(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 701 813**

(51) Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014** **PCT/EP2014/065556**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016** **WO16008547**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014** **E 14742493 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 3169689**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de aminas de isohexida primarias**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2019

(73) Titular/es:

RHEINISCH-WESTFÄLISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE (RWTH) AACHEN (100.0%)
Templergraben 55
52056 Aachen, DE

(72) Inventor/es:

ROSE, MARCUS;
PALKOVITS, REGINA;
ENGEL, REBECCA;
HAJI BEGLI, ALIREZA y
KRÖNER, CHRISTINE

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 701 813 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 de isohexida primarias

La invención se refiere a un procedimiento para la aminación de alcoholes de isohexida secundarios para dar aminas primarias.

Los productos químicos de plataforma biogénicos, es decir que pueden prepararse a partir de materias primas renovables, tienen alta importancia económica, y se tiene como objetivo en el futuro un crecimiento adicional significativo de la proporción de plásticos a partir de materias primas renovables. Entre los productos químicos de plataforma biogénicos más importantes se atribuye a sorbitol un importante papel. El sorbitol se prepara como producto químico en grandes cantidades principalmente a partir de plantas que contienen azúcar y almidón. Mediante doble deshidratación de sorbitol, o sea separación de agua, puede obtenerse isosorbida, un alcohol de azúcar con gran potencial como producto químico de plataforma biogénico. Además de la obtención de isosorbida a partir de sorbitol preparado de manera convencional es posible también la preparación de celulosa directamente en una reacción de una sola etapa. Isosorbida es la más accesible de las tres isohexidas. Isomanida puede prepararse de modo análogo a isosorbida partiendo de fructosa a través de manitol. Isoidida, cuyo compuesto precursor en la naturaleza solo existe en cantidades pequeñas despreciables, puede obtenerse a partir de isosorbida o bien isomanida mediante una reacción de isomerización de una sola etapa.

Isosorbida, isomanida e isoidida así como sus distintos derivados bifuncionales tienen alto potencial para aplicaciones por ejemplo en polímeros biogénicos, disolventes, aditivos de combustible así como en numerosos otros sectores. Además del uso de los dioles biogénicos en polímeros es de interés creciente el uso de aminas multifuncionales que pueden prepararse a partir de alcoholes biogénicos, en particular el uso de aminas biogénicas para la producción de plásticos que contienen nitrógeno tal como poliamidas y poliuretanos. En particular, las isohexidas, alcoholes de azúcar bifuncionales, muestran propiedades deseables como monómeros biogénicos en los correspondientes polímeros.

La preparación de aminas de isohexida a base de dianhidrohexitoles se conoce en principio. Sin embargo, hasta ahora no se conoce aún ningún procedimiento de síntesis para su aminación, que sea suficientemente eficaz para una producción a escala técnica de las aminas de isohexida, por ejemplo, para el sector de nuevos plásticos a base de biomasa. O bien son necesarias síntesis de múltiples etapas no catalizadas con productos intermedios parcialmente muy reactivos o bien parcialmente tóxicos o se usan a escala de laboratorio rutas de síntesis que, debido a la formación de cantidades estequiométricas de productos secundarios, no pueden considerarse para un aumento de escala. Por tanto, es preferente una transformación catalítica directa de los dianhidrohexitoles en sus derivados de amina.

Además, si bien se conoce una aminación catalizada de manera homogénea de los dianhidrohexitoles, sin embargo, se basa ésta en catalizadores moleculares a base de complejos de metal nobel caros con ligandos adicionales exigentes e igualmente disponibles solo en cantidades muy pequeñas, por ejemplo, complejos de rutenio molecular con distintos ligandos de fosfina o complejos pincer. Sin embargo, tienen las reacciones catalizadas de manera homogénea claras desventajas. Estos complejos deben sintetizarse de manera costosa y son por tanto caros de preparar. Son, en la mayoría de los casos, sensibles frente a aire y agua, lo que dificulta el uso en la catálisis, dado que en la mayoría de los casos debe trabajarse bajo atmósfera de gas inerte y en disolventes orgánicos libres de agua. Además, la separación del catalizador del producto es costosa y requiere mucha energía. En total son inadecuadas estas condiciones de reacción para un aumento de escala y la producción de cantidades técnicas de las aminas de isohexida. Estado de la técnica (catalizadores homogéneos): documento DE 10 2011 004 465. Por tanto, existe una necesidad de procedimientos de síntesis alternativos de las aminas de isohexida. Por tanto, la presente invención se basaba en el objetivo de poner a disposición un procedimiento que superara al menos uno de los inconvenientes del estado de la técnica mencionados anteriormente. En particular se basaba la presente invención en el objetivo de facilitar un procedimiento que pudiera usarse para la preparación a escala técnica de aminas de isohexida biogénicas.

Este objetivo se soluciona mediante un procedimiento para la preparación de una amina primaria que comprende las etapas:

a) facilitación al menos de un dianhidrohexitol y
b) aminación del dianhidrohexitol mediante reacción con amoníaco,

en el que se realiza la aminación por medio de catálisis heterogénea usando un catalizador de hidrogenación en presencia de hidrógeno.

