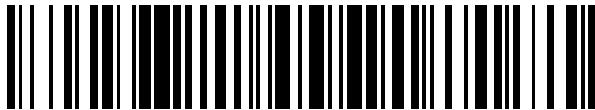


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 981 841**

(21) Número de solicitud: 202330202

(51) Int. Cl.:

C07C 209/32 (2006.01)

C07C 209/36 (2006.01)

B01J 23/28 (2006.01)

C07C 13/23 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

10.03.2023

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ Hospital del Rey s/n
09001 Burgos (Burgos) ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

10.10.2024

(72) Inventor/es:

HERNÁNDEZ RUIZ, Raquel;
SANZ DÍEZ, Roberto J. y
SUÁREZ PANTIGA, Samuel V.

(54) Título: **Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos empleando γ-terpineno como agente reductor**

(57) Resumen:

Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos empleando γ-terpineno como agente reductor.

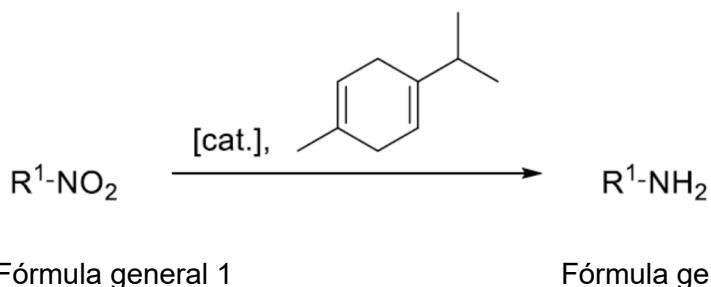
La invención proporciona un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitró, $R^1\text{-NO}_2$, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina, $R^1\text{-NH}_2$, de fórmula general 2, que contienen un grupo funcional amino, empleando γ-terpineno (1-isopropil-4-metil-1,4-ciclohexadieno) como agente reductor.

DESCRIPCIÓN

**Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos empleando
 γ -terpineno como agente reductor**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos empleando γ -terpineno como agente reductor.

Más concretamente, la invención proporciona un procedimiento de reducción catalítica de compuestos nitroaromáticos, que incluyen un grupo funcional nitro, $R^1\text{-NO}_2$, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina, $R^1\text{-NH}_2$, de fórmula general 2, que 10 contienen un grupo funcional amino, donde como agente reductor se emplea γ -terpineno (1-isopropil-4-metil-1,4-ciclohexadieno)



siendo R^1 un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, y [cat] un catalizador de 15 dioxomolibdeno (VI).

Los nitrocompuestos aromáticos tienen pocos usos directos; sin embargo, las aminas aromáticas resultantes de la reducción de dichos nitrocompuestos se pueden convertir en una amplia gama de productos (Burke y Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley, (1999), pp. 458-461; Li et al., *An Effective 20 Strategy for Discovering Novel Chemical Inhibitors of Human Cyclophilin A: Focused Library Design, Virtual Screening, Chemical Synthesis and Bioassay*, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 8 (2006), pp. 326-337, 2006) con aplicaciones tan diversas como: colorantes, productos farmacéuticos, materias primas para la formación de diversos grupos funcionales.

25 En general, los métodos clásicos conocidos de reducción de nitrocompuestos se engloban en dos grupos:

- por hidrogenación catalítica (Rylander, Hydrogenation Methods, Academic Press, 1985), pp. 365-1985; Tafesh y Weigunty 1996), y
- por reducción química vía la transferencia de hidrógeno proveniente de un donador adecuado (Brieger y Nestick, Catalytic transfer hydrogenation, Chemical Reviews, 5 74 (1974), pp. 567-580)

