

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039766

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.11

(21) Номер заявки
201992191

(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 D₂

(31) 62/491,181

(32) 2017.04.27

(33) US

(43) 2020.04.30

(86) PCT/US2018/029660

(87) WO 2018/200882 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) Zhang et al. "Efficient deuterium labelling of alcohols in deuterated water catalyzed by ruthenium pincer complexes", Catalysis Communications, 7 June 2016 (07.06.2016), vol. 84, pages 67-70; p. 68, p. 69
US-A1-20080145303
US-A1-20110237814
US-A1-20140081019
US-A1-20080234488

(57) Изобретение относится к способу получения дейтерированного этанола из уксусной кислоты, ацетата или амида путем реакции с D₂ в присутствии катализатора на основе переходного металла.

039766 B1

039766 B1

039766

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения дейтерированного этанола из D₂.

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 мол.% 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 regio selective 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, D₂ и катализатора.

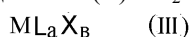
Данные и иные аспекты, которые станут очевидны в ходе следующего подробного описания, были достигнуты благодаря тому, что авторы настоящего изобретения обнаружили новый способ получения дейтерированного этанола.

Подробное описание изобретения

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



включающий проведение реакции соединения (II) с D₂ в присутствии катализатора формулы (III)



где R¹-R⁵ независимо представляют собой H или D при условии, что распространенность (англ. - abundance) D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 70%;

соединение (II) выбрано из уксусной кислоты, ацетата и амида;

M представляет собой переходный металл;

L представляет собой лиганд;

X представляет собой противоион;

a представляет собой целое число, выбранное из 1-5; и

b представляет собой целое число, выбранное из 0-5.

Распространенность D в R⁴ и R⁵ (положение CH₂) и в R¹, R² и R³ (положение CH₃) может быть определена с помощью ¹H ЯМР. 70%-ная распространенность D в R⁴ и R⁵ означает, что 70% от суммарно присутствующих R⁴ и R⁵ представляют собой D (в отличие от распространенности в природе, равной 0,01%). В способе согласно настоящему изобретению в качестве источника дейтерия применяют D₂, который представляет собой нетоксичный газ. Необходимое для указанного способа количество катализатора (III) крайне мало, что делает способ малозатратным. Также катализатор (III) может быть легко отделен из желаемого продукта.

В другом аспекте распространенность D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 80%. Дополнительные примеры распространенности D в R⁴ и R⁵ 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 R⁴ и R⁵ по отношению к R¹-R³. В другом аспекте распространенность D в R¹-R³ составляет самое большее 50%. Дополнительные примеры распространенности D в R¹-R³ включают самое большее 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 и 1%.

В другом аспекте распространенность D в R⁴ и R⁵ составляет по меньшей мере 90%, и распространенность D в R¹-R³ составляет самое большее 5%.

Дополнительные примеры включают (a) по меньшей мере 95% и самое большее 1% и (b) по мень-

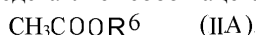
шей мере 99% и самое большее 1%.

В способе согласно настоящему изобретению конверсия этанола в дейтерированный этанол может быть определена с помощью ^1H ЯМР. Конверсия представляет собой молярное отношение образующегося дейтерированного этанола к начальному количеству исходного этанола (необогатенного этанола). В одном из аспектов процент конверсии (молярное 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%.

Как отмечено выше, соединение (II) выбрано из уксусной кислоты, ацетата и амида.

В другом аспекте соединение (II) представляет собой уксусную кислоту, которая представляет собой соединение, имеющее формулу CH_3COOH (или $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).

В другом аспекте соединение (II) представляет собой ацетат формулы (IIA)



где R^6 выбран из C_1 или C_{3-10} алкильной группы, C_{1-10} замещенной алкильной группы, C_{6-18} ароматической группы, C_{6-18} замещенной ароматической группы и группы простого эфира гликоля; в качестве альтернативы R^6 выбран из $-\text{R}^7-\text{OCOCH}_3$ и $-\text{CH}(\text{R}^8\text{OCOCH}_3)(\text{R}^9\text{OCOCH}_3)$;

R^7 выбран из C_{1-10} алкиленовой группы, замещенной C_{1-10} алкиленовой группы, C_{6-18} ароматической группы, C_{6-18} замещенной ароматической группы и группы простого эфира гликоля; и

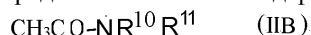
R^8 и R^9 независимо выбраны из C_{1-10} алкиленовой группы, замещенной C_{1-10} алкиленовой группы, C_{6-18} ароматической группы, C_{6-18} замещенной ароматической группы и группы простого эфира гликоля.

