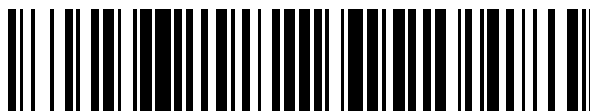


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 570**

51 Int. Cl.:

C07D 307/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2006** **E 06700116 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 1971589**

54 Título: **Método para preparar 3-hidroxitetrahydrofurano utilizando ciclodeshidratación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2014

73 Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong, Jongro-gu
SEOUL 110-110, KR

72 Inventor/es:

KWAK, BYONG SUNG;
KIM, TAE YUN;
KIM, JIN WOONG;
LEE, SANG IL y
KOH, KI HO

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 444 570 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para preparar 3-hidroxitetrahydrofurano utilizando ciclodeshidratación

5 [Sector técnico]

La presente invención se refiere, en general, a un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano utilizando ciclodeshidratación y, más particularmente, a un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano, que comprende someter a 1,2,4-butanotriol a ciclodeshidratación en presencia de un catalizador de resina de ácido fuerte que tiene un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio.

[Antecedentes técnicos]

15 Generalmente, el 3-hidroxitetrahydrofurano es útil como intermedio químico en la preparación de medicamentos y productos químicos agrícolas. Técnicas convencionales para preparar 3-hidroxitetrahydrofurano a partir de 1,2,4-butanotriol son las siguientes.

En el documento J. Org. Chem. 1983. Vol. 48, 27672769 de Vishnu K. Tandon, se dio a conocer un método de preparación de (S)-3-hidroxitetrahydrofurano y (R)-3-hidroxitetrahydrofurano a partir de (S)-1,2,4-butanotriol y (R)-1,2,4-butanotriol a través de ciclodeshidratación en presencia de ácido paratoluenosulfónico como catalizador, siendo el rendimiento del producto meramente del 87%.

La patente de Estados Unidos No. 4.539.415 da a conocer un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano racémico a un alto rendimiento a través de ciclodeshidratación en presencia de un catalizador de tierras de Fuller. Aunque este método es adecuado para la preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano racémico a través de deshidratación utilizando un catalizador a una temperatura elevada de 150~200°C, a la que puede producirse la racemización, está limitado en aplicación al proceso de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano ópticamente puro.

Por lo tanto, la presente invención pretende dar a conocer no solamente un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano racémico a un rendimiento elevado a través de ciclodeshidratación de butanotriol sino también un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano que tiene una pureza óptica elevada manteniendo la pureza óptica de butanotriol durante la ciclodeshidratación.

[Características]

[Problema técnico]

Conduciendo a la presente invención, una investigación intensiva y exhaustiva sobre la preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano, llevada a cabo por los inventores de la presente invención pretendiendo evitar los problemas planteados en la técnica relacionada, dio como resultado el descubrimiento de un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano a un rendimiento elevado mientras se mantenía la pureza óptica de 1,2,4-butanotriol en presencia de un catalizador de resina de intercambio iónico de ácido fuerte que tiene un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano a partir de 1,2,4-butanotriol, capaz de incrementar el rendimiento de preparación y que mantiene la pureza óptica del reactante, en comparación con cuando se utilizan métodos convencionales.

[Solución técnica]

Para conseguir el objetivo anterior, la presente invención proporciona un método de preparación de 3-hidroxitetrahydrofurano utilizando ciclodeshidratación, que comprende someter a 1,2,4-butanotriol que tiene pureza racémica u óptica como reactante a ciclodeshidratación en condiciones de reacción de una temperatura de reacción de 30~180°C y presión de reacción de 34473786,4 Pa (5000 psig) o menos utilizando un reactor de lecho fijo de tipo discontinuo o continuo en presencia de un catalizador de resina de intercambio iónico de ácido fuerte para obtener, de este modo, 3-hidroxitetrahydrofurano que tiene una pureza racémica u óptica equivalente a la del reactante a un rendimiento elevado.

[Efectos ventajosos]

Según la presente invención, se somete a 1,2,4-butanotriol a ciclodeshidratación en condiciones de reacción predeterminadas utilizando un catalizador de resina de intercambio catiónico de ácido fuerte que tiene un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio, preparando de este modo económicamente 3-hidroxitetrahydrofurano que tiene una pureza óptica equivalente a la del reactante a un rendimiento más elevado y mayor productividad, en comparación con cuando se utilizan métodos convencionales.

[Mejor modo]

En lo sucesivo en el presente documento, se proporcionará una descripción detallada de la presente invención.

- 5 En la presente invención, se da a conocer el método, en el que 1,2,4-butanotriol se convierte en 3-hidroxitetrahydrofurano a un rendimiento elevado utilizando un catalizador predeterminado mientras se mantiene la pureza óptica del mismo.

