

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0611769-4 A2**

(22) Data de Depósito: 14/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/08/2012
(RPI 2173)



(51) *Int.Cl.:*
C11D 3/28
C07D 217/10

(54) **Título:** COMPOSTO, E, PROCESSO

(30) **Prioridade Unionista:** 17/06/2005 EP 05013129.1,
17/06/2005 EP 05013134.1

(73) **Titular(es):** BASF AKTIENGESELLSCHAFT

(72) **Inventor(es):** Christian Bittner, Frank Dietsche, Ingo Münster,
Ludwig Völkel, Wolfgang Schrof

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006063238 de
14/06/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/134144de
21/12/2006

(57) **Resumo:** COMPOSTO, E, PROCESSO. Esta invenção diz respeito a um processo para produzir compostos, que são úteis como intensificadores alvejantes, bem como aos compostos, que são obtensíveis usando-se os ditos processos e a seu uso.

“COMPOSTO, E, PROCESSO”

Esta invenção diz respeito a um processo para produzir compostos, que são úteis como intensificadores alvejantes, bem como aos compostos, que são obteníveis usando-se os ditos processos e a seu uso.

5 Os agentes alvejantes de oxigênio, por exemplo, peróxido de oxigênio, são tipicamente usados para facilitar a remoção de manchas e de sujeira das roupas e de várias superfícies. Infelizmente, tais agentes são extremamente dependentes da taxa de temperatura. Como um resultado, quando tais agentes são utilizados em soluções mais frias, a ação alvejante de tais soluções é marcadamente diminuída.

10 Em um esforço para resolver o problema de desempenho mencionado acima, a indústria desenvolveu uma classe de materiais conhecida como “ativadores alvejantes” ou “intensificadores alvejantes”, com ambos os termos sendo usados idênticos. Entretanto, como tais materiais perdem rapidamente a sua eficácia em temperaturas de solução menores que 15 40° C, novos catalisadores orgânicos, tais como 3,4-diidro-2-[2-(sulfoóxi)decil]isoquinolímio, sais internos foram desenvolvidos. O termo “catalisador orgânico” é suado como um outro termo para “ativador alvejante” ou “intensificador alvejante” por todo esse relatório descritivo. No 20 geral, enquanto tal catalisador da técnica corrente são eficazes em condições de água de temperatura inferior, estes podem inativar certas enzimas. Como a maioria das composições de lavanderia e de limpeza são formuladas com enzimas, formulando-se produtos de limpezas, com tais catalisadores pode ser problemático.

25 Conseqüentemente, existe uma necessidade para um catalisador orgânico que pode fornecer os benefícios combinados da flexibilidade de formulação, desempenho alvejante de temperatura de água baixa e compatibilidade de enzima.

O processo para produzir 1-(4,4-dimetil-3,4-

diidroisoquinolino) decano-2-sulfato, que é conhecido ser um intensificador alvejante, é descrito no WO 01/16273:

1,2-decanodiol é dissolvido em tetracloreto de carbono. O cloreto de tionila é adicionado às gotas em temperatura ambiente e a mistura de reação é aquecida a 60°C. após algum tempo, a mistura de reação é esfriada usando-se um banho de gelo. Água e acetonitrila são adicionados bem como o cloreto de rutênio hidratado e periodato de sódio. Após agitar por uma hora em temperatura ambiente, a mistura de reação é extraída com éter dietílico (4 vezes); as camadas orgânicas são subsequentemente lavadas com água (5 vezes), bicarbonato de sódio saturado (3 vezes), salmoura (2 vezes), filtrado através de celite/gel de sílica e secado em sulfato de magnésio. Após o que o líquido resultante ser concentrado para produzir um óleo claro, cujo óleo é sulfato cíclico de 1,2-decanodiol. Na seguinte etapa de reação, a 4,4-dimetil-3,4-diidroisoquinolina e acetonitrila são combinados com o sulfato cíclico de 1,2-decanodiol, que é adicionado em uma porção. Após uma outra adição de acetonitrila, a mistura de reação é agitada por algumas horas. Então, o precipitado pe coletado, lavado com acetona e deixado secar para dar 1-(4,4-dimetil-3,4-diidroisoquinolina)decano-2-sulfato.

