



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 270 703**

⑫ Número de solicitud: 200501270

⑬ Int. Cl.:
C07F 9/40 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **20.05.2005**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2007**

Fecha de la concesión: **13.03.2008**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.06.2008**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

⑲ Titular/es: **Universidad de Huelva
c/ Dr. Cantero Cuadrado, 6
21071 Huelva, ES**

⑳ Inventor/es: **Llamas Galilea, Pedro;
Llamas Galilea, Javier;
Vargas Jiménez, José Manuel y
Llamas Marcos, Argimiro**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Procedimiento de hidrogenación en continuo del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo.**

㉓ Resumen:

Procedimiento de hidrogenación en continuo del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo, utilizando un reactor catalítico de lecho fijo formado por pellets de paladio soportado sobre alúmina, por el que se hace pasar una corriente del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo, para la obtención del éster (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo, producto intermedio en la síntesis del antibiótico denominado fosfomicina.

ES 2 270 703 B1

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

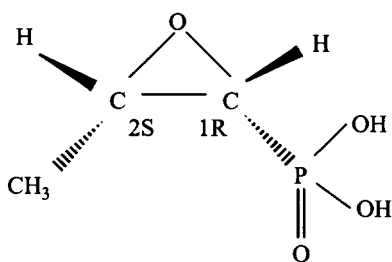
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de hidrogenación en continuo del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo.

La presente invención se refiere a un procedimiento de hidrogenación de alenos, mediante el empleo de un lecho fijo catalítico.

Estado de la técnica anterior

La fosfomicina es un antibiótico de estructura inusual, originalmente aislada a partir de la fermentación de caldo de *Streptomyces fradiae*, siendo efectivo contra bacterias del tipo gram-positivo y gram-negativo, Merck Index n° 4280, pág. 721, 12ª edición, y responde a la estructura del compuesto ácido (1R,2S)-epoxipropilfosfónico.

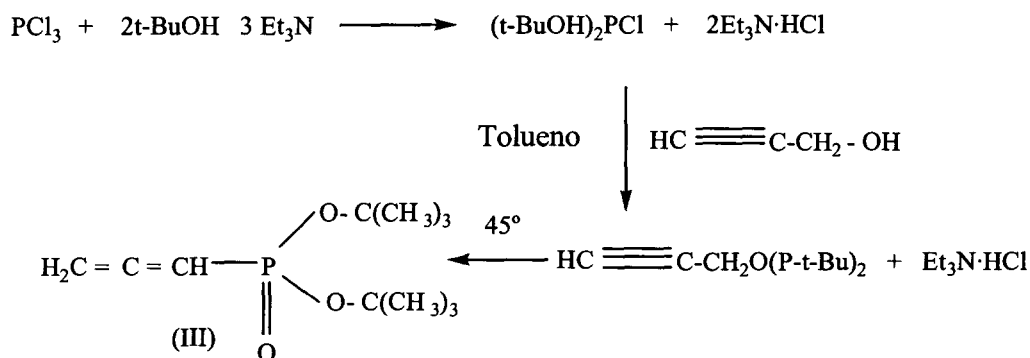


El procedimiento general que se sigue para obtención de la fosfomicina, en su forma racémica, con ligeras modificaciones, se describe en "A New synthesis of the Antibiotic Phosphonomycin", J. Org. Chem., Vol. 35, N°. 10, 1970. Edward J. Glamkowski y George Gal y se realiza mediante epoxidación de la sal R(+)-a-feniletilamina (+)PEA del ácido (Z)-propenilfosfónico, con peróxido de hidrógeno como oxidante y tungstato sodico dihidrato ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) como catalizador.

