



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 881**

51 Int. Cl.:  
**C07C 209/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08102430 .9**

96 Fecha de presentación : **10.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2000458**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aminas.**

30 Prioridad: **10.05.2007 DE 10 2007 022 445**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.10.2011**

73 Titular/es: **EVONIK DEGUSSA GmbH**  
**Rellinghauser Strasse 1-11**  
**45128 Essen, DE**

72 Inventor/es: **Köhler, Günther;**  
**Neumann, Manfred y**  
**Omeis, Marianne**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 881 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

Procedimiento para la preparación de aminas

El presente invento describe un procedimiento para la preparación de aminas por desdoblamiento catalítico de carbamatos.

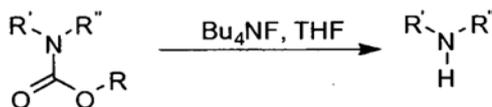
- 5 El desdoblamiento o respectivamente la descarboxilación de carbamatos es un procedimiento habitual para la preparación de aminas. Las aminas obtenidas son a su vez unos compuestos de partida para numerosos/as productos intermedios técnicos y sustancias activas farmacéuticas.

El mecanismo general de reacción del desdoblamiento de carbamatos lo describen Ewing y colaboradores en su publicación J. Amer. Chem. Soc. (1980) 102(9), 3072-3084:



10

El desdoblamiento de carbamatos en presencia del fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio (Bu<sub>4</sub>NF) lo describen Jacquemard y colaboradores en Tetrahedron (2004) 60(44), 10039 - 10047:



15

con **R** = metilo, etilo, *terc.*-butilo, bencilo, alilo o fenilo,  
**R'** = alquilo o arilo  
**R''** = hidrógeno, alquilo o arilo.

La estructura general de los carbamatos la describe Gaines en J. Org. Chem. (1985) 50, 410 - 411 como un ion híbrido monomolecular o una di-sal.

20

El documento de publicación de solicitud de patente japonesa JP 2006-069941 A describe, entre otras cosas, la descomposición térmica de carbamatos para la preparación de isocianatos. Por el contrario, el documento JP 2004-262892 A describe la descomposición térmica de carbamatos en presencia de un catalizador de estaño y de un catalizador de material sólido, seleccionado entre silicatos, gel de sílice y/o un metal.

La descomposición del carbamato de amonio en amoníaco y dióxido de carbono la describen el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/094541 A y el documento de solicitud de patente europea EP 1 195 194 A.

25

El desdoblamiento de carbamatos en presencia de un catalizador de estaño se describe también en el documento JP 2004-262892 A. El empleo de yodo para el desdoblamiento de carbamatos lo describen Vatele y colaboradores en Tetrahedron Letters (2003), 44(51), 9127-9129.

30

La misión del presente invento fue poner a disposición un procedimiento para el desdoblamiento de carbamatos, que haga posible desdoblar el carbamato mediando eliminación del dióxido de carbono a bajas temperaturas. Sobre todo, debería de evitarse que el carbamato se forme de retorno a partir de los productos de reacción dióxido de carbono y de la amina deseada. En particular, la misión del presente invento fue desarrollar un procedimiento continuo de preparación para esto.

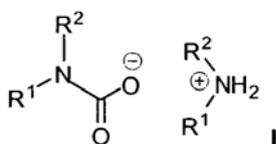
35

Sorprendentemente, se pudo encontrar que un procedimiento para la preparación de aminas por desdoblamiento de carbamatos en presencia de un ácido hace posible un modo de procedimiento continuo. En el caso de los ácidos empleados en el procedimiento conforme al invento se trata de neoácidos de alto punto de ebullición, que sorprendentemente disponen de un efecto catalítico al realizar el desdoblamiento de carbamatos. Junto al efecto catalítico, estos ácidos sirven en el procedimiento conforme al invento también como diluyentes de la fracción de cola. Tanto más sorprendente resultó que se consiguió emplear el carbamato que se ha de desdoblar en forma de una solución o también en forma de una suspensión, pudiendo ser eliminados el dióxido de carbono y el disolvente empleado del carbamato a partir de la zona de reacción, sin que sea eliminado conjuntamente el producto diana amina. A causa de la más baja temperatura de reacción, que es hecha posible mediante el empleo de los ácidos, el producto diana amina permanece en el ácido, que con ello, además de servir como catalizador, sirve también como disolvente

