

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039504**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.03

(21) Номер заявки
201992202

(22) Дата подачи заявки
2018.04.26

(51) Int. Cl. **B01J 23/06** (2006.01)
B01J 23/72 (2006.01)
B01J 29/24 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ЭТАНОЛА ИЗ D₂O

(31) 62/491,185

(32) 2017.04.27

(33) US

(43) 2020.04.30

(86) PCT/US2018/029658

(87) WO 2018/200881 2018.11.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЬЮТЕРИЯ БЕВЕРИДЖЕС, ЛЛС
(US)

(72) Изобретатель:
Лефор Лоран (NL), Шмиткамп Майк
(DE)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) Chatterjee et al., 'Ruthenium Catalyzed Selective α - and α,β -Deuteration of Alcohols Using D₂O', Organic Letters, 18 September 2015 (18.09.2015), Vol.17, pages 4794-4797; Abstract, p. 4794, p. 4795

Zhang et al., 'Efficient deuterium labelling of alcohols in deuterated water catalyzed by ruthenium pincer complexes', Catalysis Communications, 07 June 2016 (07.06.2016), Vol.84, pages 67-70; p. 68, p. 69

Chatterjee et al. The ruthenium-catalysed selective synthesis of mono-deuterated terminal alkynes', Chemical Communication, 03 March 2016 (03.03.2016), Vol.52, pages 4509-4512; p. 4511

US-A1-20110237814

US-A1-20140081019

US-A1-20080234488

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения дейтерированного этанола из этанола, D₂O, рутениевого катализатора и соразворителя.

B1

039504

**039504
B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения дейтерированного этанола из D₂O.

Уровень техники

Дейтерий (D или ²H) представляет собой стабильный нерадиоактивный изотоп водорода. Известны органические соединения, обогащенные дейтерием, такие как дейтерированный этанол. В патенте США № 8658236 приведено описание алкогольного напитка из воды и этанола, в котором по меньшей мере 5 мольных процентов этанола составляет дейтерированный этанол. Считается, что данный алкогольный напиток снижает отрицательные побочные эффекты, связанные с употреблением этанола.

Для получения алкогольного напитка, содержащего дейтерированный этанол, необходимо получение дейтерированного этанола эффективным, безопасным и малозатратным образом. Известный способ получения дейтерированного спирта (например, дейтерированного этанола) включает реакцию обмена H/D между недейтерированным спиртом и D₂O. В зависимости от способа полученный дейтерированный спирт может содержать дейтерий в различных положениях. Примеры таких способов могут быть найдены в Chemistry Letters 34, No.2 (2005), p. 192-193 "Ruthenium catalyzed deuterium labelling of α -carbon in primary alcohol and primary/secondary amine in D₂O"; Adv. Synth. Catal. 2008, 350, p. 2215 - 2218 "A method for the regioselective deuteration of alcohols"; Org. Lett. 2015, 17, p. 4794-4797 "Ruthenium Catalyzed Selective α - and α,β -Deuteration of Alcohols Using D₂O" и Catalysis Communications 84 (2016) p. 67-70 "Efficient deuterium labelling of alcohols in deuterated water catalyzed by ruthenium pincer complexes".

Другие пути получения дейтерированного спирта включают несколько последовательных реакций, требующих применения дорогостоящих и/или опасных материалов. Для каждого из данных преобразований необходимы очистка и выделение промежуточных соединений.

На основании вышеизложенного необходимо обеспечить синтез дейтерированного этанола эффективным, безопасным и малозатратным образом.

Также необходимо осуществлять синтез дейтерированного этанола с дейтерированием по существу только в заданном положении(ях).

Краткое описание изобретения

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ получения дейтерированного этанола из этанола, D₂O, рутениевого катализатора и соразтворителя.

Данные и иные аспекты, которые станут очевидны в ходе следующего подробного описания, были достигнуты благодаря тому, что авторы настоящего изобретения обнаружили новый способ получения дейтерированного этанола.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении было неожиданно обнаружено, что комбинация D₂O, рутениевого катализатора и соразтворителя обеспечивает эффективное и селективное дейтерирование этанола.

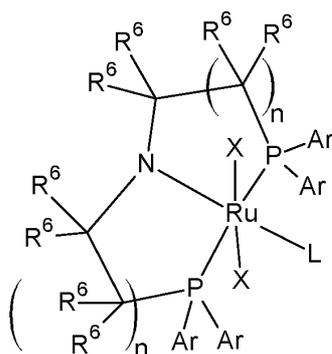
В источнике Catalysis Communications 2016, 84, 67-70 ("CC") упоминается дейтерирование спирта, катализируемое Ru-MACHO®-BH и R+u-MACHO®, но в нем нет информации о применении соразтворителя. Ru-MACHO®-BH использовали только для дейтерирования 1-бутанола, а не этанола. Авторами настоящего изобретения было показано, что дейтерирование этанола не происходит при замене 1-бутанола на этанол в системе, описанной в "CC", если катализатором является Ru-MACHO®-BH.

