

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 751**

21 Número de solicitud: 201600468

51 Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 215/68 (2006.01)

B01J 23/44 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

31.05.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.11.2017

Fecha de concesión:

04.09.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

11.09.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (100.0%)
Av. Blasco Ibáñez n, 13
46010 Valencia (Valencia) ES

72 Inventor/es:

BALLESTEROS CAMPOS , Rafael ;
ABARCA GONZÁLEZ, M^a Belén;
BALLESTEROS GARRIDO , Rafael y
LLABRÉS CAMPANER , Pedro Juan

54 Título: **Procedimiento de obtención de β-Amino alcoholes**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de β-amino alcoholes en el que, a partir de aminas y una mezcla diol/agua, se realizan las etapas de: añadir una mezcla catalítica a la amina de partida, a continuación, agregar la mezcla diol/agua; posteriormente, llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre 130 y 200°C, durante 2-24 horas, filtrar el producto de reacción, a base de β-amino alcohol, mediante al menos una primera extracción con hexano y, seguidamente, al menos una segunda extracción con acetato de etilo, a fin de purificar el β-amino alcohol obtenido.

ES 2 644 751 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de β -amino alcoholes.

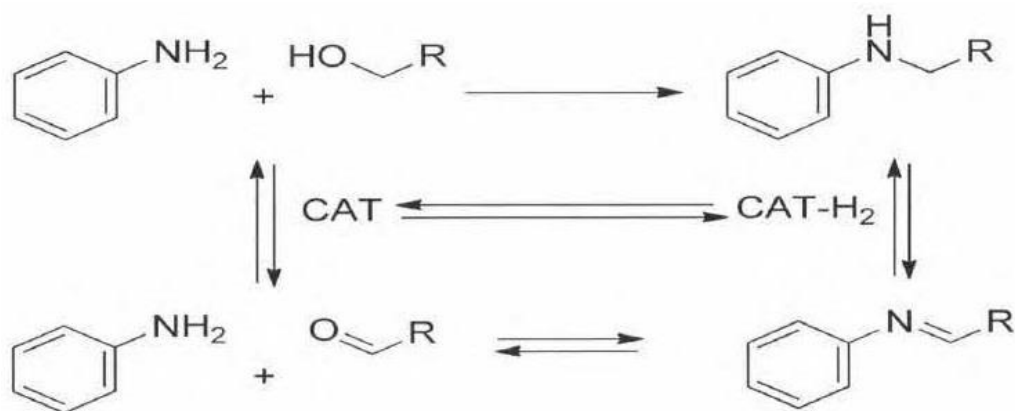
5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de β -amino alcoholes.

La invención se incluye dentro del sector de la industria química-orgánica, específicamente, la que se encarga de la fabricación de compuestos biológicamente importantes como los aminoácidos o las morfolinás.

Antecedentes de la invención

La activación de alcoholes para alquilar aminas mediante procesos o reacciones de autotransferencia de hidrógeno, a los que también se les conoce como préstamo de hidrógeno o sistema de autoabastecimiento de hidrógenos activos, es una técnica ampliamente utilizada en la síntesis orgánica (Esquema 1) de productos de interés industrial. Muestras de ello son los trabajos de J. Williams *et al* (1); Krische *et al* (2) y de M. Yus *et al* (3). Una de las ventajas, entre otras, de estos procesos es que se evita el uso de haluros de alquilo más tóxicos. Dentro del tipo de alcoholes utilizados como material de partida para este tipo de reacciones, la mayor parte de los resultados se ha descrito con alcoholes fácilmente oxidables, por ejemplo, el alcohol bencílico y derivados. El uso de alcoholes alquílicos representa un mayor reto.



Esquema 1

Estos procesos o reacciones se efectúan mediante el empleo de catalizadores. En el estado de la técnica aparecen descritos catalizadores con un mayor potencial de deshidrogenación, siendo un ejemplo de ellos los que están descritos por Q. Yang *et al* (4). Sin embargo, la mayor parte de los catalizadores, cuyo uso se ha publicado, son homogéneos, tales como los que describen Yang *et al*. (4). Estos catalizadores consisten en un complejo de un metal de transición con ligandos nitrogenados o con fósforo. Los catalizadores homogéneos, pese a que resultan muy eficaces, tienen una limitada aplicabilidad industrial debido a su coste (la mayoría son complejos de Os, Ru, Ir), su inestabilidad y la imposibilidad de reutilizarlos. Además, en muchas de estas reacciones de autotransferencia de hidrógeno se requiere la participación de co-reactivos como el tert-butóxido de metales alcalinos y disolventes orgánicos.

Debido al interés de este tipo de reacciones (Esquema 1), también se han utilizado diferentes sistemas catalizadores heterogéneos, pero fundamentalmente partiendo de alcoholes de tipo bencílico, por ejemplo, K. Shimizu (5). Los sistemas heterogéneos se basan en metales de transición (oro, iridio, paladio, rutenio...) soportados sobre alúmina, titanía o ferrita.