Sorprendentemente se encontró que el procedimiento de acuerdo con la invención permite la transformación de isohexidas en aminas primarias y aminoalcoholes usando catalizadores sólidos en soluciones acuosas y en condiciones de reacción suaves. Los catalizadores sólidos adecuados pueden obtenerse comercialmente y permiten la reacción en condiciones de reacción comparativamente suaves en solución acuosa, así como en sistemas libres

de disolventes en la masa fundida del sustrato. Los catalizadores sólidos pueden separarse tras la reacción mediante filtración sencilla y la mezcla de reacción puede procesarse posteriormente. Por consiguiente, se pone a disposición un procedimiento de una sola etapa y económico que puede realizarse de manera catalizada heterogéneamente en particular ventajosamente en medio acuoso o de manera libre de disolventes y se desarrolla de manera selectiva con respecto a la amina.

Con el uso de un catalizador heterogéneo comercialmente disponible, Ru/C, pudieron facilitarse condiciones de reacción suaves de 170 ºC y 10 bar de hidrógeno. Estos parámetros permiten por primera vez el aumento de escala de la aminación de isohexidas en la escala técnica, así como, con la buena disponibilidad unida debido a ello de los monómeros de amina, un desarrollo posterior y comercialización de productos, en particular plásticos, a base de aminas biogénicas. Las aminas resultantes tienen gran potencial en el mercado, en particular, en la preparación de nuevos plásticos en el sector de las poliamidas, así como poliuretanos, así como también en otros segmentos del mercado de productos químicos finales, tal como plastificantes, detergentes, productos farmacéuticos y productos agroquímicos.

Por el término “aminación” se entiende una reacción, en la que se introducen uno o varios grupos amino en una molécula. Como reactivo de aminación puede usarse amoníaco. Por el término “catálisis heterogénea” se entiende una catálisis en la que el catalizador y los compuestos de reacción se encuentran en distintas fases. Por el término “catalizador de hidrogenación” se entiende un catalizador que cataliza una hidrogenación. En el procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra el catalizador de hidrogenación heterogéneo como sólido, mientras que el sustrato dianhidrohexitol se encuentra en solución o una masa fundida libre de disolventes, así como los asociados de reacción, amoníaco e hidrógeno, se encuentran en forma de gas y/o en forma disuelta.

El dianhidrohexitol facilitado en la etapa a) se selecciona preferentemente del grupo que comprende isosorbida, isomanida, isoidida y/o sus mezclas. Los dianhidrohexitoles, también denominados “isohexidas”, pueden sintetizarse tal como se ha descrito anteriormente según procedimientos conocidos o pueden obtenerse comercialmente.

Los dianhidrohexitoles designados como “isohexidas” son compuestos heterocíclicos que pueden obtenerse mediante doble deshidratación de hexitoles tal como sorbitol. La isosorbida está constituida por dos anillos de tetrahidrofurano enlazados en los bordes en forma de “V” con dos grupos hidroxi libres. El grupo hidroxi 2-O está exo-configurado, mientras que el grupo hidroxi 5-O presenta configuración endo. Debido a la distinta configuración tienen los dos grupos una reactividad diferente, así como una accesibilidad estéricamente impedida con distinta intensidad. Así forma el grupo hidroxi 5-O-*endo* un enlace por puente de hidrógeno intramolecular con el átomo de oxígeno de éter opuesto, lo que eleva la nucleofilia del grupo OH. Por el contrario, el grupo hidroxi 2-O-*exo* está estéricamente impedido y tiende a la formación de enlaces por puente de hidrógeno intermolecular.

Junto a isosorbida existen dos isómeros: isomanida, cuyos dos grupos hidroxi se encuentran en configuración *endo*, e isoidida, cuyos dos grupos hidroxilo presentan configuración *exo*, que se caracterizan por una simetría más alta, dado que los dos grupos hidroxi se encuentran en cada caso igualmente configurados. Los términos “dianhidrohexitol” e “isohexida” se usan de manera sinónima en el sentido de la presente invención. La isosorbida se designa también como 1,4:3,6-dianhidrosorbitol o bien -glucitol, la isomanida como 1,4:3,6-dianhidromanitol y la isoidida como 1,4:3,6-dianhidroiditol. La denominación de la IUPAC para isosorbida dice (3*R*,3a*R*,6*S*,6a*R*)-hexahidro-furo[3,2-*b*]furan-3,6-diol, para isoidida (3*S*,3a*R*,6*S*,6a*R*)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3,6-diol y para isomanida (3*R*,3a*R*,6*R*,6a*R*)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3,6-diol.

El procedimiento de acuerdo con la invención pone a disposición un procedimiento catalizado de manera heterogénea para la aminación de isohexidas o dianhidrohexitoles para dar diamino-dianhidro-didesoxi-hexitoles y monomamino-dianhidro-monodesoxi-hexitoles. Los catalizadores de hidrogenación heterogéneos preferentes se basan en metales seleccionados de rutenio, platino, paladio y níquel. Éstos pueden estar aplicados sobre un soporte, en particular soportes que contienen carbono tal como carbón, carbón activo u hollín, u óxidos tal como óxido de aluminio Al_2O_3. Igualmente pueden usarse catalizadores de hidrogenación no soportados, por ejemplo, en forma de nanopartículas o metales porosos tal como níquel Raney. Los catalizadores pueden encontrarse además en forma de metales impurificados o aleados de varios elementos.