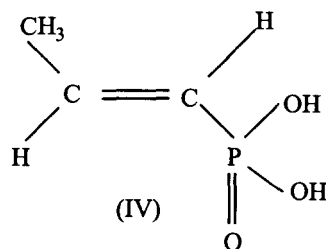
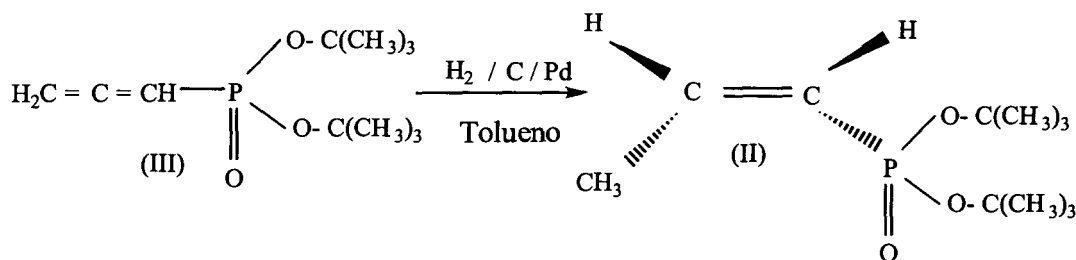
El esquema de reacciones para la obtención de la fosfomicina es:

i) Obtención del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III)

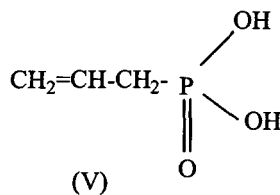
Se adiciona alcohol *terc*-butílico en tolueno a una solución de tricloruro de fósforo (PCl_3) que contiene trietilamina $[(\text{Et}_3)\text{N}]$ como aceptor de cloruro de hidrógeno. A continuación se adiciona alcohol propargílico originando el compuesto di-*terc*-butil-2-propenilfosfito, que por reordenamiento térmico conduce al compuesto 1,2-alcadienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III).

ii) Obtención de éster (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II)

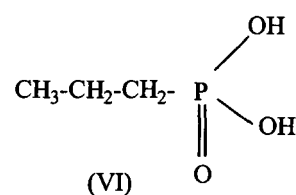
La hidrogenación de (III) en presencia de una suspensión de Carbono/Paladio como catalizador en tolueno conduce al compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) y los subproductos de reacción: Isómero (E) (IV), isómero terminal (V) y compuesto totalmente hidrogenado (saturado) (VI).



ISÓMERO (E)



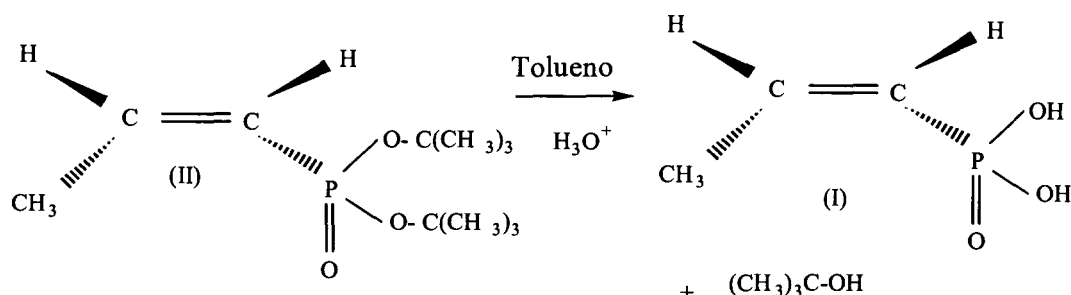
ISÓMERO TERMINAL



COMPUESTO SATURADO

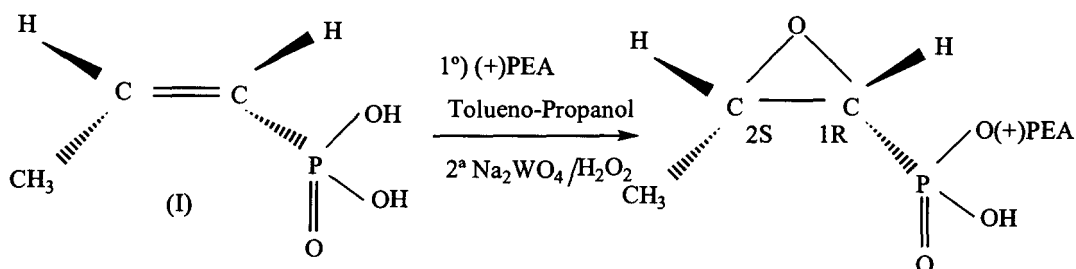
iii) Obtención del ácido (Z)-propenilfosfónico (I)