В другом аспекте в ацетате, представленном формулой CH_3COOR^6 , R^6 имеет такую структуру, что спирт, получаемый из R^6 , представленный как R^6OH , является первичным или вторичным спиртом. Другими словами, R^6 связан с CH_3COO -посредством атома углерода, содержащего по меньшей мере один H (например, фрагмент $-\text{CH}-$, CH_2- или $-\text{CH}_3$).

Примеры ацетата, представленного формулой $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{R}^6$, включают метилацетат, н-пропилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат, ацетат метилового эфира дипропиленгликоля и фенолацетат. Примеры ацетата, представленного формулой $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{R}^7\text{OCOCH}_3$, включают диацетат этиленгликоля (R^7 представляет собой этилен) и диацетат пропиленгликоля (R^7 представляет изопропилен).

Примером ацетата, представленного формулой $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{R}^8\text{OCOCH}_3)(\text{R}^9\text{OCOCH}_3)$, является глицерилтриацетат (R^8 и $\text{R}^9 = \text{CH}_2$). В другом аспекте соединение (II) представляет собой ацетат, выбранный из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата, ацетата метилового эфира дипропиленгликоля, фенолацетата, диацетата этиленгликоля, диацетата пропиленгликоля и глицерилтриацетата.

В другом аспекте соединение (II) представляет собой амид формулы (IIB)

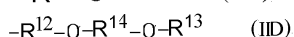
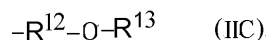


где R^{10} и R^{11} независимо выбраны из: H, C_{1-10} алкильной группы, C_{1-10} замещенной алкильной группы, C_{6-18} ароматической группы и C_{6-18} замещенной ароматической группы;

в качестве альтернативы R^{10} и R^{11} связаны друг с другом с образованием 5-6-членного кольца, которое необязательно содержит гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Примеры амидов включают CH_3CONH -фенил ($\text{R}^{10} = \text{H}$, $\text{R}^{11} = \text{фенил}$), $\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ($\text{R}^{10} = \text{H}$, $\text{R}^{11} = \text{этил}$). Примеры $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, являющегося кольцом, включают морфолин и пиперидин.

В другом аспекте группа простого эфира гликоля R^6 , R^7 или R^8 выбрана из соединения формул (IIC) и (IID):



где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из C_{1-10} алкильной группы;

R^{14} представляет собой C_{1-10} алкиленовую группу.

В другом аспекте R^{12} и R^{13} независимо выбраны из C_{1-6} алкильной группы и R^{14} представляет собой C_{1-6} алкиленовую группу. В другом аспекте $\text{R}^{12} = \text{CH}_3$, $\text{R}^{13} = \text{CH}_3$, и $\text{R}^{14} = -\text{CH}_2-$.

Катализатор формулы (III) подходит для восстановления сложного эфира или амида до соответствующего спирта или амина.

В другом аспекте переходный металл "M" выбран из Fe, Co, Ni, Mn, Pd, Pt, Rh, Ru, Os и Ir.

В другом аспекте переходный металл выбран из Pd, Pt, Rh, Ru и Ir.

В другом аспекте переходный металл представляет собой Ru.

Лиганд "L" представляет собой любой лиганд, подходящий для восстановления сложных эфиров или амидов. В другом аспекте лиганд выбран из монодентатного лиганда и полидентатного лиганда. Примеры монодентатных лигандов включают фосфин (например, трифенилфосфин), монооксид углерода, олефин, воду, ацетонитрил, диметилсульфоксид. Примеры полидентатных лигандов включают олефин (например, циклооктадиен), аминоксифосфин (например, 2-(дифенилфосфанил)этан-1-амин, бис-(2-(дифенилфосфанил)этил)амин), бипиридин (например, 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин).

В случае если "a" составляет от 2 до 5, то каждый из лигандов может быть одинаковым или различным.

