

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 909**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2010 PCT/US2010/044533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO2011017510**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10745057 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2462104**

54 Título: **Método para sintetizar aminoalcoholes**

30 Prioridad:

06.08.2009 US 231780 P

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

28.03.2017

73 Titular/es:

**LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS, INC.
(100.0%)
9911 Brecksville Road
Cleveland, OH 44141-3247, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YANSHI y
TAMARESELVY, KRISHNAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 606 909 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para sintetizar aminoalcoholes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con un método para sintetizar aminoalcoholes (v.g., aminoalcoholes que contienen un grupo amina que está sin sustituir, monosustituido o disustituido). La presente invención se relaciona con un método para sintetizar aminoalcoholes a partir de un aminoaldehído correspondiente. La presente invención se relaciona con un método para sintetizar aminoalcoholes a partir de un aminoaldehído correspondiente mediante un procedimiento de hidrogenación usando un catalizador adecuado (v.g., níquel Raney[®]) y con los productos formados a partir de los mismos. La presente invención se relaciona con aminoalcoholes formados por hidrogenación directa a partir de un aminoaldehído libre correspondiente sin la etapa intermedia de conversión del material de partida aminoaldehído en una sal.

15

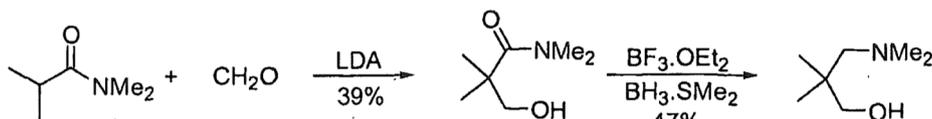
Antecedentes de la invención

Se usan diversos métodos para sintetizar aminoalcoholes. Sin embargo, todos ellos sufren de los diversos inconvenientes que se detallan a continuación. La discusión de los diversos métodos que se utilizan actualmente para sintetizar un aminoalcohol empleará 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol (DMADMPOL) como situación ejemplar.

20

La primera ruta conocida en la técnica consiste en reducir un éster o amida, como se muestra en la ruta sintética ejemplar mostrada a continuación:

25

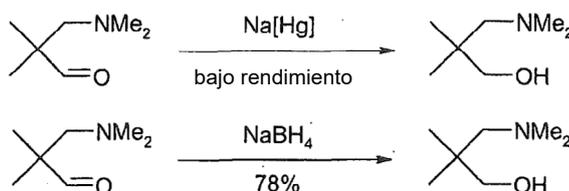


donde LDA es diisopropilamido de litio $[(CH_3)_2CH]_2NLi$. Esta ruta sintética no resulta práctica debido al bajo rendimiento y al elevado coste del reactivo de litio utilizado en el sistema (véase, v.g., Madder *et al.*, J. Chem. Sci., Perkin Trans. 1997, 2, p. 2787).

30

La segunda ruta conocida en la técnica consiste en reducir un aldehído correspondiente como se muestra en las rutas sintéticas ejemplares mostradas a continuación:

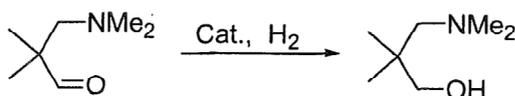
35



Las rutas anteriores conllevan la reducción de 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropanal con un agente reductor, tal como Na[Hg] (véase, v.g., Mannich *et al.*, Ber., 1932, 65, p. 378) o NaBH₄ (véase, v.g., Traynelis *et al.*, J. J. Org. Chem., 1961, 26, pp. 686 a 691, o Broger *et al.*, J. Med. Chem., 1972, 15, pp. 1003 a 1006). Estas rutas, aun siendo posibles, todavía requieren una gran cantidad de agente reductor para producir el aminoalcohol deseado. Además, el rendimiento sobre la primera ruta de reducción es demasiado bajo como para resultar práctico.

Una tercera ruta que se ha intentado consiste en someter un aldehído correspondiente a hidrogenación con un catalizador, como se muestra en la ruta de síntesis ejemplar expuesta a continuación:

45



Sin embargo, se han reportado diversas dificultades en relación a la hidrogenación de este aldehído mostrado anteriormente (véase, v.g., W. Wenner, J. Org. Chem., 1950, 15, 2, pp. 301 a 304). Como se dice allí, la hidrogenación de DMADMPAL no se detuvo en la fase de alcohol deseada (véanse, v.g., W. Wenner, J. Org. Chem., 1950, 15, 2, pp. 301 a 304; Mannich *et al.*, Ber., 1922, 55, pp. 356 a 365; y Mannich *et al.*, Ber., 1932, 65, pp. 385 a 390).

50

También se ha reportado que, cuando se hidrogena la sal clorhidrato de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal

55

(DMADMPAL) con catalizadores de metales nobles, sólo se obtienen bajos rendimientos del producto deseado, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol (DMADMPOL). La razón de dichos bajos rendimientos es en parte que se observa hidrogenolisis del grupo funcional amina. La hidrogenación de la amina libre dio un resultado incluso peor aun habiéndose probado catalizadores de metales nobles y de níquel (véase, v.g., W. Wenner, J. Org. Chem., 1950, 15, 2, pp. 301 a 304). Se consiguió finalmente la hidrogenación de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal (DMADMPAL) cuando se empleó la sal clorhidrato conjuntamente con Níquel Raney[®] como catalizador (véanse, v.g., W. Wenner, J. Org. Chem., 1950, 15, 2, pp. 301 a 304, y Patente Estadounidense N° 2.477.842). Este procedimiento tampoco resulta eficiente en cuanto a coste, ya que la protonación y desprotonación del resto amina del aminoaldehído añadió un coste significativo de procesamiento al producto final.

En cuanto a la Patente Estadounidense N° 2.477.842, esta patente utiliza un método para convertir un aminoaldehído en un aminoalcohol que requiere el uso de un compuesto ácido para convertir el aminoaldehído en una sal con objeto de conseguir una protonación suficiente del grupo amino y permitir la conversión deseada. Como resultará evidente para los expertos en la técnica, el procedimiento de la Patente Estadounidense N° 2.477.842 es dependiente del pH y requiere el uso de un compuesto básico en un punto posterior para permitir la reconversión del compuesto salino en el aminoalcohol deseado. Son inconvenientes adicionales del procedimiento desvelado en la Patente Estadounidense N° 2.477.842: (i) la necesidad de usar una cantidad al menos estequiométrica (o incluso por encima de la cantidad estequiométrica) de ácido para asegurar la protonación completa del material de partida aminoaldehído para obtener la sal de aminoaldehído necesaria, y (ii) la necesidad de usar una cantidad estequiométrica (o incluso por encima de la cantidad estequiométrica) de base para neutralizar el ácido utilizado en el proceso de la reacción y permitir la reconversión del compuesto salino en el aminoalcohol deseado.

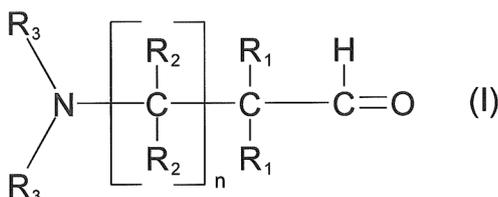
Dado lo anterior, se necesita una ruta sintética para producir aminoalcoholes a partir de un componente de partida adecuado (v.g., un aminoaldehído libre) que sea práctica y a la vez permita obtener un rendimiento adecuadamente elevado sin necesidad de etapas intermedias de protonación del resto amina del material de partida aminoaldehído y de posterior desprotonación del resto amina del producto de reacción aminoalcohol para recuperar el aminoalcohol libre.

Resumen de la invención

Por aminoaldehído libre, se entiende que el resto amina presente en el compuesto aminoaldehído está en su estado libre (es decir, no protonado o neutralizado). El compuesto aminoaldehído usado en la reacción como reactivo de partida no es una sal. Por aminoalcohol libre, se entiende que el resto amina presente en el aminoalcohol está en su estado libre (es decir, no protonado o neutralizado). El producto aminoalcohol sintetizado en la reacción no es una sal.

