



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

(11) BR 112013031080-4 B1



(22) Data do Depósito: 17/05/2012

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR UMA ALQUIL DIAMINA

(51) Int.Cl.: C07C 209/34.

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2011 US 61/496,135.

(73) Titular(es): ANGUS CHEMICAL COMPANY.

(72) Inventor(es): MICHAEL D. MAJOR; DAVID W. MOORE.

(86) Pedido PCT: PCT US2012038336 de 17/05/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/173735 de 20/12/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/12/2013

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR UMA ALQUIL DIAMINA, PROCESSO PARA PREPARAR 2-METIL-1,2-DIAMINOPROPANO E COMPOSIÇÃO Provê-se um processo para preparar alquil diaminas em alta pureza. O processo utiliza uma alquilamina durante a redução de uma nitroamina, resultando em redução da concentração de subprodutos indesejados.

“PROCESSO PARA PREPARAR UMA ALQUIL DIAMINA”

Histórico

[001] De modo geral, esta invenção refere-se a um processo para preparar alquil diaminas de alta pureza.

[002] Alquil diaminas são compostos usados como intermediários na síntese de muitos produtos de uso final, tais como fármacos, corantes, cosméticos, e materiais agrícolas. Como muitos destes produtos são usados, ou até mesmo consumidos por seres humanos, os fabricantes de tais produtos exigem que a alquil diamina seja de alta pureza. Entretanto, processos conhecidos para preparar alquil diaminas ou não provêm o nível desejado de pureza, ou então são muito difíceis de usar ou caros para elaborar numa escala comercial.

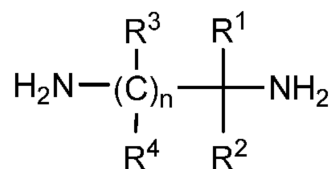
[003] Por exemplo, 2-metil-1,2-diaminopropano (MDP) é um intermediário farmacêutico que tem uma exigência de pureza muito rígida. Processos típicos para produzir material de alta pureza são frequentemente muito caros devido ao uso de reagentes únicos e caros e frequentemente não são acessíveis para produção em instalações industriais. Determinadas impurezas são de preocupação particular para fabricantes de fármacos de uso final. Uma preocupação particular é a presença de uma impureza de amina secundária formada convencionalmente durante a etapa de redução (N-metil-MDP) uma vez que esta impureza é muito difícil de remover por processos usuais de destilação.

[004] O problema tratado por esta invenção é a provisão de um processo comercialmente viável para preparar alquil diaminas, tal como MDP, de alta pureza.

Sumário da invenção

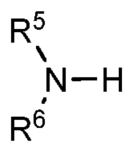
[005] Descobrimos que quando se preparam alquil diamina via a redução de uma nitroamina, executando a redução na presença de uma alquilamina produz um produto tendo pureza aumentada. Vantajosamente, o processo é simples e comercialmente viável, e agora, podem ser rapidamente preparadas alquil diaminas para uso em aplicações com rígidas exigências de pureza.

[006] Consequentemente, num aspecto, provê-se um processo para preparar uma diamina de fórmula I:



(I)

na qual n é um número inteiro de 1 a 5; R¹ e R² são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, ou R¹ e R² juntamente com o carbono ao qual eles se ligam formam um grupo cicloalquila C₃-C₁₂; e, em cada ocorrência, R³ e R⁴ são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, o processo compreendendo reduzir uma nitroamina correspondente, sendo que se executa a redução na presença de uma alquilamina de fórmula II:



(II)

na qual R⁵ é H ou alquila de C₁-C₆ e R⁶ é alquila C₁-C₆.

[007] Noutro aspecto, provê-se um processo para preparar 2-metil-1,2-diaminopropano, o processo compreendendo: hidrogenar 2-nitro-2-metil-1-propilamina na presença de gás hidrogênio, um catalisador de hidrogenação, e n-propilamina.

[008] Num aspecto adicional, provê-se uma composição

compreendendo 2-metil-1,2-diaminopropano e menos que 0,6 por cento em peso de seu derivado N-metilado.