Preferentemente se usa como catalizador de hidrogenación un catalizador de metal soportado o no soportado de uno o varios metales de transición o nobles de hidrogenación activa seleccionados de grupo que comprende platino, paladio, rutenio, iridio, rodio, cromo, molibdeno, wolframio, vanadio, níquel, cobalto, cobre y/o hierro. El uso de varios metales de transición o nobles incluye según esto en particular compuestos de hidrogenación activa tal como cromito de cobre y cromito de cinc. En formas de realización preferentes se usa como catalizador de hidrogenación un catalizador de metal soportado o no soportado de un metal seleccionado del grupo que comprende rutenio, platino, paladio y/o níquel. Los catalizadores de rutenio, platino y paladio soportados pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, Ru/C, Ru/Al_2O_3, Pd/C, Pt/C, igual que níquel Raney. De manera ventajosa mostraron los metales una buena actividad catalítica para la reacción de aminación de las isohexidas. En particular, platino y rutenio mostraron buena actividad. Preferentemente puede usarse rutenio soportado en carbono, habitualmente designado como catalizador de Ru/C. Pudo determinarse que en reacciones que se catalizaron por Ru/C se produjo de manera ventajosa aproximadamente el 50 % de derivados de amina. Igualmente, de manera preferente pudo

usarse rutenio sobre Al_2O_3 como material de soporte. Ru/Al_2O_3 mostró igualmente una buena actividad en la reacción sometida a estudio. También níquel Raney mostró en particular a temperaturas más altas buenos rendimientos. Con respecto a esto se determinó que sin catalizador se formó solo una cantidad despreciable de los isómeros del producto de partida de isohexida de en cada caso por debajo de la mitad de un uno por ciento. La carga de los catalizadores soportados puede variar y puede encontrarse por ejemplo en aprox. el 5 % en peso. En particular se consiguieron buenos resultados con cantidades usadas del 2 % en mol de Ru/C, Ru/Al_2O_3, Pd/C o Pt/C como especie metálica catalíticamente activa con respecto a la cantidad de sustancia del respectivo sustrato. Para níquel Raney se consiguieron buenos resultados con el 20 % en mol.

Es preferente que la etapa b) se realice con sobrepresión, con respecto a la presión atmosférica. Por ejemplo, puede realizarse el procedimiento en un reactor, tal como una autoclave a presión. En una autoclave a presión puede aplicarse a presión el hidrógeno con una presión adecuada. En formas de realización preferentes se aplica a presión el hidrógeno con una presión de hidrógeno en el intervalo de ≥ 1 bar a ≤ 25 bar, preferentemente en el intervalo de ≥ 5 bar a ≤ 25 bar, preferentemente en el intervalo de ≥ 10 bar a ≤ 25 bar, en un reactor. A este respecto, las indicaciones de presión corresponden en cada caso a la presión aplicada a temperatura ambiente, que corresponde a 20 ± 2 ºC. De manera ventajosa son suficientes ya 5 bar de presión de hidrógeno para que se formen cantidades significativas de las monoaminas. Una presión de hidrógeno igualmente preferente se encuentra en el intervalo de ≥ 5 bar a ≤ 15 bar, preferentemente en el intervalo de ≥ 10 bar a ≤ 15 bar. En un intervalo entre 10 y 25 bar se encontró que la composición de productos con respecto a las aminas era bastante constante. Se supone que las reacciones de isomerización pueden sacar provecho de presiones de hidrógeno más altas. Con respecto a esto se determinó que la reacción de aminación no transcurría sin hidrógeno en las condiciones usadas.

Es de gran ventaja que pueda prescindirse de una exclusión de agua y un trabajo con gas protector, de manera que se reduce claramente el gasto de la síntesis y se simplifica claramente la condición. Los catalizadores sólidos pueden separarse fácilmente tras la reacción, por ejemplo, mediante filtración sencilla y la mezcla de reacción puede procesarse posteriormente. De manera ventajosa puede facilitarse un acceso sencillo y que puede realizarse a escala técnica a las aminas de isohexida con buen rendimiento y selectividad.

En formas de realización preferentes se realiza la aminación a una temperatura en el intervalo de ≥ 100 ºC a ≤ 250 ºC, preferentemente en el intervalo de ≥ 120 ºC a ≤ 230 ºC, preferentemente a una temperatura en el intervalo de ≥ 150 ºC a ≤ 200 ºC. La aminación transcurre ya a temperaturas en el intervalo de ≥ 100 ºC a ≤ 150 ºC con buen rendimiento, sin embargo, puede conducir un aumento de la temperatura a un desarrollo más rápido de la reacción, así como en particular una proporción más grande de productos de amina. En particular, una temperatura en el intervalo de ≥ 150 ºC a ≤ 200 ºC, por ejemplo, de 170 ºC, puede conducir a más del 80 % de proporción de derivados de amina en la solución de producto. Igualmente, la reacción a una temperatura en el intervalo de ≥ 150 ºC a ≤ 200 ºC requiere solo pocas horas. A partir de una temperatura de 250 ºC puede aumentar la proporción de productos secundarios.