En general, el uso de dioles como material de partida, específicamente el etilenglicol, en este tipo de reacciones (Esquema 1) puede llevar a la obtención de β -amino alcoholes en un paso, pero representa un reto u obstáculo por dos razones. Por un lado, el etilenglicol es mucho más difícil de activar que los alcoholes bencílicos. Los productos de la reacción, el β -amino alcohol o el 2-hidroxietanal (Esquema 2), presentan un grupo alcohol que puede ser activado por el catalizador, con lo que podrían degradarse. Por otro lado, y siendo una desventaja técnica a tener en cuenta, usando catalizadores muy potentes, se puede también degradar el etilenglicol.



Esquema 2

Los β -amino alcoholes representan un producto de altísimo interés industrial dada su aplicabilidad en la síntesis de compuestos biológicamente relevantes como los aminoácidos o las morfolinás. Por ello, es necesario y tiene una especial relevancia el suministro de un proceso que permita la obtención de β -amino alcoholes de una manera lo menos costosa posible y de una forma lo más respetuosa posible con el medio ambiente.

Los β -amino alcoholes poseen potencial en la preparación de carbenos heterocíclicos, que son aquellos que se usan en muchas reacciones de catálisis. Un ejemplo de sus muchas aplicaciones se puede encontrar en el trabajo de T. J. Donohoe *et al.* (6). Sin embargo, en esta publicación no aparece ningún tipo de reacción que cumpla los criterios de la química verde, conocida en la técnica como la química ecológica, aquella que respeta el medio ambiente, y, mucho menos, que utilice etilenglicol como material de partida en la preparación de β -amino alcoholes.

Se han encontrado dos referencias, como ejemplos de reacción de activación del etilenglicol, para la obtención de otro tipo de producto: una primera, la publicación de S. Michlik *et al.* (7), que, para sintetizar pirroles, utiliza un catalizador homogéneo (un complejo de iridio) que es muy caro, inestable y con pocas posibilidades de uso a escala industrial, y donde se genera el producto en un 32%; y una segunda, el documento de patente CN103539718, de China Petroleum & Ch. Sinopec Shanghai Research Institute, en donde suponen que el β -amino alcohol es un subproducto de una catálisis a 300°C, cuyo objetivo es la síntesis de indol y empleo de un metal (Ag, Cu) como catalizador. Sin embargo, en esta última referencia no es aislado el β -amino alcohol.

Como alternativas de aplicación industrial, en el caso del etilenglicol, se ha descrito la introducción de una etapa más con carbonato de dietilo para poder activarlo, según M.L. Kantam *et al.* (8) y A. B. Shivarkar *et al.* (9), en donde se transforma el etilenglicol en 1,3-dioxolona-2-ona. Sin embargo, este proceso reduce la eficiencia atómica y, además, está lejos de dar rendimientos aceptables.

Es importante tener en cuenta que, salvo los ejemplos arriba citados (Michlik y el documento de patente chino), que utilizan etilenglicol, no se conoce ningún proceso real que obtenga β -amino alcoholes directamente del etilenglicol como material de partida sin modificación alguna, en un sistema catalítico heterogéneo.

5

Si bien existen muchas reacciones publicadas para activar cualquier tipo de alcohol por diferentes vías, todas ellas dan lugar a compuestos diferentes de los β -amino alcoholes. Un ejemplo es la publicación de A Corma *et al* (10), en donde se usa Pd/MgO para hacer reaccionar el etilenglicol con aminas; sin embargo, no se consigue obtener amino
10 alcoholes, sino piperazinas u otros derivados, fruto de la polifuncionalización del etilenglicol. Además, un problema fundamental de dicha reacción reside en que el etilenglicol puede degradarse dando polímeros o mezclas de gases (CO/CO₂), en función del potencial del catalizador. A pesar de que existen muchas y muy variadas referencias sobre los procesos de auto-trasferencia de hidrógeno para dar aminas, en lo que
15 concierne a los β -amino alcoholes solo existen los dos ejemplos citados anteriormente.

Por lo anterior, se hace necesario un procedimiento que sea capaz de monofuncionalizar el etilenglicol y en el que no se degrade el producto obtenido, en este caso, un β -amino alcohol.

20

Se han desarrollado protocolos para la generación de aminas por metodologías verdes, es decir, metodologías que respetan el medio ambiente. Por ejemplo, dos de las últimas publicaciones, que se citan a continuación, representan los primeros desarrollos de los autores en el campo de la autotransferencia de hidrógeno: "An efficient one pot transfer hydrogenation and N-alkylation of quinolines with alcohols mediated by Pd/C/Zn" de B. Abarca, R. Adam, R. Ballesteros, *Organic Biomolecular Chemistry*, 2012, 10, 1826-1833. DOI: 10.1039/C1OB05888F y "Triazolopyridines. Part 30.1. Hydrogen transfer reactions; pyridylcarbene formation". B. Abarca: R. Adam: S. Alom: R. Ballesteros: S. López-Molina. ARKIVOC, Vol. 2014, Issue 2, pp. 175-186.