Descrição detalhada

[009] Salvo se indicado ao contrário, faixas numéricas, por exemplo, "de 2 a 10", incluem os números que definem as faixas (por exemplo, 2 e 10).

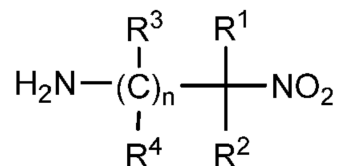
[010] Salvo se indicado ao contrário, razões, porcentagens, e similares estão em peso.

[011] Quando aqui usado, "alquila" abrange grupos alifáticos de cadeia normal e ramificada tendo o número indicado de átomos de carbono. Se nenhum número for indicado (por exemplo, alquila-), então se considera alquila de 1-6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem, sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, secbutila, terciobutila, pentila, e hexila. Salvo se indicado ao contrário, o grupo alquila é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3, preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, substituintes que sejam compatíveis com as sínteses aqui descritas. Tais substituintes incluem, mas não se limitam a nitro, halogênio, ácidos carboxílicos (por exemplo, C₀-C₆-COOH), e alceno de C₂-C₆. Salvo se indicado ao contrário, os próprios grupos substituintes anteriores não são adicionalmente substituídos. Em algumas incorporações, o grupo alquila não é substituído.

[012] O termo "cicloalquila" refere-se a grupos hidrocarboneto cíclicos saturados e parcialmente insaturados tendo o número indicado de átomos de carbono no anel. Se nenhum número for especificado, então considera-se de 3 a 12 carbonos, preferivelmente de 3 a 8 carbonos, e mais preferivelmente de 3 a 7 carbonos. Grupos cicloalquila

preferidos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, e ciclo-octila. Salvo se indicado ao contrário, o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3, preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, substituintes que sejam compatíveis com as sínteses aqui descritas. Tais substituintes incluem, mas não se limitam a nitro, halogênio, ácidos carboxílicos (por exemplo, C₀-C₆-COOH), e alceno C₂-C₆. Um substituinte preferido é alquila de C₁-C₆. Em algumas incorporações, cicloalquila não é substituído ou substituído somente com alquila C₁-C₆.

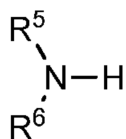
[013] NA invenção preparam-se as alquil diaminas de fórmula I por redução de uma nitroamina. A nitroamina que é submetida à redução é uma mono nitro amina com uma estrutura que corresponda à alquil diamina desejada. Assim, a nitroamina pode ser representada pela fórmula seguintes:



na qual n é um número inteiro de 1 a 5; R¹ e R² são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, ou R¹ e R² juntamente com o carbono ao qual se ligam formam cicloalquila C₃-C₁₂; e, em cada ocorrência, R³ e R⁴ são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆. Nitroaminas da fórmula anterior podem ser obteníveis comercialmente ou podem ser preparadas rapidamente por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, as nitroamina podem ser preparadas pela reação de formaldeído, amônia, e um nitro-alceno/cicloalcano. Descrevem-se sínteses exemplares em J.K.N. Jones e T. Urbanski, "Reactions of Nitroparaffins. Part II. The Reaction of 2-Nitropropane with

Formaldehyde and Amonia", J. Chem. Soc. 1766 (1949), e na patente U.S. n° 2.408.171 que aqui se incorpora por referência.

[014] Como se notou, na invenção, executa-se a redução da nitroamina na presença de uma alquilamina. A alquilamina pode ser representada pela fórmula II seguinte:



(II)

na qual R^5 é H ou alquila C_1-C_6 e R^6 é alquila C_1-C_6 . Em algumas incorporações, R^5 é H. Em algumas incorporações, R^5 é H e R^6 é metila, etila, n-propila, isopropila, butila, isobutila, secbutila, terciobutila, pentila, ou hexila. Em algumas incorporações, a alquilamina é n-propilamina. Alquilaminas de fórmula II são obteníveis comercialmente ou podem ser preparadas rapidamente por aqueles habilitados na técnica.