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 случае если "b" составляет от 2 до 5, то каждый из противоионов может быть одинаковым или различным.

В другом аспекте один из противоионов X представляет собой гидрид.

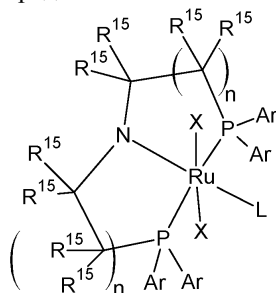
В другом аспекте M, L и X представляют собой следующие:

M представляет собой Ru;

L выбран из фосфина, монооксида углерода, олефина, воды, ацетонитрила, диметилсульфоксида, аминоксидина и бипиридина;

X выбран из пентаметилциклопентадиенила, хлорида, бромида йодида, гидрида, трифлата и BH_4 .

В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс с рутением общей формулы (IV)



(IV).

где каждый R^{15} независимо выбран из атома водорода, 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 выбран из целого числа 1 или 2.

Известны катализаторы рутения формулы (IV) (см. US 8003838, US2013/0303774 и US2016/0039853, которые включены в настоящее описание посредством ссылки).

В другом аспекте лиганд L представляет собой монодентатный лиганд. В другом аспекте L выбран из фосфина (например, трифенилфосфина), монооксида углерода, олефина, воды, ацетонитрила и диметилсульфоксида.

В другом аспекте L представляет собой монооксид углерода.

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

В другом аспекте один из X представляет собой гидрид.

В другом аспекте в формуле (IV) два вицинальных R^{15} (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 (IV) каждый Ar представляет собой фенил.

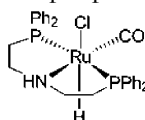
В другом аспекте n равен 1 (в комплексе Ru каждый p связан с N через линкер с двумя углеродами).

В другом аспекте n равен 2 (в комплексе Ru каждый p связан с N через линкер с тремя 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.

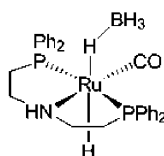
В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (V) (который коммерчески доступен как Ru-MACHO®) ({бис-[2-(дифенилфосфино)этил]амин} карбонилхлоргидридорутений(II)):



(V).

где Ph = фенил.

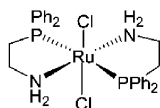
В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (VI) (который коммерчески доступен как Ru-MACHO®-BH) (карбонилгидридо(тетрагидроборато)[бис-(2-дифенилфосфино-этил)амино]рутения(II)):



(VI).

где Ph = фенил.

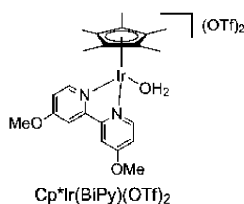
В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (VII) (Ru-Firmenich, как описано в Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7473-7476):



(VII)

где Ph = фенил.

В другом аспекте катализатор представляет собой комплекс Ru формулы (VIII) ($\text{Cp}_3\text{Ir}(\text{BiPy})(\text{OTf})_2$, как описано в JACS, 2013, 135, 16022):



(VIII)

где Cp = циклопентадиенил, BiPy = бипиридин и OTf = трифлат.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение формулы (VI), и реакцию проводят в отсутствие основания. Это обеспечивает высокую селективность включения D в $\text{R}^4\text{-R}^5$ по отношению к $\text{R}^1\text{-R}^3$.

В другом аспекте, если катализатор представляет собой соединение формулы (VI), то соединение (II) выбрано из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата и глицерилтриацетата. В другом аспекте реакцию проводят в отсутствие основания. В другом аспекте реакцию проводят в присутствии основания. Примеры основания включают:

- а) гидрокарбонаты щелочных металлов (например, LiHCO_3 , NaHCO_3 и KHCO_3); карбонаты щелочных металлов (например, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 и K_2CO_3);
- б) гидроксиды щелочных металлов (например, LiOH , NaOH и KOH);
- с) гидроксиды тетраалкиламмония (например, $\text{N}(\text{CH}_3)_4\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_4\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_4\text{OH}$ и $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_4\text{OH}$);
- д) алкоксиды щелочных металлов (например, LiOCH_3 , NaOCH_3 , KOCH_3 , $\text{LiOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$, KOCH_2CH_3 , $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{LiOC}(\text{CH}_3)_4$, $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_4$, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_4$);
- е) органические основания (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-диметиламинопиридин и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен);
- ф) бис-(триалкилсилил)амиды щелочных металлов (например, бис-(триалкилсилил)амид лития, бис-(триалкилсилил)амид натрия и бис-(триалкилсилил)амид калия);
- г) борогидриды щелочных металлов (например, LiBH_4 , NaBH_4 и KBH_4).

