



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0802005-1 B1



(22) Data do Depósito: 17/04/2008

(45) Data de Concessão: 29/06/2021

(54) Título: MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO DO ACENAFTILENO E SEUS DERIVADOS

(51) Int.Cl.: C07C 209/24; C07C 61/00; C07C 13/547; C07C 211/46; C07D 295/00; (...).

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

(72) Inventor(es): EDUARDO NICOLAU DOS SANTOS; SCHUBERT SOARES PEREIRA JÚNIOR; DANIELA SÍFORA DE MELO; MARCELO GOMES SPEZIALI.

(57) Resumo: MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO DO ACENAFTILENO E SEUS DERIVADOS A presente invenção descreve um método para a hidroaminometilação do acenaftileno e seus derivados. O método de hidroaminometilação do acenaftileno, ora descrito, inclui uma olefina, uma amina, um catalisador de ródio, rutênio ou cobalto e gás de síntese (syngas). A presente invenção fornece uma maneira simples de fazer, em alto rendimento e alta regioespecificidade, uma variedade de produtos, incluindo produtos farmacologicamente ativos.

"MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO DO ACENAFTILENO E SEUS DERIVADOS"

A presente invenção descreve um método para a hidroaminometilação do acenaftileno e seus derivados. O método de hidroaminometilação do acenaftileno, ora descrito, inclui uma olefina, uma amina, um catalisador de ródio, rutênio ou cobalto e gás de síntese (syngas). A presente invenção fornece uma maneira simples de fazer, em alto rendimento e alta regioespecificidade, uma variedade de produtos, incluindo produtos farmacologicamente ativos.

Aminas alifáticas são úteis em uma variedade de aplicações, incluindo agrotóxicos, produtos farmacêuticos e produtos intermediários de performance, bem como precursores de polímeros como poliuretanos. A reação de hidroaminometilação consiste de um conjunto de reações, hidroformilação/aminação redutiva, realizadas em uma única etapa (one pot). Nesta sequência o intermediário aldeídico reage com uma amina primária ou secundária para formar uma imina ou enamina intermediária, que sofre hidrogenação para formar uma amina secundária ou terciária.

Alguns dos aspectos inovadores da presente invenção consistem na utilização do acenaftileno como precursor do aldeído para a síntese, o uso de solventes menos tóxicos e de mais fácil manipulação e a não utilização de ligantes de fósforo durante o processo.

No estado da técnica constam poucos trabalhos relacionados à hidroaminometilação de olefinas. Nos trabalhos encontrados são empregados como catalisadores homogêneos complexos de ródio ou cobalto promovidos com ligantes de fósforo mono- ou bidentados tais como, fosfinas, fosfitos:

a) BRIGGS *et al* (WO 2005/077884 A2) estudaram a hidroaminometilação de alquilaminas partindo de olefinas com a fórmula geral $ArXCR=CR_2$, em que Ar é um grupo aril ou aril substituído, cada R é independentemente H, alquil, cicloalquil, aril, alquil substituído, cicloalquil substituído, aril substituído ou um grupo contendo heteroátomo e X $-CH_2-$ ou $-OCH_2$. Aminas primárias, secundárias e amônia foram utilizadas bem como catalisadores homogêneos de ródio promovidos por ligantes fosforados. Solventes tais com tolueno, THF, metanol e dioxano foram utilizados.

b) GREIVING HELMUT *et al.* (EP1265844) relataram um método para hidroaminometilação de uma ampla classe de olefinas utilizando líquidos iônicos.

c) BELLER *et al.* relataram em *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10311-10318 a hidroaminometilação de alquenos terminais utilizando o catalisador $[Rh(cod)_2BF_4]$ e o ligante Xantphos, em que as melhores conversões e seletividades foram alcançadas

com uma mistura de tolueno/metanol como solvente.

d) GRAEBIN *et al.* em **Catalysis Communications (In Press)** relataram a hidroaminometilação do limoneno catalisada por $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ com um protocolo em duas etapas, no qual a mistura de H_2/CO , após conclusão da etapa de hidroformilação, é substituída por H_2 puro, com a finalidade de aumentar a eficiência da hidrogenação da enamina /imina.

e) BRIGGS *et al.* em **Organic Letters 2005, 7, 4795-4798** estudando a síntese das aminas biologicamente ativas ibutilida e aripiprazol via hidroaminometilação e utilizando o sistema catalítico ródio-bifosfito, observaram aumento na produção de amina quando quantidades subestequiométricas do bifosfito foram utilizadas.

f) EILBRACHT *et al.* em **Tetrahedron 199, 55, 9801-9816** relatou baixa seletividade quando a hidroaminometilação foi realizada na ausência de ligantes.