La presente invención se dirige a un método para producir un aminoalcohol a partir de un aminoaldehído, consistiendo el método en las siguientes etapas:

- (i) someter una composición que contiene un aminoaldehído libre según la Fórmula (I)



donde cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} y grupos cicloalquilo C_3 a C_{20} ; donde cada R_2 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} y grupos cicloalquilo C_3 a C_{20} ; donde cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} , grupos arilo C_4 a C_{20} y grupos cicloalquilo C_4 a C_{20} , o donde ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_2 a C_{20} saturado o insaturado no sustituido, y donde n es igual a un número entero de 1 a 30, a una reacción de hidrogenación combinando el aminoaldehído con hidrógeno y un catalizador de la hidrogenación binario de níquel-aluminio, para obtener un aminoalcohol correspondiente, y (ii) recoger el aminoalcohol.

Las realizaciones preferidas son obvias a partir de las reivindicaciones dependientes.

Las reacciones, los reactivos, las composiciones y los productos de la presente invención pueden adecuadamente comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, los componentes, elementos y delineaciones de proceso aquí descritos. La invención aquí desvelada de manera ilustrativa puede ser adecuadamente puesta en práctica en ausencia de cualquier elemento que no esté aquí específicamente desvelado.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal (DMADMPAL) bruto.

La Figura 2 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal (DMADMPAL) destilado.

La Figura 3 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo comparativo 1.

La Figura 4 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo comparativo 2.

La Figura 5 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo comparativo 3.

La Figura 6 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo experimental 1.

La Figura 7 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo experimental 2.

La Figura 8 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo experimental 3.

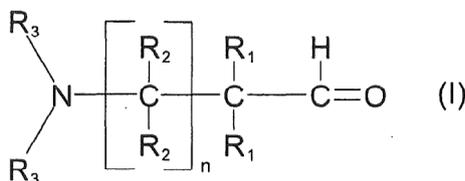
La Figura 9 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo experimental 4.

La Figura 10 es un espectro de ^1H RMN de 500 MHz del Ejemplo experimental 5.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención se relaciona con aminoalcoholes formados a partir de un correspondiente aminoaldehído por hidrogenación usando un catalizador de Níquel Raney[®].

En una realización, el aminoaldehído es seleccionado entre los representados por la Fórmula (I):



donde cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} y grupos cicloalquilo C_3 a C_{20} ; grupos arilo C_4 a C_{20} , y grupos cicloalquilo C_4 a C_{20} .

En aún otra realización, ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_2 a C_{20} saturado o insaturado no sustituido.

En aún otra realización, cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_3 a C_{15} y grupos cicloalquilo C_4 a C_{10} ; R_2 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_3 a C_{15} o grupos cicloalquilo C_4 a C_{10} ; y cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_3 a C_{15} , grupos arilo C_4 a C_{10} y grupos cicloalquilo C_4 a C_{10} .

En aún otra realización, ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_3 a C_{10} saturado o insaturado no sustituido.

En aún otra realización, cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_5 a C_8 y grupos cicloalquilo C_5 a C_8 ; independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_{15} a C_8 y grupos cicloalquilo C_5 a C_8 ; y cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_5 a C_8 , grupos arilo C_5 a C_8 y grupos cicloalquilo C_{15} a C_8 .

En aún otra realización, cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno). En aún otra realización, ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_4 a C_8 saturado o insaturado no sustituido.

En aún otra realización, cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno o grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_6 ; cada R_2 es independientemente seleccionado entre hidrógeno o grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_6 ; n es igual a un número entero de 1 a 20; y cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{15} , grupos arilo C_4 a C_{10} o grupos cicloalquilo C_4 a C_{10} .

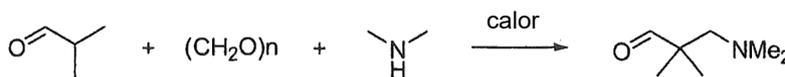
En aún otra realización, ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_4 a C_6 saturado o insaturado no sustituido.

En aún otra realización más, n es igual a un número entero de 2 a 15, o incluso a un número entero de 4 a 10.

En aún otra realización más, cada R_1 es un grupo metilo, cada R_2 es un hidrógeno y cada R_3 es seleccionado entre un hidrógeno o grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_8 , y donde n es igual a un número entero de 1 a 5.

En una realización, los anteriores aminoaldehídos "de partida" para la conversión en correspondientes aminoalcoholes son producidos por rutas sintéticas conocidas para los expertos en la técnica (véanse, v.g., las Patentes Estadounidenses N° 2.477.842 y N° 1.824.676, por sus enseñanzas de rutas sintéticas para producir aminoaldehídos). En otra realización, se puede utilizar la siguiente ruta sintética ejemplar para producir el material "de partida" aminoaldehído deseado. Habría que observar que la siguiente ruta sintética para un aminoaldehído es ejemplar en cuanto a su naturaleza y que la presente invención no se limita a ella.

En una realización, se sintetiza 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal (DMADMPAL) según la siguiente ruta de reacción:



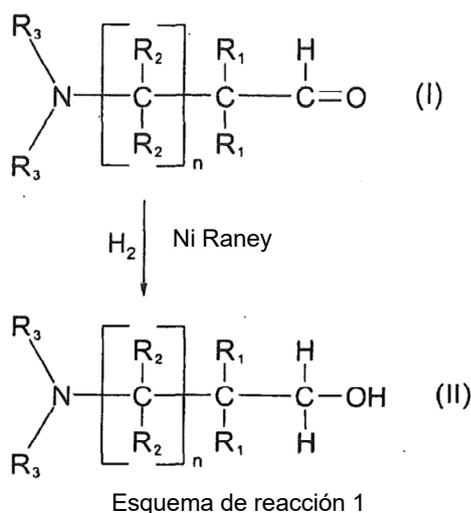
donde n es un número entero de 1 a 100, o de 2 a 50, o de 4 a 25, o incluso de 8 a 15. Aquí, al igual que en cualquier otro lugar de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, se pueden combinar los valores numéricos individuales (incluyendo los valores numéricos de los átomos de carbono), o los límites, para formar rangos adicionales no desvelados y/o no indicados. En otra realización, n es igual a 1 (es decir, formaldehído) o n es igual a 8 (un paraformaldehído). En aún otra realización, se utiliza paraformaldehído independientemente del número de unidades repetitivas (es decir, n puede ser cualquier valor adecuado y no se limita a los rangos anteriormente indicados).

En una realización de síntesis particular, el material de partida DMADMPAL se forma a partir de isobutiraldehído (144 gramos, 2 moles), paraformaldehído (97% - 63 gramos, 2 moles) y una solución de dimetilamina (40% - 226 gramos, 2 moles). El producto bruto, DMADMPAL, es un líquido de amarillo a marrón claro. El producto bruto tiene una buena pureza, como puede verse por el espectro de ¹H RMN de la Figura 1. El producto bruto DMADMPAL puede ser además purificado por destilación a vacío, para obtener un líquido incoloro. La Figura 2 es un espectro de ¹H RMN del producto DMADMPAL purificado.

Como se ha discutido con anterioridad, la presente invención se relaciona con un método para sintetizar aminoalcoholes a partir de un aminoaldehído libre correspondiente por un procedimiento de hidrogenación utilizando un catalizador adecuado y con el producto aminoalcohol libre formado a partir del mismo. Se apreciará que el catalizador de hidrogenación que se utiliza conjuntamente con la presente invención debe hidrogenar selectivamente la funcionalidad aldehído sin hidrogenar el átomo de nitrógeno del material de partida aminoaldehído.

Los catalizadores de la hidrogenación utilizados conjuntamente con la presente invención son catalizadores binarios de níquel-aluminio (Ni-Al). También se hace referencia en la técnica a los catalizadores binarios de níquel-aluminio como catalizadores esqueléticos de níquel-aluminio y catalizadores de esponja-metales de níquel-aluminio. En un aspecto, la preparación de catalizadores binarios de níquel-aluminio conlleva la aleación de aproximadamente 50 partes de níquel con aproximadamente 50 partes de aluminio por técnicas pirometalúrgicas, como se describe en las Patentes Estadounidenses N° 1.628.190 y N° 1.915.473, la pulverización de la aleación de níquel-aluminio y la disolución después de la mayor parte del aluminio con una solución acuosa de hidróxido de sodio [J. Am. Chem. Soc. 54, 4116 (1932)], para obtener un substrato poroso. Se lava entonces el níquel-aluminio poroso para eliminar cualquier hidróxido de sodio residual [Ind. and Eng. Chem. 33, 1199 (1940)]. La razón de níquel a aluminio usada en la aleación puede variar de 1 a 4.