В "CC" также упоминается дейтерирование этанола, катализируемое Ru-MACHO® с применением 20 мольн.% NaOH. Авторами настоящего изобретения было показано, что дейтерирование этанола невозможно, когда NaOH заменяют другим основанием в системе, описанной в "CC", если катализатором является Ru-MACHO®. Однако было неожиданно обнаружено, что добавление соразтворителя для растворения катализатора приводит к эффективному дейтерированию этанола, в частности, в присутствии NaOH.

Таким образом, в одном из аспектов настоящего изобретения предложен новый способ получения дейтерированного этанола формулы (I)



включающий проведение реакции этанола с D₂O в присутствии рутениевого катализатора формулы (II) и соразтворителя:



(II),

где R^1 - R^5 независимо представляют собой H или D, при условии, что распространенность (англ. - abundance) D в R^4 и R^5 составляет по меньшей мере 70%;

каждый R^6 независимо выбран из H, C_{1-10} алкильной группы, замещенной C_{1-10} алкильной группы, C_{6-18} ароматической группы и замещенной C_{6-18} ароматической группы; каждый Ar независимо выбран из C_{6-18} ароматической группы и замещенной C_{6-18} ароматической группы;

каждый n независимо представляет собой 1 или 2;

L представляет собой лиганд;

X представляет собой противоион;

указанный катализатор растворим в смеси этанола, D_2O и соразтворителя. В другом аспекте способ осуществляют в отсутствие основания. В другом аспекте способ осуществляют в отсутствие NaOH. Распространенность D в R^4 и R^5 (положение CH_2) и в R^1 , R^2 и R^3 (положение CH_3) может быть определена с помощью 1H ЯМР. 70%-ная распространенность D в R^4 и R^5 означает, что 70% от суммарно присутствующих R^4 и R^5 представляют собой D (в отличие от распространенности в природе, равной 0,01%).

В другом аспекте распространенность D в R^4 и R^5 составляет по меньшей мере 80%. Дополнительные примеры с избытком D в R^4 и R^5 включают по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и 99,5%.

В другом аспекте включение D происходит преимущественно в R^4 и R^5 по отношению к R^1 - R^3 . В другом аспекте распространенность D в R^1 - R^3 составляет самое большее 50%. Дополнительные примеры распространенности D в R^1 - R^3 включают самое большее 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 и 1%. В другом аспекте распространенность D в R^4 и R^5 составляет по меньшей мере 90% и распространенность D в R^1 - R^3 составляет самое большее 5%. Дополнительные примеры включают (a) по меньшей мере 95% и самое большее 1% и (b) по меньшей мере 99% и самое большее 1%.

В способе согласно настоящему изобретению конверсия этанола в дейтерированный этанол может быть определена с помощью 1H ЯМР. Конверсия представляет собой мольное отношение образующегося дейтерированного этанола к начальному количеству исходного этанола (необогащенного этанола). В одном из аспектов процент конверсии (мольное отношение $\times 100$) составляет по меньшей мере 90%. Дополнительные примеры процента конверсии включают по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% и по меньшей мере 99%.

Соразтворитель образует смесь с этанолом и D_2O , которая солюбилизует катализатор. Примеры соразтворителей включают тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), диизопропиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, толуол (tol), бензол, ксилолы, 1,4-диоксан, диглим (диэтиловый эфир диэтиленгликоля), циклопентилметиловый эфир (СРМЕ), этилацетат, 1,2-дихлорэтан, диметилацетамид, диметилформамид и диметилсульфоксид.

Соразтворитель также может быть дейтерирован, то есть один или более атомов H соразтворителя заменены D. Примеры дейтерированных соразтворителей включают d_8 -тетрагидрофуран, d_8 -толуол и d_8 -1,4-диоксан.

Реакционная смесь может быть однофазная или двухфазная. Например, в случае если растворитель представляет собой толуол или циклопентилметиловый эфир, смесь является двухфазной.

Для повышения загрузки реактора и, следовательно, продуктивности количества соразтворителя, как правило, не является очень большим. Таким образом, в другом аспекте объемное отношение D_2O к соразтворителю на стадии реакции превышает 0,5. Дополнительные примеры объемного отношения включают 1-30. Другие примеры объемного отношения включают по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, до 30. Верхний предел объемного отношения, как правило, составляет примерно 30.

В другом аспекте мольное отношение D_2O к этанолу на стадии реакции составляет по меньшей мере 3. Дополнительные примеры мольного отношения включают 3-10, 3-75 и 3-100. Другие примеры

мольного отношения включают по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, до 30. Это обеспечивает большее включение D в указанном положении. Верхний предел мольного отношения, как правило, составляет или 75, или 100.

Известны рутениевые катализаторы формулы (II) (см. US 8,003,838, US 2013/0303774 и US 2016/0039853, которые включены в настоящее описание посредством ссылки).

Лиганд "L" представляет собой любой лиганд, подходящий для обогащения этанола дейтерием в соответствии с заявленным изобретением. В другом аспекте лиганд выбран из монодентатного лиганда. Примеры монодентатных лигандов включают фосфин (например, трифенилфосфин), монооксид углерода, олефин, воду, ацетонитрил, диметилсульфоксид.