Não foram encontrados no estado da técnica trabalhos que descrevam processos como este, em condições brandas com alta conversão e seletividade na ausência de ligantes de fósforo. Os solventes geralmente utilizados para a hidroaminometilação são tolueno, THF, benzeno, dioxano, metanol e mistura tolueno/metanol. A utilização de tais solventes representa um problema para a aplicação industrial do processo, uma vez que são considerados nocivos e de custo elevado.

Embora a hidroaminometilação tenha sido estudada para várias olefinas e aminas primárias, secundárias e amônia em diversas condições, não constam no estado da técnica trabalhos referentes à hidroaminometilação do acenaftileno e o uso de etanol como solvente na hidroaminometilação de olefinas. O etanol é um solvente de baixa periculosidade e fácil manipulação, sua utilização em escala industrial representa grande vantagem tecnológica em relação aos outros solventes comumente utilizados.

Em primeiro aspecto a invenção descreve um processo em uma única etapa para a obtenção de produtos de hidroaminometilação do acenaftileno e derivados, na presença de uma amina primária ou secundária; um catalisador tal como ródio neutro, rutênio ou cobalto na ausência de ligantes de fósforo; o gás de síntese CO/H_2 e como solvente tolueno ou uma mistura de tolueno/etanol.

Em segundo aspecto os derivados do acenaftileno obedecem à fórmula geral $\text{ArRC}=\text{CRAr}$, em que R é independentemente H, alquil, aril ou heteroátomo e Ar para ambos átomos de carbono é um único naftaleno ou naftaleno substituído.

A presente invenção descreve um método para a preparação de naftilaminas

11

em condições de hidroaminometilação na presença de uma olefina, uma amina, um complexo de ródio neutro e o gás de síntese. A olefina pode ser o acenaftileno ou um de seus derivados, em que as substituições no anel aromático podem ser nas posições β e/ou γ e/ou δ e do tipo alquil, aril, OMe, CHO, OH, COR (R=alquil), NO₂,

- 5 SO₃ e halogênios. As aminas podem ser primárias (ex: metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, isopropilamina, isobutilamina, t-butilamina, n-hexilamina, heptilamina, n-octilamina, benzilamina, alilamina, 1-feniletilamina, neopentilamina, ciclohexilamina, etanolamina, anilina, 4-aminobenzoato de etila, p-aminofenol), secundárias (ex: dimetilamina, etilmetilamina, butilmetilamina, di-n-hexilamina, 10 piperidina, pirrolideno, morfolina, N-metilanelina, dibenzilamina, dietanolamina, N-metilbenzilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilalilamina e indol), amônia e pode conter mais de um nitrogênio (etilenodiamina, 1,2-diaminopropano, 1,3-diaminopropano, hexametilenodiamina, piperazina, N-metilpiperazina, 1-(2,3-diclorofenil)piperazina, 1,4-diaminociclohexano, hidrazina, N,N'-dimetilpropodiamina).
- 15 A amina pode também conter um ou mais grupos funcionais os quais não participam da reação (ex: anilina substituída na posição orto, meta e para, onde os substituintes podem ser, OMe, CF₃ e CN).