25

Sin embargo, en ninguna de esas dos publicaciones se ha conseguido obtener β -amino alcoholes. Es cierto que el catalizador Pd/C es capaz de realizar procesos de hidrogenación-deshidrogenación; sin embargo, en el caso de esas dos publicaciones, los productos obtenidos han sido aminas terciarias o piridinas. En el caso particular de la primera de las dos publicaciones citadas antes se utiliza una combinación descrita como Pd/C/Zn. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que esa combinación no es un catalizador, ya que el Zn (metal en estado de oxidación 0) aporta electrones que se utilizan para reducir quinolinas (pasando a Zn⁺²), sino que la misma es un reactivo (además, utilizado en un gran exceso) y no puede ser recuperado al final de la reacción, generando además problemas de escalado debido a la inestabilidad de los metales en estado de oxidación 0 a altas temperatura. En esa primera publicación se utiliza etilenglicol, pero el procedimiento de preparación no emplea, como materiales de partida, las aminas, sino las tetrahydroquinolinas, las cuales poseen propiedades distintas y dan como resultado un producto distinto a los β -amino alcoholes. Téngase en cuenta que, las
35 tetrahydroquinolinas son compuestos que son mucho más difíciles de degradar y presentan una resistencia más elevada a generar sistemas polifuncionalizados. Por tanto, aunque las metodologías arriba citadas son relativamente innovadoras, teniendo en cuenta el gran número de catalizadores para la funcionalización de aminas, no permiten
40 en ningún caso obtener β -amino alcoholes.

45

Así, no se ha encontrado en el estado de la técnica una publicación, enseñanza o documento de patente que consiga funcionalizar el etilenglicol para generar β -amino alcoholes, mediante el uso de sistemas catalíticos heterogéneos.

Debido a que, a día de hoy, la tendencia se dirige a la producción de catalizadores con mayor potencial, esta representa un problema a la hora de hacer reacciones con más de un centro activo, tal como, la formación de β -amino alcoholes a partir de etilenglicol. Esto es debido a que los catalizadores muy activos o de elevado potencial degradan los productos obtenidos, induciendo multi-funcionalizaciones, como es el caso, por ejemplo, de la publicación de Corma *et al* (10).

La presente invención resuelve los problemas citados anteriormente y satisface la necesidad de un procedimiento para obtener β -amino alcoholes que es ecológico, se efectúa en un sistema catalítico heterogéneo y a un coste económico lo más bajo posible, y en el que no se degrada el producto obtenido.

Descripción de la invención

La presente invención suministra un procedimiento para obtener β -amino alcoholes que, a partir de una amina y una mezcla de diol/agua, se efectúa en un sistema catalítico heterogéneo y comprende las siguientes etapas:

- a la amina de partida, se añaden una mezcla catalítica sólida que comprende un metal soportado y un coactivante inorgánico sólido con carácter acido-base,

- a continuación, se agrega la mezcla diol/agua;

- posteriormente, se lleva a cabo la reacción, a una temperatura de entre 130 y 200°C, durante 2 a 24 horas.

- se filtra el producto de reacción, a base de β -amino alcohol, a través de un filtro microporoso, mediante al menos una extracción con hexano y, seguidamente, al menos una segunda extracción con acetato de etilo, a fin de purificar el β -amino alcohol obtenido.

Por lo anterior, el presente proceso plantea un punto de inflexión en la concepción de catalizadores empleados en procesos de autotransferencia de hidrógeno. Por otra parte, es el único ejemplo de utilización de un sistema catalizador heterogéneo que es capaz de mono funcionalizar el etilenglicol para generar β -amino alcoholes y no degradar el producto formado (β -amino alcohol).

Mediante este procedimiento se trabaja con una mezcla catalítica que comprende un metal, soportado sobre un sustrato, y un coactivante sólido inorgánico, cuya función es catalítica también. Opcionalmente, este metal es seleccionado de entre los metales de los grupos IIIB a IIB del sistema periódico de elementos. También, opcionalmente, éste puede ser óxidos e hidróxidos de dichos metales de transición, y una aleación de Pt-Sn. Preferiblemente, el metal soportado es un metal seleccionado de entre los siguientes elementos: Pd, Au, Pt, Cu, Ag, Ru, óxidos e hidróxidos de éstos.

Opcionalmente, el metal está soportado sobre un sustrato sólido que es seleccionado de entre los siguientes elementos: TiO_2 , Al_2O_3 , SiO_2 , Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , MgO, Ga_2O_3 , CeO_2 , NiO, zeolitas, grafito, grafeno, óxido de grafeno, diamante, nanotubos de carbón, negro de carbón.