40

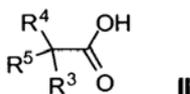
para la amina. De esta manera, el procedimiento conforme al invento hace posible la retirada por separado del dióxido de carbono resultante y del producto diana amina. Por consiguiente, se puede impedir la formación de retorno del carbamato. Esto constituye una decisiva ventaja frente a los procedimientos conformes al estado de la técnica, puesto que en éstos el desdoblamiento del carbamato discurre a unas temperaturas más altas, de manera tal que tanto el dióxido de carbono como también el producto diana amina pasan a la fase gaseosa y por consiguiente se efectúa la formación de retorno del carbamato. Tampoco era evidente que la amina, que se había de aislar a partir de la zona de reacción, pudiera ser separada de una manera sencilla y no reaccionase con el ácido mediante formación de una amida de ácido. Más bien, la amina puede ser aislada totalmente y en una pureza muy alta a partir de la zona de reacción, que contiene el ácido. El procedimiento conforme al invento se puede aplicar a un gran número de carbamatos, de modo que se pueden preparar de esta manera aminas tanto alifáticas como también aromáticas. De esta manera, es posible poner a disposición un procedimiento semidiscontinuo y en una variante especial de realización también un procedimiento continuo. El procedimiento conforme al invento tiene además la ventaja de que transcurre sin el empleo de metales y/o de compuestos metálicos.

Es objeto del invento por consiguiente un procedimiento para la preparación de aminas por desdoblamiento de carbamatos de la fórmula I



con  $\text{R}^1$  = hidrógeno, o un grupo alquilo, arilo o fenilo,  
 $\text{R}^2$  = un grupo alquilo, arilo o fenilo,  
 estando sustituidos o sin sustituir los sustituyentes de los tipos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ,

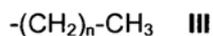
el cual está caracterizado porque el desdoblamiento del carbamato se efectúa en presencia de un ácido de la fórmula II



con  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  = un grupo alquilo o fenilo,

siendo iguales o diferentes los sustituyentes de los tipos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ .

Como ácidos se emplean en el procedimiento conforme al invento los compuestos de acuerdo con la fórmula II. De manera preferida, en el procedimiento conforme al invento se emplean los denominados neoácidos o ácidos de Koch. Estos ácidos tienen la ventaja de que son especialmente estables frente a la hidrólisis y a la oxidación por causa del átomo de carbono  $\alpha$  cuaternario. Se emplean de manera preferida los ácidos de acuerdo con la fórmula II, que como sustituyentes de los tipos  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tienen un grupo alquilo, en particular los ácidos de la fórmula II con un grupo metilo como sustituyente de los tipos  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  y que como sustituyente del tipo  $\text{R}^3$  tienen un grupo de acuerdo con la fórmula III



con  $n = 0 - 8$ , de manera preferida  $n = 2 - 7$ .

De manera especialmente preferida se emplean en el procedimiento conforme al invento unos neoácidos de alto punto de ebullición, en particular con un número total de carbonos de 5 hasta 12. De manera muy especialmente preferida se emplea como ácido el ácido neodecanoico ( $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  = metilo;  $\text{R}^3$  =  $-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ). En el procedimiento conforme al invento se pueden emplear también mezclas de estos ácidos de la fórmula II, pudiendo contener estas mezclas de ácidos también isómeros de los ácidos de la fórmula II.

Es ventajoso el empleo de unos ácidos, que tienen un punto de ebullición de por lo menos 150°C a una presión de 1.013 mbar. De manera preferida, los ácidos empleados en el procedimiento conforme al invento tienen un punto de ebullición de 160 hasta 300°C.

Los ácidos empleados en el procedimiento conforme al invento se distinguen, por una parte, por su alto punto de ebullición, pero también por su actividad catalítica ácida al realizar el desdoblamiento de carbamatos.

