.0 equivalentes.

10



- ②① N.º solicitud: 201630064
②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.01.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2392998 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS) 17/12/2012, todo el documento	1-11
A	N García et al, Advanced Synthesis&Catalysis 2012, vol 354, nº 2-3, págs. 321-327. "Pinacol as a new Green reducing agent: Molybdenum-catalyzed chemoselective reduction of sulfoxides and nitroaromatics", todo el documento	1-11
A	S Sousa y A Fernandes, Coordination Chemistry Reviews 2015, vol 284, págs. 67-92. "Efficient deoxygenation methodologies catalyzed by oxo-molybdenum and oxo-rhenium complexes", página 77 esquema 29	1-11

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
22.09.2016

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D213/127 (2006.01)

C07D213/89 (2006.01)

C07D215/60 (2006.01)

B01J23/28 (2006.01)

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: 07.10.2016

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	N García et al, Advanced Synthesis&Catalysis 2012, vol 354, nº 2-3, págs. 321-327. "Pinacol as a new Green reducing agent: Molybdenum-catalyzed chemoselective reduction of sulfoxides and nitroaromatics", todo el documento	2012
D03	S Sousa y A Fernandes, Coordination Chemistry Reviews 2015, vol 284, págs. 67-92. "Efficient deoxygenation methodologies catalyzed by oxo-molybdenum and oxo-rhenium complexes", página 77 esquema 29	01/2015

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 N-óxidos de heterociclos aromáticos, piridina, quinolina e isoquinolina, a los heterociclos correspondientes utilizando pinacol como agente reductor y un catalizador de Mo (VI), en concreto MoO₂Cl₂ (dmf)₂, en un disolvente orgánico o por irradiación en un horno microondas, en ambos casos a una temperatura de 130° C.

El documento D1 divulga, ver reivindicaciones, un procedimiento para la reducción catalítica de heterociclos aromáticos con un grupo nitro a aminas heteroaromáticas utilizando pinacol como agente reductor y el catalizador de Mo(VI) de la solicitud.

El documento D2 divulga igualmente la reducción de compuestos nitroaromáticos a las aminas correspondientes utilizando el mismo procedimiento.

El documento D3 divulga, ver página 77 esquemas 29, un procedimiento para reducir los N-óxidos de piridina en el que se utiliza como agente reductor PPh₃ y el mismo catalizador de Mo (VI).

El estado de la técnica muestra que el procedimiento de reducción de N-óxidos al heterociclo correspondiente descrito en la solicitud es nuevo. Por otra parte se considera inventivo, en síntesis orgánica se utiliza algún procedimiento de reducción de los muchos conocidos para aplicar a un sustrato nuevo, bien porque el sistema agente reductor/catalizador haya dado buenos resultados en compuestos similares, bien porque pueda ser útil para ahorrar un paso del proceso para obtener el producto deseado, sin embargo un técnico en la materia no tiene base para concluir que el procedimiento aplicado a un sustrato nuevo llegue a buen resultado en cuanto a rendimiento, simplicidad del proceso... y sea ventajoso frente a otros procedimientos de reducción por los que se puede optar.

En consecuencia 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.