В другом аспекте реакцию проводят в присутствии алкоксида щелочного металла. Примеры алкоксидов щелочных металлов включают LiOCH_3 , NaOCH_3 и KOCH_3 .

В другом аспекте реакцию проводят в присутствии борогидрида щелочного металла. Примеры борогидридов щелочных металлов включают LiBH_4 , NaBH_4 и KBH_4 .

В другом аспекте количество основания составляет 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 до 10 мол.% по отношению к соединению (II).

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (V) (Ru-MACHO°), и реакцию проводят в присутствии основания. Примеры основания включают NaBH_4 и KOCH_3 . В другом примере основание представляет собой NaBH_4 . Комбинация Ru-MACHO° и NaBH_4 обеспечивает высокую селективность включения D в $\text{R}^4\text{-R}^5$ по отношению к $\text{R}^1\text{-R}^3$.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (VI) ($\text{Ru-MACHO}^\circ\text{-BH}$), и реакцию проводят в присутствии основания.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (VI) ($\text{Ru-MACHO}^\circ\text{-BH}$), и реакцию проводят в отсутствие основания. Это обеспечивает высокую селективность включения D в $\text{R}^4\text{-R}^5$ по отношению к $\text{R}^1\text{-R}^3$.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (VII) (Ru-Firmenich), и реакцию проводят в присутствии основания. Примеры основания включают KOCH_3 и NaBH_4 . Применение KOCH_3 обеспечивает более высокую конверсию, но низкую селективность. Применение NaBH_4 дает более низкую конверсию, но высокую селективность.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (VIII) ($\text{Cr}_3\text{Ir}(\text{BiPy})(\text{OTf})_2$), и реакцию проводят в присутствии основания.

В другом аспекте катализатор представляет собой соединение (VIII) ($\text{Cr}_3\text{Ir}(\text{BiPy})(\text{OTf})_2$), и реакцию проводят в отсутствие основания.

В другом аспекте реакцию проводят в подобранных условиях (neat conditions) без применения растворителя.

В другом аспекте реакцию проводят в присутствии органического растворителя.

Примеры органического растворителя включают:

- a) алифатические углеводородные растворители (например, н-гексан и н-гептан);
- b) ароматические углеводородные растворители (например, толуол и ксилен);
- c) галогенированные растворители (например, метилхлорид и 1,2-дихлорэтан);
- d) эфирные растворители (например, диэтиловый простой эфир, 1,2-диметоксигетан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, трет-бутилметилэтиловый простой эфир, диизопропиловый простой эфир, диметилэтиловый простой эфир диэтиленгликоля и анизол);
- e) спиртовые растворители (например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, н-гексанол и циклогексанол);
- f) амидные растворители (например, N,N-диметилформамид и 1,3-диметил-2-имидазолидинон);
- g) нитрильные растворители (например, ацетонитрил и пропионитрил);
- h) диметилсульфоксид.

Органические растворители могут быть применены самостоятельно или в комбинации двух или более из вышеуказанных.

В другом аспекте растворитель выбран из тетрагидрофурана, метанола и 1,4-диоксана.

Органический растворитель также может представлять собой дейтерированный органический растворитель, т.е. органический растворитель, приведенный выше, где по меньшей мере один H заменен на D. Примеры включают CD_3OD (пердейтеро-метанол) и d_8 -тетрагидрофуран (d_8 -ТГФ) (пердейтеро-ТГФ).

В другом аспекте количество растворителя составляет 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,07; 0,08; 0,09; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 до 10 л/моль соединения (II).

В другом аспекте реакцию проводят при давлении D_2 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 до 20 МПа.

Примеры указанного давления D_2 включают от 1, 2, 3, 4 до 5 МПа.

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 до 125°C .