В другом аспекте лиганд L представляет собой монооксид углерода (CO).

В другом аспекте противоион X выбран из пентаметилциклопентадиенила, хлорида, бромида, иодида, гидрида, трифлата и BH_4 .

В другом аспекте один из противоионов X представляет собой гидрид.

В другом аспекте в формуле (II) два вицинальных R^6 (кроме атомов водорода) могут образовывать циклическую структуру посредством ковалентной связи атомов углерода через атом азота, атом кислорода или атом серы или без них.

В другом аспекте в формуле (II) каждый Ag представляет собой фенил.

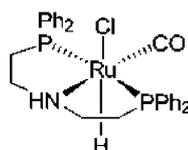
В другом аспекте n равен 1 (в комплексе Ru каждый r связан с N через линкер с 2 углеродами).

В другом аспекте n равен 2 (в комплексе Ru каждый r связан с N через линкер с 3 углеродами).

В другом аспекте $n=1$ и все R^{12} =водород.

В другом аспекте L представляет собой монооксид углерода и один из X представляет собой гидрид.

В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (III) (который коммерчески доступен как Ru-MACHO®)({бис[2-(дифенилфосфино)этил]амин}карбонилхлоргидридорутений(II)):



(III),

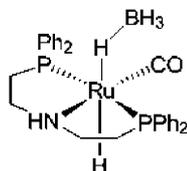
где Ph=фенил.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (III), и реакцию проводят в присутствии борогидрида щелочного металла. Примеры борогидридов щелочных металлов включают LiBH_4 , NaBH_4 и KBH_4 .

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (III), и реакцию проводят в присутствии NaBH_4 .

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (III), и реакцию проводят в присутствии борогидрида щелочного металла и в отсутствие NaOH .

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (III), и реакцию проводят в присутствии NaBH_4 и в отсутствие NaOH . Было показано, что комбинация подходящего соразтворителя и борогидрида щелочного металла с применением соединения (III) обеспечивает высокую селективность включения D в R^4 - R^5 по отношению к R^1 - R^3 . В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (IV) (который коммерчески доступен как Ru-MACHO®-BH) (карбонилгидридо(тетрагидроборато)[бис(2-дифенилфосфиноэтил)амино]рутений(II)):



(IV),

где Ph=фенил.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (IV), и реакцию проводят в отсутствие оснований.

Было показано, что комбинация катализатора формулы IV и подходящего соразтворителя обеспечивает высокую селективность включения D в R^4 - R^5 по отношению к R^1 - R^3 .

Дейтерированный этанол (I) может быть получен путем реакции всего количества D_2O с этанолом за одну стадию (как описано выше) или реакции D_2O с множеством стадий, где между стадиями смешивания осуществляют стадию дистилляции (как описано далее). Таким образом, в другом аспекте стадия проведения реакции включает:

- a) проведение реакции первой части D₂O с этанолом;
- b) сбор дистиллята из прореагировавшей смеси; и
- c) добавление к дистилляту второй порции D₂O для проведения дополнительной реакции непрореагировавшего этанола с D₂O.

В другом аспекте после стадии c) способ дополнительно включает: повторение стадий b) и c) один или более раз до достижения желаемого уровня включения D. Соответственно, в другом аспекте стадия проведения реакции включает:

- a) проведение реакции первой части D₂O с этанолом;
- b) сбор дистиллята из прореагировавшей смеси;
- c) добавление второй части D₂O к дистилляту для проведения дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом;
- d) сбор дистиллята из прореагировавшей смеси; и
- e) добавление третьей части D₂O к дистилляту для проведения дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом.

В другом аспекте стадия проведения реакции включает:

- a) проведение реакции первой части D₂O с этанолом;
- b) сбор дистиллята из прореагировавшей смеси;
- c) добавление к дистилляту второй части D₂O для осуществления дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом;
- d) сбор дистиллята из прореагировавшей смеси;
- e) добавление к дистилляту третьей части D₂O для осуществления дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом;
- f) сбор дистиллята из реакционной смеси; и
- g) добавление четвертой части D₂O к дистилляту для осуществления дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом.

Когда проводят несколько стадий, количество D₂O, необходимое для достижения желаемой степени включения D в этанол, снижено по сравнению со случаем, когда все количество D₂O смешивают с этанолом в одну стадию, и это является преимуществом. На стадии a) проводят реакцию первой части D₂O с этанолом с получением частично прореагировавшей смеси с некоторой степенью включения D в этанол. Эта частично прореагировавшая смесь также содержит H₂O, полученную в качестве побочного продукта включения D в этанол, которая подавляет дальнейшее включение D в этанол. На стадии b) указанную частично прореагировавшую смесь подвергают дистилляции для сбора дистиллята, который в основном содержит дейтерированный и недейтерированный этанол. Дистиллят содержит очень маленькое количество H₂O. К дистилляту добавляют вторую часть D₂O, что обеспечивает дальнейшее включение D.

В другом аспекте молярное отношение D₂O к этанолу, смешиваемых на стадии проведения реакции, на каждой из подстадий (a/c, a/c/e, a/c/e/g и т. д.) выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5.