Por tratamiento térmico de II en medio ácido acuoso, se hidroliza el éster fosfónico, liberándose alcohol *tert*-butílico y obteniéndose el ácido (Z)-propenilfosfónico (I)



iv) Obtención de la sal (+)PEA del ácido (1R,2S)-epoxipropilfosfónico

La neutralización del ácido (Z)-propenilfosfónico (I) con la amina quiral (R)- α -feniletilamina [(+)-PEA] y posterior epoxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de tungstato sódico como catalizador cristaliza la sal (+)PEA del ácido (1R,2S)-epoxipropilfosfónico (fosfomicina), quedando en disolución su diastereoisómero la sal (+)PEA del ácido (1S,2R)-epoxipropilfosfónico



Hasta la fecha la obtención del compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*tert*-butilo (II) a partir de propenedienilfosfonato de di-*tert*-butilo (III) incluye reacciones de hidrogenación estereoespecíficas como se describen en la patente ES 359.534, la cual emplea Paladio-Carbono al 5% como catalizador y benceno como disolvente, siendo el proceso por cargas.

En patente US 4.222.970 se describe la obtención el compuesto (Z)-propenilfosfonotano de di-*terc*-butilo (II) a partir de el compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) en solución bencénica a la que se añade una mezcla de metanol-agua (1:1) que contiene hidrato de hidracina y como catalizador de Niquel-Raney realizando el proceso de hidrogenación en un reactor por cargas.

La solicitud de patente WO 03/14132 A1 proporciona también un método de obtención de (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) a partir del compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) por reducción con hidrógeno empleando catalizadores que contienen níquel y aluminio, pudiendo contener además otros metales, como hierro, molibdeno y cromo, realizando el proceso de hidrogenación en un reactor por cargas y como disolvente tolueno o cloruro de metileno.

Explicación de la invención

El problema a resolver por la presente invención consiste en proporcionar un nuevo método de hidrogenación estereoespecífica de alenos, mediante un procedimiento en continuo, al tiempo que se minimiza la formación de subproductos de reacción. La solución viene dada porque los inventores han encontrado que empleando un catalizador de paladio soportado sobre alúmina en forma de pellets en un reactor de lecho fijo, se consigue la hidrogenación del aleno de forma específica y estereoselectiva, minimizando la formación de subproductos de reacción.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, ésta proporciona un procedimiento de hidrogenación estereoespecífica de alenos el cual se caracteriza porque se hace pasar una corriente del aleno disuelto en un disolvente adecuado, a la que se hace confluir una corriente de hidrógeno sobre un reactor de lecho fijo que emplea un catalizador de paladio soportado sobre alúmina. De modo que se realiza el proceso en continuo y no por cargas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el aleno es el compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III), de modo que se obtiene como resultado del proceso de hidrogenación el compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II).

De acuerdo con una realización más preferida, el tolueno es el disolvente empleado a lo largo de todo el proceso y viene impuesto desde el primer paso de síntesis para la obtención del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) por su baja reactividad y elevada solubilidad de los reactantes y productos de reacción.

De acuerdo con otra realización más preferida aún, en la etapa de reacción de hidrogenación del compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo se elimina parte del tolueno sin llegara sequedad, para evitar polimerizaciones del aleno, y se repone el disolvente con diferentes proporciones de alcoholes de bajo peso molecular como metanol, etanol, propánol, isopropanol, y *terc*-butanol, para que aumente la solubilidad del hidrógeno y se modifique la cinética de reacción de hidrogenación, de acuerdo con las necesidades que requiere un proceso que trabaje en continuo.

El catalizador empleado es paladio soportado sobre alúmina, el cual es utilizado por vez primera en la reacción de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo. Dicho catalizador puede obtenerse, por ejemplo, de la firma Degussa de referencia Noblyst H 14108.

