

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 971**

51 Int. Cl.:

C07C 209/28 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

C07D 207/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2013 PCT/EP2013/076093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14090806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2013 E 13821673 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2931697**

54 Título: **Proceso para preparar aminas**

30 Prioridad:

11.12.2012 EP 12196518

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

11.05.2017

73 Titular/es:

**STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim, DE**

72 Inventor/es:

**LIST, BENJAMIN y
CHUSOV, DENIS ALEXANDROVICH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 611 971 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

Proceso para preparar aminas

5 La presente invención se refiere a una nueva reacción orgánica y a métodos para fabricar y utilizar tales productos de reacción. Con más detalle, la presente invención se refiere a una nueva reacción para la aminación reductora y a métodos para fabricar productos adicionales a partir de los productos de reacción sin necesidad de una fuente externa de hidrógeno.

10 La aminación reductora de compuestos de carbonilo es clave para la producción de aminas y, sin excepción, necesita una fuente de hidrógeno, más comúnmente gas hidrógeno (H₂) propiamente dicho. Sin embargo, aunque el hidrógeno es barato y se utiliza a escala industrial, tiene un amplio rango de explosivos con el aire y puede causar detonaciones masivas.

15 Además, la mayor parte del hidrógeno actual se produce a partir de materiales fósiles, tales como gas natural. El proceso principal para lograr esto es mediante el proceso de reformado con metano de vapor (SMR) que comprende dos etapas. La primera etapa implica la reacción de metano (CH₄) con vapor a 750-800°C para producir H₂ y CO. El subproducto de CO se canaliza luego en la segunda etapa, conocida como reacción de cambio de gas de agua (WGS), en la que reacciona con más vapor sobre un catalizador para formar H₂ adicional y dióxido de carbono (CO₂). Este proceso se produce en dos etapas, consistentes en un cambio de temperatura elevado a 350°C y un cambio de temperatura bajo a 190-210°C. En la etapa final, el hidrógeno tiene que separarse del dióxido de carbono, metano, monóxido de carbono sin reaccionar y agua. Una vez purificado, el suministro resultante de hidrógeno se utiliza en un sin fin de aplicaciones que incluyen aminaciones reductoras.

20 Otras fuentes de hidrógeno pueden ser menos económicas y costosas o inestables a la humedad y el aire.

Las aminas son una clase muy útil e insustituible de compuestos. Se emplean no sólo en la industria y en el laboratorio como productos (tales como productos farmacéuticos, tintes, tratamiento de gases, etc.), sino también como reactivos y catalizadores.

De acuerdo con lo anterior, existe la necesidad de un proceso simple y eficiente para preparar aminas.

25 Los inventores han investigado varios enfoques para preparar aminas. Uno de los métodos más importantes para sintetizar aminas es a través de la reducción de iminas. Como un enfoque más directo y económico, la aminación reductora de compuestos de carbonilo con aminas evita la etapa separada de formación de imina. Por lo tanto, este método necesita menos etapas de purificación y genera menos residuos de solvente.

30 Los inventores estudiaron varios sistemas potencialmente homogéneos y heterogéneos de catalizadores y consideraron que, en el contexto de aplicaciones industriales, el uso directo de CO como reductor podría ofrecer ventajas distintas como tres etapas incluyendo calentamiento hasta 350°C y tres catalizadores diferentes como se usan en el estado de la técnica se convertiría potencialmente en una única operación usando solamente un solo catalizador.

35 La reacción de monóxido de carbono con compuestos de amina es conocida en la técnica anterior, por ejemplo, de Chan Sik Cho in *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1997, páginas 1371-1374. Sin embargo, dicho proceso es una reacción de carbonilación bien conocida de un haluro de arilo con CO, que se combina con otra reacción de desoxo-bisustitución del aldehído, formando así un compuesto de indolinona. En dicha reacción no se produce ninguna reducción y, por lo tanto, el proceso no es una aminación reductora como en la presente invención. El documento de Patente DE 926 847 describe la aminación reductora de un compuesto de carbonilo para preparar una amina con monóxido de carbono bajo presión, en ausencia de hidrógeno y en ausencia de cualquier catalizador.