В другом аспекте температура проведения реакции составляет самое большее 200°C. Примеры температуры проведения реакции включают от 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 до 180°C. Дополнительные примеры включают температуру 50-160°C. Другие примеры включают температуру от 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155 до 160°C.

В другом аспекте реакцию проводят в течение периода времени 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 до 100 ч. Примеры времени, в течение которого проводят реакцию, включают от 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70 до 72 ч.

В другом аспекте соединение (I) может быть выделено из продукта реакции посредством любой стандартной последующей обработки при органическом синтезе. Дополнительно неочищенный продукт может быть очищен до высокой степени чистоты, в случае необходимости, стандартным способом, включая обработку активированным углем, фракционную перегонку, рекристаллизацию и колоночную хроматографию. Удобным может быть непосредственное проведение операции рекуперации раствора по завершении реакции.

В случае когда реакцию проводят в присутствии основания, целевое соединение с относительно высокой кислотностью стремится образовывать соль или комплекс с применяемым основанием и остается в кубовом остатке в ходе операции извлечения посредством дистилляции. В таком случае целевое соединение может быть получено с высоким выходом путем изначальной нейтрализации раствора по завершении реакции органической кислотой (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, лимонной кислотой, шавелевой кислотой, бензойной кислотой, метансульфоново́й кислотой или паратолуолсульфоново́й кислотой) или неорганической кислотой (например, HCl, HBr, HNO₃, H₂SO₄) и последующего проведения операции извлечения нейтрализованного раствора по завершению реакции путем дистилляции (включая извлечение путем отмывки кубового остатка органическим растворителем, таким как диизопропиловый эфир).

Следует отметить, что настоящее изобретение относится ко всем возможным комбинациям призна-

ков, приведенных в настоящем описании. В связи с этим должно быть ясно, что в настоящем документе описаны все комбинации признаков, относящихся к композиции согласно настоящему изобретению, все комбинации признаков, относящихся к способу согласно настоящему изобретению, и все комбинации признаков, относящихся к композиции согласно настоящему изобретению, и признакам, относящимся к способу согласно настоящему изобретению.

Следует понимать, что описание продукта/композиции, содержащих определенные компоненты, раскрывает также продукт/композицию, содержащие данные компоненты. Продукт/композиция, состоящая из данных компонентов, может обладать преимуществом в том, что для них предложен более простой, более экономичный способ получения продукта/композиции. Подобным образом следует понимать, что описание способа, содержащего определенные стадии, раскрывает также способ, состоящий из указанных стадий. Способ, содержащий указанные стадии, может обладать тем преимуществом, что он является более простым и более экономичным.

Определения

Примеры, приведенные в определениях, представленных в данной заявке, являются неограничивающими, если не указано иначе. Они включают изложенные примеры, но не ограничены ими.

Следует понимать, что в случае если для параметра приведены значения нижнего предела и верхнего предела, то раскрыты также диапазоны, образуемые комбинацией значений нижнего предела и значений верхнего предела.

"Алкил" включает в себя определенное число атомов углерода в линейной, разветвленной и циклической (если алкильная группа содержит 3 или более атомов углерода) конфигурации. Алкил включает низшие алкильные группы (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 или 1-6 атомов углерода). Алкил также включает высшие алкильные группы ($>C_6$ или 7 или более атомов углерода).

Если в конце группы присутствует "ен", то это указывает на то, что группа присоединена к двум другим группам. Например, метилен относится к фрагменту $-CH_2-$.

"Алкенил" включает в себя определенное число атомов углерода либо в неразветвленной, либо в разветвленной конфигурации с одной или более ненасыщенными углерод-углеродными связями, которые могут быть образованы в любом стабильном положении на указанной цепи, примерами являются этенил и пропенил. C_{2-6} алкенил включает в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильные группы. "Алкинил" включает в себя определенное число атомов углерода либо в неразветвленной, либо в разветвленной конфигурации с одной или более тройными углерод-углеродными связями, которые могут быть образованы в любом стабильном положении на указанной цепи, примерами являются этинил и пропирил. C_{2-6} алкинил включает в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкинильные группы. "Замещенный алкил" представляет собой алкильную группу, в которой один или более атомов водорода заменены на другую химическую группу (заместитель). Заместители включают: галоген, OH, OR (где R представляет собой низшую алкильную группу) CF_3 , OCF_3 , NH_2 , NHR (где R представляет собой низшую алкильную группу), NR^xR^y (где R^x и R^y независимо представляют собой низшие алкильные группы), CO_2H , CO_2R (где R представляет собой низшую алкильную группу), $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$ (где R представляет собой низшую алкильную группу), $C(O)NR^xR^y$ (где R^x и R^y независимо представляют собой низшие алкильные группы), CN, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-12} ароматическую группу, замещенную C_{6-12} ароматическую группу, 5-12-членную ароматическую гетероциклическую группу и замещенную 5-12-членную ароматическую гетероциклическую группу.