Las propiedades del catalizador empleado son:

- Contenido en Paladio 0.5% en peso.
- Contenido en óxido de Aluminio Al_2O_3 >97% en peso
- Diámetro 1.6 mm aproximadamente
- Densidad 0.8 kg/l aproximadamente
- Volumen de poro $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$
- Superficie de poro BET $150 \text{ m}^2/\text{g}$ aproximadamente.

De acuerdo con la naturaleza del catalizador empleado, en la reacción de hidrogenación del aleno, es posible modificar el comportamiento cinético y termodinámico de la reacción según las condiciones de velocidad espacial los reactantes, la temperatura de trabajo y la presión de hidrógeno en el sistema. Por lo tanto, dichas variables se pueden fijar y optimizar con mayor precisión a la hora de optimizar la formación del estereoisómero (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) que es el compuesto deseado, así como la minimización de la formación de subproductos de reacción, el isómero (E), el isómero terminal, así como el producto totalmente hidrogenado.

La principal ventaja que se obtiene con el empleo de esta invención es que la hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) (aleno), se realiza en un reactor de lecho fijo, en un proceso en el que se trabaja en continuo simplificándose las operaciones de trabajo, y en el que se minimiza pérdidas del catalizador, tanto de forma

mecánica como química por quelación. Las instalaciones y las operaciones son más seguras en cuanto a riegos de incendio al no utilizarse el catalizador de Niquel-Raney que es piróforo, al mismo tiempo con el reactor en continuo no se precisa abrir el reactor y poner en contacto el catalizador con la atmósfera de aire, al mismo tiempo se minimizan costos de equipos y de las operaciones industriales.

La reacción de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) (aleno) es más específica y estereo selectiva cuando se utiliza el catalizador de paladio soportado sobre alúmina (por ejemplo Noblyst H 14108) en lecho fijo, consiguiéndose que sólo se hidrogene el doble enlace en el carbono (C-1); que se obtenga mayoritariamente el estereoisómero el éster (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) con un rendimiento superior al 97% y por

Por otra parte se reducen operaciones básicas de proceso que complican la preparación industrial del compuesto el éster (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II), minimizando costos de inversión de equipos, mantenimiento, mano de obra, y operaciones básicas, como:

- i) apertura y cierre del reactor;
- ii) operaciones de limpieza del reactor y utilización de disolventes;
- iii) carga y descarga del los reactantes y productos de reacción;
- iv) instalaciones costosas especiales para evitar la ausencia del aire para evitar que se incendie el catalizador en caso de que utilice Niquel-Raney por su carácter eminentemente piróforo;
- v) recuperación del catalizador mediante el proceso de filtración;
- vi) pérdidas de catalizador en el manejo y en el cado del paladio por quelación con las olefinas;
- vii) elevados tiempos de producción.

El catalizador empleado es paladio soportado sobre alúmina, que ofrece una serie de ventajas respecto a los catalizadores descritos anteriormente, al poder emplearse en un proceso en continuo, frente a los descritos en el estado de la técnica, puesto que en todos los procesos de hidrogenación del "aleno" se realizan por "cargas".

El catalizador de paladio soportado sobre carbono no se puede utilizar en lecho fijo ya que este proporciona elevadas pérdidas de carga en el reactor haciendo muy problemática la regulación de los caudales de la solución del aleno disuelto, así como la regulación de flujo de hidrógeno, originando presiones elevadas, atascos etc., así como cuantiosas pérdidas del paladio por quelación con la olefina fosforilada, haciendo que el proceso industrial se encarezca.

Otro de los catalizadores empleados en los procesos descritos en el estado de la técnica es el Niquel-Raney por cargas en la síntesis industrial de (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II), aunque su costo es inferior. Sin embargo el catalizador de paladio-alúmina permanece fijo dentro del reactor, en principio indefinidamente, no existiendo perdidas por filtración como en el proceso por cargas que son muy importantes. Sin embargo el manejo del catalizador de Niquel-Raney, es muy problemático ante la seguridad de las instalaciones dado que en todo momento tiene que manipularse en atmósfera inerte, pues en contacto del catalizador con el aire se incendia. Este hecho hace que su reutilización sea problemática en las siguientes cargas y complica excesivamente las instalaciones y equipos a la hora de separar el catalizador Niquel-Raney de los productos de reacción para su reutilización por cargas, además del consiguiente consumo de gases inertes para inhibir su carácter piróforo.