Esta mezcla catalítica, es decir, el metal soportado sobre un sustrato sólido y el coactivante inorgánico sólido, permite activar el diol presente en una mezcla diol/gua, generando así aldehídos e hidrógeno. En presencia de aminas aromáticas, se forman iminas, las cuales son hidrogenadas (con el mismo hidrógeno que se había generado en

la primera parte) para obtener una amina secundaria y una molécula de agua como subproducto. Este procedimiento permite obtener β -amino alcoholes, evitándose la poli funcionalización, dado que al pasar por vía imina, la reacción es más difícil para el producto. Además, al utilizar el diol, como disolvente, se evita la degradación del producto por el propio catalizador.

Opcionalmente, después de obtener los β -amino alcoholes se recupera la mezcla catalítica (metal soportado y coactivante inorgánico sólido con carácter ácido-base) a través de una operación de filtrado y lavado con hexano/acetato de etilo y, posteriormente, un secado entre 140 y 160°C, durante 2 a 6 horas.

Opcionalmente, el coactivante sólido inorgánico con carácter ácido-base se selecciona de entre los siguientes óxidos: CaO, BaO, ZnO, CeO₂, Al₂O₃, MgO, TiO₂, SiO₂. Preferiblemente, se seleccionan el ZnO, el SiO₂ y el Al₂O₃. Estos coactivantes sólidos, al estar en su estado de oxidación más estable y dadas las condiciones de reacción, permanecen inalterados durante todo el proceso catalítico y actúan (pese a su cantidad) como catalizadores. Por eso, se les denota como coactivantes. Quedan excluidos todos aquellos sólidos que no puedan soportar dichas condiciones (metales en estados de oxidación bajos o en forma metálica). Como opción preferente de coactivante se selecciona el ZnO.

Opcionalmente, la mezcla catalítica que se añade a la amina comprende paladio soportado sobre carbono y ZnO (coactivante sólido inorgánico).

Al utilizar esta mezcla catalítica (catalizador soportado y coactivante sólido inorgánico con carácter ácido-base), se obtienen β -amino alcoholes, dado que el coactivante ayuda al metal soportado a realizar la primera etapa, pero al tratarse de dos sólidos independientes, la reacción es mucho más suave y no se degradan los productos (β -amino alcoholes). Esta mezcla de dos sólidos es extremadamente rara en catálisis, dado que solamente uno de los compuestos empleados es sólido en prácticamente el 100% de los catalizadores. En la presente invención son dos sólidos. Esto conlleva lógicamente mayores tiempos de reacción, quedando en cualquier caso en valores aceptables (12-70 h).

Se ha descubierto que la reacción donde se utiliza un catalizador y participa un coactivante del etilenglicol, desempeñando una función catalítica, es decir, sin que se transforme a lo largo de la reacción, permite sorprendentemente obtener β -amino alcoholes. Y, además, este coactivante no es capaz de degradar estos productos.

Por tanto, los amino alcoholes son obtenidos y aislados mediante una mezcla catalítica en un sistema heterogéneo, contrariamente a lo que ocurre en prácticamente todas las reacciones con etilenglicol descritas hasta ahora en los antecedentes de la técnica.

Opcionalmente, el diol comprendido en la mezcla diol-agua puede ser uno del siguiente grupo formado por: 1,2-etanodiol (etilenglicol), 1,2-propanodiol, 2,3-butanodiol, 1-feniletano-1,2-diol, 1,3-propanol, 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-butanodiol y el triol glicerol, así como derivados cíclicos que por transformación dan dioles, tales como, el óxido de estireno. Preferiblemente, se seleccionan el 1,2-etanodiol (etilenglicol), y el 1,2-propanodiol. Las mezclas comprenden diferentes proporciones, desde 1/100 (diol/agua) a 100/1, v/v. En ningún caso se utilizan otros disolventes y mucho menos halogenados.

Las aminas de difícil oxidación comprenden aminas que no puedan dar lugar a una imina vía des-hidrogenación de forma rápida. Opcionalmente, como material de partida de la presente invención, se seleccionan aminas aromáticas de fórmula H₂N-Ar, donde Ar

(grupo arilo) puede ser fenilo, orto/meta/para metilfenil, orto/meta/para nitrofenil orto/meta/para fluorofenil, orto/meta/para aminofenil, orto/meta/para trifluorometilfenil, orto/meta/para trifluorometoxifenil, 2,3; 3,4; 4,5; 2,4; 2,5 dimetilfenil, 3,4,5-trimetilfenil, antracil o naftil. Opcionalmente, se puede seleccionar la tertbutilamina.

5

Según otra realización opcional, la amina es una amina heterocíclica. Por ejemplo, piridinas, tiofenos, tiazoles, triazoles, quinolinas. Opcionalmente, se seleccionan las tetrahydroquinolina.