En un caso, el método de la presente invención incluye la hidrogenación controlada de un aminoaldehído deseado según la Fórmula (I) anterior por una reacción de hidrogenación usando un catalizador adecuado. El catalizador es un catalizador metálico binario de níquel-aluminio, tal como Níquel Raney[®], y puede ser adquirido comercialmente de, por ejemplo, W.R. Grace & Co., Pfaltz & Bauer o Sigma-Aldrich. También se pueden adquirir comercialmente catalizadores metálicos binarios de níquel-aluminio de Johnson Matthey Catalysts bajo la denominación comercial Sponge Metal[™]. En un caso, la ruta de síntesis controlada para un aminoalcohol deseado utiliza un aminoaldehído libre y es como se muestra a continuación en el Esquema de reacción 1:



donde cada R_1 , R_2 y R_3 son independientemente seleccionados entre los grupos definidos anteriormente, y donde n se define como antes. En una realización, se puede utilizar cualquier cantidad adecuada de catalizador de hidrogenación conjuntamente con el Esquema de reacción 1, incluyendo, aunque sin limitación, cantidades por encima de un equivalente en peso en base a la cantidad de material de partida aminoaldehído. En una realización del Esquema de reacción 1, la razón de aminoaldehído a catalizador es controlada de tal manera que reaccione 1 equivalente en peso de aminoaldehído con de 0,0001 a 0,8 equivalentes en peso de catalizador. En otra realización, la razón de aminoaldehído a catalizador es controlada de tal manera que reaccione 1 equivalente en peso de aminoaldehído con de 0,001 a 0,75 equivalentes en peso de catalizador. En aún otra realización, la razón de aminoaldehído a catalizador es controlada de tal manera que reaccione 1 equivalente en peso de aminoaldehído con de 0,1 a 0,5 equivalentes en peso de catalizador.

En una realización, el Esquema de reacción 1 es desarrollado a una presión de 6,89 MPa a 68,94 MPa (de 1 psi a 10.000 psi), o de 68,9 MPa a 34,5 MPa (de 10 psi a 5.000 psi), o de 0,345 MPa a 6,89 MPa (de 50 psi a 1.000 psi), o incluso de 1,72 MPa a 5,17 MPa (de 250 psi a 750 psi). En una realización, el Esquema de reacción 1 es desarrollado a una temperatura de 0°C a 300°C, o de 15°C a 250°C, o de 25°C a 200°C, o incluso de 30°C a 150°C. Los valores numéricos individuales (incluyendo, si es aplicable, los valores numéricos de los átomos de carbono), o los límites, pueden combinarse aquí, así como en cualquier otro lugar de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, para formar rangos no desvelados y/o no indicados adicionales.

No se utiliza ningún ácido, y en lugar de ello se convierte el aminoaldehído libre en el aminoalcohol libre deseado sin conversión en la correspondiente sal de aminoaldehído. Como resultará obvio para los expertos en la técnica, cuando no se utiliza ningún ácido (es decir, cero equivalentes molares de ácido), la reacción procede según el Esquema de reacción 1.

En cuanto a cualquiera de las realizaciones cubiertas por el Esquema de reacción 1, dichas reacciones pueden ser llevadas a cabo como reacciones netas. Tal como se utiliza aquí, una reacción neta es una en la que hay menos de un 10 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos. En otra realización, una reacción neta es una en la que hay menos de un 7,5 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos, menos de un 5 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos, menos de un 2,5 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos, menos de un 1 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos, menos de un 0,5 por ciento en peso de uno o más solventes extraños y/o añadidos, o incluso ninguna cantidad de uno o más solventes extraños y/o añadidos (es decir, que hay cero solventes adicionales, o que está libre de solventes adicionales).

En las realizaciones en las que están presentes uno o más solventes extraños y/o añadidos en una reacción neta, la cantidad en peso del uno o más solventes extraños y/o añadidos se basa en el peso total de los reactivos utilizados en cualquiera de los Esquemas de reacción 1 anteriormente ilustrados. En la realización en la que los Esquemas de reacción 1 están libres del uno o más solventes extraños y/o añadidos (es decir, que hay cero solventes adicionales), los reactivos utilizados en los Esquemas de reacción 1 proporcionan los medios de reacción necesarios para que cada uno de los anteriores Esquemas de reacción proceda según se ilustra.

En aún otra realización, los Esquemas de reacción 1 pueden ser desarrollados en un solvente. En esta realización, la cantidad de solvente utilizado conjuntamente con cualquiera de las realizaciones del Esquema de reacción 1 puede ser de menos de un 95 por ciento en peso de solvente, menos de un 90 por ciento en peso de solvente, menos de un 80 por ciento en peso de solvente, menos de un 75 por ciento en peso de solvente, menos de un 70 por ciento en peso de solvente, menos de un 65 por ciento en peso de solvente, menos de un 60 por ciento en peso

de solvente, menos de un 55 por ciento en peso de solvente, menos de un 50 por ciento en peso de solvente, menos de un 45 por ciento en peso de solvente, menos de un 40 por ciento en peso de solvente, menos de un 35 por ciento en peso de solvente, menos de un 30 por ciento en peso de solvente, menos de un 25 por ciento en peso de solvente, menos de un 20 por ciento en peso de solvente, menos de un 15 por ciento en peso de solvente, o incluso de menos de un 12,5 por ciento en peso de solvente. Aquí, al igual que en cualquier otro lugar de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, se pueden combinar los valores numéricos individuales (incluyendo, si es aplicable, los valores numéricos de los átomos de carbono), o los límites, para formar rangos no desvelados y/o no indicados adicionales. En aún otra realización, se puede utilizar cualquier cantidad de solvente, incluyendo más del 100 por ciento en peso, conjuntamente con el Esquema de reacción 1. En las realizaciones en las que el Esquema de reacción 1 es desarrollado en combinación con uno o más solventes, la cantidad en peso del uno o más solventes se basa en el peso total de los reactivos utilizados en el Esquema de reacción 1 anteriormente ilustrado.

Como solventes adecuados para uso en la presente invención, se incluyen, aunque sin limitación, uno o más solventes polares, uno o más solventes no polares o cualquier mezcla adecuada de uno o más solventes polares con uno o más solventes no polares. Como solventes polares ejemplares, se incluyen, aunque sin limitación, agua, alcoholes lineales o ramificados C₁ a C₈ (v.g., metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol o 3-hexanol), N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfona, sulfóxido de dimetilo, difenilsulfona, N-metilpirrolidona, éteres cíclicos polares (v.g., tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o 3-metiltetrahidrofurano), o mezclas adecuadas de dos o más de ellos. Como solventes no polares ejemplares, se incluyen, aunque sin limitación, alcanos lineales o ramificados C₁₅ a C₁₂ (v.g., pentano, hexano, heptano u octano), hidrocarburos aromáticos no polares (v.g., benceno, tolueno o xileno), ésteres alifáticos no polares (v.g., acetato de metilo o acetato de etilo), hidrocarburos alifáticos y aromáticos clorados no polares (v.g., diclorometano, cloroformo, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenzenos), éteres dialquílicos no polares (v.g., éter dietílico, éter dipropílico, éter dibutílico, butil etil éter, sec-butil etil éter, terc-butil etil éter, butil metil éter, sec-butil metil éter o terc-butil metil éter), o mezclas adecuadas de dos o más de ellos. En una realización, en la que se utiliza una mezcla de solventes polares/no polares, la cantidad de uno o más solventes polares con respecto al uno o más solventes no polares puede encontrarse en cualquier punto dentro del rango de razones de peso de 99:1 a 1:99.

Como se ha indicado anteriormente, una realización de la presente invención se relaciona con la síntesis de DMADMPOL por hidrogenación de DMADMPAL usando Níquel Raney[®] como catalizador. Se utilizan tanto la forma de sal clorhidrato (es decir, la variedad protonada, que se designa como P) como la forma de amina libre (es decir, el esquema de reacción que elimina el uso de un compuesto ácido, que se designa como F) de DMADMPAL como materiales "de partida". De nuevo, la presente invención no se limita a justo el uso de DMADMPAL como material de partida. En lugar de ello, el material "de partida" de la presente invención puede ser cualquier compuesto según la Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. En la Tabla 1, se dan los resultados de diversos Ejemplos. Los productos brutos son analizados por ¹H RMN, y se integran y se indican los picos representativos de los componentes principales de los productos brutos.