Otra de las ventajas significativas que presenta el catalizador de paladio soportado sobre alúmina es que los tiempos de contacto del aleno están comprendidos entre 1 y 25 minutos, frente a un mínimo entre cuatro y ocho horas en el de proceso completo de llenado del reactor, hidrogenación, descarga, filtración, lavado, etc.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el tiempo de contacto del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) (aleno) disuelto está entre 1 minutos y 25 minutos, preferentemente entre 3 y 12 minutos.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la temperatura de la reacción está comprendida entre 5°C y 60°C, preferentemente entre 15 y 30°C.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la reacción transcurre a una presión entre 0,5 y 4 kg/cm². Preferentemente entre 1 y 3 kg/cm².

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la concentración del aleno frente al disolvente utilizado está comprendido entre el 5% en peso al 60% en peso principalmente entre el 10% al 40%.

ES 2 270 703 B1

De acuerdo con otra realización preferida, el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:metanol en relación 10:90 en %, siendo más preferida en relación 40:60 en %.

De acuerdo con otra realización preferida, el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:propanol en relación 10:90 en %, siendo más preferido de 40:60 en %.

De acuerdo con otra realización preferida, el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:*tert*-butanol en relación 10:90 en %, siendo más preferido 40:60 en %.

Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplos

El procedimiento general que se describe a continuación es el siguiente. Una solución del éster propanedienilfosfonato de di-*tert*-butilo (aleno) disuelto en tolueno puro o bien en tolueno y sus mezclas de alcoholes de bajo peso molecular, y junto con hidrógeno, se hace pasar a través de lecho del catalizador de paladio-alúmina en forma continua y conjuntamente.

La alimentación se realiza desde una bomba de caudal variable en forma continua a través del lecho del catalizador siendo el tiempo de contacto de los reactantes y del catalizador es entre 3 minutos y 20 minutos.

Simultáneamente, desde un contenedor de hidrógeno se pasa junto con el aleno disuelto, bien en contracorriente o en la misma dirección y sentido desde la parte baja del reactor, es decir en flujo ascendente del lecho catalítico del reactor, a la presión manométrica en el reactor entre 0,5 kg/cm² y 4 kg/cm². Para el correcto control de las variables de proceso en el reactor la temperatura de trabajo se establece entre 15°C y 60°C.

El reactor está provisto de válvulas antirretorno, manómetro de lectura de presión en la entrada y salida del reactor, válvula de cierre a la salida del flujo del reactor para la fijación de la presión y del flujo, y recogida de la masa de reacción.

Una vez conseguida la producción deseada del compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*tert*-butilo (II), se hace pasar una corriente del disolvente utilizado para limpiar el lecho del catalizador en espera de volver a ponerse en marcha el sistema de producción.

Para los estudios cinéticos de reacción optimización del proceso producción; se ensayaron con diferentes mezclas del éster propanedienilfosfonato de di-*tert*-butilo (aleno) disuelto en tolueno o bien mezclados con diferentes alcoholes, tales como; metanol, etanol, propanol, isopropanol y *tert*-butanol, variaron tanto los caudales de entrada de reactivos, la presión de hidrógeno y las relaciones entre los alcoholes y el tolueno.

Ejemplo 1

Disolvente Metanol

En la tabla 1 se recogen los resultados de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*tert*-butilo (aleno), con diferentes proporciones de tolueno/metanol.

Como se puede observar en la tabla (1), de acuerdo con los análisis realizados, una vez que se cambia el uso del disolvente único de (tolueno) por una mezcla de tolueno/metanol en diferentes proporciones, aumenta la conversión de la reacción, estimándose la proporción de aleno de partida menor de 1% en una mezcla 75:25, con un tiempo de residencia menor de 12 minutos. Así mismo se observa que a medida que aumenta la proporción de alcohol con respecto a tolueno aumenta la proporción del isómero (E), y del compuesto totalmente saturado, en detrimento del isómero deseado (Z), debido probablemente a que la cinética es más elevada como consecuencia de la mayor solubilidad del hidrógeno en éste medio de reacción.