10 Según la presente invención, 1,2,4-butanotriol que tiene pureza racémica u óptica se somete a ciclodeshidratación utilizando un reactor de lecho fijo de tipo discontinuo o continuo en presencia de una resina de intercambio iónico de ácido fuerte como catalizador, para obtener de este modo 3-hidroxitetrahydrofurano que tiene pureza racémica u óptica equivalente del mismo.

La ciclodeshidratación se representa esquemáticamente mediante la reacción 1 a continuación:

15

Reacción 1



20 Tal como es evidente a partir de la reacción 1, el catalizador utilizado en la ciclodeshidratación es una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte que tiene ácido sulfónico (-SO₃H) como grupo de intercambio y es, preferentemente, un copolímero de estireno y divinilbenceno, en el que está contenido un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio.

25 En la presente invención, cuando la ciclodeshidratación se realiza en presencia del catalizador de resina de intercambio iónico de ácido fuerte que tiene un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio, esta reacción puede llevarse a cabo en un proceso de tipo discontinuo o un proceso continuo. En particular, un proceso continuo utilizando un reactor de lecho fijo continuo es preferente en interés de la productividad.

30 Como tal, la ciclodeshidratación se realiza a una temperatura de reacción de 30~180°C, y preferentemente de 50~150°C. Cuando la temperatura de reacción es menor de 30°C, se muestra poca actividad de reacción. Por otro lado, cuando la temperatura de reacción supera los 180°C, es difícil mantener la selectividad de la reacción y garantizar la pureza óptica equivalente a la del reactante.

35 Además, aunque la presión de reacción no está limitada, está dentro de un intervalo de 34473786,4 Pa (5000 psig) o menos, y preferentemente 10342535,92 Pa (1500 psig) o menos, para ser adecuada para un proceso comercial.

En el caso en el que la ciclodeshidratación se realiza utilizando un sistema de reacción de lecho fijo, una velocidad espacial horaria por peso (WHSV) es 0,1~30 h⁻¹, y preferentemente 0,2~20 h⁻¹. Cuando la WHSV es menor de 0,1 h⁻¹, la productividad disminuye. Por otro lado, cuando la WHSV supera 30 h⁻¹, la actividad de la reacción se reduce.

40 Además, puede introducirse aire o gas inerte en el reactor de lecho fijo para incrementar la reactividad. En este caso, la cantidad de gas a utilizar no está limitada, pero es preferente la utilización de gas que no reaccione con el reactante o el producto.

45 Además, durante la ciclodeshidratación, puede utilizarse un disolvente, además de 1,2,4-butanotriol como reactante. Aunque el disolvente utilizado en la presente invención no está particularmente limitado, un disolvente que es fácil de separar del producto es útil. Por ejemplo, puede utilizarse un disolvente orgánico no polar, tal como benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano o cloruro de metileno, o un disolvente polar, incluyendo éter, tal como diglima, tetrahydrofurano o dioxano, e incluyendo alcohol, tal como etanol, propanol, o polietilenglicol. De estos disolventes, se utiliza preferentemente un disolvente polar, incluyendo éter, tal como diglima, tetrahydrofurano o dioxano, y alcohol, tal como etanol, propanol o polietilenglicol. Además, es posible utilizar una mezcla de hidrocarburos.

50

[Modo para la invención]

55 Una mejor comprensión de la presente invención puede obtenerse a través de los siguientes ejemplos comparativos y ejemplos, que se describen para ilustrar, pero no deben interpretarse como el límite de la presente invención.

Ejemplo comparativo 1

Se introdujeron 304 g de 1,2,4-butanotriol racémico, 304 g de polietilenglicol (PM promedio = 400 g/mol, en lo sucesivo en el presente documento denominado como 'PEG-400'), y 41,6 g de ácido paratoluenosulfónico en un reactor de tipo discontinuo equipado con un aparato de destilación y, a continuación, se agitaron. Mientras la presión de reacción se reducía a 10 torr o menos, y la temperatura del reactor se incrementaba lentamente a 120°C, la reacción se realizó durante 12 horas. Durante la reacción, se destiló tetrahidrofurano y se separó utilizando el aparato de destilación proporcionado en la parte superior del reactor, produciendo de este modo 3-hidroxitetrahidrofurano que tiene el 98% o más de pureza a un rendimiento del 85% molar.

Ejemplos comparativos 2~3

Se dejó reaccionar a (S)-butanotriol que tenía una pureza óptica del 99,9% de una manera similar a la del ejemplo comparativo 1, preparando de este modo (S)-3-hidroxitetrahidrofurano. Los resultados del experimento dependiendo de la temperatura de reacción se muestran en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1

	Temp. de reacción (°C)	Rendimiento (% molar)	Pureza óptica (%)
Ej. C. 2	120	85	99,8
Ej. C. 3	160	83	98,2

La pureza óptica se redujo en condiciones de temperaturas de reacción elevadas.