Дополнительно примеры включают температуру от 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 до 100°C . Другие примеры включают температуру от 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 до 90°C (например, $70\text{--}90^\circ\text{C}$).

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, то 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, щавелевой кислотой, бензойной кислотой, метансульфоновой кислотой или паратолуолсульфоновой кислотой) или неорганической кислотой (например, HCl , HBr , HNO_3 , H_2SO_4 и последующего проведения операции извлечения нейтрализованного раствора по завершении 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 данном документе, 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, 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 три 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 этинил 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} 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.

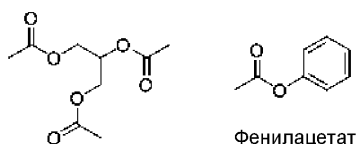
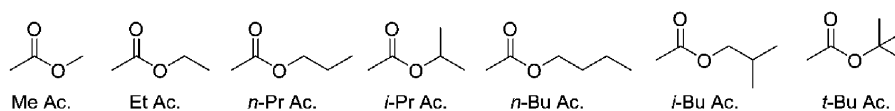
Примеры ароматической гетероциклической группы представляют собой ароматические углеводородные группы, содержащие гетероатомы, например, такие как азот, кислород или серу, типичным представителем которого служит пирролил (включая азотзащищенные формы), пиридил, фурил, тиенил, индолил (включая азотзащищенные 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.

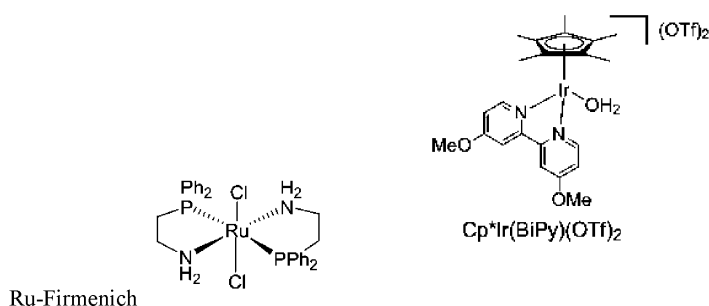
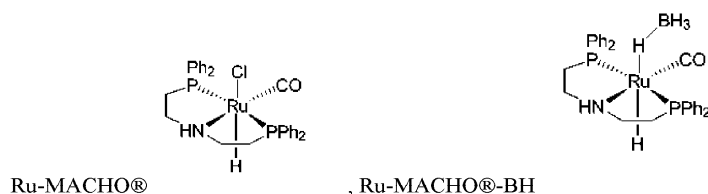
Примеры

Структуры исследуемых соединений (II) представлены ниже:



Глицерилтриацетат

Структуры применяемых катализаторов представлены ниже:



Группа экспериментов 1.

В изоляторе в атмосфере N₂ катализатор (и основание, в случае необходимости) помещали внутрь флаконов вместимостью 5 мл в атмосфере N₂. Добавляли растворитель в случае его использования, после чего добавляли субстрат (соединение (II)). Флакон помещали внутрь автоклава и продували D₂. Давление D₂ повышали до 50 бар, температуру повышали до 70°C при перемешивании магнитной мешалкой 500 об/мин. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали. Проводили продувку N₂, после чего автоклав открывали и проводили анализ реакционной смеси с помощью ¹H ЯМР для определения конверсии и включения D.

Условия проведения реакции были следующими: 50 бар D₂, субстрат = 15-20 мас.%, отношение субстрат/катализатор = 1000, основание = 5 мол.% по отношению к субстрату при наличии, 70°C, 16 ч.

Эксперименты проводили с применением метилацетата с различными катализаторами. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эксп.	Катализатор		Субстрат	Растворитель	Конв. (%)	Включ. D в CH ₂ (%)	Включ. D в CH ₃ (%)
	Наименование	ммоль					
1	Ru-MACHO-BH	0,027	Me ацетат	отсутствовал	> 99	> 99	< 1
2	Ru-MACHO-BH	0,0027	Me ацетат	d ₈ -ТГФ (1,4мл)	>99	> 99,2	<1
3	Ru-MACHO-BH	0,0027	Me ацетат	d ₄ -MeOH (1,4мл)	>99	99	3
4	Ru-MACHO	0,0027	Me ацетат	d ₈ -ТГФ (1,7мл)	>99	95	68
5	Ru-Firmenich	0,0027	Me ацетат	d ₈ -ТГФ (1,7мл)	>99	90	92