40 Los inventores también ensayaron otros catalizadores metálicos homogéneos y heterogéneos, y finalmente, los inventores identificaron una sal de rodio tal como acetato de rodio como un catalizador particularmente eficaz para la aminación reductora de un aldehído tal como benzaldehído con p-anisidina en presencia de monóxido de carbono que proporciona N-bencil-4-metoxianilina. Tras el cribado con solvente, se encontró que la reacción catalizada por acetato de rodio se desarrolló eficientemente en una diversidad de solventes, alcanzándose la máxima velocidad de reacción en THF. Se han ensayado fuentes de rodio tales Rh(PPh₃)₃Cl, Rh₆(CO)₁₆, [Rh(CO)₂Cl]₂, [Rh(COD)Cl]₂, HRh(PPh₃)₄, rodio heterogéneo, pero todos ellos mostraron diferentes actividades catalíticas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una nueva reacción de aminación reductora y a métodos para fabricar cualquier producto adicional a partir de éstos. La reacción se representa en la Figura 1.

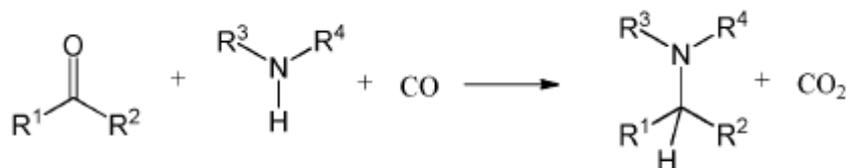


Figura 1

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar aminas donde un compuesto que comprende una unidad estructural carbonilo de la fórmula R^1-CO-R^2 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula HNR^3R^4 y monóxido de carbono en presencia de un catalizador que comprende un compuesto de rodio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente o sin solvente. En las fórmulas anteriores,

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede ser igual o diferente y cada uno se puede seleccionar a partir de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 , hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada sustituyente hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6) o heterosustituyentes, en donde al menos uno de R^1 y R^2 no es hidrógeno, o

R^1 y R^2 forman una estructura de anillo cicloalifático o heterocicloalifático que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo incluyendo opcionalmente enlace(s) insaturado(s), siendo cada estructura del anillo opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados de heterosustituyentes, hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más heterosustituyentes, y

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede ser igual o diferente y cada uno se puede seleccionar a partir de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada sustituyente hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6) o heterosustituyentes, en donde al menos uno de R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

R^3 y R^4 forman una estructura de anillo cicloalifático o heterocicloalifático que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo incluyendo opcionalmente enlace(s) insaturado(s), siendo cada estructura del anillo opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados de heterosustituyentes, hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más heterosustituyentes,

y en donde el catalizador comprende un compuesto de rodio.

En las fórmulas anteriores, R^1 y R^2 pueden ser, en particular cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , arilo, preferiblemente arilo C_6 a C_{14} , carboxilato C_1-C_{20} , alcoxi C_1-C_{20} , alqueniloxi C_2-C_{20} , alquiniloxi C_2-C_{20} , ariloxi, alcoxycarbonilo C_2-C_{20} , alquiltiol C_1-C_{20} , ariltiol, alquilsulfonilo C_1-C_{20} , alquilsulfínilo C_1-C_{20} , el sustituyente opcionalmente sustituido con una o más unidades estructurales seleccionadas del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , arilo, preferiblemente arilo C_6 a C_{14} , y uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, tioéter, cetona, aldehído, éster, éter, amina, imina, amida, nitro, ácido carboxílico, disulfuro, carbonato, isocianato, carbodiimida, carboalcoxi, carbamato y halógeno, en donde al menos uno de R^1 y R^2 no es hidrógeno, y

R³ y R⁴ puede cada uno independientemente ser hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, arilo, preferiblemente arilo C₆ a C₁₄, carboxilato C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₂₀, alqueniloxi C₂-C₂₀, alquiniloxi C₂-C₂₀, ariloxi, alcoxycarbonilo C₂-C₂₀, alquiltiol C₁-C₂₀, ariltiol, alquilsulfonilo C₁-C₂₀, alquilsulfonilo C₁-C₂₀, el sustituyente opcionalmente sustituido con una o más unidades estructurales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, preferiblemente arilo C₆ a C₁₄, y uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, tioéter, cetona, aldehído, éster, éter, amina, imina, amida, nitro, ácido carboxílico, disulfuro, carbonato, isocianato, carbodiimida, carboalcoxi, carbamato y halógeno, en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno.