Tabla 1

Ejemplo	Forma	pH	Integración del pico principal		
			DMADMPOL	Picos del material no reaccionado y/o de las impurezas	
			3,5 ppm*	9,53 ppm	3,4 ppm
Comparativo 1	P	de 1 a 2	100	27	5
Comparativo 2	P	de 6 a 7	100	69	4
Comparativo 3	P	de 3 a 4	100	71	1
Experimental 1	F		100	0	1
Experimental 2	F		100	0	1

*Al pico de 3,5 ppm se le asigna un valor arbitrario de 100 por motivos de comparación

Se muestran los espectros de ¹H RMN de los Ejemplos comparativos 1 a 3 y de los Ejemplos experimentales 1 y 2 en las Figuras 3 a 7, respectivamente. La hidrogenación de la forma de sal clorhidrato de DMADMPAL no alcanza los mismos rendimientos que la hidrogenación del DMADMPAL libre. Las conversiones para los Ejemplos comparativos 1 a 3 son inferiores, lo que puede evidenciarse por la presencia de una cantidad significativa de pico de aldehído a 9,53 ppm. Sin embargo, la hidrogenación de la forma salina de DMADMPAL muestra una buena selectividad, ya que el pico del subproducto a 3,4 ppm es relativamente mínimo en comparación con el pico del producto a 3,5 ppm. Como puede determinarse a partir de los datos de ¹H RMN, la conversión del material de partida aminoaldehído en el aminoalcohol deseado no es estequiométrica. Aunque no deseamos inclinarnos por ningún valor numérico, pensamos que el rendimiento de la conversión del material de partida aminoaldehído en el aminoalcohol deseado usando el intermediario de sal clorhidrato antes mencionado se halla dentro del rango de un 60 a un 70 por ciento.

Por otra parte, la hidrogenación del DMADMPAL libre alcanza una conversión casi estequiométrica. Se puede ver esto por los datos relativos a los Ejemplos experimentales 1 y 2 en la Tabla 1. Dichos datos ilustran una clara ausencia de pico de aldehído a 9,53 ppm. Cuando se emplea DMADMPAL destilado, las reacciones alcanzan una conversión de aproximadamente el 100%, mientras que la selectividad es de aproximadamente el 99% según las integraciones. El pico de subproducto a 3,4 ppm es mínimo. Por lo tanto, la presente invención permite, en esta realización, la consecución de una hidrogenación eficaz del DMADMPAL libre, que los expertos en la técnica no pensaban que fuera posible.

En otra realización, la presente invención posibilita la hidrogenación del DMADMPAL libre bruto. Este método de reacción es también eficaz con el DMADMPOL producido por hidrogenación de DMADMPAL libre bruto, dando una pureza de aproximadamente el 90%. El producto de DMADMPOL bruto puede, en otra realización, ser destilado para obtener una pureza de producto final de al menos aproximadamente el 98%. Como resultado, es ventajoso en algunos casos emplear DMADMPAL bruto para la hidrogenación con objeto de evitar la pérdida por descomposición durante la destilación. Se puede obtener DMADMPOL de gran pureza por destilación tras completarse la reacción de hidrogenación antes mencionada. En vista de lo que antecede, la presente invención ampara el uso de un aminoaldehído libre "bruto" como material de partida para formar un correspondiente aminoalcohol por la anterior ruta de reacción libre.

Procedimiento ejemplar para la hidrogenación de la sal clorhidrato de DMADMPAL (Ejemplos comparativos 1, 2 y 3):

En un recipiente a presión, se cargan DMADMPAL (1,0 equivalente) y HCl 6N (de 1,01 a 1,04 equivalentes). Se ajusta el valor del pH de la solución al valor deseado mediante la adición de hidróxido de amonio. Se añade a esta solución una suspensión de Níquel Raney[®], que puede ser adquirida de Sigma-Aldrich, número de catálogo 510033 (W.R. Grace and Co. Raney[®] 2400, suspensión en H₂O, catalizador activo). La cantidad de catalizador utilizada es de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 100 por ciento en peso en relación a la cantidad de DMADMPAL. Se cierra el recipiente y se rocía con H₂ durante aproximadamente 5 minutos con agitación. Se aumenta la presión en el recipiente hasta una presión de 0,689 MPa a 6,89 MPa (de 100 psi a 1.000 psi) y luego hasta una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C. Se continúa calentando durante aproximadamente 3 horas. Se enfría entonces la reacción hasta la temperatura ambiente (v.g., aproximadamente 21°C) y se libera la presión antes de rociar el recipiente con N₂ durante aproximadamente 10 minutos. Se filtra luego la solución resultante. Se hace que la solución sea fuertemente básica con NaOH y se extrae la porción orgánica mediante la adición de una base o de una sal. Se analiza la solución orgánica bruta por ¹H RMN.

Procedimiento ejemplar para la hidrogenación del DMADMPAL destilado libre (Ejemplos experimentales 1 y 2):

En un recipiente a presión, se cargan DMADMPAL destilado (1,0 equivalente) y una suspensión de Níquel Raney[®] de Sigma-Aldrich, número de catálogo 510033 (W.R. Grace and Co. Raney[®] 2400, suspensión en H₂O, catalizador activo). La cantidad de catalizador utilizada es de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 100 por ciento en peso en relación a la cantidad de DMADMPAL. Se cierra el recipiente y se rocía con H₂ durante aproximadamente 5 minutos con agitación ocasional. Se aumenta la presión en el recipiente hasta una presión de aproximadamente 100 psi a aproximadamente 1.000 psi y se calienta entonces hasta una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C. Se continúa calentando durante aproximadamente 3 horas, hasta que la presión no cae. Se enfría luego el recipiente de reacción y se libera la presión antes de rociarlo con N₂ durante aproximadamente 10 minutos. Se filtra la solución y se analiza por ¹H RMN.

Procedimiento ejemplar para la hidrogenación del DMADMPAL bruto (Ejemplos experimentales 3, 4 y 5):

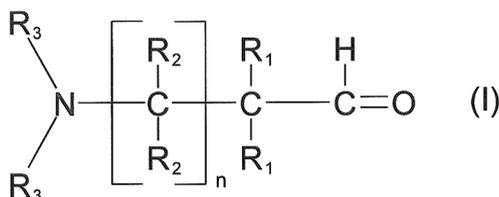
En un recipiente a presión, se cargan DMADMPAL bruto (1,0 equivalente) y una suspensión de Níquel Raney[®] de Sigma-Aldrich, número de catálogo 510033 (W.R. Grace and Co. Raney[®] 2400, suspensión en H₂O, catalizador activo). La cantidad de catalizador utilizada es de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 100 por ciento en peso en relación a la cantidad de DMADMPAL. Se cierra el recipiente y se rocía con H₂ durante aproximadamente 5 minutos con agitación ocasional. Se aumenta la presión en el recipiente hasta una presión de 0,689 MPa a 6,89 MPa (de 100 psi a 1.000 psi) y se calienta después hasta una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C. Se continúa calentando durante aproximadamente 3 horas, hasta que la presión no cae. Se enfría entonces el recipiente de reacción y se libera la presión antes de rociarlo con N₂ durante aproximadamente 10 minutos. Se filtra la solución bruta y se analiza por ¹H RMN.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un aminoalcohol a partir de un aminoaldehído, donde el método consiste en las siguientes etapas:

5

(i) someter una composición que contiene un aminoaldehído libre según la Fórmula (I)



10 donde cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} y grupos cicloalquilo C_3 a C_{20} ; donde cada R_2 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} y grupos cicloalquilo C_3 a C_{20} ; donde cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{30} , grupos arilo C_4 a C_{20} y grupos cicloalquilo C_4 a C_{20} , o donde ambos sustituyentes R_3 y el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocíclico C_2 a C_{20} saturado o insaturado no sustituido, y donde n es igual a un número entero de 1 a 30, a una reacción de hidrogenación combinando el aminoaldehído con hidrógeno y un catalizador de la hidrogenación binario de níquel-aluminio, para obtener un aminoalcohol correspondiente, y

15 (ii) recoger el aminoalcohol.

20 2. El método de la reivindicación 1, donde cada R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno o grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_6 ; cada R_2 es independientemente seleccionado entre hidrógeno o grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_6 ; y cada R_3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_{15} , grupos arilo C_4 a C_{10} o grupos cicloalquilo C_4 a C_{10} .

25 3. El método de la reivindicación 1, donde cada R_1 es un grupo metilo, cada R_2 es un hidrógeno, cada R_3 es seleccionado entre grupos alquilo lineales o ramificados C_1 a C_8 y donde n es igual a un número entero de 1 a 5.