Se determinó que el factor temperatura, además de la presión de hidrógeno usada y la relación de isohexida con respecto a amoníaco mostró la mayor influencia sobre la reacción de aminación de las isohexidas. Otros parámetros que se sometieron a estudio eran el tiempo de reacción, así como la velocidad de agitación usada. Los tiempos de reacción en el intervalo de ≥ 24 h a ≤ 48 h resultan ventajosos, en particular con respecto a la eficacia y rentabilidad de la reacción. Se determinó que una duplicación del tiempo de reacción desde 24 hasta 48 horas condujo a una mayor proporción de productos de amina. Además, resultan ventajosas velocidades de agitación en el intervalo de ≥ 500 rpm a ≤ 1000 rpm. Se determinó que una velocidad de agitación más rápida no tenía ninguna influencia sobre la distribución de productos.

Es en particular ventajoso para la preparación a escala técnica de aminas biogénicas que el procedimiento de acuerdo con la invención pueda realizarse en medio acuoso o de manera libre de disolventes en la masa fundida del sustrato. Preferentemente puede usarse agua como disolvente. Esto puede facilitar la ventaja de que se suprima un procesamiento o eliminación caros de disolventes orgánicos. Sin embargo, pueden ser adecuados igualmente disolventes orgánicos, por ejemplo, alcohol *terc*-amílico. Sin embargo, es una gran ventaja que pueda prescindirse de disolventes orgánicos. Además, se determinó que el uso de un disolvente orgánico no tenía ninguna influencia sobre la distribución de productos.

En formas de realización preferentes se realiza la aminación en solución acuosa o de manera libre de disolventes. En particular pudo mostrarse que la aminación de las isohexidas es posible también de manera libre de disolventes. De manera libre de disolventes puede realizarse la aminación en una masa fundida del dianhidrohexitol. Las isohexidas funden a una temperatura en el intervalo de 60 ºC a 70 ºC y por consiguiente se encuentran a las temperaturas de reacción preferentes como masa fundida. El amoníaco puede incorporarse a una masa fundida del producto de partida por ejemplo en forma líquida.

Una realización de la aminación en solución acuosa o de manera libre de disolventes permite distintas posibilidades de la disposición de la isohexida y de la adición de amoníaco. En formas de realización preferentes se dispone en la etapa a) el dianhidrohexitol en forma sólida o en solución acuosa. En formas de realización más preferentes se añade amoníaco en forma de gas o en forma líquida, o como solución acuosa de amonio. Ventajosamente son

posibles combinaciones de esto. El amoníaco puede incorporarse en forma de gas o en forma líquida, por ejemplo, con ayuda de una bomba de dosificación en una autoclave.

Por ejemplo, puede disponerse el dianhidrohexitol en forma sólida y el amoníaco en forma de gas o en forma líquida. Es igualmente preferentemente usar una solución acuosa de amonio. En ésta puede disolverse la isohexida. Es en particular preferentemente realizar la aminación de la isohexida en solución acuosa de amonio, dado que ésta puede servir no solo como fuente de amoníaco, sino también como disolvente. La isohexida puede disolverse también en agua y puede añadirse el amoníaco en forma de gas o en forma líquida, o igualmente en forma de una solución acuosa. Por ejemplo, puede usarse agua como disolvente para la isohexida y puede añadirse amoníaco en forma de gas o líquido. Se determinó que ensayos en los que se trabajó en agua, y se añadió amoníaco por separado, presentan solo bajas diferencias en la distribución de productos con respecto a ensayos en los que la isohexida se dispuso en una solución acuosa de amonio.

Las soluciones acuosas de amoníaco que pueden usarse pueden presentar concentraciones variables de amoníaco, por ejemplo, en el intervalo de ≥ 10 % en peso a ≤ 50 % en peso, preferentemente en el intervalo de ≥ 20 % en peso a ≤ 30 % en peso, de amoníaco con respecto al peso total de la solución. En particular ha resultado ventajosa una solución al 25 % (m/m).

Es igualmente posible usar sales de amonio, que en las condiciones de reacción de acuerdo con la invención liberan amoníaco mediante descomposición, en un disolvente. Se prefieren sales de amonio inorgánicas tal como carbonato de amonio, sulfato de amonio, cloruro de amonio o nitrato de amonio.

El amoníaco puede usarse, con respecto a los grupos hidroxilo del dianhidrohexitol, en cantidades estequiométricas o en exceso. El amoníaco puede encontrarse en el intervalo de ≥ 2 equivalentes (eq.) a ≤ 20 equivalentes (eq.), con respecto a la isohexida. En formas de realización preferentes se encuentra en la etapa b) amoníaco en el intervalo de ≥ 5 eq. a ≤ 20 eq., preferentemente en el intervalo de ≥ 10 eq. a ≤ 16 eq., preferentemente en el intervalo de ≥ 11 eq. a ≤ 13 eq., con respecto a la isohexida. En caso de un exceso mayor de cuatro equivalentes pudieron conseguirse mejores rendimientos de derivados de amina, en particular diaminas. Mediante un exceso más grande de amoníaco, por ejemplo, de 27 equivalentes, no se vio influida la distribución de producto en dirección de un rendimiento más grande de aminas. En particular, en el intervalo de ≥ 10 eq. a ≤ 16 eq., preferentemente en el intervalo de ≥ 11 eq. a ≤ 13 eq., con respecto a la isohexida, pueden facilitarse buenos resultados. 11 equivalentes (eq.) de amoníaco con respecto a la isosorbida corresponden según esto a aproximadamente 5 equivalentes con respecto a un grupo hidroxilo.