En el procedimiento conforme al invento los carbamatos de la fórmula I se desdoblan en las correspondientes aminas. De manera preferida, se emplean en el procedimiento conforme al invento unos carbamatos de la fórmula I con  $R^1$  = hidrógeno y  $R^2$  = un grupo alquilo, pero de manera especialmente preferida unos carbamatos de la fórmula I con  $R^1$  = hidrógeno y  $R^2$  =  $-(CH_2)_n-CH_3$  con  $n = 0 - 8$ , de manera preferida  $n = 2 - 7$ . En una forma especial de realización del procedimiento conforme al invento, se emplean unos carbamatos de la fórmula I con  $R^1$  = hidrógeno y  $R^2$  = un grupo alquilo, estando sustituido el grupo alquilo. En particular, se adecuan para este procedimiento unos carbamatos de la fórmula I con  $R^1$  = hidrógeno y  $R^2$  = un grupo alquilo, que está sustituido con grupos amino, preferiblemente con un grupo amino. Así, se emplean de manera preferida unos carbamatos de la fórmula I con  $R^1$  = hidrógeno y  $R^2$  =  $-(CH_2)_n-NH_2$  con  $n = 1 - 8$ , en particular  $2 - 7$ .

El carbamato que se ha de desdoblar se puede emplear en el procedimiento conforme al invento como una solución, como una suspensión o como un material sólido que contiene disolventes. Preferiblemente, en el procedimiento conforme al invento se emplean unos disolventes que tienen un punto de ebullición de 30 a 300°C, de manera especialmente preferida de 50 a 150°C.

Como disolventes para los carbamatos se pueden emplear en el procedimiento conforme al invento unos alcoholes, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y ciclohexanol, hidrocarburos alifáticos, tales como, por ejemplo, hexano, heptano, octano, nonano o decano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como por ejemplo ciclohexano, o hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo tolueno o xileno. La concentración de carbamato en la solución de carbamato que se emplea o también en la suspensión de carbamato es preferiblemente de 5 a 80 % en peso, de manera preferida de 10 a 50 % en peso.

Es ventajoso en el procedimiento conforme al invento el recurso de disponer previamente el ácido a la temperatura deseada de reacción en la zona de reacción y tan solo a continuación aportar el carbamato a la zona de reacción.

De manera preferida, del ácido se emplean en el procedimiento conforme al invento de 0,1 a 1.000 equivalentes molares, de manera preferida de 0,5 a 500 equivalentes molares, referidos a la cantidad empleada de carbamato.

Mediante el empleo de los ácidos de acuerdo con la fórmula II es posible una temperatura de reacción correspondientemente alta al realizar la adición dosificada del carbamato durante el desdoblamiento en el procedimiento conforme al invento, siendo la temperatura de reacción lo suficientemente alta para el desdoblamiento del carbamato así como también lo suficientemente baja para que se pueda reprimir un paso del producto diana amina a la fase gaseosa y/o de vapor. De esta manera, el disolvente, que es incorporado en la zona de reacción mediante la adición del carbamato, se puede eliminar rápidamente de nuevo a partir de la zona de reacción. El desdoblamiento del carbamato en el procedimiento conforme al invento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción de 50°C a 320°C, de manera preferida de 120 a 250°C. La temperatura de reacción se escoge preferiblemente de tal manera que con la separación del dióxido de carbono no pase conjuntamente por destilación y no pueda ser arrastrado conjuntamente ningún producto diana amina. En general es ventajosa una temperatura de reacción en el sumidero de cola (= parte inferior de la columna), que está situada en 20 a 30 K por debajo de la temperatura de ebullición de la amina.

La presión, a la que se lleva a cabo el desdoblamiento del carbamato en el procedimiento conforme al invento, es preferiblemente de 20 mbar hasta 2.000 mbar, de manera preferida de 800 hasta 1.200 mbar y de manera especialmente preferida de 950 hasta 1.100 mbar. De manera muy especialmente preferida, el desdoblamiento del carbamato se lleva a cabo a la presión atmosférica en el procedimiento conforme al invento.

El procedimiento conforme al invento se puede hacer funcionar tanto como proceso discontinuo (batch = por cargas) como también como proceso continuo, pero de manera preferida se hace funcionar como proceso continuo.