Por otra parte a medida que se aumenta la presión en el sistema se produce un aumento del producto saturado y del isómero (E) debido al descontrol de la reacción.

Por último cabe destacar que a medida que se aumenta la temperatura disminuye la selectividad y la conversión de la reacción por lo que se puede considerar que la reacción es exotérmica, al mismo tiempo que se obtiene mayor porcentaje del isómero (E), lo que justifica un control termodinámico del mecanismo de hidrogenación al establecerse la conformación termodinámica mas estable.

Tabla 1

Prueba	Relación Disol/Aleno peso:peso	Relación Tol/Metanol peso:peso	P atm	T °C	t _R min	% Aleno	% (Z)	% (E)	% Term	% Satur.
Hidro-1	75:25	100:0	1	25	12	20	72	3	5	0
Hidro-2	75:25	100:0	2	25	12	15	67	8	10	0
Hidro-4	75:25	100:0	1	55	12	24	63	10	10	0
Hidro-11	75:25	50:50	1	25	12	<0.1	80	10	5	5
Hidro-12	75:25	50:50	2	25	12	<0.1	75	12	5	8
Hidro-14	75:25	50:50	1	55	12	<0.1	70	15	10	5
Hidro-16	75:25	25:75	1	25	12	<0.1	73	10	5	12
Hidro-18	75:25	25:75	3	25	12	<0.1	66	8	7	19
Hidro-20	75:25	25:75	2	55	12	<0.1	58	15	11	16
Hidro-21	75:25	0:100	1	25	12	<0.1	49	16	12	23
Hidro-22	75:25	0:100	2	25	12	<0.1	42	17	12	29
Hidro-24	75:25	0:100	1	55	12	<0.1	36	22	17	25

ES 2 270 703 B1

Ejemplo 2

Disolvente Etanol

5 En la tabla 2, se recogen los resultados de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (aleno), con diferentes proporciones de tolueno/etanol.

10 Como se puede observar en la tabla 2, al realizar el cambio de disolvente de metanol a etanol, en principio disminuye la solubilidad del hidrógeno en la mezcla de reacción por lo cual la reacción se produce de manera más controlada. De este modo se obtienen mayor proporción del isómero (Z) respecto al isómero (E), al terminal, e igualmente disminuye el porcentaje del producto totalmente saturado.

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 2

Prueba	Relación Disol/Aleno peso:peso	Relación Tol/Etanol peso:peso	P atm	T °C	t _R min	% Aleno	% (Z)	% (E)	% Term	% Satur.
Hidro-1	75:25	100:0	1	25	12	20	72	3	5	0
Hidro-2	75:25	100:0	2	25	12	15	67	8	10	0
Hidro-4	75:25	100:0	1	55	12	24	63	10	10	0
Hidro-11	75:25	50:50	1	25	12	<0.1	88	5	5	2
Hidro-12	75:25	50:50	2	25	12	<0.1	83	7	5	5
Hidro-14	75:25	50:50	1	55	12	<0.1	85	9	5	3
Hidro-16	75:25	25:75	1	25	12	<0.1	78	9	6	7
Hidro-18	75:25	25:75	3	25	12	<0.1	71	10	6	13
Hidro-20	75:25	25:75	2	55	12	<0.1	67	15	8	10
Hidro-21	75:25	0:100	1	25	12	<0.1	63	15	8	14
Hidro-22	75:25	0:100	2	25	12	<0.1	55	17	9	19
Hidro-24	75:25	0:100	1	55	12	<0.1	50	22	11	17

Ejemplo 3

Disolvente Propanol

5 En la tabla 2, se recogen los resultados de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (aleno), con diferentes proporciones de tolueno/propanol.