Se supone que la preparación de aminas de isohexida discurre en dos etapas de reacción, formándose en primer lugar un aminoalcohol, también denominado monoamina, que a continuación puede reaccionar posteriormente para dar la diamina. Se supone además que la aminación catalítica de dianhidrohexitoles discurre en tres etapas, realizándose la formación de imina tras una deshidrogenación catalizada con metal del alcohol para dar la cetona, que transcurre de manera no catalizada, y a continuación se hidrogena la imina catalíticamente para dar el producto de diamina. La imina forma un centro proquiral. Por tanto, pueden producirse las dos posibles configuraciones de la función amino (*endo*/*exo*), independientemente de qué configuración tenía previamente el correspondiente grupo hidroxilo. Por este motivo y el hecho de que pueden producirse derivados de amina tanto doblemente sustituidos como también monosustituidos, puede contener el espectro de productos cuatro aminoalcoholes, denominados también monoaminas, y tres diaminas con distinta estereoquímica. Además, tiene también la cetona como compuesto intermedio un centro proquiral y puede hidrogenarse igualmente de nuevo, de modo que, independientemente del material de partida, pueden formarse los tres isómeros de isohexida.

En el caso de un bajo exceso de amoníaco de 4 eq. pudo determinarse un rendimiento exclusivamente en monoaminas, mientras que en caso de un exceso de 11 eq. se determinaron mejores rendimientos de derivados de amina, en particular diaminas.

Además, puede influirse en la distribución de productos dependiendo del sustrato mediante elección del producto de partida de isohexida. El dianhidrohexitol facilitado en la etapa a) se selecciona preferentemente del grupo que comprende isosorbida, isomanida, isoidida y/o sus mezclas. Pudo determinarse que partiendo de isomanida como material de partida se formaron aproximadamente más derivados de amina que con el uso de isosorbida. Además, partiendo de isomanida se formó una cantidad claramente más grande de diaminas.

En total puede facilitarse un procedimiento que, usando catalizadores heterogéneos comercialmente disponibles y condiciones que pueden escalarse industrialmente, permite una aminación de las isohexidas. En particular se prefiere Ru/C, las condiciones de reacción suaves preferentes son 170 ºC y 10 bar de presión de hidrógeno. Además, han resultado muy especialmente ventajosos un trabajo en solución acuosa de amoníaco y un exceso de 11 eq. con respecto a la isohexida. Según esto puede agitarse la reacción en el intervalo de 24 horas con buen rendimiento. Estos parámetros permiten por primera vez el aumento de escala de esta reacción en escala técnica, así como, con la buena disponibilidad unida debido a ello de los monómeros de amina, un desarrollo posterior y comercialización de los productos.

A continuación, están indicados ejemplos y figuras que sirven para la ilustración de la presente invención.
Según esto muestra:

la figura 1 la preparación de aminas de isohexida en dos etapas de reacción en el ejemplo de isosorbida.

La figura 1 muestra que mediante reacción con NH_3 se forma a partir de isosorbida o 1,4:3,6-dianhidrosorbitol 1 en primer lugar el aminoalcohol 2, también denominado monoamina, que a continuación reacciona posteriormente también mediante reacción con NH_3 para dar la diamina 3.
De acuerdo con la invención se realiza la aminación de la isosorbida 1 por medio de catálisis heterogénea con uso de un catalizador de hidrogenación en presencia de hidrógeno.

Instrucciones de trabajo generales para la aminación:
Los ensayos se realizaron en una autoclave a presión de 45 ml. Los ensayos en 5 ml de disolvente orgánico o agua se realizaron con 1 g de isohexida (6,8 mmol) y un 2 % en mol de catalizador (0,137 mmol de especie metálica) con respecto a la especie metálica catalíticamente activa. Una excepción la formaban los ensayos con níquel Raney, en los que se trabajo con un 20 % en mol. En los ensayos sin disolvente se usaron 5 g de isohexida (34,2 mmol) y la cantidad de catalizador se adaptó de manera correspondiente. El amoníaco se incorporó o bien de manera pura y en forma líquida con ayuda de una bomba de dosificación en la autoclave o se usó una solución acuosa de amoníaco al 25 % (m/m), que servía al mismo tiempo como disolvente.

En cualquier ensayo se calentó la autoclave tras la aplicación de la presión de hidrógeno, correspondiendo las indicaciones de presión en cada caso a la presión aplicada a temperatura ambiente (20 ± 2 ºC), hasta la correspondiente temperatura y se detuvo la reacción tras 24 a 48 h inclusive de la fase de calentamiento. El catalizador se separó por filtración de la solución de reacción y las muestras se sometieron a estudio tras una derivatización por medio de cromatografía de gases (CG).