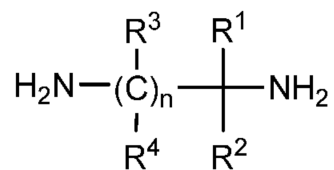
[015] A quantidade de alquilamina de fórmula II pode variar de 1 a 10 por cento molar, com base na quantidade da nitroamina. Em algumas incorporações, a quantidade é de 1 a 3 por cento molar.

[016] Pode-se executar a redução da nitroamina em alquil diamina, na presença da alquilamina, usando qualquer reagente capaz de reduzir grupos nitro alifáticos. Exemplos de tais agentes redutores incluem gás hidrogênio em combinação com um catalisador de hidrogenação, por exemplo, níquel Raney ou catalisador a base de cobalto, platina ou paládio (Co, Pt ou Pd e, forma elementar ou como óxidos, com ou sem suporte, por exemplo, carbono); e outros agentes redutores incluindo combinações de metal/ácido, por exemplo, ferro/ácido acético;

ou hidretos de alumínio, por exemplo, VITRIDE. Agentes redutores preferidos incluem gás hidrogênio em combinação com qualquer um dos catalisadores seguintes: níquel Raney, platina, ou paládio. As condições para hidrogenação de grupos nitro são bem conhecidas, por exemplo, uma faixa de temperatura de cerca de 30°C a 100°C numa pressão de cerca de 700 kPa a 7000 kPa são típicas, embora estas possam ser rapidamente ajustada por alguém habilitado na técnica. Em algumas incorporações, preferem-se pressões e/ou temperaturas menores. Por exemplo, em algumas incorporações, a pressão pode ser de 4100-4240 kPa. Em algumas incorporações, a temperatura pode ser de 35 a 55°C, alternativamente de 40 a 50°C.

[017] Via exemplo específico de um procedimento típico utilizando hidrogênio e um catalisador de hidrogenação, carregam-se a alquilamina e catalisador de hidrogenação num reator de alta pressão, tal como uma autoclave Parr. Pode-se também adicionar um solvente, tal como metanol. O reator é selado e pressurizado com hidrogênio gasoso. Carrega-se a nitroamina, que pode estar na forma de uma solução tal como uma solução aquosa, no reator e se aumenta a temperatura do reator até o nível desejado. Após um intervalo de tempo suficiente para que a reação ocorra, pode-se reduzir a temperatura e a pressão e a mistura produto removida do reator. A alquil diamina pode ser isolada por métodos bem conhecidos na técnica, tal como destilação.

[018] A alquil diamina formada pelo processo da invenção é um composto de fórmula I:



(I)

na qual n é um número inteiro de 1 a 5; R^1 e R^2 são, independentemente, H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles se ligam formam um grupo cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; e, em cada ocorrência, R^3 e R^4 são, independentemente, H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$.

[019] Em algumas incorporações, n na alquil diamina de fórmula I (e sua nitroamina correspondente) é 1-4, alternativamente 1-3, alternativamente 1-2 ou alternativamente é 1.

[020] Em algumas incorporações R^1 e R^2 na alquil diamina de fórmula I (e sua nitroamina correspondente) são, independentemente, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alternativamente eles são, independentemente, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ou alternativamente, independentemente, alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$. Em algumas incorporações, tanto R^1 como R^2 é metila.

[021] Em algumas incorporações R^1 e R^2 na alquil diamina de fórmula I (e sua nitroamina correspondente) juntos com o carbono ao qual se ligam formam cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, alternativamente cicloalquila $\text{C}_4\text{-C}_7$, ou alternativamente cicloalquila $\text{C}_5\text{-C}_6$. Em algumas incorporações, R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual se ligam formam ciclopentila ou ciclohexila.

[022] Em algumas incorporações R^3 e R^4 na alquil diamina de fórmula I (e sua nitroamina correspondente) são, em cada ocorrência, H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alternativamente H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$. Em algumas incorporações, eles são H em todas as ocorrências.

[023] Em algumas incorporações, a alquil diamina de

fórmula I é 2-metil-1,2-diaminopropano (e a nitroamina correspondente é 2-nitro-2-metil-1-propilamina), 1-amino-ciclopentano-metanamina, 1-amino-ciclo-hexano-metanamina, ou 2-amino-2-metil-1-aminobutano.