В экспериментах 4 и 5 добавляли КОМе (метоксид калия) (50 экв./Ru). В результате реакции ацетата с D₂ происходит образование дейтерированного этанола и дополнительного (побочного продукта) спирта. Тип дополнительного спирта зависит от типа ацетата, например, если ацетат представляет собой метилацетат, то дополнительный спирт представляет собой метанол. Распространенность D в положении CH₂ и положении CH₃ определяли с помощью проведения ¹H ЯМР полученной смеси. 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 получаемом этаноле к площади сигнала другого спирта. Величина при вычитании из 100 данного количества составляет распространенность D в положении CH₂. Распространенность D в положении CH₂ определяли подобным образом.

В эксперименте 1 Ru-MACHO-BH обеспечивает полную конверсию метилацетата в дейтерированный этанол с включением дейтерия более 99% в положении CH₂ и без значительного включения в положении CH₃. Реакцию проводили в отсутствие растворителя. Подобные результаты получены в случае, если реакцию проводили в ТГФ или MeOH в качестве растворителя (эксперименты 2 и 3).

Ru-MACHO (эксперимент 4) или Ru-Firmenich (эксперимент 5) необходимо активировать сильным основанием, таким как КОМе. В данном случае фиксировали достаточную конверсию ацетата Me, но также наблюдали значительное включение D по CH₃.

Эксперимент 1 повторяли, за исключением того, что вместо давления D₂ в 50 бар оно составляло 5 бар D₂. Конверсия составила 87% с включением D в положении CH₂ 99%.

Группа экспериментов 2.

Эксперимент проводили таким же образом, как и в группе экспериментов 1, с применением различных субстратов с Ru-MACHO-BH, за исключением эксперимента 11, в котором применяли Ru-MACHO. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Эксп.	Катализатор		Субстрат	Растворитель	Конв. (%)	Включ. D в CH ₂ (%)	Включ. D в CH ₃ (%)
	Наименование	ммоль					
6	Ru-Macho-BH	0,027	n-Pr ацетат	отсутствовал	>99	77	Если и было, то низкое
7	Ru-Macho-BH	0,027	n-Bu ацетат	отсутствовал	>99	77	Если и было, то низкое
8	Ru-Macho-BH	0,027	i-Pr ацетат	отсутствовал	75	92	Если и было, то низкое
9	Ru-Macho-BH	0,027	i-Bu ацетат	отсутствовал	100	77	Если и было, то низкое
10	Ru-Macho-BH	0,011	Глицерилтриацетат	отсутствовал	67	99	
11	Ru-Macho	0,0017	t-Bu Ацетат	d ₈ -ТГФ (1,5мл)	32	н.о.	н.о.

В случае если в качестве катализатора использовали Ru-Macho-BH, то метилацетат обеспечивал более высокую селективность включения D в CH₂. Другие ацетаты также были исследованы с Ru-Macho-BH в отсутствие растворителя (эксперименты 6-10). Во всех случаях получали высокую конверсию. Однако с помощью других ацетатов было достигнуто меньшее включение D в положении CH₂ в сравнении с метилацетатом (эксперимент 1). Это может быть вызвано обменом H/D между образующимися спиртами. Данный обмен H/D может не происходить в случае образования MeOH, если ацетат представляет собой метилацетат.

Дополнительно, дейтерированный этанол получали из tBu ацетата с использованием в качестве катализатора Ru-Macho, однако с более низкой конверсией (эксперимент 11).

Группа экспериментов 3.

Эксперимент проводили таким же образом, как и в группе экспериментов 1, с применением метилацетата с различными катализаторами.

Результаты представлены в табл. 3.

Условия проведения реакции были такими, как указано ниже:

отсутствие растворителя, P(D₂) = 50 бар, T = 90°C, время = 16 ч.