Cromatografía de gases:
El análisis de las soluciones de producto se realizó a través de la cromatografía de gases. Para ello se derivatizaron las muestras en primer lugar por medio de clorotrimetilsilano. Por medio de la cromatografía de gases se separaron los productos individuales. Además, se distinguieron las mono- y las diaminas con ayuda de la cromatografía de gases con acoplamiento de espectrometría de masas (CG-EM). Para la evaluación se determinaron las superficies de los componentes individuales y se normalizaron con respecto al 100 %.

Ejemplo 1

Aminación de isosorbida con distintos catalizadores

Los ensayos para la aminación de isosorbida con distintos catalizadores se realizaron tal como se ha descrito en las instrucciones de ensayo generales, en los que se usaron 5 ml de una solución acuosa al 25 % (m/m) de amoníaco. Ésta sirvió como fuente de amoníaco, así como disolvente para 1 g de isosorbida (6,8 mmol, Alfa Aesar, 98 %). Los 5 ml usados de la solución al 25 % correspondían a 11 equivalentes (eq.) de amoníaco con respecto a la isosorbida o bien a 5 con respecto a un grupo hidroxilo. Para ello se añadieron en cada caso 277 mg de Ru/C (Sigma-Aldrich), 277 mg de Ru/Al_2O_3, 292 mg de Pd/C, 535 mg de Pt/C y 180 mg de una suspensión de níquel Raney. Esto correspondía en cada caso al 2 % en mol de catalizador (0,137 mmol) con respecto a la especie metálica catalíticamente activa de los catalizadores soportados. La carga de los catalizadores soportados ascendía en cada caso al 5 % en peso. En ensayos con níquel Raney se trabajó con un 20 % en mol. Como control se realizaron ensayos ciegos sin catalizador. Los ensayos se realizaron a una temperatura de 170 ºC, 11 eq. de NH_3, 10 bar de presión de hidrógeno, 500 rpm de velocidad de agitación y 24 horas de tiempo de reacción.

Se mostró que platino y rutenio muestran actividad de moderada a buena. En la reacción que se catalizó por Ru/C, se produjo aproximadamente un 50 % de derivados de amina. Se obtuvieron para platino y rutenio en cada caso el 1 % o bien el 1 % de una mezcla de las diaminas diaminoisosorbida, diaminoisomanida y diaminoisoidida y el 18 % o bien el 49 % de las cuatro monoaminas. Pd/C mostró una actividad algo más baja en la reacción de aminación y también la actividad de níquel Raney era más baja en comparación. Níquel Raney cataliza principalmente la isomerización del alcohol de azúcar. En el ensayo de comparación sin catalizador se obtuvo solo una cantidad despreciable de los isómeros de isosorbida de en cada caso por debajo de la mitad de un uno por ciento.

Ejemplo 2

Aminación de isosorbida con variación de la presión de hidrógeno

Para someter a estudio la influencia de la presión de hidrógeno se realizaron ensayos con 5 bar, 10 bar, 15 bar y 25 bar así como sin hidrógeno. Los ensayos se realizaron tal como se ha descrito en las instrucciones de ensayo generales, en los que se usaron 5 ml de una solución acuosa al 25 % (m/m) de amoníaco como fuente de amoníaco y como disolvente para 1 g de isosorbida (6,8 mmol). Para ello se añadió un 2 % en mol de Ru/C como catalizador (0,137 mmol) con respecto a la especie metálica catalíticamente activa. Los ensayos se realizaron con Ru/C como

catalizador, 11 eq. de NH_3, a una temperatura de 170 ºC, 500 rpm de velocidad de agitación, 24 horas de tiempo de reacción, así como una presión de hidrógeno de en cada caso 5 bar, 10 bar, 15 bar o 25 bar así como sin hidrógeno.

Se mostró que la reacción no se desarrolló en las condiciones usadas sin hidrógeno. 5 bar de presión de hidrógeno resultaron ya suficientes para que se formaran cantidades significativas del 44 % de las monoaminas. Entre los resultados de los ensayos con 10, 15 y 25 bar no pudieron distinguirse claras diferencias en la composición de producto con respecto a las aminas. Se obtuvieron en cada caso un 50 %, un 49 % o bien un 47 % de una mezcla de las monoaminas, así como en cada caso < 3 % de una mezcla de las diaminas.

Además, se determinó que con presión creciente se formaron cantidades más grandes de isoidida. Se supone que la reacción de isomerización para dar isoidida se beneficia de presiones de hidrógeno más altas.

Ejemplo 3

Aminación de isosorbida con variación de distintos parámetros

Los ensayos se realizaron tal como se ha descrito en las instrucciones de ensayo generales. Una mezcla de reacción de ensayo usando 5 ml de solución acuosa al 25 % (m/m) de amoníaco que corresponden a 11 eq. de NH_3, 1 g de isosorbida (6,8 mmol), un 2 % en mol de Ru/C como catalizador (0,137 mmol), una temperatura de 170 ºC, 500 rpm de velocidad de agitación, 24 horas de tiempo de reacción, así como una presión de hidrógeno de 10 bar se estableció como patrón. En cinco ensayos se modificó desviándose de esto en cada caso un parámetro, sometiéndose a estudio una temperatura de 200 ºC, un tiempo de reacción de 48 horas, una velocidad de agitación de 1000 rpm, el uso de un 2 % en mol de Ru/Al_2O_3 como catalizador, así como de 16 equivalentes de NH_3.