10 El procedimiento se caracteriza por ser una reacción catalítica en un sistema heterogéneo, es decir, que tanto el propio catalizador como el coactivante se pueden recuperar por filtración y ser reutilizados. Además, no se requiere de pre-activación del diol. Tanto los reactivos, como los disolventes no poseen átomos de halógenos y las temperaturas de trabajo son asequibles industrialmente. Además, los rendimientos son superiores a todos los publicados hasta la fecha para dicha reacción o las derivadas con dietil carbonato. Es importante remarcar que la mezcla a la que se refiere esta invención es la única capaz de activar dioles de forma controlada evitando polimerizaciones.

15

Ventajas del presente procedimiento respecto del estado de la técnica:

20

- Reducción de costes: el agua y el etilenglicol son económicamente aceptables; el presente procedimiento de obtención de β -amino alcoholes es el único protocolo heterogéneo que no requiere activación con carbonato de dietilo a altas temperaturas. No se utiliza ningún metal de transición en disolución, lo cual reduce significativamente el coste del proceso. La reacción no requiere de ligandos fosforados para funcionar, lo que también tiene una repercusión en el coste total del proceso. Ninguna molécula utilizada en este proceso requiere condiciones anhidras o en atmósfera inerte. Tanto los catalizadores como los reactivos, los disolventes y los productos son estables al aire y la humedad, y pueden ser guardados en contenedores normales. Es decir, no se requiere el uso de cámara de guantes para conservar los catalizadores, como es el caso de muchos complejos de metales de transición que se usan en catálisis homogénea. Por ello, se reduce mucho los costes indirectos de la aplicación de la metodología. Los productos utilizados son comerciales y se usan sin ninguna purificación extra. No es necesario un tratamiento previo de ninguno de los componentes de esta aplicación.

25

30

35

- Reducción de residuos: al ser un procedimiento caracterizado por ser una catálisis heterogénea, el catalizador puede ser retirado sin mucha dificultad; puede ser reactivado y reutilizado, minimizando así los residuos y maximizando su precio; por otro lado, la presente invención permite no degradar de manera excesiva el disolvente, al generar crudos de reacción limpios y muy pocos productos secundarios. Además, es posible una purificación de los productos mediante extracción selectiva, una primera, que se lleva las impurezas y una segunda, que se queda con el amino alcohol.

40

- Reducción de compuestos halogenados: no se utiliza ningún haloderivado (cancerígenos), ni como reactivo ni como disolvente en la extracción o purificación. El catalizador puede ser reactivado con acetato de etilo.

45

- Economía atómica: el diol actúa como disolvente y reactivo, siendo además activado sin necesidad de transformación química; además, la reacción solo genera como subproducto una molécula de agua.

50

- Temperaturas moderadas: la presente invención permite un procedimiento de uso en donde se trabaja en un intervalo de temperaturas de entre 130 y 200°C, preferiblemente

una temperatura de trabajo que ronda los 150°C, pudiendo ser fácilmente aplicable a nivel industrial.

Ejemplos de realización

5

En un recipiente de teflón primeramente se mezclaron la amina de partida (1 mmol), un catalizador de paladio sobre carbono, Pd/C (7%), y ZnO (3 eq); y, en segundo lugar, se adicionaron 12 ml de una mezcla de etilenglicol/agua al 50% v/v, para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se introdujo en una autoclave, el cual se cerró y se

10

introdujo en una estufa a 150°C, durante 24 h. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, durante aproximadamente 2 h.

La mezcla de reacción se sometió a filtración mediante un filtro microporoso de jeringa, de 0,45 µm y de material de politetrafluoroetileno, PTFE, (VWR International). A

15

continuación, se extrajo con acetato de etilo, AcOEt, (3x30 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró por gravedad y se evaporó el disolvente a vacío.

El producto de reacción, crudo, fue purificado en un cromatotrón, utilizando como eluyentes hexano y AcOEt, obteniendo aminoalcoholes puros.

20

2-p-tolilaminoetanol, partiendo de *p*-tolilamina y etilenglicol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 6.61 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 3.80 (t, 2H, J = 5 Hz, CH₂), 3.27 (1, 2H, J = 5Hz), 2.9 (br s, 2H, NH and OH), 2.26 (s, 3H, Me)

25

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.0(1C, C), 130.0(1C, C), 127.4(1C, CH), 113.7(1C, CH), 61.4(1C, CH₂), 46.7(1C, CH₂), 20.6(1 C, CH₃),

30

Rendimiento aislado: 84%

Rendimiento aislado escala 1 gramo, con extracción selectiva, dos extracciones con hexano seguidas de dos con acetato de etilo (estas dos últimas contienen el producto) 45%.

35

2-o-tolilaminoetanol, partiendo de *o*-tolilamina y etilenglicol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.03 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 3.78 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.26 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).

40

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 145.9 (1C, C), 130.2 (1C, C), 127.1 (1C, CH), 122.6 (1C, CH), 117.6 (1 C, CH), 110.2 (1C, CH), 61.1 (1C, CH₂), 46.1 (1C, CH₂), 17.7 (1 C, CH₃).