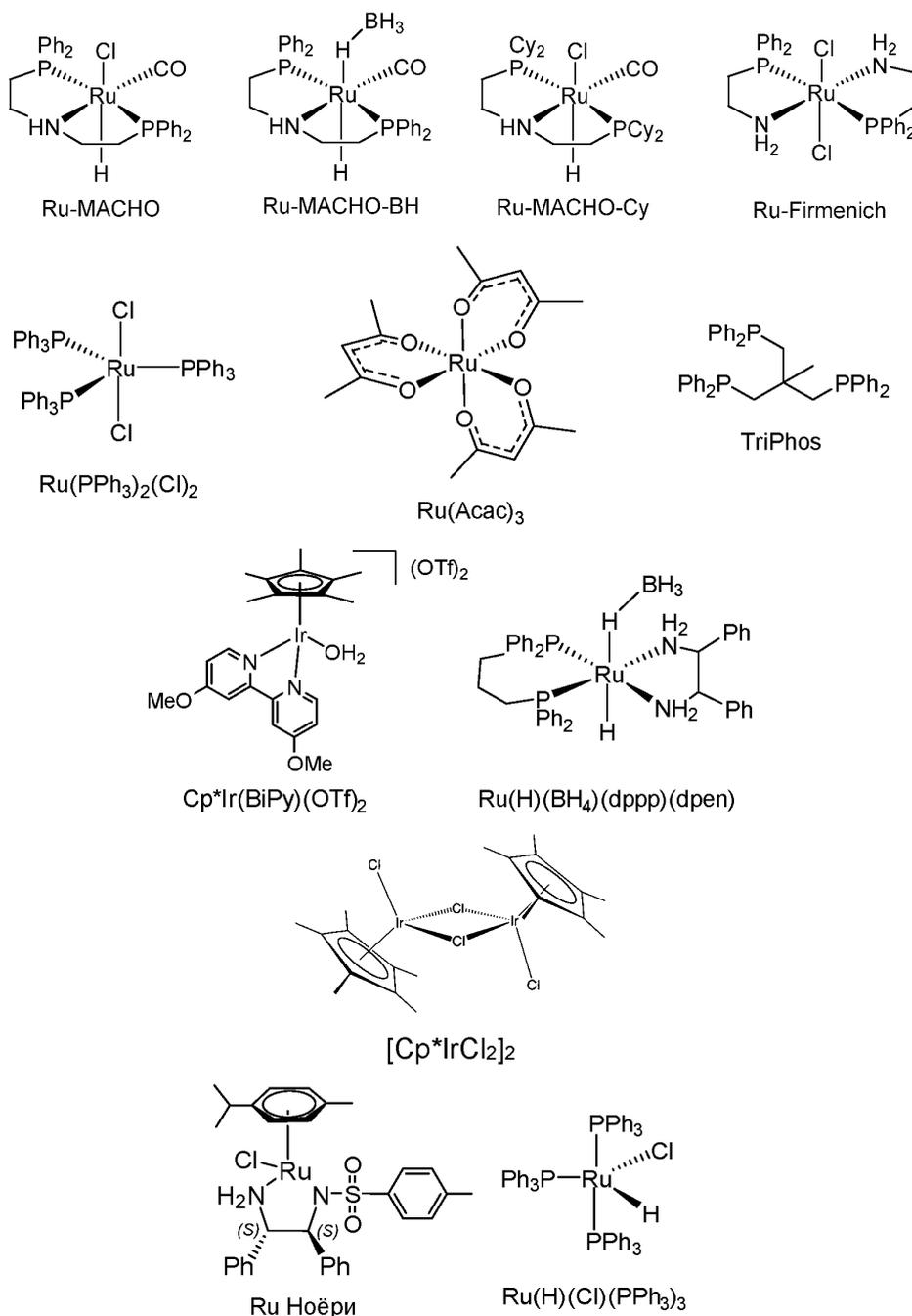
Примеры ароматической группы представляют собой ароматические углеводородные группы, типичным представителем которых служит фенил, нафтил и антрил.

Примеры ароматической гетероциклической группы представляют собой ароматические углеводородные группы, содержащие гетероатомы, например, такие как азот, кислород или серу, типичным представителем которых служат пирролил (включая азотзащищенные формы), пиридил, фурил, тиенил, индолил (включая азотзащищенные формы), хинолил, бензофурил и бензотиенил. "Замещенная ароматическая группа" или "замещенная ароматическая гетероциклическая группа" относится к ароматической/ароматической гетероциклической группе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен на иную химическую группу. Примеры таких других химических групп включают: галоген, OH, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NH_2 , NHR (где R представляет собой низшую алкильную группу), NR^xR^y (где R^x и R^y независимо представляют собой низшие алкильные группы), CO_2H , CO_2R (где R представляет собой низшую алкильную группу), $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$ (где R представляет собой низшую алкильную группу), $C(O)NR^xR^y$ (где R^x и R^y независимо представляют собой низшие алкильные группы), CN, низший алкил, арил и гетероарил. "Галоген" относится к Cl, F, Br или I.

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидны в ходе последующего описания иллюстративных вариантов реализации, которые приведены с целью описания настоящего изобретения, и не подразумевают ограничения вышеуказанного.