[024] O processo da invenção provê alquil diaminas de fórmula I em alta pureza. Em particular, a inclusão da alquilamina de fórmula II no processo provê produto que contém quantidades reduzidas de um subproduto derivado N-alquilado da dialquilamina de fórmula I, que é tipicamente difícil de remover do produto desejado. Por outro lado, a alquilamina ou seu derivado N-alquilado é muito mais fácil de remover.

[025] O termo "alta pureza" significa que o produto do processo inventivo, antes de sofrer etapas de purificação tal como destilação, contém menos que 5, alternativamente menos que 3, alternativamente menos que 1, alternativamente menos que 0,6, ou alternativamente menos que 0,3 por cento em peso de derivado N-alquilado (da alquil diamina), com base no peso da alquil diamina. A quantidade pode ser rapidamente determinada, por exemplo, por cromatografia de gás. Em algumas incorporações, o produto é livre de derivado N-alquilado da alquil diamina (medido por cromatografia de gás).

[026] Numa incorporação preferida, a invenção provê 2-metil-1,2-diaminopropano (MDP) contendo menos que 0,6, alternativamente menos que 0,3 por cento em peso de derivados N-alquilados tal como N-metil MDP ($N^1,2$ -dimetil-propano-1,2-diamina). Em algumas incorporações, a invenção provê MDP que é livre de derivados N-alquilados tal como N-metil MDP.

[027] Alquil diaminas preparadas tal como aqui descrito

encontram uso numa variedade de aplicações, incluindo, por exemplo, como intermediários na síntese de compostos farmacêuticos.

[028] Agora descrever-se-á, em detalhes, algumas incorporações da invenção nos Exemplos seguintes.

Exemplos

2-metil-1,2-diaminopropano de alta pureza

[029] 2-nitro-2-metil-1-propilamina. A 2-nitro-2-metil-1-propilamina pode ser produzida por qualquer meio conveniente, tal como aquele descrito por H.G. Johnson na patente U.S. n° 2.408.171. Por exemplo, adicionam-se 238 gramas de 2-metil-2-nitro-1-propanol num recipiente de aço que, depois, é resfriado até uma temperatura próxima de -35°C por qualquer meio, tal como resfriamento com dióxido de carbono sólido. Quando se atinge a temperatura desejada, adicionam-se 340 gramas de amônia líquida e se sela o recipiente. Depois, aquece-se o recipiente de reação a uma temperatura de cerca de 40 a cerca de 80°C , preferivelmente de cerca de 65°C até completar a reação, cerca de duas horas, dependendo da temperatura. Depois, a amônia é descarregada do recipiente de reação e a solução aquosa de 2-nitro-2-metil-1-propilamina é deixada no recipiente com a aparência de um líquido amarelo.

[030] 2-metil-1,2-diaminopropano. Carrega-se uma autoclave de 300 ML com 45,2 gramas de metanol, 1,9 g de n-propilamina, e 3,1 g de níquel Raney Grace. O reator é selado e pressurizado a 4080 kPa com hidrogênio puro e agitado em 600 rpm. Depois, bombeia-se uma solução de 2-nitro-2-metil-1-propilamina em água (preparada tal como descrito acima) para o reator pressurizado numa taxa de 0,8 g/min. Eleva-se a temperatura da temperatura ambiente para 52°C e é controlada

pelo controlador de Parr numa temperatura entre 49 e 52°C. Controla-se a pressão de hidrogênio via um regulador de demanda e se manteve entre 3944 kPa e 4185 kPa durante a reação. Quando a alimentação se completa, alimenta-se uma carga de 21,6 g de metanol através da bomba usada para limpar as linhas de nitroamina residual. Este material também é carregado no reator. Quando se completa a carga de metanol, a mistura é mantida em 52°C, 4110 kPa por 20 minutos e depois se interrompe a agitação.

[031] Remove-se uma amostra da reação e se analisa por cromatografia de gás (GC). GC não mostra nenhuma impureza de metila. Por GC, MDP é 79,5% pura com 0,0% de N-metil MDP. Corrigindo para a propilamina, que mostra até como uma impureza, a MDP é 87,3% pura.