HRMS (M+H⁺): 152.0994

45

Rendimiento aislado: 28%

2-m-tolilaminoetanol, partiendo de *m*-tolilamina y etilenglicol

50

¹H NMR (300 M Hz, COCl₃) δ: 7.00 (dd, J=11.0; 5.1 Hz, 1 H). 6.44 (m, 3H). 3.71 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.44 (1C, C), 139.54 (1C, C), 129.59 (1C, CH), 119.41 (1C, CH), 114.54 (1C, CH), 110.90 (1C, CH), 61.71 (1C, CH_2), 46.66 (1C, CH_2), 22.00 (1C, CH_3).

5 Rendimiento aislado: 39%

2-((2,3-dimetilfenil)amino)etanol, partiendo de 2,3-dimetilanilina y etilenglicol

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.2, 2H), 3.34 (t, J = 5.2, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 146.06 (1C, C), 136.87 (1C, C), 126.29 (1C, CH), 121.15 (1C, C), 120.03 (1C, CH), 108.55 (1C, CH), 61.37 (1C, CH_2), 46.48 (1C, CH_2), 20.81 (1C, CH_3), 12.65 (1C, CH_3).

15

HRMS [M+H⁺]: 166.1219

Rendimiento aislado: 35%

20 2-((2,4-dimetilfenil)amino)etanol, partiendo de 2,4-dimetilanilina y etilenglicol

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 5.2, 2H), 3.33 (t, J = 5.2, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

25 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.77 (1C, C), 131.27 (1C, CH), 127.47 (1C, CH), 126.97 (1C, C), 122.99 (1C, C), 110.61 (1C, CH), 61.37 (1C, CH_2), 46.53 (1C, CH_2), 20.46 (1C, CH_3), 17.58 (1C, CH_3).

HRMS [M+H⁺]: 166.1217

30

Rendimiento aislado: 23%

2-((3,5-dimetilfenil)amino)etanol, partiendo de 3,5-dimetilanilina y etilenglicol

35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.43 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.80 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 148.28 (1C, C), 139.06 (2C, C), 120.08 (1C, CH), 111.37 (2C, CH), 61.35 (1C, CH_2), 46.31 (1C, CH_2), 21.56 (2C, CH_3).

40

HRMS (M+H⁺): 166.1219

Rendimiento aislado: 30%

45 2-((3,4-dimetilfenil)amino)etanol, partiendo de 3,4-dimetilanilina y etilenglicol

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=8.0; 2.5, 1H), 3.81 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

50

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 146.33 (1C, C), 137.52 (1C, C), 130.45 (1C, CH), 126.22 (1C, C), 115.40 (1C, CH), 110.96 (1C, CH), 61.43 (1C, CH_2), 46.69 (1C, CH_2), 20.14 (1C, CH_3), 18.80 (1C, CH_3).

HRMS [M+H⁺]: 166.1225

Rendimiento aislado: 30%

5 2-((2,5-dimetilfenil)amino)etanol, partiendo de 2,5-dimetilanilina y etilenglicol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.96 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1H), 3.87 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.35 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

10 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 146.24 (1C, C), 137.15 (1C, C), 130.50 (1C, CH), 120.04 (1C, C), 118.59 (1C, CH), 111.51 (1C, CH), 61.68 (1C, CH₂), 46.48 (1C, CH₂), 20.93 (1C, CH₃), 17.45 (1C, CH₃).

HRMS [M+H⁺]: 166.1220

15

Rendimiento aislado: 30%

2-(naftalen-2-ilamino)etanol, partiendo de 2-amino naftaleno y etilenglicol

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.68 (dd, J=8.1; 0.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1C), 7.62 (dd, J=8.1; 0.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.2; 6.8; 1.3 Hz, 1C). 7.22 (ddd, J=8.1; 6.9; 1.2 Hz, 1C), 6.94 (dd, J=8.7; 2.4 Hz, 1C), 6.90 (d, J=2.3 Hz, 1C), 3.91 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.42 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H).

25 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 145.5 (1C, C), 135.16 (1C, C), 129.22 (1C, CH), 128.05 (1C, C), 127.79 (1C, CH), 126.56 (1C, CH), 126.17 (1C, CH), 122.53 (1C, CH), 118.38 (1C, CH), 105.64 (1C, CH), 61.20 (1C, CH₂), 46.57 (1C, CH₂).

HRMS [M+H⁺]: 188.1058

30

Rendimiento aislado: 19%

2-((3-fluorofenil)amino)etanol, partiendo de 3-fluoroanilina y etilenglicol

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.03 (td, J=8.1; 6.7 Hz, 1C), 6.34 (m, 2H), 6.26 (dt, J=11.5; 2.3 Hz, 1C), 3.76 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J=5.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 162.48 (1C, C), 149.78 (1C, C), 130.40 (1C, CH), 109.07 (1C, CH), 104.39 (1C, CH), 99.96 (1C, CH), 61.07 (1C, CH₂), 45.94 (1C, CH₂).