Примеры

Структуры исследуемого катализатора (II) представлены ниже:



Cy=циклогексил.

OTf=трифлат (трифторметилсульфонат).

Эксперименты проводили путем помещения катализатора (и основания при необходимости) во флакон вместимостью 5 мл в атмосфере N₂. Добавляли смесь этанола и D₂O, после чего добавляли соразтворитель в случае, если его использовали. Флакон закрывали крышкой и повышали температуру до необходимой температуры проведения реакции при перемешивании со скоростью 500 об/мин с помощью магнитной мешалки. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали. Проводили продувку N₂, после чего автоклав открывали и проводили анализ реакционной смеси с помощью ¹H ЯМР для определения включения D. Распространенность D в положении CH₂ определяли по количеству остаточного H в положении CH₂. "Остаточный H в положении CH₂" определяли по нормализованному отношению площади сигнала CH₂ в этаноле, разделенной на площадь сигнала CH₂ в этаноле. Величина при вычитании данного количества из 100 составляет распространенность D в положении CH₂.

Группа экспериментов 1

Ru-MACHO®-BH исследовали без (эксперимент 1) и с различными соразтворителями (эксперименты 2-10). Основание не использовали. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эксп.	Кат. количество (ммоль)	Реакционная смесь	Отн. 1 (ммоль)	Объем реакционной смеси (мл)	Отн. 2	T (°C)	Время (ч)	Включение D в CH ₂
1	0,0053	-	2,21:15	0,5	400	110	16	0
2	0,0206	d ₈ -ТГФ	5,45:34	2	250	80	16	82
3	0,0089	d ₈ -Tol	4,1:71	2,2	462	80	21	92
4	0,0155	CPME	5,45:34	2	350	80	16	84
5	0,0162	Диоксан	5,45:34	2	350	80	16	> 98
6	0,0165	Диглим	5,45:34	2	350	80	16	> 98
7	0,0082	d ₂ -ДХМ	4,1:71	2,2	501	80	21	0
8	0,0082	d ₃ -CH ₃ CN	4,1:71	2,2	501	80	21	0
9	0,0087	d ₆ -ацетон	4,1:71	2,2	471	80	21	0
10	0,0157	tBuOH	5,45:34	2	350	80	16	< 5
11	0,0148	NMP	5,45:34	2	350	80	16	< 5

Реакционная смесь: все реакционные смеси содержали EtOH:D₂O и указанный соразтворитель. Во всех случаях объем соразтворителя составлял 1 мл.

Отн. 1=отношение EtOH:D₂O.

Отн. 2=отношение по миллимолям EtOH:катализатор.

ДХМ=дихлорметан.

NMP= N-метил-2-пирролидон.

Эксперимент 1: если соразтворитель не использовали, включения D в желаемом положении CH₂ не было.

Эксперименты 2-6: если использовали соразтворитель ТГФ (тетрагидрофуран), толуол, CPME (циклопентилметилловый эфир), диоксан или диглим, катализатор растворяли в смеси этанола, D₂O и соразтворителя, и в желаемом положении включение CH₂ имело место включение D.

Эксперименты 7-11: если использовали соразтворитель ДХМ (дихлорметан), CH₃CN, ацетон, tBuOH или NMP (N-метил-2-пирролидон), наблюдалось небольшое включение D в желаемом положении или его отсутствие CH₂.

Указанные результаты не зависели от того, был ли соразтворитель дейтерирован или нет.

Группа экспериментов 2

Ru-MACHO® исследовали без (Эксперимент 12) и с различными соразтворителями (эксперименты 13-19). Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Эксп.	Каталитическая добавка	Кат. кол-во (ммоль)	Реакц. смесь	Отн. 1 (ммоль)	Реакц. объем (мл)	Отн. 2	T (°C)	Время (ч)	Включ. D в CH ₂
12	-	0,0071		2,21:15	0,5	300	110	16	0
13	HCO ₂ Na (55 экв./Ru)	0,0069		4,42:30	1	650	80	16	0
14	NaHCO ₃ (50 экв./Ru)	0,0102		4,42:30	1	450	80	16	0
15	NaBH ₄ (14 экв./Ru)	0,0160		5,45:34	1	350	80	16	0
16	-	0,0064	Tol (0,5 мл)	2,21:15	1	350	110	16	0
17	NaBH ₄ (9 экв./Ru)	0,0058	Tol (0,5 мл)	2,21:15	1	400	110	16	85
18	NaBH ₄ (5 экв./Ru)	0,0160	d ₈ -Tol (1 мл)	5,45:34	2	350	80	16	80
19	NaBH ₄ (7 экв./Ru)	0,0160	Диоксан (1 мл)	5,45:34	2	350	80	16	75

Реакц. смесь (реакционная смесь): все реакционные смеси содержали EtOH:D₂O и указанный соразтворитель.

Отн. 1=отношение EtOH:D₂O.

Отн. 2=отношение по миллимолям EtOH:катализатор.

Эксперименты 12-15: если соразтворитель не использовали, включения D в желаемом положении CH₂ не было вне зависимости от типа основания или присутствия NaBH₄.