Ejemplo 1

En lugar de PEG-400 y el catalizador de ácido paratoluenosulfónico utilizado en el ejemplo comparativo 1, se utilizaron en cantidades iguales dioxano y una resina de intercambio iónico de ácido fuerte (Amberlyst 15, forma H⁺) que contenía un grupo ácido sulfónico. A continuación, la reacción se realizó utilizando un reactor de tipo discontinuo en condiciones de presión atmosférica y 100°C durante 20 horas. El rendimiento de la reacción era del 96% molar

Ejemplos 2~3

Se cargaron 5 g del catalizador utilizado en el ejemplo 1 en un reactor de lecho fijo continuo completamente automatizado hecho de acero inoxidable 316, después de lo cual la temperatura interna del reactor se ajustó a 100°C y, a continuación, una solución de dioxano que contenía el 10% en peso de (S)-1,2,4-butanotriol (pureza óptica del 99,9%) se introdujo en el reactor a una WHSV de 2,0 h⁻¹ para realizar de este modo la reacción.

Los resultados de la preparación de (S)-3-hidroxitetrahidrofurano se muestran en la tabla 2 a continuación.

TABLA 2

	Temp. de reacción (°C)	Presión de reacción (psig)	Rendimiento de la reacción (% molar)	Pureza óptica (%)
Ej. 2	100	Presión atmosférica	99	99,9
Ej. 3	120	100	98	99,8

Ejemplo 4

Se cargaron 5 g del catalizador utilizado en el ejemplo 1 en un reactor de lecho fijo continuo completamente automatizado hecho de acero inoxidable 316, después de lo cual la temperatura interna del reactor se ajustó a 100°C y, a continuación, una solución de dioxano que contenía el 10% en peso de (R)-1,2,4-butanotriol (pureza óptica del 99,0%) se introdujo en el reactor a una WHSV de 2,0 h⁻¹ para realizar de este modo la reacción.

Los resultados de la preparación de (R)-3-hidroxitetrahidrofurano se muestran en la tabla 3 a continuación.

TABLA 3

	Temp. de reacción (°C)	Presión de reacción (psig)	Rendimiento de la reacción (% molar)	Pureza óptica (%)
Ej. 4	100	Presión atmosférica	99	99,0

Ejemplos 5~6

Se cargaron 5 g del catalizador utilizado en el ejemplo 1 en un reactor de lecho fijo continuo completamente automatizado hecho de acero inoxidable 316, después de lo cual la temperatura interna del reactor se ajustó a 90°C, y, a continuación, una solución de dioxano que contenía el 10% en peso de (S)-1,2,4-butanotriol (pureza óptica del

99,9%) se introdujo en el reactor a una WHSV de $2,0 \text{ h}^{-1}$ para realizar de este modo la reacción. En estas condiciones, se observó una variación de la actividad de la reacción dependiendo de si se añadió N_2 o no.

Los resultados de la preparación de (S)-3-hidroxitetrahydrofurano se muestran en la tabla 4 a continuación.

5

TABLA 4

	Adición de N_2	Presión de reacción (psig)	Rendimiento de la reacción (% molar)	Pureza óptica (%)
Ej. 5	0	Presión atmosférica	70	99,9
Ej. 6	6 cc/min	Presión atmosférica	81	99,9

Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención se han dado a conocer para fines ilustrativos, los expertos en la materia apreciarán que son posibles diversas modificaciones, adiciones y sustituciones, sin alejarse de la presente invención, tal como se da a conocer en las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación 3-hidroxitetrahydrofurano utilizando ciclodeshidratación, que comprende someter a 1,2,4-butanotriol que tiene pureza racémica u óptica como reactante a ciclodeshidratación en condiciones de reacción de una temperatura de reacción de 30~180°C y presión de reacción de 34473786,4 Pa (5000 psig) o menos utilizando un reactor de lecho fijo de tipo discontinuo o continuo en presencia de un catalizador de resina de intercambio iónico de ácido fuerte, para obtener de este modo 3-hidroxitetrahydrofurano que tiene una pureza racémica u óptica equivalente a la del reactante a un rendimiento elevado.
2. Método, según la reivindicación 1, en el que el catalizador es una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte que tiene un grupo ácido sulfónico (-SO₃H) como grupo de intercambio.
3. Método, según la reivindicación 2, en el que la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte es un copolímero de estireno y divinilbenceno, que tiene un grupo ácido sulfónico como grupo de intercambio.
4. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura de reacción es de 50~150°C.
5. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la presión de reacción es de 1500 psig o menos.
5. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que a velocidad espacial horaria por peso es de 0,1~30 h⁻¹ en un caso en el que la ciclodeshidratación se realiza utilizando el reactor de lecho fijo continuo.
7. Método, según la reivindicación 6, en el que la velocidad espacial horaria por peso es de 0,2~20 h⁻¹.