40

HRMS [M+H⁺]: 156.0807

Rendimiento aislado: 32%

45 2-((2-fluorofenil)amino)etanol, partiendo de 2-fluoroanilina y etilenglicol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (m, 2H), 6.76 (td, J=8.4; 1.5 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.86 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J=5.2 Hz, 2H).

50 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: X (1C, C), X (1C, C), 124.76 (1C, CH), 117.58 (1C, CH), 114.88 (1C, CH), 112.74 (1C, CH), 61.38 (1C, CH₂), 46.04 (1H, CH₂).

HRMS (M+H⁺): 156.0811

Rendimiento aislado: 23%

2-((2-(trifluorometil)fenil)amino)etanol, partiendo de 2-trifluorometilanilina y etilenglicol

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (ddd, $J=8.0$; 1.6; 0.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.58 (m, 2H), 4.34 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J=4.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 168.78 (1C, C), 150.97 (1C, C), 134.79 (1C, CH), 131.63 (1C, CH), 117.19 (1C, CH), 116.76 (1C, CH), 66.50 (1C, CH_2), 61.96 (1C, CH_2).

10

Rendimiento aislado: 41%

2-((2-(trifluorometoxi)fenil)amino)etanol, partiendo de 2-metoxianilina y etilenglicol

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (m, 2H), 6.70 (dd, $J=8.5$; 1.5 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.78 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J=5.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 140.88 (1C, C), 134.89 (1C, C), 128.08 (1C, CH), 121.39 (1C, CH), 117.40 (1C, CH), 112.75 (1C, CH), 61.49 (1C, CH_2), 46.05 (1C, CH_2).

20

Rendimiento aislado: 8%

2-((3,4,5-(trimetoxi)fenil)amino)etanol, partiendo de 3,4,5-trimetoxianilina y etilenglicol

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (s, 2 H), 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 3.76 (s, 3H). 3.27 (t, $J=5.3$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.9 (1C, C), 144, (1C, C) 9, 92.6 (1C, CH), 90.8 (1C, CH), 61.3, (1C, CH_3 61.1, (1C, CH_3) 55.9, (1C, CH_2) 46.6(1C, CH_2).

30

HRMS $[\text{M}+\text{H}^+]$: 228.1230

Rendimiento aislado: 16%

35 Referencias bibliográficas

1. "Borrowing Hydrogen in the Activation of Alcohols". *Advanced Synthesis Catalysis*, Volume 349, Issue 10, pp. 1555-1575. Jul. 2, 2007.

40 2. "Catalytic carbonyl addition through transfer hydrogenation: a departure from preformed organometallic reagents". *ACIEE (Angewandte Chemical International Edition in English)*, Vol. 48(1). 34-46 (Online ISSN: 1521-3773). 2009.

45 3. "Hydrogen Autotransfer in the N-Alkylation of Amines and Related Compounds using Alcohols and Amines as Electrophiles". *Chemicals Review*, 110 (3), pp 1611-1641. 2010.

4. "Substitution of alcohols by N-nucleophiles via transition metal-catalyzed dehydrogenation". *Chemical Society Review*, 44, pp. 2305-2329. 2015.

50 5. "Heterogeneous catalysis for the direct synthesis of chemicals by borrowing hydrogen methodology". *Catalysis Science & Technology*, 5, 1412-1427. 2015.

6. "Recent Developments in Methodology for the Direct Oxyamination of Olefins". *Chemistry A European Journal*. Vol. 17, Issue 1, pp. 58-76. Jan. 3, 2011.