Эксперимент 16: если не использовали NaBH₄, включения D в желаемом положении CH₂ не было вне зависимости от типа соразтворителя.

Эксперимент 17-19: комбинация соразтворителя и NaBH₄ обеспечивала включение D в желаемом положении CH₂.

Группа экспериментов 3

Различные типы катализаторов исследовали в отсутствие соразтворителя или в присутствии толуола. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Эксп.	Катализатор	Кат. кол-во (ммоль)	Реакц. смесь	Отн. 1 (ммоль)	Реакц. объем (мл)	Отн. 2	T (°C)	Время (ч)	Включ. D в CH ₂
20	Ru-MACHO-Cy	0,0054		2,21:15	0,5	400	110	16	0
21	Ru-MACHO-Cy + NaBH ₄ (14 экв./Ru)	0,0125		5,45:34	1	450	80	16	0
22	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃			2,57:71		150	150	30 мин 60 мин	0 0
23	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂ + NaBH ₄ (18 экв./Ru)	0,0091		5,45:34	1	600	80	16	0
24	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	0,0108		5,45:34	1	500	80	16	0
25	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂ + AgOTf (5 экв./Ru)	0,0094		5,45:34	1	600	80	16	0
26	Ru(Acac) ₃ + TriPhos			1,7:118		104	150	10 мин	0
27	Ru(H)(BH ₄)(dppp)(dpen)	0,0109		4,42:30	1	400	80	16	0
28	Ru(H)(BH ₄)(dppp)(dpen)	0,0100	Tol	4,42:30	2	450	80	16	0
			(1 мл)						
29	Cr*Ir(BiPy)(OTf) ₂	0,0103		5,45:34	1	550	80	16	0
30	Cr*Ir(BiPy)(OTf) ₂	0,0100	Tol (1 мл)	5,45:34	2	550	80	16	0
31	[Cr*IrCl ₂] ₂	0,0095		5,45:34	1	600	80	16	0
32	[Cr*IrCl ₂] ₂ + NaBH ₄ (19 экв./Ir)	0,0080		5,45:34	1	700	80	16	0
33	[Cr*IrCl ₂] ₂ + AgOTf (3 экв./Ru)	0,0099		5,45:34	1	550	80	16	0
34	NaBH ₄	0,1900		5,45:34	1	30	80	16	12

Реакц. смесь (реакционная смесь): все реакционные смеси содержали EtOH:D₂O и указанный соразтворитель.

Отн. 1=отношение EtOH:D₂O.

Отн. 2=отношение по миллимолям EtOH:катализатор.

Эксперименты 20-27, 29 и 31-34: если соразтворитель не использовали, включения D в желаемом положении CH₂ не было или почти не было вне зависимости от типа катализатора.

Эксперименты 28 и 30: когда катализатор представлял собой Ru(H)(BH₄)(dppp)(dpen) или Cr*Ir(BiPy)(OTf)₂, включения D в желаемом положении CH₂ не было даже в присутствии соразтворителя.

Группа экспериментов 4

Различные типы катализаторов исследовали в присутствии нейдетерированного толуола и ТГФ. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Эксп.	Катализатор	Кат. кол-во (ммоль)	Реакц. смесь	Отн. 2	Включ. D в CH ₂
35	Ru-MACHO [®] -BH	0,0107	Tol	400	89
36	Ru-MACHO [®] -BH	0,0121	ТГФ	350	83
37	Ru-MACHO-Cy + 20 экв. NaBH ₄	0,0114	Tol	350	52
38	Ru-MACHO-Cy + 15 экв. NaBH ₄	0,0125	ТГФ	350	19
39	Ru-Firmenich + 25 экв. NaBH ₄	0,0116	Tol	350	8
40	Ru-Firmenich + 20 экв. NaBH ₄	0,0117	ТГФ	350	12
41	Ru-Ноёри + 10 экв. NaBH ₄	0,0182	Tol	200	6
42	Ru-Ноёри + 15 экв. NaBH ₄	0,0137	ТГФ	300	5
43	Ru(Cl)(H)(PPh ₃) ₃ .Tol	0,0087	Tol	500	9
44	Ru(Cl)(H)(PPh ₃) ₃ .Tol	0,0082	ТГФ	500	14

Реакц. смесь (реакционная смесь): все реакционные смеси содержали EtOH:D₂O и указанный соразтворитель.

Отн. 2=отношение по миллимолям EtOH:катализатор.

Отношение (ммоль) EtOH:D₂O = 4,1:37,9

Реакционный объем = 2 мл (1 мл D₂O:EtOH, 1 мл соразтворителя)

Эксперименты 35-36: применение недеутерированного соразворителя в комбинации с Ru-MACHO®-BH обеспечивало включение D в необходимое положение CH₂.

Эксперименты 37-44: применение соразворителя с другими катализаторами обеспечивало незначительное включение D в желаемом положении CH₂.