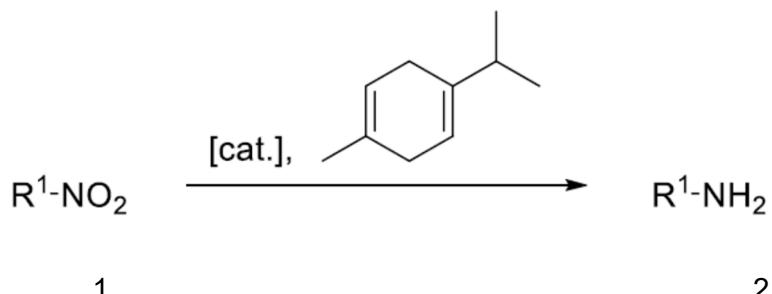
Una revisión de los diferentes métodos para la reducción de nitrocompuestos orgánicos a aminas puede encontrarse, por ejemplo, en Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation", 2^a ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 821-828; Ono, N., "The Nitro Group in Organic Synthesis", Wiley-VCH, 10 New York, 2001; Blaser, H.-U.; Steiner, H.; Studer, M., "Selective Catalytic Hydrogenation of Functionalized Nitroarenes: An Update" Chem. Cat. Chem. 2009, 1, 210-221.

En el documento EP3523271 se describe un proceso para la hidrogenación continua de dinitrotolueno a tolilendiamina en una mezcla de reacción líquida que comprende dinitrotolueno en presencia de un catalizador soportado que comprende como componente 15 activo una mezcla de níquel y platino en una relación níquel:platino de 30:70 a 70:30 y opcionalmente uno o más metales adicionales, donde la hidrogenación se realiza en presencia de al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y de tierras raras.

Entre las desventajas de muchos de estos métodos conocidos de la técnica anterior para 20 reducir compuestos nitroaromáticos a aminas se encuentran unas condiciones de reacción que resultan incompatibles con la presencia de grupos funcionales sensibles en la molécula, por ejemplo, aquellos potencialmente reducibles (carbonilos, nitrilos, enlaces C-C insaturados o halógenos). Igualmente, muchos de estos métodos conocidos dan lugar a subproductos difícilmente separables del producto final, siendo necesarias tediosas y 25 costosas etapas de purificación para obtener un producto puro.

Así, el objeto de la invención es desarrollar un procedimiento para la desoxigenación de compuestos nitroaromáticos que no conlleve las desventajas citadas de los procedimientos conocidos, empleando como agente reductor un producto natural procedente de la biomasa, medioambientalmente benigno, sostenible, de bajo coste, fácilmente accesible, 30 manejable y eliminable del medio de reacción, facilitando la obtención operacionalmente sencilla de aminas con un alto rendimiento y de elevada pureza.

Este objeto se consigue mediante un procedimiento de reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional nitro, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina, de fórmula general 2, empleando como agente reductor estequiométrico γ -terpineno, un producto natural procedente de la biomasa, 5 medioambientalmente benigno y sostenible, en presencia de un catalizador de dioxomolibdeno(VI), bajo presión atmosférica y con irradiación de microondas.



siendo R¹ un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, y [cat] un catalizador de dioxomolibdeno(VI)

A este respecto, la utilización de γ -terpineno (1-isopropil-4-metil-1,4-ciclohexadieno) como agente reductor, un compuesto natural que constituye uno de los principales componentes de los aceites esenciales procedentes de los cítricos, fácilmente accesible y manejable, genera subproductos fácilmente separables y permite la obtención de aminas de elevada pureza con un alto rendimiento y con un único y sencillo paso de purificación. El procedimiento de la invención tiene además la ventaja de no necesitar una atmósfera inerte ni presiones elevadas para llevar a cabo la reacción de reducción, ya que no implica el manejo y almacenamiento de hidrógeno gas, siendo todos los reactivos sólidos o líquidos y fácilmente manipulables.

20 Así, el procedimiento de la invención proporciona por tanto ventajas desde el punto de vista económico, medioambiental y de seguridad.

En una forma de realización de la invención, la reacción descrita se lleva a cabo en un medio libre de disolventes orgánicos, bajo presión atmosférica y por irradiación en un horno microondas monomodo.

25 Alternativamente, la reacción descrita se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado de *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona como

disolvente orgánico bajo presión atmosférica y por irradiación en un horno microondas monomodo.

En una forma de realización de la invención, la irradiación con microondas se produce a una potencia máxima de 270 W, a una temperatura de 180 °C, y en un tiempo de reacción 5 de 1 hora.