Таблица 3

Эксп.	Катализатор	ммоль катал.	Субст.	ммоль	V общ. (мл)	Суб.: кат.	Конв. (%)	Включ. ч. D в CH ₂ (%)	Включ. D в CH ₃ (%)
12	Ru-Macho-BH	0,011	Me ацетат	13,8	1,1	1285	>99	97	Если и было, то низкое
13	Ru-Macho + NaBH ₄ (15 экв./Ru)	0,0155	Me ацетат	6,3	0,5	406	>99	87	Если и было, то низкое
14	Ru-Firmenich + NaBH ₄ (7 экв./Ru)	0,007	Me ацетат	6,3	0,5	900	36	>99	20
15	Cp*Ir(BiPy)(OTf) ₂	0,023	Me ацетат	6,3	0,5	274	41	>99	22

В эксперименте 13 активация Ru-Macho в реакционной смеси с помощью NaBH₄ позволяет получить активный катализатор, обеспечивающий высокое включение D. Селективность включения D в положении CH₂ в данном случае выше, чем в случае, если в качестве основания используют KOMe.

Катализатор Firmenich, активированный в реакционной смеси с помощью NaBH₄, обеспечивал крайне высокое включение D в положение CH₂, но также с некоторым включением D по положению CH₃. В данном случае конверсия ниже, чем если в качестве основания используют KOMe. В эксперименте 15 для получения необходимого дейтерированного этанола хорошие результаты показал катализатор на основе Ir вместо Ru.

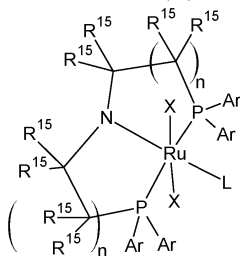
В свете представленных выше концепций возможны многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что в рамках объема прилагаемой формулы изобретения настоящее изобретение может быть осуществлено на практике не так, как конкретно описано в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения дейтерированного этанола формулы (I)



включающий проведение реакции соединения (II) с D₂ в присутствии катализатора формулы (IV)



(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%;

соединение (II) представляет собой ацетат, выбранный из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата, ацетата метилового эфира дипропиленгликоля, фенилацетата, диацетата этиленгликоля, диацетата пропиленгликоля и глицерилтриацетата;

каждый R¹⁵ независимо выбран из атома водорода, C₁₋₁₀алкильной группы и C₆₋₁₈ароматической группы;

каждый Ar независимо выбран из C₆₋₁₈ароматической группы;

каждый n независимо выбран из целого числа 1 или 2;

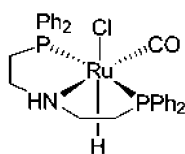
L представляет собой лиганд;

X представляет собой противоион, выбранный из пентаметилциклопентадиенила, хлорида, бромида, йодида, гидрида, трифлата и BH₄.

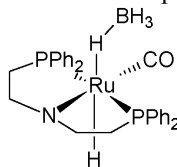
2. Способ по п.1, в котором степень конверсии в соединение (I) составляет по меньшей мере 90%.

3. Способ по п.1, в котором соединение (II) представляет собой метилацетат.

4. Способ по п.1, в котором катализатор выбран из катализаторов формул (V) и (VI):



(V)



(VI)

5. Способ по п.4, в котором катализатор имеет формулу (V).
6. Способ по п.5, в котором соединение (II) выбрано из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата и глицерилтриацетата.
7. Способ по п.5, в котором соединение (II) представляет собой метилацетат.
8. Способ по п.5, в котором указанную реакцию проводят в присутствии основания.
9. Способ по п.8, в котором основание представляет собой NaBH_4 .
10. Способ по п.9, в котором соединение (II) выбрано из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата и глицерилтриацетата.
11. Способ по п.9, в котором соединение (II) представляет собой метилацетат.
12. Способ по п.4, в котором катализатор имеет формулу (VI).
13. Способ по п.12, в котором соединение (II) выбрано из метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата и глицерилтриацетата и катализатор имеет формулу (VI).
14. Способ по п.12, в котором соединение (II) представляет собой метилацетат.
15. Способ по п.1, в котором реакцию проводят без применения растворителя.
16. Способ по п.1, в котором реакцию проводят в присутствии растворителя, выбранного из ТГФ, метанола, d_8 -ТГФ и d_4 -метанола.
17. Способ по п.1, в котором реакцию проводят при давлении D_2 0,1-20 МПа и температуре 25-125°C.
18. Способ по п.1, в котором указанную реакцию проводят при температуре 70-90°C.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2