Se mostró que un exceso algo más grande de 16 eq. de amoníaco, así como una velocidad de agitación más rápida no tenían influencia sobre la distribución de productos. Una duplicación del tiempo de reacción conduce igualmente a una proporción más grande de productos de amina como un aumento de la temperatura. Esto último conduce incluso a más del 80 % de proporción de derivados de amina en la solución de producto. Se obtuvo un 79 % de monoaminas y un 3,4 % de diaminas. Además, se mostró que Al_2O_3 como material de soporte para rutenio mostraba igualmente buenos resultados, así mostró Ru/Al_2O_3 igualmente una buena actividad en la reacción sometida a estudio.

Ejemplo 4

Aminación de isomanida

La aminación de isomanida se realizó tal como se ha descrito en las instrucciones de ensayo generales, usándose 1 g de isomanida (6,8 mmol, Sigma Aldrich, 95 %) como producto de partida en 5 ml de solución acuosa al 25 % (m/m) de amoníaco que corresponden a 11 eq. de NH_3, con un 2 % en mol de Ru/C como catalizador (0,137 mmol), a una temperatura de 170 ºC, 500 rpm de velocidad de agitación, 24 horas de tiempo de reacción y una presión de hidrógeno de 10 bar. Para la comparación se hizo reaccionar en condiciones por lo demás idénticas 1 g de isosorbida como producto de partida.

Partiendo de isomanida como material de partida se formaron, en comparación con isosorbida, algo más de derivados de amina, un 59 % en comparación con un 50 %. Además, se formaron preferentemente dos monoaminas distintas. Partiendo de isomanida se obtuvieron con una proporción del 16 % de la mezcla de producto claramente más diaminas que < 1 % con el uso de isosorbida.

Además, se determinó que partiendo de isomanida se formaron las monoaminas con una estereoquímica que no se produjeron en la reacción partiendo de isosorbida. Se supone que esto puede atribuirse a la distinta configuración o bien reactividad de los grupos hidroxilo. El grupo hidroxilo configurado de manera *endo* parece preferentemente que se deshidrogena y de manera correspondiente con esto también aminado. Dado que en la isomanida los dos grupos hidroxilo presentan una configuración *endo*, debía estar el grupo hidroxilo que queda en los dos aminoalcoholes también configurado de manera *endo*. En la isosorbida existe tanto un grupo hidroxilo configurado de manera *endo* como también un grupo hidroxilo configurado de manera exo y por los motivos mencionados debía estar según esto el grupo hidroxilo que queda en los aminoalcoholes de isosorbida configurado de manera *exo*. Se supone que por tanto partiendo de isomanida se forma una cantidad claramente más grande de diaminas.

Ejemplo 5

Aminación de isomanida con variación de distintos parámetros

Los ensayos se realizaron tal como se ha descrito en las instrucciones de ensayo generales. Una mezcla de reacción de ensayo usando 5 ml de solución acuosa al 25 % (m/m) de amoníaco que corresponden a 11 eq. de NH_3, 1 g de isosorbida (6,8 mmol), un 2 % en mol de Ru/C como catalizador (0,137 mmol), una temperatura de 170 ºC, 500 rpm de velocidad de agitación, 24 horas de tiempo de reacción, así como una presión de hidrógeno de 10 bar se

estableció como patrón. En seis ensayos se modificó desviándose de esto en cada caso un parámetro. Por un lado, se sometieron a estudio en dos mezclas de reacción una temperatura de 200 ºC así como un tiempo de reacción de 48 horas.

Además, se realizaron ensayos en agua o alcohol *terc*-amílico como disolvente, así como ensayos libres de disolvente. Para ello se dosificó amoníaco puro, líquido en las autoclaves. Se dispuso en dos mezclas de reacción 1 g de isomanida en 5 ml de agua y se introdujo amoníaco en la relación de 13 o 27 equivalentes en forma líquida con ayuda de una bomba de dosificación en la autoclave. En otra mezcla de reacción se dispuso 1 g de isomanida en 5 ml de alcohol *terc*-amílico y se introdujo amoníaco en la relación de 13 equivalentes en forma líquida en las autoclaves. En una mezcla de reacción sin disolvente se usaron 5 g de isomanida (34,2 mmol) y la cantidad de catalizador se adaptó de manera correspondiente. El amoníaco se introdujo en una relación de 4 equivalentes igualmente en forma líquida con ayuda de una bomba de dosificación en la autoclave.

Se determinó que también con el uso de isomanida como producto de partida con tiempo de reacción más largo y temperatura más alta aumentaron las proporciones de derivados de amina. Así se obtuvieron en la mezcla de reacción a una temperatura de 170 ºC y 24 horas de tiempo de reacción un 59 % de derivados de amina, mientras que a 200 ºC se obtuvo un 90 % y con un tiempo de reacción de 48 horas se obtuvo un 71 %. Tal como en las reacciones con isosorbida mostró el factor temperatura la influencia más grande.