En una forma preferida de realización del procedimiento conforme al invento se emplean unos reactores continuos de tiempo de permanencia tales como por ejemplo reactores tubulares, evaporadores de película descendente o de película rociada, evaporadores de capa fina o extrusoras de película delgada. En el caso de estos tipos de reactores, en el procedimiento conforme al invento el ácido de acuerdo con la fórmula II se conduce preferiblemente en circuito cerrado y el carbamato que se ha de desdoblar - por ejemplo en forma de una solución o suspensión - se aporta en este dispositivo a la zona de reacción. También es posible no conducir el ácido en circuito cerrado y por consiguiente aportar de nuevo al reactor o desechar el ácido tan sólo después de un tratamiento por separado.

Al realizar el desdoblamiento se forma dióxido de carbono, que por consiguiente se puede eliminar continuamente desde la zona de reacción junto con el disolvente incorporado en la zona de reacción - por ejemplo agua -. A causa del fuerte desprendimiento de  $CO_2$  durante el desdoblamiento del carbamato, es ventajoso poner a disposición una gran

superficie de evaporador y por consiguiente son especialmente apropiados para el procedimiento conforme al invento los evaporadores de película descendente, de película rociada o de capa fina.

5 Para que la amina obtenida después del desdoblamiento del carbamato no entre en contacto con el dióxido de carbono que asimismo se forma y por consiguiente se llegue a una reacción de retorno para formar el carbamato, el dióxido de carbono resultante se separa por arrastre mediante una corriente de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

A continuación del desdoblamiento del carbamato, la amina obtenida a partir del desdoblamiento es retirada en el procedimiento conforme al invento. Esto se consigue por ejemplo por una vía de destilación mediante un aumento adicional de la temperatura y/o una disminución de la presión, siendo eliminada la amina desde la zona de reacción.

10 La fase de cola remanente con el ácido de la fórmula II se puede poner a disposición en el procedimiento conforme al invento a continuación de nuevo para un desdoblamiento de carbamatos, haciendo seguir un circuito cerrado repetido o en el caso más sencillo otro ciclo semidiscontinuo, por ejemplo en un reactor de recipiente con sistema de agitación.

15 La amina obtenida de acuerdo con el procedimiento conforme al invento tiene por lo general una pureza tan alta que ya no se necesitan etapas de purificación adicionales. En particular, mediante el procedimiento conforme al invento se pueden obtener aminas con una pureza según GC (cromatografía de gases) de > 98 % del área de superficie. Si la amina, sin embargo, no se presentase en la pureza deseada, se puede hacer seguir una destilación o rectificación ulterior.

Es ventajoso trabajar en los casos de todas las etapas de tratamiento en el procedimiento conforme al invento bajo un gas inerte, con el fin de impedir la formación renovada de carbamatos, que se pueden formar de retorno a partir del producto de reacción amina y del CO<sub>2</sub> procedente de la atmósfera.

20 Los Ejemplos siguientes deben de explicar el procedimiento conforme al invento para la preparación de aminas, sin que el invento tenga que ser restringido a esta forma de realización.

#### **Ejemplo 1 (conforme al invento)**

25 En un matraz con una capacidad de 1 l provisto de un agitador y de una columna con cuerpos de relleno de 10 cm, una cabeza de columna y un refrigerante se disponen previamente 200 g del ácido neodecanoico (Versatic10 de la entidad Resolution). Este sumidero de cola se calienta a aproximadamente 120°C. En el transcurso de 2 horas se añaden dosificadamente 800 g de una solución acuosa al 30 % en peso de un carbamato de acuerdo con la fórmula I con R<sup>1</sup> = H y R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (esto corresponde a 0,87 moles del carbamato). En el transcurso de estas 2 horas se eliminan por destilación aproximadamente 550 g de agua y se liberan aproximadamente 19 l de dióxido de carbono. La  
30 determinación del resultante dióxido de carbono se vigiló mediante un apropiado contador de gas. Después de que esté terminada la formación de dióxido de carbono y haya sido eliminada toda el agua, la presión es reducida durante tanto tiempo hasta que se pueda eliminar también el agua restante. Mediando reducción adicional de la presión, se separa por destilación a continuación de esto el 1,6-diamino-hexano.

35 Se obtienen aproximadamente 95 g de 1,6-diamino-hexano al 99 %, esto corresponde a un rendimiento de aproximadamente 95 %.