Un heterosustituyente como se definió anteriormente de acuerdo con la invención se puede seleccionar entre = O, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, un grupo monohalogenometilo, un grupo dihalogenometilo, un grupo trihalogenometilo, CF(CF₃)₂, SF₅, amina unida a través del átomo de N, -O-alquilo (alcoxi), -O-arilo, -O-SiR^S₃, S-R^S, S(O)COOH, CO₂-R^S, amida, unido a través del átomo de C o N, grupo formilo, C(O)-R^S, COOM, donde M puede ser un metal tal como Na o K. R^S puede ser, independientemente uno de otro, iguales o diferentes y pueden ser cada uno un grupo alifático, heteroalifático, aromático o heteroaromático, cada uno opcionalmente sustituido además con uno o más heterosustituyentes, grupos alifáticos, heteroalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

Los hidrocarburos alifáticos que incluyen alquilo, alquenilo y alquinilo pueden comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificada y cíclicos.

Heteroalifático es un hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono incluyendo alquilo, alquenilo y alquinilo que puede comprender hidrocarburos de cadena lineal, ramificada y cíclicos con uno o más átomos de carbono reemplazados o sustituidos con un heteroátomo.

Con más detalle, alquilo C₁-C₂₀ puede ser de cadena lineal o ramificada y tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Alquilo puede ser alquilo C₁-C₆, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilpropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos son trifluorometilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo

Cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquenilo puede ser alquenilo C₂-C₂₀. Alquinilo puede ser alquinilo C₂-C₂₀.

El halógeno es F, Cl, Br o I.

Alcoxi es preferiblemente alcoxi C₂-C₁₀ tal como metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi, etc.

Heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

Opcionalmente, sustituido significa no sustituido o monosustituido, disustituido, trisustituido, tetrasustituido, pentasustituido o aún más sustituido por cada hidrógeno en el hidrocarburo.

Arilo puede ser fenilo, naftilo o bifenilo.

El arilalquilo puede ser bencilo.

Heteroarilo que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S es preferiblemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

El agente reductor es monóxido de carbono suministrado a la cámara de reacción como gas que puede contener otros gases como impurezas tales como nitrógeno, metano, hidrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, agua, cloro, argón, helio, neón, xenón u otros hasta un contenido del 90% b.w. mencionado como la mezcla de gases completa.

5 La reacción de la invención se lleva a cabo generalmente a una presión de reacción de 1 a 200 bar, preferiblemente de 50 a 150 y más preferiblemente de 80 a 120 bar.

Dependiendo del solvente, la reacción de la invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura elevada entre 50 y 350°C, preferiblemente 80 a 160°C y durante un tiempo de reacción de 2 a 20 horas, preferiblemente de 4 a 15 horas.

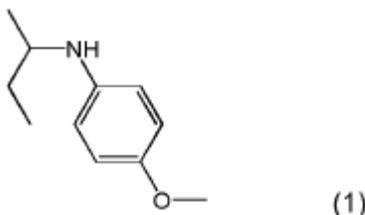
10 La reacción se puede producir en presencia o ausencia de cualquier solvente y puede incluir opcionalmente auxiliares de formulación. Los auxiliares conocidos incluyen antiestáticos, antioxidantes, promotores de adhesión, agentes aumentadores de la viscosidad, estabilizadores de la luz, plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, fibras de refuerzo, lubricantes y potenciadores de desmoldeo.

15 El solvente utilizado en el proceso de la invención se puede seleccionar entre solventes alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, ésteres, éteres o mezclas de los mismos tales como hexano, benceno, tolueno, alcoholes alifáticos tales como THF, MeOH, DMSO, AcOH, acetato de etilo o éter dietílico entre los que se prefiere el THF.

El catalizador de rodio se puede seleccionar particularmente de catalizador de metal de rodio heterogéneo y/u homogéneo.

20 Los compuestos de rodio tales como las sales de rodio como el acetato de rodio, $Rh(PPh_3)_3Cl$, $Rh_6(CO)_{16}$, $[Rh(CO)_2Cl]_2$, $[Rh(COD)Cl]_2$, $HRh(PPh_3)_4$ se pueden utilizar ventajosamente en el proceso de la invención, entre los cuales el acetato de rodio es más prometedor. El catalizador se puede utilizar en cantidades catalíticas de 0.1 a 5.0% en moles, en relación con la relación molar de los reactivos. Como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere generalmente a la aminación reductora de compuestos de carbonilo con monóxido de carbono y se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

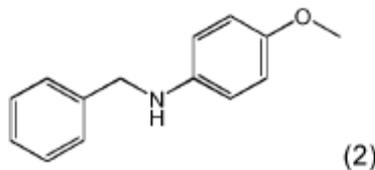


25 Se introdujeron 0.2 mg de $Rh_2(OAc)_4$. A continuación se adicionaron 27.6 mg de p-anisidina. Se evacuó el vial de reacción y se adicionó monóxido de carbono. Se adicionaron 0.1 mL de THF (3.7 ppm de agua). Se adicionaron 20 μ L de 2-butanona. La autoclave se desgasificó después de lo cual se adicionó monóxido de carbono. Se estableció una presión de CO de 20 bar. La autoclave se calentó hasta 120°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. El producto se aisló con un rendimiento cuantitativo.