10 Con el nuevo cambio de disolventes del propanol por el metanol, se consigue una menor solubilidad del hidrógeno en el medio de reacción, lo que conlleva un mayor control de la reacción. Como se puede observar en función de la proporción tolueno/alcohol se consiguen valores elevados del isómero deseado (Z) frente a otros isómeros considerados como subproductos indeseados como los isómeros (E) y del compuesto terminal. Así mismo se obtiene un mayor control de la reacción obteniéndose menor porcentaje del compuesto saturado.

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3.

Prueba	Relación Disol/Aleno peso:peso	Relación Tol/Propanol peso:peso	P atm	T °C	t _R min	% Aleno	% (Z)	% (E)	% Term.	% Satur.
Hidro-1	75:25	100:0	1	25	12	20	72	3	5	0
Hidro-2	75:25	100:0	2	25	12	15	67	8	10	0
Hidro-4	75:25	100:0	1	55	12	24	63	10	10	0
Hidro-11	75:25	50:50	1	25	12	<0.1	96	2	<1	<1
Hidro-12	75:25	50:50	2	25	12	<0.1	91	4	<2	3
Hidro-14	75:25	50:50	1	55	12	<0.1	92	6	>1	>1
Hidro-16	75:25	25:75	1	25	12	<0.1	88	6	3	3
Hidro-18	75:25	25:75	3	25	12	<0.1	84	5	3	8
Hidro-20	75:25	25:75	2	55	12	<0.1	80	10	5	5
Hidro-21	75:25	5:95	1	25	12	<0.1	73	12	7	8
Hidro-22	75:25	5:95	2	25	12	<0.1	66	15	8	11
Hidro-24	75:25	5:95	1	55	12	<0.1	61	21	9	9

Ejemplo 4

Disolvente terc-butanol

5 En la tabla 2, se recogen los resultados de hidrogenación del éster propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (aleno), con diferentes proporciones de tolueno/*terc*-butanol.

10 En esta serie de experiencias se ha optado cambiar la parte alcohólica del disolvente por alcohol *terc*-butílico siendo la solubilidad del hidrógeno inferior a la de los alcoholes anteriores ensayados, al mismo tiempo que el alcohol *terc*-butílico es un producto que es materia prima del proceso, a la hora de esterificar el ácido fosfónico. En este caso la cinética de reacción es más lenta, incluso se puede observar como para proporciones de tolueno/alcohol resta aleno de partida sin reaccionar.

15 De acuerdo con los resultados obtenidos se puede concluir que las condiciones más favorables del proceso para la obtención del compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) son las que se trabaja con una mezcla tolueno/*terc*-butanol al 50:50, y a la presión de 1 atm, que son las que se obtiene mayores porcentajes del isómero (Z), próximos al 95%, respecto al isómero (E), isómero terminal, como del compuesto saturado, siendo estos inferiores al 1%.

20

(Tabla pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 4.