#### **Ejemplo comparativo 1**

40 El Ejemplo comparativo 1 se lleva a cabo en condiciones análogas a las del Ejemplo 1, pero en vez de 200 g del ácido neodecanoico se emplean 200 g de Marlotherm SH. No se observa ningún desdoblamiento térmico del carbamato. Solamente se pudo observar una eliminación del agua por destilación. El carbamato no desdoblado permanece en el sumidero de cola de la columna.

#### **Ejemplo comparativo 2**

45 El Ejemplo comparativo 2 se lleva a cabo en condiciones análogas a las del Ejemplo comparativo 1, pero la temperatura del sumidero de cola se aumentó hasta 200°C. Entonces se pudo observar un desdoblamiento térmico del carbamato, presentándose la amina resultante y el dióxido de carbono al mismo tiempo en el espacio de vapor del reactor, de manera tal que se pudo observar una reacción de retorno al carbamato.

En los Ejemplos comparativos 1 y 2 no se pudo aislar ninguna amina.

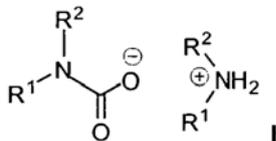
#### **Ejemplo 2 (conforme al invento)**

50 Un evaporador de capa fina a base de vidrio con un área de superficie de 0,1 m<sup>2</sup> se carga con aproximadamente 500 g/h del ácido neodecanoico tomando ayuda de una bomba dosificadora. La temperatura de la fracción previa del

- portador de calor en el evaporador de capa fina es de aproximadamente 180°C. Con ayuda de una segunda bomba dosificadora, el evaporador de capa fina se carga con aproximadamente 200 g/h de una solución acuosa al 30 % en peso de un carbamato de acuerdo con la fórmula I con  $R^1 = H$  y  $R^2 = -(CH_2)_6-NH_2$ . Se separan por destilación a través de la cabeza aproximadamente 120 g/h de agua. Al mismo tiempo, como consecuencia de la separación de  $CO_2$  se puede vigilar un desprendimiento de gases con ayuda de una usual medición de volúmenes de gases (resultan aproximadamente 4 - 5 l/h de dióxido de carbono). En el sumidero de cola del evaporador de capa fina quedan el ácido neodecanoico y el 1,6-diamino-hexano, que a continuación pueden ser separados entre sí por destilación, o bien en otro evaporador de capa fina o mediante una sencilla destilación de camino corto.
- 5
- 10 Ambas variantes de procedimiento en el Ejemplo 2 condujeron a un rendimiento de 1,6-diamino-hexano de aproximadamente 95 %, referido al carbamato empleado.

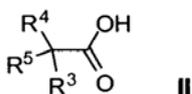
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de aminas por desdoblamiento de carbamatos de la fórmula I



5 con  $R^1$  = hidrógeno, o un grupo alquilo, arilo o fenilo,  
 $R^2$  = un grupo alquilo, arilo o fenilo,  
 estando sustituidos o sin sustituir los sustituyentes de los tipos  $R^1$  y  $R^2$ ,

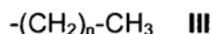
caracterizado porque el desdoblamiento del carbamato se efectúa en presencia de un ácido de la fórmula II



con  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  = un grupo alquilo o fenilo,

10 siendo iguales o diferentes los sustituyentes de los tipos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  y siendo el resultante dióxido de carbono separado por arrastre mediante una corriente de un gas inerte.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un ácido de acuerdo con la fórmula II con un grupo metilo como sustituyentes de los tipos  $R^4$  y  $R^5$ , y como sustituyente del tipo  $R^3$  se emplea un grupo de acuerdo con la fórmula III



15

con  $n = 0 - 8$ .

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque como ácido se emplea el ácido neodecanoico.

20

4. Procedimiento de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque el carbamato se emplea como una solución, como una suspensión o como un material sólido que contiene disolventes.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el disolvente tiene un punto de ebullición de 30°C hasta 300°C.

25

6. Procedimiento de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque el ácido se dispone previamente en la zona de reacción a la deseada temperatura de reacción y tan solo a continuación se aporta el carbamato a la zona de reacción.

30

7. Procedimiento de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque del ácido se emplean de 0,1 a 1.000 equivalentes molares, referidos a la cantidad empleada del carbamato.

8. Procedimiento de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque el desdoblamiento del carbamato se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 50°C hasta 320°C.