7. "A sustainable catalytic pyrrole synthesis". *Nature Chemistry* 5,140-144. Jan. 20, 2013.
8. "An Efficient Synthesis of Organic Carbonates using Nanocrystalline Magnesium Oxide". *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 349, Issue 10, pp 1671 -1675. 2007.
- 5 9. "Tandem Synthesis of β -Amino Alcohols from Aniline, Dialkyl Carbonate, and Ethylene Glycol". *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(8), pp 2484-2494. 2008.
- 10 10. "A Bifunctional Pd/MgO Solid Catalyst for the One-Pot Selective N-Monoalkylation of Amines with Alcohols". *Chemistry A European Journal*, Vol. 16, Issue 1, pp. 254-260. 2010.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de β -amino alcoholes que, a partir de una amina y una mezcla de diol/agua, se **caracteriza** por efectuarse en un sistema catalítico heterogéneo y comprender las siguientes etapas:
- 5
- se añade una mezcla catalítica sólida que comprende un metal soportado y un coactivante inorgánico sólido con carácter ácido-base, a la amina de partida,
- 10
- a continuación, se agrega la mezcla diol/agua,
 - posteriormente, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de entre 130 y 200°C, durante 2-24 horas.
- 15
- se filtra el producto de reacción, a base de β -amino alcohol, a través de un filtro microporoso, mediante al menos una primera extracción con hexano y, seguidamente, al menos una segunda extracción con acetato de etilo para purificar el β -amino alcohol obtenido.
- 20
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que la amina es del tipo H_2N-Ar , siendo Ar uno de los siguientes elementos: fenilo, orto/meta/para metilfenil, orto/meta/para nitrofenil orto/meta/para fluorofenil, orto/meta/para aminofenil, orto/meta/para trifluorometilfenil, orto/meta/para trifluorometoxifenil, 2,3; 3,4; 4,5; 2,4; 2,5 dimetilfenil, 3,4,5-trimetilfenil, antracil o naftil.
- 25
3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que la amina es una amina heterocíclica.
- 30
4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que después de la obtención de los β -amino alcoholes, se recupera la mezcla catalítica a través de un filtrado y lavado con hexano/acetato de etilo y, posteriormente, un secado entre 140 y 160°C, durante 2 a 6 horas.
- 35
5. Procedimiento según las reivindicación 1, **caracterizado** por que el diol de la mezcla diol/agua se selecciona de entre los siguientes elementos: 1,2-etanodiol (etilenglicol), 1,2-propanodiol, 2,3-butanodiol, 1-feniletano-1,2-diol, 1,3-propanol, 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-butanodiol, di-etilen-glicol, tri-etilen-glicol, tetr-etilen-glicol y el triol glicerol, y derivados cíclicos de los mismos.
- 40
6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que el coactivante sólido inorgánico con carácter ácido-base se selecciona de entre los siguientes elementos: CaO, BaO, ZnO, CeO₂, Al₂O₃, MgO, TiO₂, SiO₂.
- 45
7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que el metal soportado es un metal seleccionado de entre los siguientes elementos: metales de transición de los grupos IIIB a IIB del sistema periódico de elementos, óxidos e hidróxidos de estos y una aleación de Pt-Sn.
- 50
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** por que el metal soportado es un metal seleccionado de entre los siguientes elementos: Pd, Au, Pt, Cu, Ag, Ru, óxidos e hidróxidos de éstos.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que el metal es soportado sobre un sustrato sólido que es seleccionado de entre los siguientes elementos: TiO₂,

Al_2O_3 , SiO_2 , Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , MgO , Ga_2O_3 , CeO_2 , NiO , zeolitas, grafito, grafeno, óxido de grafeno, diamante, nanotubos de carbón, negro de carbón.

- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por que la mezcla catalítica comprende paladio soportado sobre carbono y ZnO .



- ②① N.º solicitud: 201600468
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.05.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	B Anandkumar et al, Industrial Engineering Chemistry Research 2008, vol 47, nº 8, pp 2484-2494. "Tándem synthesis of B-aminoalcohols from aniline, dialkyl carbonate and ethylenglycol", todo el documento	1-10
A	B Abarca et al, Organic Biomolecular Chemistry 2012, vol 10, pp 1826-1833. "An efficient one pot transfer hydrogenation and N-alkylation of quinolines with alcohols mediated by Pd/C/Zn", resumen	1-10
A	CN 103539718 A (CHINA PETROLEUM CHEMICAL CORP Y SHANGHAI RESEARCH INSTITUTE OF PETROCHEMICAL TECHNOLOGY) 20/01/2014, resumen en inglés de la Base de Datos Espacenet	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
16.12.2016

Examinador
M.Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C213/08 (2006.01)

C07C215/68 (2006.01)

B01J23/44 (2006.01)

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

C07C, 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: 16.12.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-10	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	B Anandkumar et al, Industrial Engineering Chemistry Research 2008, vol 47, nº 8, pp 2484-2494. "Tándem synthesis of B-aminoalcohols from aniline, dialkyl carbonate and ethylenglycol", todo el documento	2008
D02	B Abarca et al, Organic Biomolecular Chemistry 2012, vol 10, pp 1826-1833. "An efficient one pot transfer hydrogenation and N-alkylation of quinolines with alcohols mediated by Pd/C/Zn", resumen	2012

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 1-10, a un procedimiento de obtención de B-aminoalcoholes a partir de una amina, preferentemente una amina aromática, y un diol, de preferencia etilenglicol, caracterizado porque se utiliza como catalizador Pd sobre C y ZnO.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga un procedimiento de síntesis de B-aminoalcoholes a partir de anilinas, etilenglicol y dialquilcarbonato en presencia de una zeolita Na-Y, se utiliza dialquilcarbonato para producir un carbonato de etileno que reacciona posteriormente con la anilina para obtener N-feniletanolamina.

El documento D2 divulga un procedimiento de N-alkilación de quinolinas con alcoholes simples en el que se utiliza como catalizador Pd/C/Zn.

El procedimiento de la solicitud no se ha encontrado descrito con anterioridad, por lo que tiene novedad, además es inventivo ya que un técnico en la materia no puede deducir de manera evidente que las condiciones de reacción de la solicitud, en particular el catalizador heterogéneo, conduzcan a buenos resultados en la obtención de B-aminoalcoholes sin necesidad de intermediarios.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-10 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.