30 4. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad de catalizador de la hidrogenación utilizado en la Etapa (i) es de 0,0001 a 0,8 equivalentes en peso de catalizador de la hidrogenación por 1 equivalente en peso de aminoaldehído.

5. El método de la reivindicación 1, donde la Etapa (i) es llevada a cabo a una presión de 6,89 kPa a 68,94 MPa (de 1 psi a 10.000 psi).

35 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho aminoaldehído es 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanal.

7. El método de la reivindicación 6, donde el correspondiente aminoalcohol es 3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol.

40 8. El método de la reivindicación 1, donde el catalizador de la hidrogenación es un catalizador de Níquel Raney.

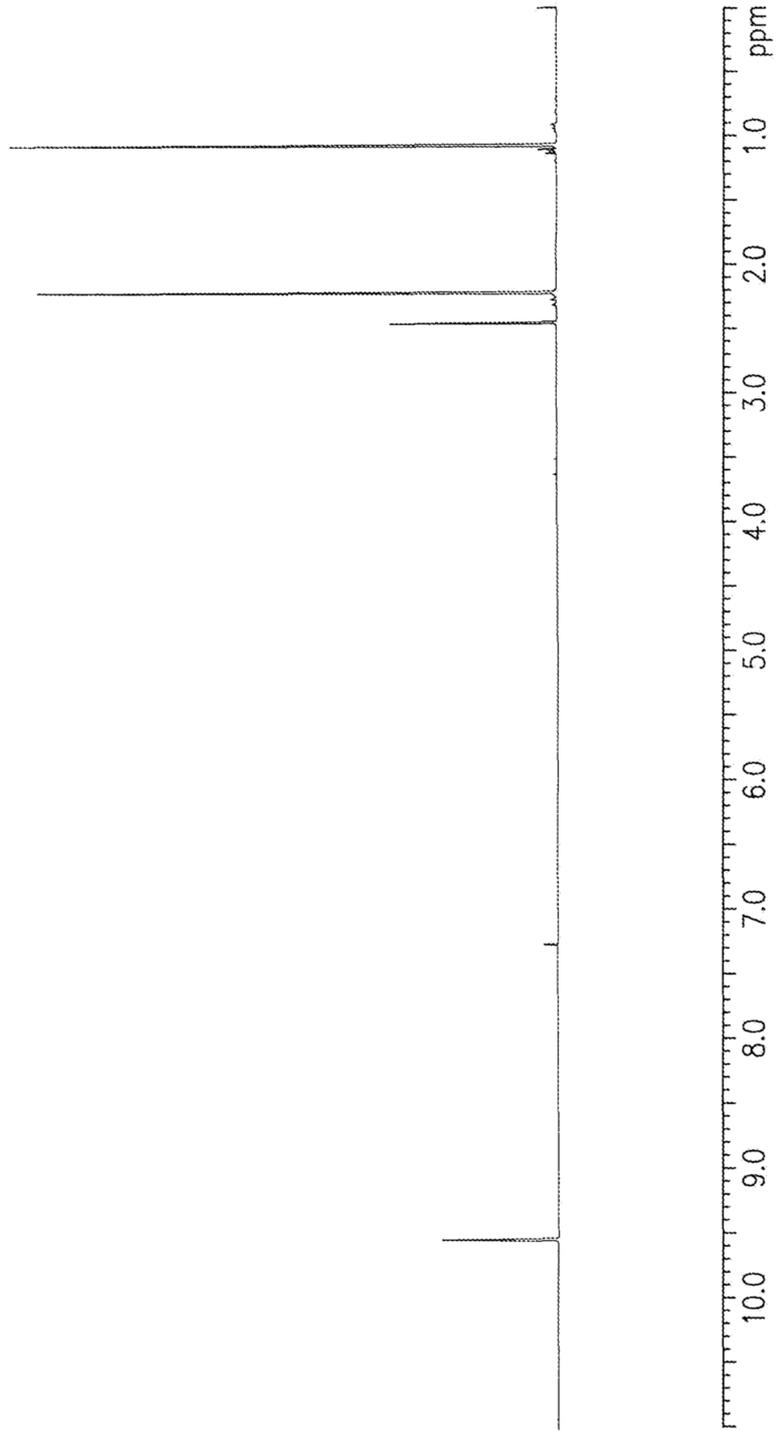


FIG--1

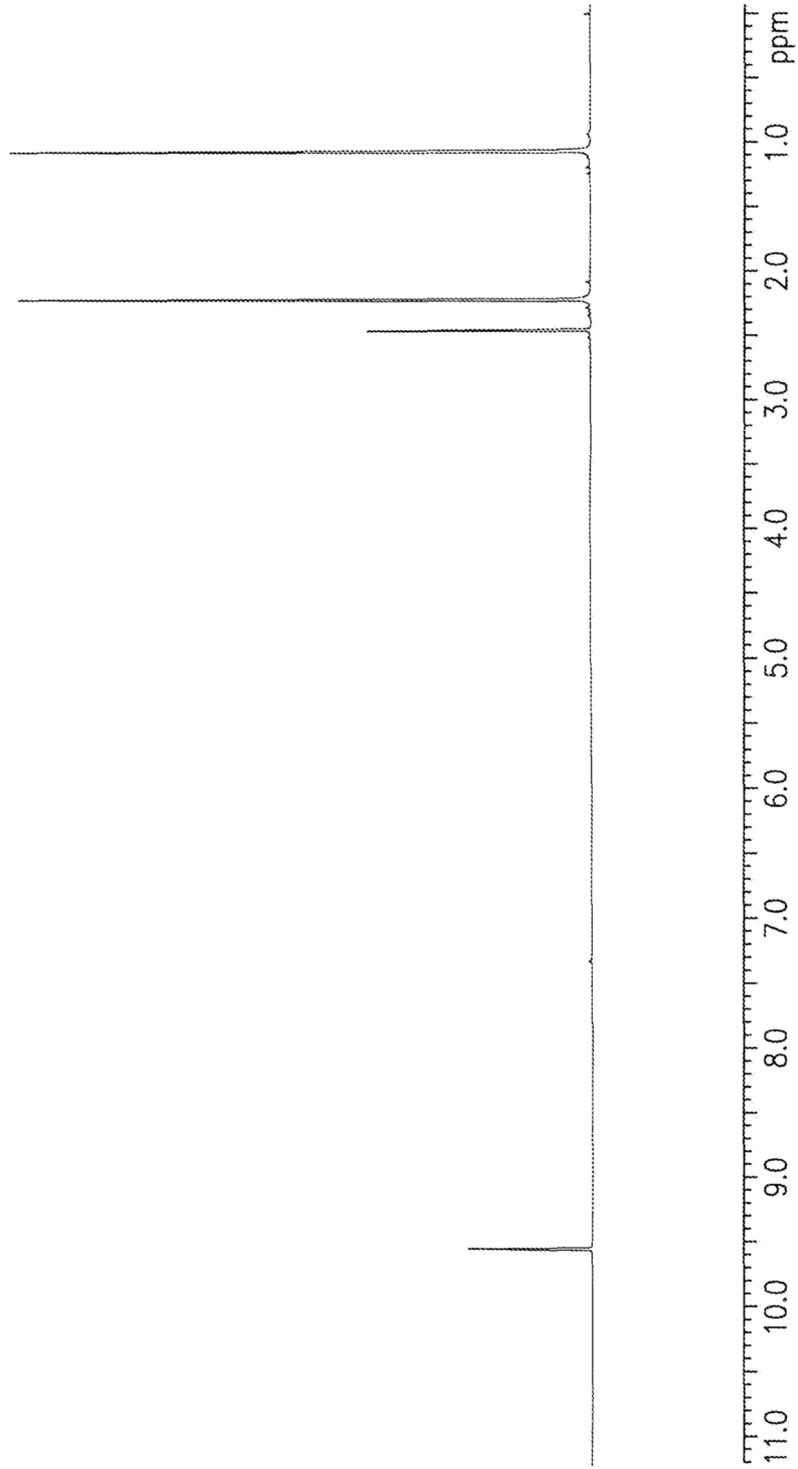


FIG-2

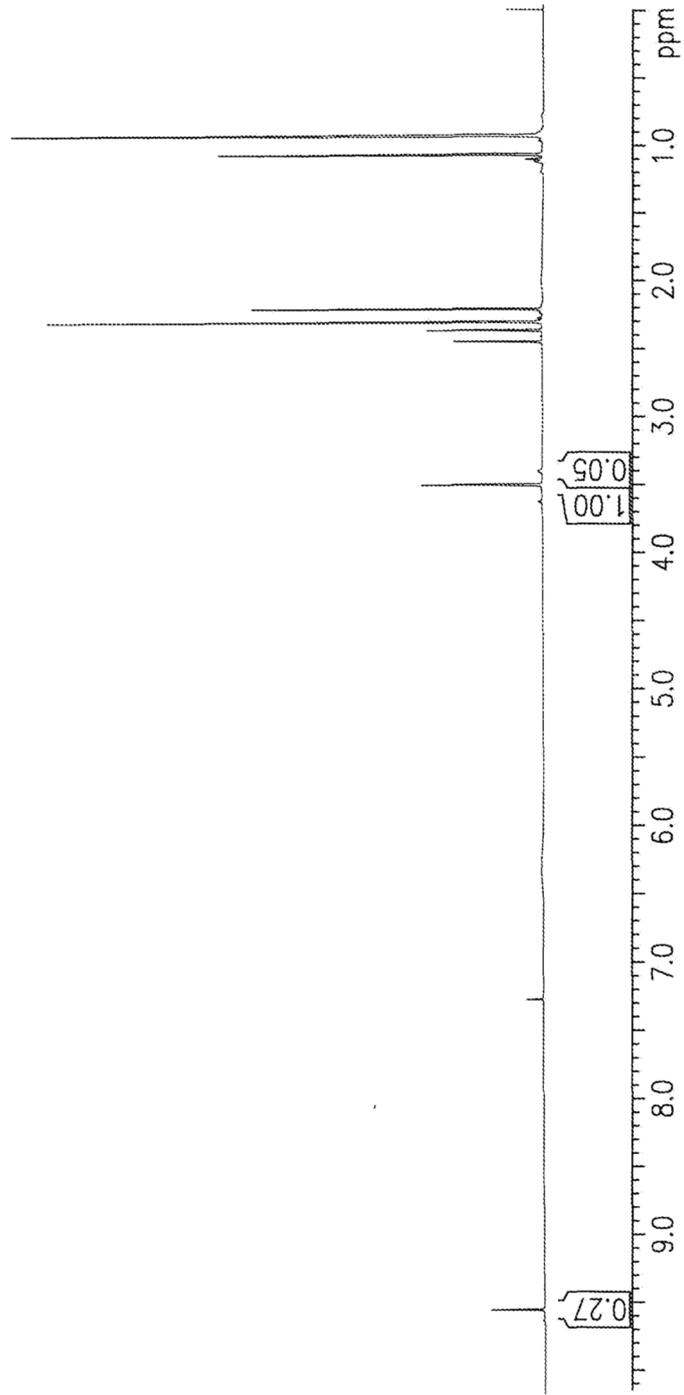


FIG-3

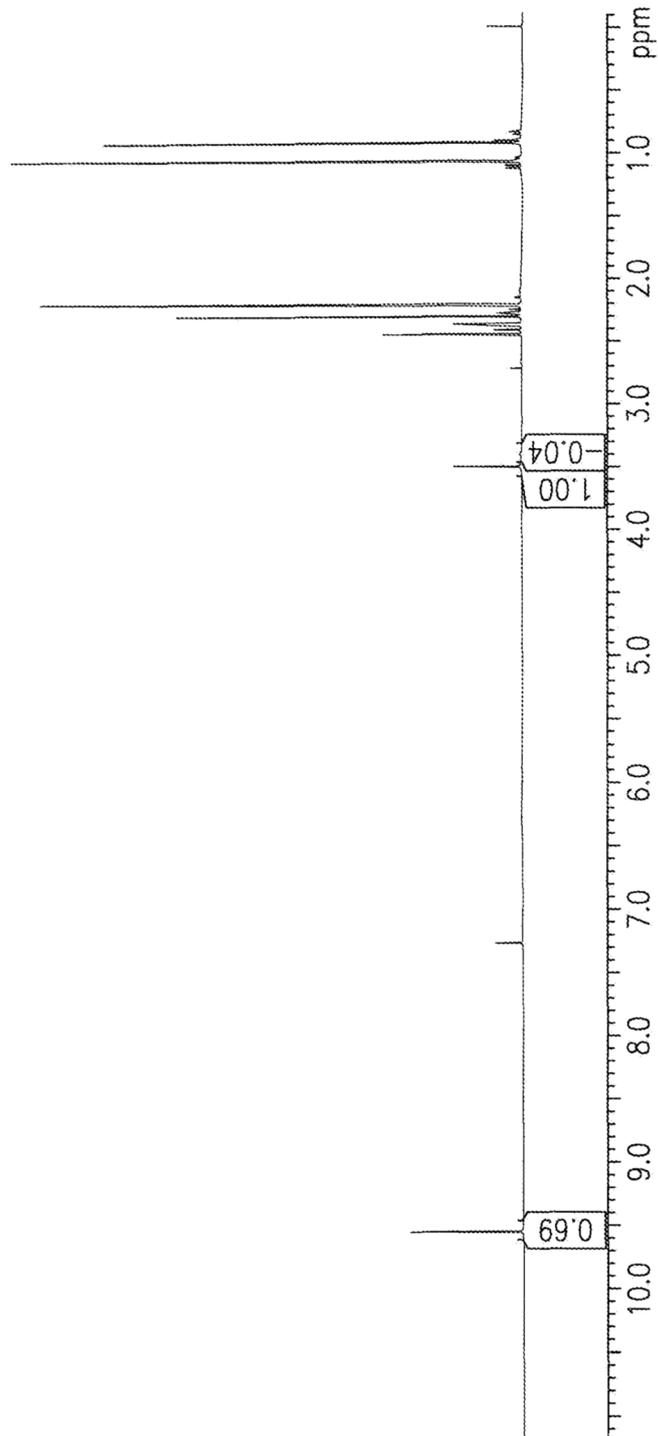


FIG--4

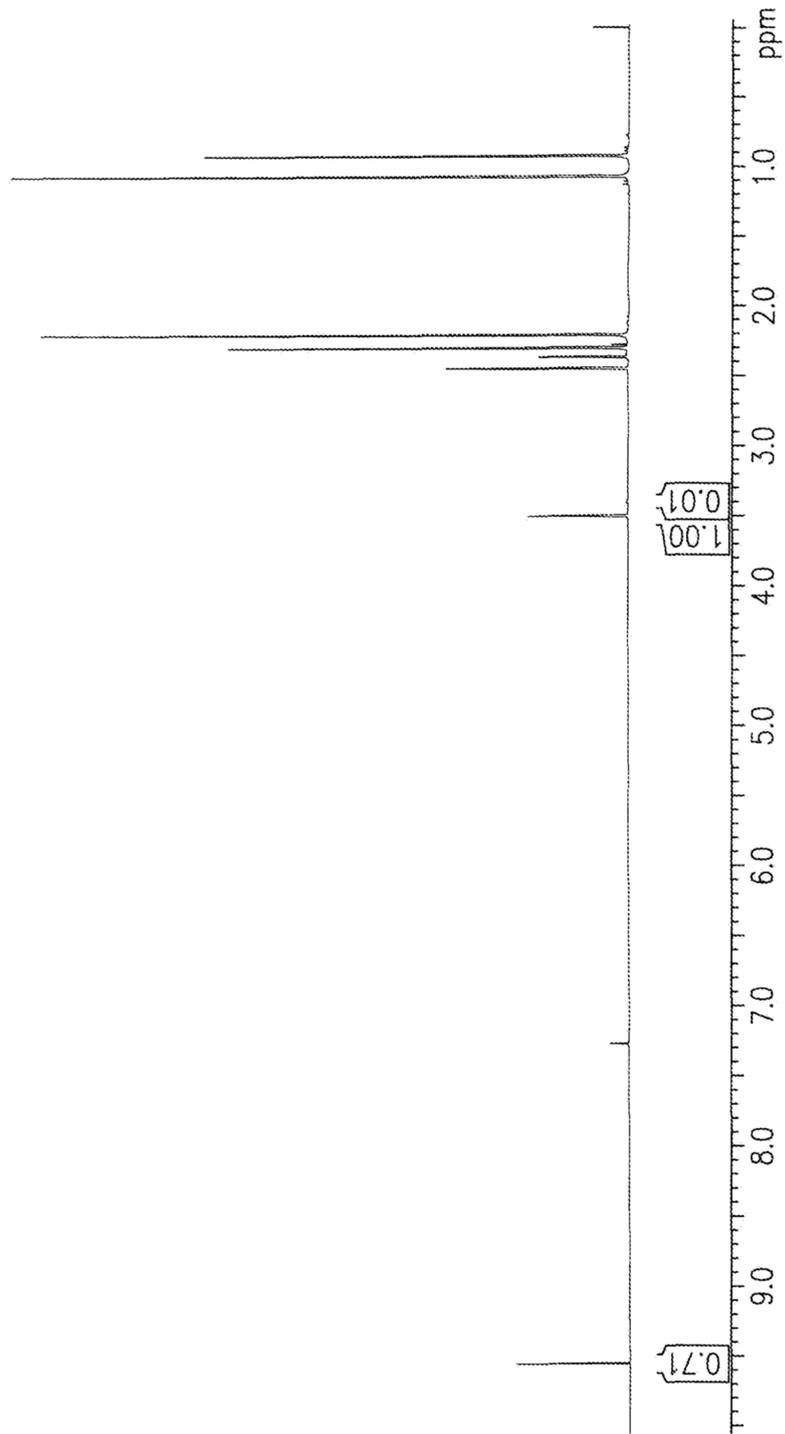


FIG-5

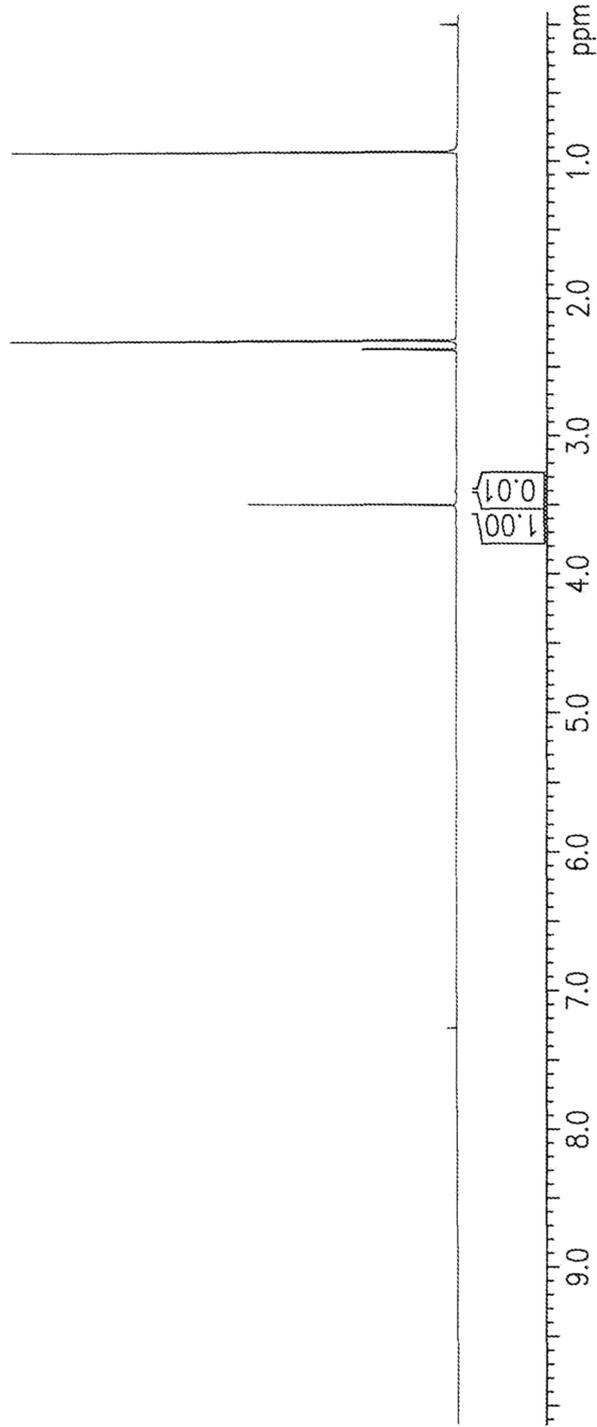


FIG--6

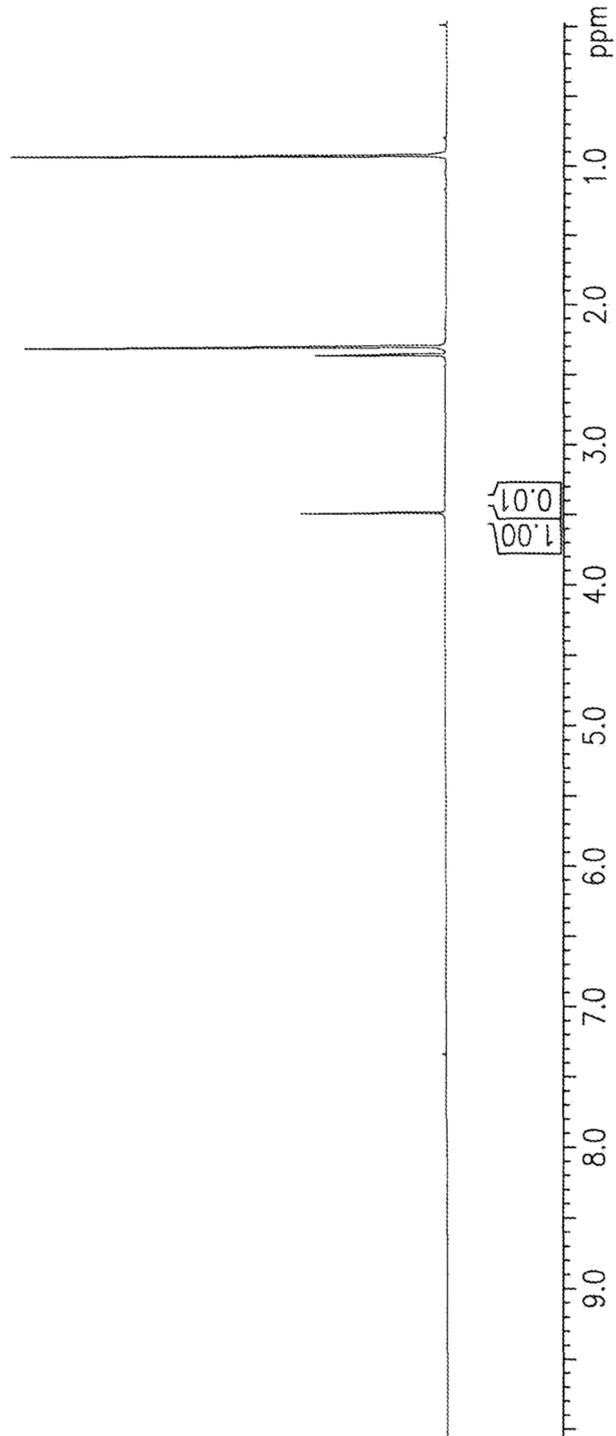
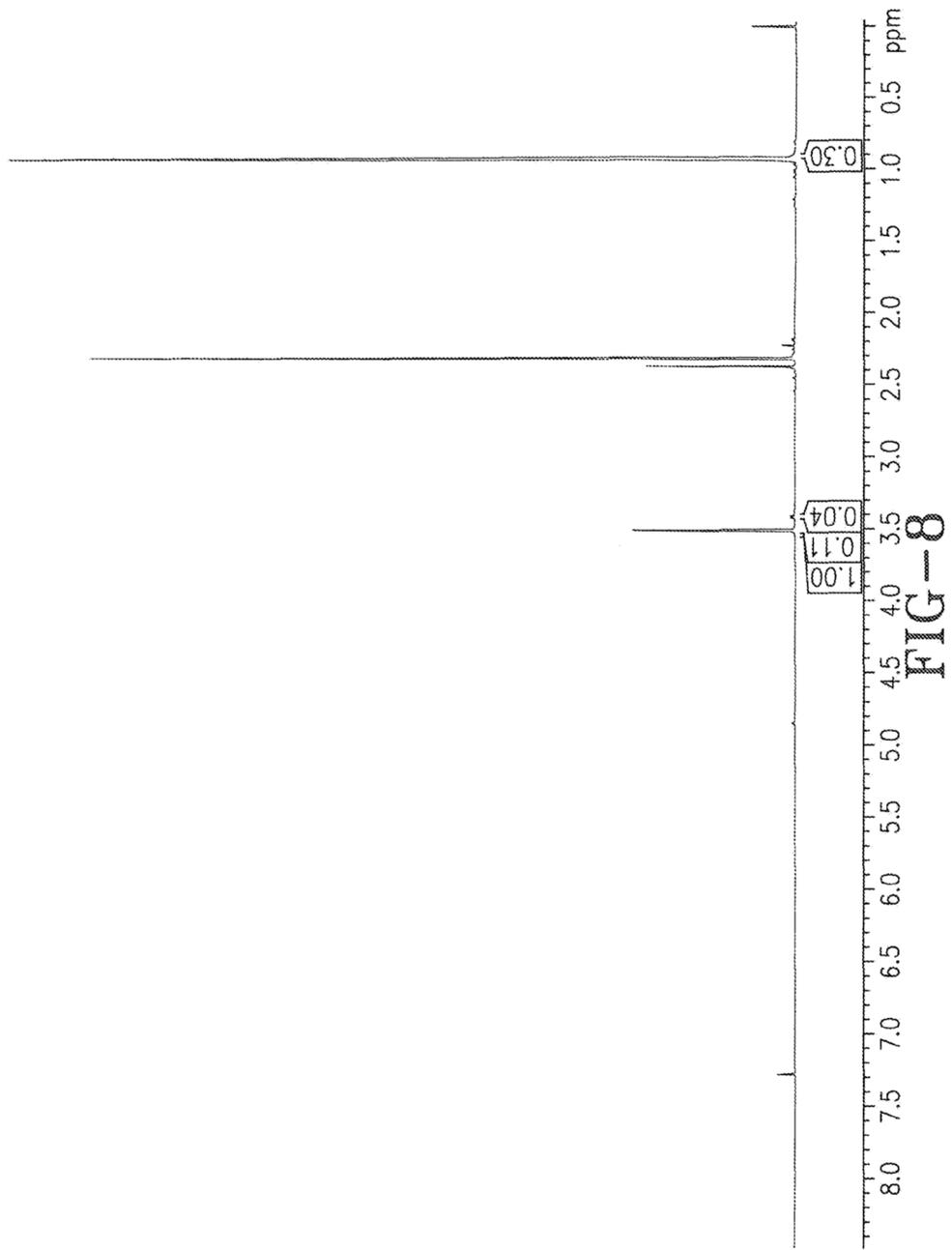