Los ensayos, en los que se trabajó en agua como disolvente y se introdujo amoníaco de manera separada, presentaban solo bajas diferencias con respecto al uso de solución acuosa de amoníaco. Con un exceso de amoníaco similar de 11 a 13 eq. eran en los últimos las proporciones de derivados de amina algo más bajas. Igualmente se determinó que dos de las monoaminas no se formaron. También un exceso más grande de amoníaco de 27 eq. no presentaba en comparación con 11 eq. ninguna influencia notable sobre la distribución de productos. Igualmente se determinó que un cambio a un disolvente orgánico, alcohol *terc*-amílico, no presentaba ninguna influencia notable sobre la distribución de productos.

Además, mostró la aminación de isomanida sin disolvente igualmente una formación de derivados de amina. Esto mostró que la aminación de isomanida es posible también de manera libre de disolvente. Dado que solo un bajo exceso de amoníaco, que en este ensayo se encontraba con aproximadamente 4 eq. claramente por debajo de los 11 eq. usados como comparación, dio como resultado un rendimiento más bajo de derivados de amina, que eran exclusivamente monoaminas.

En total muestran los ejemplos que pudo conseguirse la reacción de los alcoholes biogénicos isosorbida e isomanida para dar sus derivados de amina por medio de catálisis heterogénea usando un catalizador de hidrogenación en presencia de hidrógeno en solución acuosa e incluso sin disolventes. Usando un catalizador heterogéneo comercialmente disponible, Ru/C, pudieron conseguirse condiciones de reacción suaves de 170 ºC y 10 bar de hidrógeno, que permiten por primera vez un aumento de escala de esta reacción en escala técnica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una amina primaria, que comprende las etapas:

a) facilitación al menos de un dianhidrohexitol y
b) aminación del dianhidrohexitol mediante reacción con amoníaco,

caracterizado por que se realiza la aminación por medio de catálisis heterogénea usando un catalizador de hidrogenación en presencia de hidrógeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que como catalizador de hidrogenación se usa un catalizador de metal soportado o no soportado de uno o varios metales de transición o nobles de hidrogenación activa seleccionados del grupo que comprende platino, paladio, rutenio, iridio, rodio, cromo, molibdeno, wolframio, vanadio, níquel, cobalto, cobre y/o hierro, en particular seleccionados del grupo que comprende rutenio, platino, paladio y/o níquel, preferentemente un catalizador de Ru/C.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que se aplica a presión el hidrógeno con una presión de hidrógeno en el intervalo de ≥ 1 bar a ≤ 25 bar, preferentemente en el intervalo de ≥ 5 bar a ≤ 25 bar, preferentemente en el intervalo de ≥ 10 bar a ≤ 25 bar, en un reactor.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se realiza la aminación a una temperatura en el intervalo de ≥ 100 ºC a ≤ 250 ºC, preferentemente en el intervalo de ≥ 120 ºC a ≤ 230 ºC, preferentemente a una temperatura en el intervalo de ≥ 150 ºC a ≤ 200 ºC.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se realiza la aminación en solución acuosa o de manera libre de disolventes.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa a) se dispone el dianhidrohexitol en forma sólida o en solución acuosa.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se añade amoníaco en forma de gas o en forma de líquido, o como solución acuosa de amonio.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa b) se encuentra amoníaco en el intervalo de ≥ 5 eq. a ≤ 20 eq., preferentemente en el intervalo de ≥ 10 eq. a ≤ 16 eq., preferentemente en el intervalo de ≥ 11 eq. a ≤ 13 eq., con respecto al dianhidrohexitol.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dianhidrohexitol facilitado en la etapa a) se selecciona del grupo que comprende isosorbida, isomanida, isoidida y/o sus mezclas.
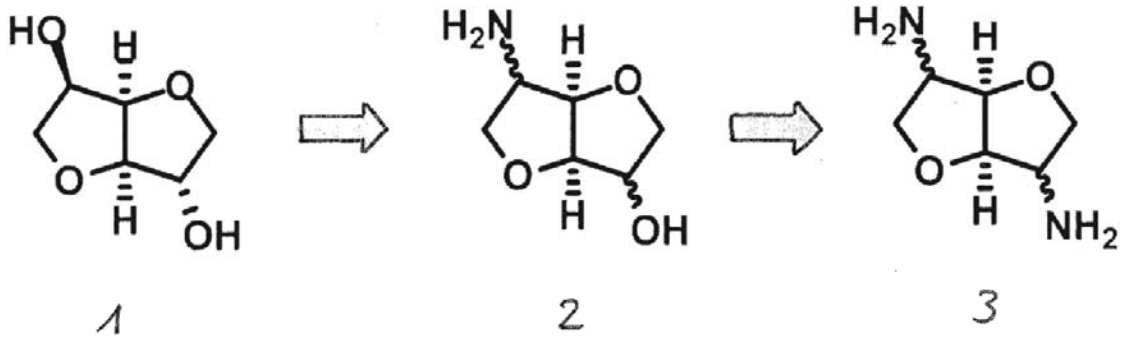
Figura 1