Preferentemente, el catalizador de molibdeno (VI) se selecciona de entre bis-(dimetilformamida)diclorodioxomolibdeno(VI), MoO₂Cl₂(dmf)₂, bis-(dimetilsulfóxido)-diclorodioxomolibdeno(VI), MoO₂Cl₂(dmso)₂, en cantidades de un 5 mol%, empleando como ligando quelante del molibdeno 2,2'-bipiridina o 1,10-fenantrolina en la misma 10 cantidad.

Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el procedimiento de la invención son agua y p-cimeno, lo que permite obtener la amina de forma pura tras filtración a través de gel de sílice.

Las aminas obtenidas a partir del procedimiento de la invención tienen una alta pureza, con 15 un rendimiento de entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 90%.

Este nuevo procedimiento destaca por utilizar un agente reductor sostenible, procedente de la biomasa, fácilmente accesible, seguro desde el punto de vista de su manejo, no tóxico, 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. 20 Además, los subproductos generados son igualmente no tóxicos y fácilmente separables de las aminas sintetizadas por filtración.

Ejemplos

A continuación, se describe más detalladamente la invención en base a ejemplos de realización de la misma.

25 **Ejemplo 1: Reducción de 4-nitrobenzonitrilo**

Una mezcla de 148.1 mg de 4-nitrobenzonitrilo (1 mmol), 1,0 ml de γ-terpineno, 0,1 ml de N,N-dimetilacetamida, 17,3 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) y 7,8 mg de 2,2'-bipiridina se calentó por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de 180 °C, en un vial de reacción de 10 ml, durante 1 hora. 30 Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a

través de del de sílice utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo 2:1 como eluyente. Se obtuvieron 95,7 mg de 4-aminobenzonitrilo (rendimiento: 81%, pureza >95%).

Alternativamente, la misma reacción se llevó a cabo en presencia de 1,0 ml N,N-dimetilacetamida y con 0,8 ml de γ -terpineno, obteniéndose 105,9 mg de 4-aminobenzonitrilo (rendimiento: 90%, pureza >95%).

Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm): 6,10 (s, 2H), 6,59–6,70 (m, 2H), 7,35–7,43 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, DMSO-d6): δ (ppm): 96,8 (C), 113,6 (2 x CH), 120,7 (C), 133,5 (2 x CH), 153,0 (C).

Ejemplo 2: Reducción de 4-nitrobenzofenona

Una mezcla de 227,2 mg de 4-nitrobenzofenona (1 mmol), 1,0 ml de γ -terpineno, 0,1 ml de N,N-dimetilacetamida, 17,3 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) y 7,8 mg de 2,2'-bipiridina se calentó por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de 180 °C, en un vial de reacción de 10 ml, durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo 2:1 como eluyente. Se obtuvieron 158,0 mg de 4-aminobenzofenona (rendimiento: 80%, pureza >95%).

Alternativamente, la misma reacción se llevó a cabo en presencia de 1,0 ml de N,N-dimetilacetamida y con 0,8 ml de γ -terpineno, obteniéndose 169,8 mg de 4-aminobenzofenona (rendimiento 86%, pureza >95%).

Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 4,22 (bs, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40–7,54 (m, 3H), 7,67–7,75 (m, 4H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 113,7 (2 x CH), 127,1 (C), 128,1 (2 x CH), 129,6 (2 x CH), 131,5 (CH), 133,0 (2 x CH), 138,9 (C), 151,2 (C), 195,5 (C).

Ejemplo 3: Reducción de 4-nitrocinamato de etilo

Una mezcla de 221,2 mg de 4-nitrocinamato de etilo (1 mmol), 1,0 ml de γ -terpineno, 17,3 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) y 7,8 mg de 2,2'-bipiridina se calentó por irradiación en un

horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura de 180 °C, en un vial de reacción de 10 ml, durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de sílice utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo 2:1 como eluyente. Se obtuvieron 151,1 mg de 4-aminocinamato de etilo (rendimiento: 79%, pureza >95%).