30 1 H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 1 H), 3.18 (br s, 1 H), 1.55-1.67 (m, 1 H), 1.40-1.51 (m, 1 H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

13C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.3, 20.1, 29.5, 50.7, 55.7, 114.6, 114.8, 141.9, 151.7

Ejemplo 2



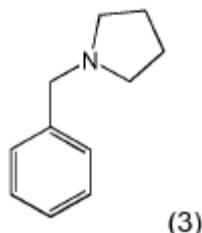
35 Se introdujeron 8.8 mg (0.2% en moles) de $Rh_2(OAc)_4$ en una autoclave de 36 mL. A continuación, se adicionaron 1.21 g de p-anisidina. La autoclave se desgasificó y se adicionó monóxido de carbono. Se adicionaron 2 mL de THF. Se adicionó 1 mL de benzaldehído. La presión de CO fue de 20 bar. La autoclave se calentó a 120°C. Después de 6

h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. El producto se aisló con un rendimiento del 97%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.35-7.45 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H).

5 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) ppm 49.1, 55.7, 114.0, 114.8, 127.1, 127.5, 128.5, 139.6, 142.4, 152.1

Ejemplo 3

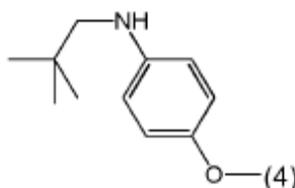


10 Se introdujeron 0.31 mg (0.21% en moles) de Rh₂(OAc)₄. Después se adicionaron 28 μL (100% en moles) de pirrolidina. Se adicionaron 0.2 mL de THF (18.1 ppm de agua). Se adicionaron 35 μL de benzaldehído. La presión de CO fue de 20 bar. La autoclave se calentó a 120°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. 85% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.20-7.45 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) ppm 23.4, 54.1, 60.7, 126.8, 128.1, 128.8, 139.3

Ejemplo 4

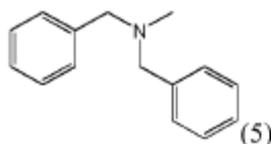


15 Se introdujeron 0.44 mg de Rh₂(OAc)₄. Después se adicionaron 56.9 mg (100% en moles) de p-anisidina. Se adicionaron 0.1 mL de THF (19.7 ppm de agua). Se adicionaron 50 μL de pivaldehído. La presión de CO fue de 20 bar. La autoclave se calentó a 120°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. Rendimiento cuantitativo.

20 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) ppm 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (br s, 1 H), 2.88 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) ppm 27.6, 31.7, 55.7, 59.9, 113.8, 114.8, 143.4, 151.7

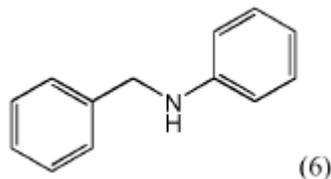
Ejemplo 5



25 Se introdujeron 0.40 mg de Rh₂(OAc)₄. A continuación se adicionaron 21 μL de N-metil-N-bencilamina. Se adicionaron 0.1 mL de THF (5.7 ppm de agua). Se adicionaron 18 μL de benzaldehído. La presión de CO fue de 20 bar. La autoclave se calentó a 140°C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. 93% de rendimiento.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm 7.10-7.33 (m, 10H), 3.44 (s, 4H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) ppm 42.2, 61.8, 126.9, 128.2, 128.9, 139.2

Ejemplo 6

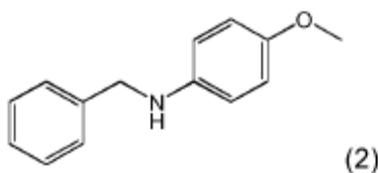


5 Se introdujeron 23 mg de Rh/C al 10%. A continuación, se adicionaron 40 μL de anilina. Se adicionaron 0.1 mL de THF (21.3 ppm de agua). Se adicionaron 44 μL de benzaldehído. La presión de CO fue de 100 bar. La autoclave se calentó a 140°C. Después de 42 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. 50% de rendimiento.