- O catalisador pode ser um complexo neutro de ródio, cobalto ou rutênio sem ligante auxiliar de fósforo. Os precursores catalíticos de ródio incluem 20 [Rh₂(OMe)₂(cod)₂], [Rh₂(OAc)₂(cod)₂], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh₂(cod)₂Cl₂], de rutênio incluem [(cod)RuCl₂]_n, [(cod)Ru(C₅H₁₁)₂Cl₂], [Ru₃(CO)₁₂], [(cod)Ru(C₃H₅)₂] e de cobalto incluem [HCo(CO)₃PCy₃], [HCo(CO)₃PPh₃] e [HCo(CO)₃PBz₃]. O presente método compreende o uso de tolueno, THF, dioxano, hexano, ciclo-hexano, pentano, propanona, metanol, propanol, butanol, etanol ou uma mistura tolueno/etanol em 25 proporções variadas (tolueno/etanol = 0,01 a 99,99) como solvente. O gás de síntese CO/H₂ pode ser utilizado em pressões que variam entre 10 a 120 bar, mais preferencialmente em pressões que variam entre 20 a 90 bar. A proporção entre os gases CO/H₂ pode variar de 1/5 a 5/1, sendo preferencialmente entre 1/3 e 3/1. As reações devem ser realizadas sobre agitação e aquecimento, no qual a temperatura 30 pode variar entre 40 °C a 140 °C e preferencialmente entre 70 °C e 110 °C.

O processo pode ser melhor entendido através dos exemplos a seguir, não limitantes:

Exemplo 1

- Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de 35 acenaftileno, 5 mmol de morfolina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de

12

tolueno. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 80 bar com uma mistura CO/H₂ (1:1) e aquecida a 100 °C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 100% em 24 horas de reação e 82% de seletividade para a amina I (Figura 1).

Exemplo 2

- 5 Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de morfolina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de tolueno. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 80 bar com uma mistura CO/H₂ (1:3) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 98% em 8 horas de reação e 76% de seletividade para a amina I (Figura 1).

10 Exemplo 3

- Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de morfolina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de uma mistura tolueno/etanol 1:1. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 40 bar com uma mistura CO/H₂ (1:1) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 97% em 24 horas de reação e 67% de seletividade para a amina I (Figura 1).

Exemplo 4

- Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de morfolina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de uma mistura tolueno/etanol 3:1. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 40 bar com uma mistura CO/H₂ (1:1) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 70% em 24 horas de reação e 75% de seletividade para a amina I (Figura 1).

Exemplo 5

- 25 Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de di-n-butilamina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de tolueno. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 40 bar com uma mistura CO/H₂ (1:1) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 97% em 24 horas de reação e 86% de seletividade para a amina II (Figura 1).

30 Exemplo 6

- Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de n-propilamina, 5.10⁻³ mmol de [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] em 40 mL de tolueno. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 40 bar com uma mistura CO/H₂ (1:1) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 85% em 8 horas de reação e 98% de seletividade para a amina III (Figura 1).

Exemplo 7

Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas 5 mmol de acenaftileno, 5 mmol de n-butilamina, $5 \cdot 10^{-3}$ mmol de $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ em 40 mL de tolueno. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 40 bar com uma mistura
5 CO/H_2 (1:1) e aquecida a 100°C sob agitação. A conversão do acenaftileno foi de 97% em 8 horas de reação e 90% de seletividade para a amina IV (Figura 1).

Através do presente método proposto é possível obter em alto rendimento e numa única etapa aminas com potencial aplicação como agente hipotensores e antiinflamatórios. Pela utilização do método de síntese proposta nos exemplos não
10 limitantes, são obtidos derivados funcionalizados do acenaftileno já descritos na patente relatada por HIMMELE WALTER DR *et al.* (BE791538) de estruturas I, II, III e IV (Figura 2), as quais foram citadas anteriormente como agentes hipotensores e antiinflamatórios.

Descrição detalhada das figuras:

- 15 **Figura 1:** Esquema representativo do método de hidroaminometilação do acenaftileno
Figura 2: Estruturas I, II, III e IV. Produtos derivados da hidroaminometilação do acenaftileno e seus derivados.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, caracterizado por compreender acenaftileno ou seus derivados, uma amina, um catalisador de ródio, rutênio, cobalto ou mistura destes e gás de síntese.

2. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos derivados do acenaftileno compreenderem substituições no anel aromático nas posições β e/ou γ e/ou δ e do tipo alquil, aril, OMe, CHO, OH, COR (R=alquil), NO₂, SO₃ e halogênios.

3. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas aminas serem selecionadas do grupo compreendendo: metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, isopropilamina, isobutilamina, t-butilamina, n-hexilamina, n-heptilamina, n-octilamina, benzilamina, alilamina, 1-feniletilamina, neopentilamina, ciclohexilamina, etanolamina, anilina, 4-aminobenzoato de etila, p-aminofenol, dimetilamina, etilmetilamina, butilmetilamina, di-n-hexilamina, piperidina, pirrolideno, morfolina, N-metilanilina, dibenzilamina, dietanolamina, N-metilbenzilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilalilamina e indol, amônia, etilenodiamina, 1,2-diaminopropano, 1,3-diaminopropano, hexametilenodiamina, piperazina, N-metilpiperazina, 1-(2,3-diclorofenil)piperazina, 1,4-diaminociclohexano, hidrazina, N,N'-dimetilpropodiamina, anilina substituída na posição orto, meta e para, em que os substituintes são, OMe, CF₃ e CN.

4. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender catalisadores e ou precursores catalíticos: [Rh₂(OMe)₂(cod)₂], [Rh₂(OAc)₂(cod)₂], [Rh(CO)₂(acac)], [Rh₂(cod)₂Cl₂], [(cod)RuCl₂]_n, [(cod)Ru(C₅H₁₁)₂Cl₂],

[Ru₃(CO)₁₂], [(cod)Ru(C₃H₅)₂], [HCo(CO)₃PCy₃], [HCo(CO)₃PPh₃], [HCo(CO)₃PBz₃].

5. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender solventes: tolueno, THF, dioxano, hexano, ciclo-hexano, pentano, propanona, metanol, propanol, butanol, etanol.

6. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por compreender mistura de solventes tolueno/ etanol em proporções de 0,01-99,99 %v/v.

7. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender gás de síntese CO/H₂.

8. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pela proporção molar dos gases CO/H₂ variar de 1/5 a 5/1.

9. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com as reivindicações 7 e 8, caracterizado por utilizar o gás de síntese em pressões que variem de 10-120 bar, preferencialmente entre 20-90 bar.

10. MÉTODO DE HIDROAMINOMETILAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender aquecimento entre 40 e 140°C.

Figura 1

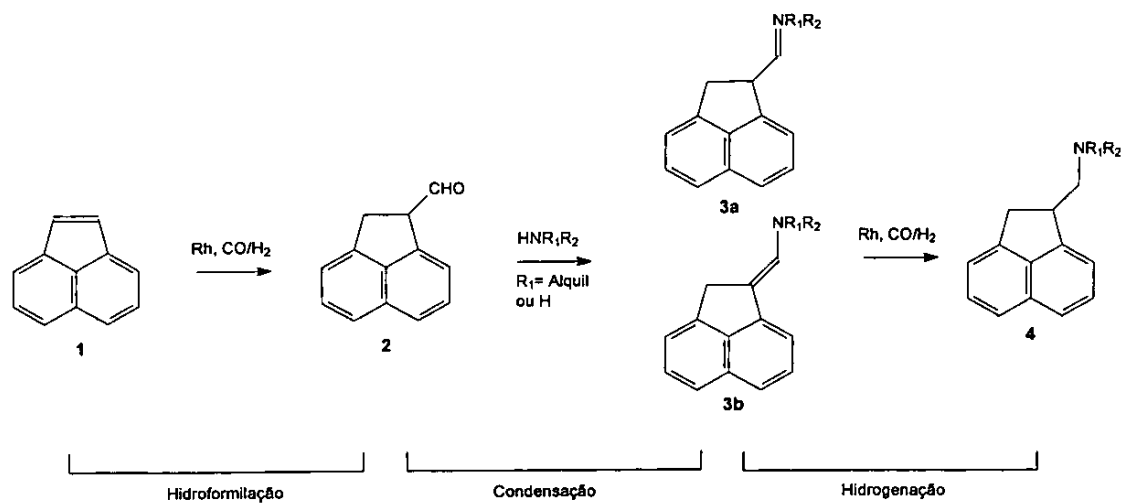


Figura 2