Prueba	Relación Disol/Aleno peso:peso	Relación Tol/t-butanol peso:peso	P atm	T °C	t _R min	% Aleno	% (Z)	% (E)	% Term	% Satur
Hidro-1	75:25	100:0	1	25	12	20	72	3	5	0
Hidro-2	75:25	100:0	2	25	12	15	67	8	10	0
Hidro-4	75:25	100:0	1	55	12	24	63	10	10	0
Hidro-11	75:25	50:50	1	25	12	<0.1	98	<1	<1	<1
Hidro-12	75:25	50:50	2	25	12	<0.1	97	<1	<1	<1
Hidro-14	75:25	50:50	1	55	12	<0.1	96	2	<1	<1
Hidro-16	75:25	25:75	1	25	12	<0.1	94	4	2	<1
Hidro-18	75:25	25:75	3	25	12	<0.1	91	2	3	4
Hidro-20	75:25	25:75	2	55	12	<0.1	89	7	2	2
Hidro-21	75:25	0:100	1	25	12	<0.1	84	10	4	2
Hidro-22	75:25	0:100	2	25	12	<0.1	79	7	6	8
Hidro-24	75:25	0:100	1	55	12	<0.1	75	12	8	5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de hidrogenación específica y estereoselectiva de alenos, **caracterizado** porque se hace pasar una corriente del aleno disuelto en un disolvente adecuado, a la que se hace confluír una corriente de hidrógeno sobre un reactor de lecho fijo que emplea un catalizador de paladio soportado sobre alúmina.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior **caracterizado** porque el proceso se lleva a cabo en continuo.
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, **caracterizado** porque el aleno es el compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III).
- 15 4. Procedimiento de preparación de compuesto (Z)-propenilfosfonato de di-*terc*-butilo (II) **caracterizado** por- que consiste en hacer pasar una corriente del compuesto propanedienilfosfonato de di-*terc*-butilo (III) junto con una corriente de hidrógeno sobre un reactor de lecho fijo que emplea un catalizador de paladio soportado sobre alúmina.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, **caracterizado** porque se emplea tolueno o una mezcla de tolueno y alcoholes de bajo peso molecular como disolvente.
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, **caracterizado** porque el disolvente utilizado es una mezcla de tolueno y un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, *terc*-butanol y mezclas de los mismos.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6 **caracterizado** porque el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:metanol en relación 10:90 en % en peso.
- 30 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 7, **caracterizado** porque la relación tolueno:metanol está en relación 40:60 en % en peso.
- 30 9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6 **caracterizado** porque el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:propanol en relación 10:90 en % en peso.
- 35 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 9, **caracterizado** porque la relación tolueno:propa- nol está en relación 40:60 en % en peso.
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6 **caracterizado** porque el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno:*terc*-butanol en relación 10:90 en % en peso.
- 40 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 11, **caracterizado** porque la relación tolueno:*terc*- butanol está en relación 40:60 en % en peso.
- 45 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 12, **caracterizado** porque el catalizador tiene un contenido en paladio de 0.5% en peso y un contenido en alúmina Al_2O_3 del orden del 97%.
- 45 14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 13, **caracterizado** porque los tiempos de contacto del aleno están comprendidos entre 1 y 25 minutos.
- 50 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 14, **caracterizado** porque los tiempos de contacto del aleno están comprendidos entre 3 y 12 minutos.
- 50 16. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la presión manométrica en el reactor está entre 0,5 y 4 Kg/m^2 .
- 55 17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 16, **caracterizado** porque la presión manométrica en el reactor está entre 1 y 3 Kg/m^2 .
- 55 18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 17, **caracterizado** porque la temperatura de trabajo se establece entre 5°C y 60°C.
- 60 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 18, **caracterizado** porque la temperatura de trabajo se establece entre 15°C y 30°C.
- 65 20. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 19, **caracterizado** porque la concentración del aleno frente al disolvente utilizado está comprendido entre el 5% y el 60% en peso.
- 65 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior 20, **caracterizado** porque la concentración del aleno frente al disolvente utilizado está comprendido entre el 10% y el 40% en peso.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 270 703

⑫ Nº de solicitud: 200501270

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 20.05.2005

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: C07F 9/40 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	R.G. OLIVER, P.B. WELLS, "The hydrogenation of alkadienes. VIII. Deuterium tracer study of alkane formation in the palladium-catalyzed hydrogenation of propadiene and 1,2-butadiene and its implications concerning the breakdown of selectivity in ethyne hydrogenation", J. Catal., 1977, vol. 47, nº 3, páginas 364-370.	1,13,18,19
X	E.F. MEYER, R.L. BURWELL, "The reaction between deuterium and 1-butyne, 1,2-butadiene and 1,3-butadiene on palladium-on-alumina catalyst", J. Am. Chem. Soc., 1963, vol. 85, nº 19, páginas 2881-2887.	1,18,19
A	A.A. PETROV et al., "Stereospecific selective hydrogenation of 1,2-diene phosphonic esters", Tetrahedron Lett., 1968, vol. 9, nº 1, páginas 15-17.	1-21
A	WO 03014132 A1 (ERCROS INDUSTRIAL) 20.02.2003, reivindicaciones.	1-21
A	US 3733356 A (E.J. GLAMKOWSKI et al.) 15.05.1973, columna 5, líneas 14-37.	1-21
A	GB 1204448 A (MERCK & CO.) 09.09.1970, página 6, líneas 102-120	1-21

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

15.02.2007

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/1