10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm 7.26-7.44 (m, 5H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 6.63-6.79 (m, 2H), 4.35 (s, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) ppm 48.2, 112.8, 117.5, 127.1, 127.4, 128.5, 129.2, 139.4, 148.1

Ejemplo 7 (comparativo)



15 Se introdujeron 1.28 mg de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ en una autoclave de 36 mL. Después se adicionaron 27.1 mg de p-anisidina. La autoclave se desgasificó y se adicionó monóxido de carbono. Se adicionaron 0.15 mL de THF (11.0 ppm de agua). Se adicionaron 20 μL de benzaldehído. La presión de CO fue de 95 bar. La autoclave se calentó a 100°C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión. El producto se aisló con un rendimiento del 2%.

20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) ppm 7.35-7.45 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (br s, 1 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) ppm 49.1, 55.7, 114.0, 114.8, 127.1, 127.5, 128.5, 139.6, 142.4, 152.1

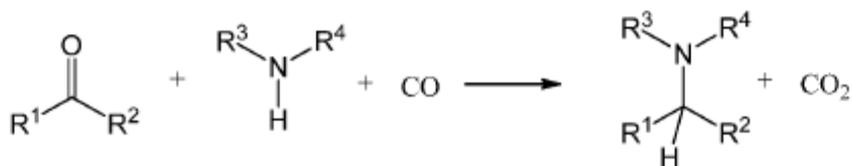
Como se muestra anteriormente, la presente invención proporciona un proceso simple y eficiente para preparar aminas de una manera directa haciendo uso de monóxido de carbono como reductor y un catalizador que comprende rodio.

25 Este nuevo proceso inventivo tiene ventajas de seguridad y muestra ser económicamente viable. Por lo tanto, los inventores encontraron una aminación reductora catalítica eficiente, robusta y general que no necesita una fuente externa de hidrógeno, sino que utiliza los átomos de hidrógeno existentes de los sustratos y el monóxido de carbono (CO) como reductor terminal.

30 Además de que el monóxido de carbono es un bloque de construcción C-1 muy útil y se sabe que actúa como un reductor, procediendo en su mayor parte a través de la reacción de desplazamiento de gas de agua, los presentes inventores han mostrado que el monóxido de carbono se puede utilizar también como reductor en aminación reductora sin ninguna fuente externa de hidrógeno, cuyo proceso es enteramente desconocido.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar aminas que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R^1-CO-R^2 que comprende una unidad estructural carbonilo con un compuesto de amina de la fórmula HNR^3R^4 y monóxido de carbono en presencia de un catalizador:



5

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede ser el mismo o diferente y cada uno se puede seleccionar a partir de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados, tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburos aromáticos C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada sustituyente hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , o hidrocarburos aromáticos C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6) o heterosustituyentes, en donde al menos uno de R^1 y R^2 no es hidrógeno, o

R^1 y R^2 forman una estructura de anillo cicloalifático o heterocicloalifático que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo incluyendo opcionalmente enlace(s) insaturado(s), siendo cada estructura del anillo opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados de heterosustituyentes, hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más heterosustituyentes, y

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede ser igual o diferente y cada uno se puede seleccionar a partir de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada sustituyente hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, incluyendo opcionalmente heteroátomos y/u opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} o formas areno parcialmente hidrogenadas tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6) o heterosustituyentes, en donde al menos uno de R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

R^3 y R^4 forman una estructura de anillo cicloalifático o heterocicloalifático que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo incluyendo opcionalmente enlace(s) insaturado(s), siendo cada estructura del anillo opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados de heterosustituyentes, hidrocarburos C_1 a C_{20} de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos alifáticos, opcionalmente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} o alquinilo C_2-C_{20} , heterocicloalquilo C_3-C_8 o hidrocarburo aromático C_6 a C_{20} tales como arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-alquilo (C_1-C_6), cada hidrocarburo siendo opcionalmente sustituido por uno o más heterosustituyentes,

en donde el catalizador comprende un compuesto de rodio.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente, seleccionado entre solventes alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, ésteres, éteres o mezclas de los mismos tales como hexano, benceno, tolueno, alcoholes alifáticos, preferiblemente THF.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de rodio comprende sales de rodio, en particular acetato de rodio, $Rh(PPh_3)_3Cl$, $Rh_6(CO)_{16}$, $[Rh(CO)_2Cl]_2$, $[Rh(COD)Cl]_2$, $HRh(PPh_3)_4$, preferiblemente acetato de rodio.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se lleva a cabo a una presión de reacción de 1 a 200 bar, preferiblemente de 20 a 150 bar y más preferiblemente de 80 a 120 bar.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada entre 50° y 350°C.