Exemplo 2 (Comparativo)

2-metil-1,2-diaminopropano por processo convencional

[032] Repete-se o Exemplo 1 usando substancialmente as mesmas condições exceto que não se adiciona nenhuma N-propilamina no reator. GC indica que MDP produto é 84,4% pura, mas contém 0,6% de N-metil-MDP.

Exemplo 3 (Profético)

1-amino-ciclopentano-metanamina de alta pureza

[033] Pode-se preparar 1-amino-ciclopentano-metanamina de alta pureza usando essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 1 exceto por substituir nitro-ciclopentano como o nitro-alceno de partida e fazer, quando necessário, modificações não críticas.

Exemplo 4 (Profético)

1-amino-ciclo-hexano-metanamina de alta pureza

[034] Pode-se preparar 1-amino-ciclo-hexano-metanamina de

alta pureza usando essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 1 exceto por substituir nitro-ciclohexano como o nitro-alcano de partida e fazer, quando necessário, modificações não críticas.

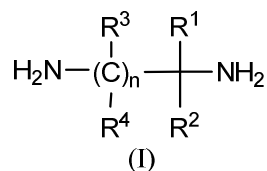
Exemplo 5 (Profético)

2-amino-2-metil-1-aminobutano de alta pureza

[035] Pode-se preparar 2-amino-2-metil-1-aminobutano de alta pureza usando essencialmente os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 1 exceto por substituir 2-nitrobutano como o nitro-alcano de partida e fazer, quando necessário, modificações não críticas.

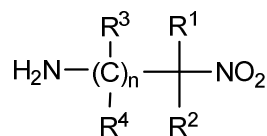
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma alquil diamina de fórmula I:

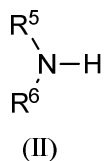


(I)

na qual n é um número inteiro de 1 a 5; R¹ e R² são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, ou R¹ e R² juntamente com o carbono ao qual eles se ligam formam cicloalquila C₃-C₁₂; e, em cada ocorrência, R³ e R⁴ são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, dito processo sendo caracterizado pelo fato de compreender reduzir um composto de nitroamina correspondente representado pela fórmula a seguir:



sendo que n é um número inteiro de 1 a 5; R¹ e R² são, independentemente, H ou alquila C₁-C₆, ou R¹ e R² juntos com o carbono ao qual eles se ligam formam um cicloalquila C₃-C₁₂; e, R³ e R⁴ em cada ocorrência, são independentemente, H ou alquila C₁-C₆, onde a redução é conduzida na presença de gás hidrogênio, um catalisador de hidrogenação e um composto alquilamina de fórmula II:



na qual R⁵ é H ou alquila C₁-C₆ e R⁶ é alquila C₁-C₆;

sendo que, em cada fórmula, um grupo alquila pode ser, opcionalmente, substituído com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo de nitro, halogênio, ácidos carboxílicos e alceno C₂-C₆, e um grupo cicloalquila pode ser, opcionalmente, substituído com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo de alquila C₁-C₆, nitro, halogênio, ácidos carboxílicos e alceno C₂-C₆; onde a redução está em uma faixa de temperatura de 30°C a 100°C em uma pressão de 700 kPa a 7000 kPa.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de n ser 1.

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de R³ e R⁴ serem H.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de R¹ e R² serem, independentemente, alquila C₁-C₃.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de R¹ e R² juntamente com o carbono ao qual eles se ligam formarem cicloalquila C₅-C₆.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto de alquil diamina de fórmula I ser 2-metil-1,2-diaminopropano, 1-amino-ciclopentano metanamina, 1-amino-ciclo-hexano metanamina, ou 2-amino-2-metil-1-amino butano.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de R⁵ ser H e R⁶ ser alquila C₁-C₆.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de a alquilamina de fórmula II ser n-propilamina.

9. Processo, conforme definido na reivindicação 1, para preparar 2-metil-1,2-diaminopropano, o processo sendo caracterizado pelo fato de compreender hidrogenar 2-nitro-2-metil-1-propilamina na presença de gás hidrogênio, um catalisador de hidrogenação, e n-propilamina.