FIG--7



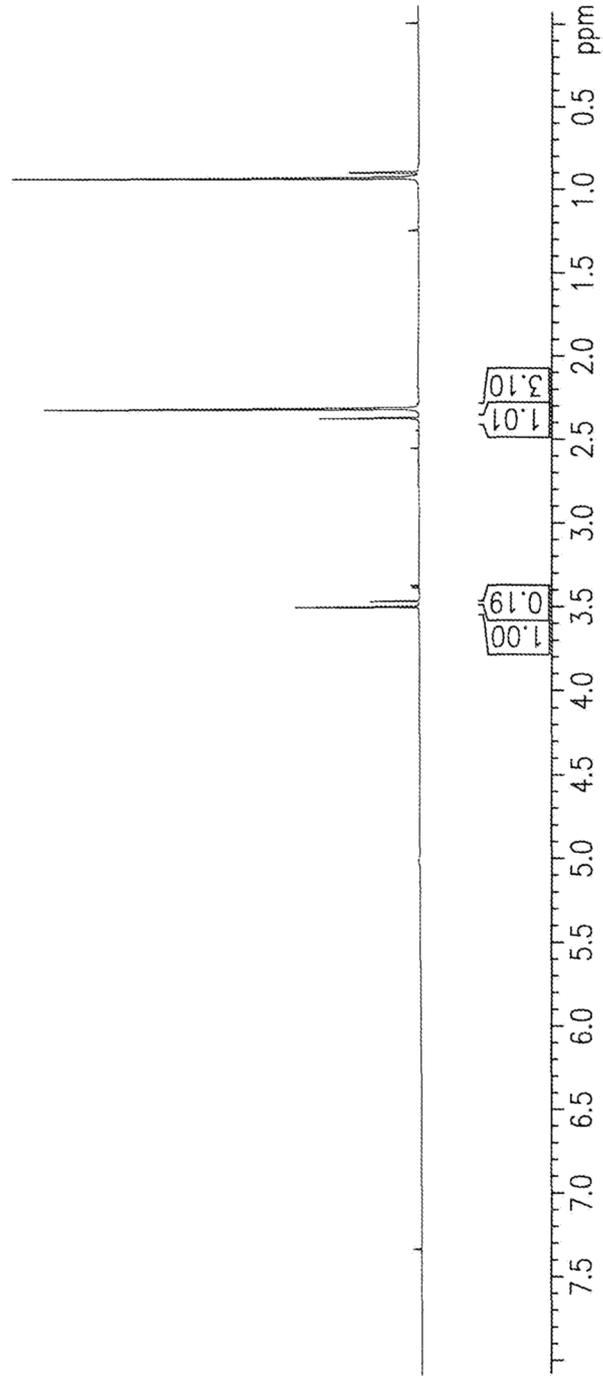


FIG-9

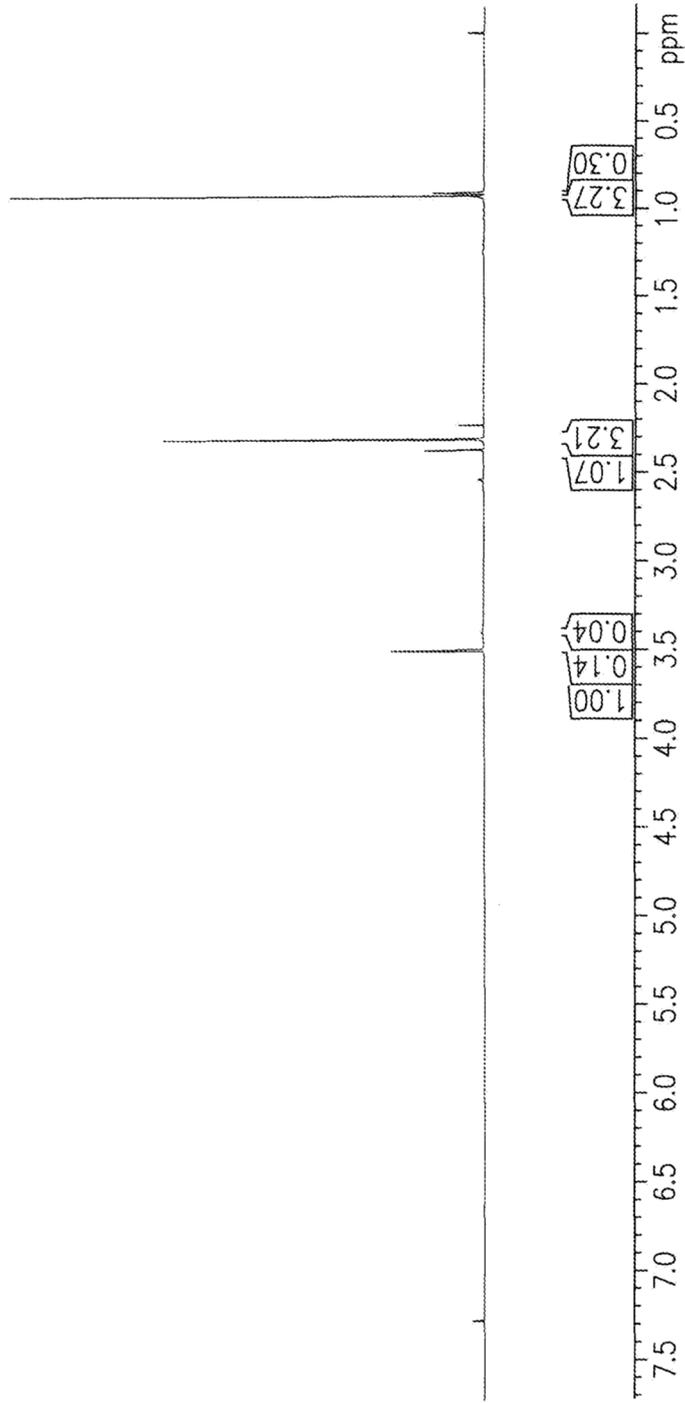


FIG-10