

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

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

10.03.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.10.2024

Fecha de concesión:

05.03.2025

45 Fecha de publicación de la concesión:

12.03.2025

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.00%)

C/ Hospital del Rey s/n

09001 Burgos (Burgos) ES

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 nitro, R^1-NO_2 , de fórmula general 1, a compuestos orgánicos de tipo amina, R^1-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.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

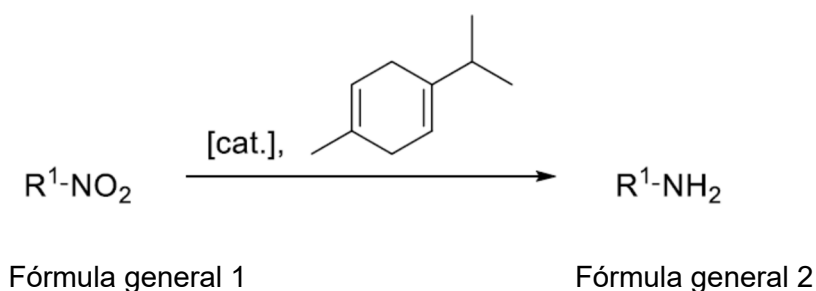
ES 2 981 841 B2

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, 74 (1974), pp. 567-580)

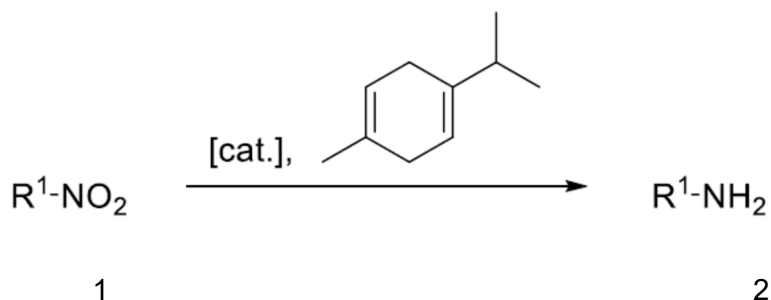
Una revisión de los diferentes métodos para la reducción de nitrocompuestos orgánicos a aminas puede encontrarse, por ejemplo, en Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation", 2ª ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 821-828; Ono, N., "The Nitro Group in Organic Synthesis", Wiley-VCH, 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 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 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 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, 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, medioambientalmente benigno y sostenible, en presencia de un catalizador de dioxomolibdeno(VI), bajo presión atmosférica y con irradiación de microondas.



siendo R^1 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.

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.

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 de 1 hora.

Preferentemente, el catalizador de molibdeno (VI) se selecciona de entre bis-(dimetilformamida)diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, bis-(dimetilsulfóxido)-diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$, en cantidades de un 5 mol%, empleando como ligando quelante del molibdeno 2,2'-bipiridina o 1,10-fenantrolina en la misma 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 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. 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 $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (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 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- d_6): 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- d_6): 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 $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (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, CDCl_3): 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, CDCl_3): 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-nitrocínamato de etilo

Una mezcla de 221,2 mg de 4-nitrocínamato de etilo (1 mmol), 1,0 ml de γ -terpineno, 17,3 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (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%).

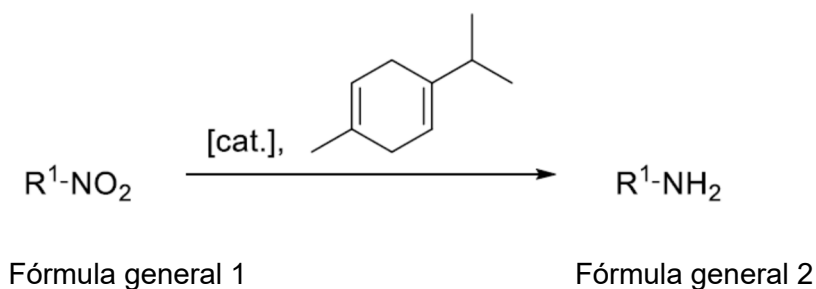
Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): 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 R^1 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.
3. Procedimiento de reducción de compuestos nitroaromáticos, de fórmula general 1,
15 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.
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,
20 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.