Группа экспериментов 5

Исследовали влияние мольного отношения D₂O к EtOH и количества соразворителя на степень включения D. В следующих экспериментах мольное отношение D₂O к EtOH составляло 46 по сравнению с отношением примерно 5-20 в группе экспериментов 1. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Эксп.	Катализатор	Кат. кол-во (ммоль)	Реакц. смесь	Tol (об.)	Отн. 2	Включ. D в CH ₂
45	Ru-MACHO®-BH	0,0107	Tol	1	95	97
46	Ru-MACHO®-BH	0,0121	Tol	0,5	84	97
47	Ru-MACHO®-BH	0,0114	Tol	0,25	89	97
48	Ru-MACHO®-BH	0,0125	Tol	0,125	82	97

Реакц. смесь (реакционная смесь): все реакционные смеси содержали EtOH:D₂O и указанный соразворитель.

Отношение 2=отношение по миллимолям EtOH:катализатор.

Отношение EtOH:D₂O (ммоль) = 1:46

Реакционный объем = 1мл D₂O:EtOH + различные объемы Tol

Высокое мольное отношение D₂O к EtOH обеспечивало очень высокую степень включения D, составляющую 97%. Тот же уровень включения D получали во всех экспериментах, даже если использовали только 12% об./об. толуола. Это может быть предпочтительным для увеличения загрузки реактора и, следовательно, продуктивности.

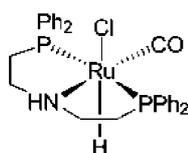
В свете представленных выше концепций возможны многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что в рамках объема прилагаемой формулы изобретения настоящее изобретение может быть осуществлено на практике не так, как конкретно описано в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

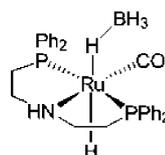
1. Способ получения дейтерированного этанола формулы (I)



включающий проведение реакции этанола с D₂O в присутствии рутениевого катализатора формулы (III) и (IV) и соразворителя, при условии, что, если катализатор имеет формулу (III), реакцию проводят в присутствии борогидрида щелочного металла:



(III)



(IV),

где R¹-R⁵ независимо представляют собой H или D, при условии, что распространенность D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 70% и распространенность D в R¹-R³ составляет самое большее 50%; и соразворитель выбран из тетрагидрофурана, толуола, 1,4-диоксана, диглима и циклопентилметилового эфира.

2. Способ по п.1, в котором распространенность D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 80%.

3. Способ по п.1, в котором распространенность D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 90% и распространенность D в R¹-R³ составляет самое большее 5%.

4. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III).

5. Способ по п.1, в котором борогидрид щелочного металла представляет собой NaBH₄.

6. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III) и реакцию проводят в отсутствие NaOH.

7. Способ по п.6, в котором борогидрид щелочного металла представляет собой NaBH₄.

8. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV).

9. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и реакцию проводят в отсутствие основания.

10. Способ по п.1, в котором стадия проведения реакции включает:
- а) проведение реакции первой части D_2O с этанолом с получением прореагировавшей смеси;
 - б) дистилляцию прореагировавшей смеси и сбор ее дистиллята; и
 - с) добавление второй части D_2O к дистилляту для проведения дополнительной реакции непрореагировавшего этанола с D_2O .
11. Способ по п.10, в котором мольное отношение D_2O к этанолу, смешиваемых на каждой из подстадий реакции а) и с) независимо составляет 1-5.
12. Способ по п.1, в котором стадия проведения реакции включает:
- а) проведение реакции первой части D_2O с этанолом с получением первой прореагировавшей смеси;
 - б) дистилляцию первой прореагировавшей смеси и сбор первого ее дистиллята;
 - с) добавление второй части D_2O к первому дистилляту для проведения дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом с получением второй прореагировавшей смеси;
 - д) дистилляцию второй прореагировавшей смеси и сбор второго ее дистиллята; и
 - е) добавление третьей части D_2O ко второму дистилляту для проведения дополнительной реакции с непрореагировавшим этанолом.
13. Способ по п.12, в котором мольное отношение D_2O к этанолу, смешиваемых на каждой из подстадий реакции а), с) и е) независимо составляет 1-5.
14. Способ по п.1, в котором распространенность D в R^4 и R^5 составляет по меньшей мере 95% и распространенность D в R^1 - R^3 составляет самое большее 1%.
15. Способ по п.1, в котором распространенность D в R^4 и R^5 составляет по меньшей мере 99% и распространенность D в R^1 - R^3 составляет самое большее 1%.
16. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и сорастворитель представляет собой тетрагидрофуран.
17. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и сорастворитель представляет собой толуол.
18. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и сорастворитель представляет собой 1,4-диоксан.
19. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и сорастворитель представляет собой диглим.
20. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (IV) и сорастворитель представляет собой циклопентилметилловый эфир.
21. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III), борогидрид щелочного металла представляет собой $NaBH_4$ и сорастворитель представляет собой толуол.
22. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III), борогидрид щелочного металла представляет собой $NaBH_4$ и сорастворитель представляет собой 1,4-диоксан.
23. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III), борогидрид щелочного металла представляет собой $NaBH_4$ и сорастворитель представляет собой диглим.
24. Способ по п.1, в котором катализатор имеет формулу (III), борогидрид щелочного металла представляет собой $NaBH_4$ и сорастворитель представляет собой циклопентилметилловый эфир.