Alternativamente, la misma reacción se llevó a cabo en presencia de 1,0 ml de *N,N*-dimetilacetamida y con 0,8 ml de γ-terpineno, obteniéndose 128,0 mg de 4-aminocinamato de etilo (rendimiento: 67%, pureza >95%).

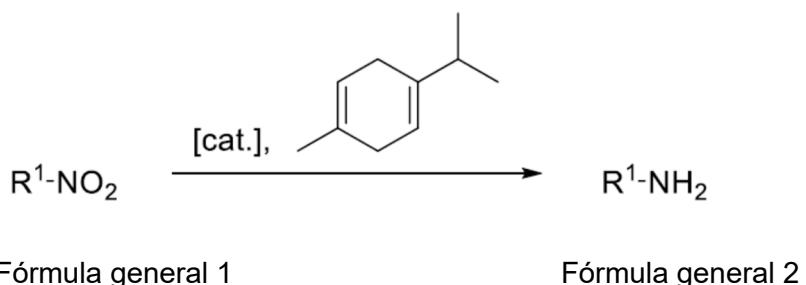
Datos espectroscópicos:

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,05 (bs, 2H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,57–6,63 (m, 2H), 7,27–7,33 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 14,3 (CH₃), 60,1 (CH₂), 113,4 (CH), 114,7 (2 x CH), 124,4 (C), 129,8 (2 x CH), 145,0 (CH), 149,0 (C), 167,8 (C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos, que incluyen un grupo
funcional nitro, $R^1\text{-NO}_2$, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina, $R^1\text{-}$
 NH_2 , de fórmula general 2, que contienen un grupo funcional amino, caracterizado porque
5 como agente reductor se emplea γ -terpineno (1-isopropil-4-metil-1,4-ciclohexadieno)



siendo R¹ un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, y [cat] un catalizador de dioxomolibdeno(VI).

- 10 2. Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina de fórmula general 2 según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo bajo presión atmosférica y con irradiación de microondas.

15 3. Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina de fórmula general 2 según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado de *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona o en ausencia del mismo.

20 4. Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos, de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina de fórmula general 2 según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de molibdeno(VI) se selecciona de bis-(dimetilformamida)diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, o (dimetilsulfóxido)-diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmso})_2$, empleando como ligando quelante del molibdeno 2,2'-bipiridina o 1,10-fenantrolina.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 202330202

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2023

(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 (UNIV BURGOS) 17/12/2012, página 5 líneas 3-16, ejemplos 1-3.	1-4
A	SPENCER, J. et al., Molybdenum hexacarbonyl and DBU reduction of nitro compounds under microwave irradiation. Synlett, 23/08/2007, Nº 16, Páginas 2557-2558, <DOI: 10.1055/s-2007-986628>. Ver resumen, tabla 1 y 2 y esquema 1.	1-4
A	EP 0292885 A2 (BASF AG) 30/11/1988, columna 1 líneas 1-6, col. 2 lin. 14-34 y 39-41, col. 3 lin. 3-6 y 37-42, col 3 lin 56-col 4 lin 10.	1-4
A	GREGG, B. T. et al., Rapid reduction of heteroaromatic nitro groups using catalytic transfer hydrogenation with microwave heating. Tetrahedron Letters, 03/02/2010, Vol. 51, Nº 5, Páginas 786-789, <DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.12.005>. Ver resumen y tablas 1 y 3.	1-4
A	SCHWEITZER-CHAPUT, B. et al., Photochemical generation of radicals from alkyl electrophiles using a nucleophilic organic catalyst. Nature Chemistry, 03/12/2018, Vol. 11, Nº 2, Páginas 129-135, <DOI: 10.1038/s41557-018-0173-x>. Ver resumen, figuras 2a, 2b, 2d y 3.	1-4

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 16.01.2024	Examinador B. de Luis Fernández	Página 1/2
--	------------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C209/32 (2006.01)

C07C209/36 (2006.01)

B01J23/28 (2006.01)

C07C13/23 (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, NPL, CAPLUS, XPESP