Enquanto este processo pode ser usado em escala de laboratório existe uma necessidade forte de ter um processo que é utilizável em escala industrial, isto é, um processo, que evita o uso de edutos caros, tais como cloreto de tionila. Portanto, é um objetivo da presente invenção encontrar um processo, que evita o uso de cloreto de tionila. É um outro objetivo da presente invenção descobrir novos compostos, que são acessíveis usando-se este processo e cujos compostos podem ser usados como intensificadores alvejantes, preferivelmente aqueles intensificadores alvejantes tendo os benefícios combinados como são resumidos acima.

Surpreendentemente, foi observado que estas necessidades são encontradas pelos compostos de acordo com as reivindicações de 1 a 6 e o

processo de acordo com as reivindicações 7 a 22.

Como usado neste, o termo “composição de limpeza” inclui, a não ser que indicado de outra maneira, granular ou forma de pó para todos os propósitos ou agentes de lavagem “pesada”, especialmente detergentes de lavar roupa; líquido, gel ou forma de pasta para todos os propósitos, especialmente os denominados tipos líquidos pesados; detergentes de tecido finos líquidos; agentes de lavagem de prato manual ou agentes de lavagem de prato leves, especialmente aqueles do tipo de espumação alto; agentes de lavagem de prato para máquina, incluindo os vários tabletes, tipos de auxílio granulares, líquidos e de enxágüe para o uso doméstico e institucional; os agentes de limpeza e desinfecção líquidos, incluindo tipos de lavagem manual anti-bacterianos, barras para lavar roupa, lavagens bucais, limpadores de dentadura, xampus automotivos ou de carpete, limpadores de banheiro; xampus de cabelo e enxágües de cabelo; géis de banho e espumas de banho e limpadores de metal; bem como auxiliares de limpeza, tais como aditivos alvejantes e tipos “de adesão de mancha” ou pré-tratamento.

Como usado neste, a frase “é independente selecionado do grupo que consiste de” significa que as porções ou elementos que são selecionados do grupo Markush referido podem ser os mesmo, podem ser diferentes ou qualquer mistura de elementos.

Os métodos de teste divulgados na Seção de Teste do presente pedido deve ser usado para determinar os valores respectivos dos parâmetros as invenções dos Requerentes.

A não ser que observado de outra maneira, todos os componentes ou níveis de composição estão em referência ao nível ativo daquele componente ou composição e são exclusivos de impurezas, por exemplo, solventes residuais ou sub-produtos, que podem estar presentes em fontes comercialmente disponíveis.

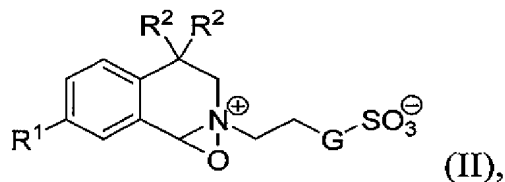
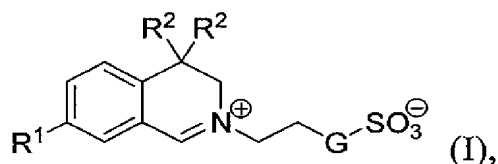
Todas as porcentagens e taxas são calculadas em peso a não

ser que indicado de outra maneira. Todas as porcentagens e razões são calculadas com base na composição total a não ser que indicado de outra maneira.

Deve ser entendido que toda a limitação numérica máxima dado por todo o relatório descritivo inclui cada limitação numérica mais baixa, como se tais limitações numéricas mais baixas foram expressamente descritas aqui. Cada limitação numérica mínima dadas através deste relatório descritivo incluirá cada limitação numérica mais alta, como se tal limitações numéricas mais altas foram expressamente descritas neste. Cada faixa numérica dada por toda esta especificação incluirá cada faixa numérica mais estreita que está dentro de tal faixa numérica mais ampla, como se tais faixas numéricas mais estreitas foram todas expressamente escritas aqui.

Todos os documentos citados são, em parte relevante, incorporados neste por referência; a citação de qualquer documento não deve ser construído como uma admissão que é a técnica anterior com respeito à presente invenção.

Um composto da fórmula (I) ou (II)



em que R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados de

$R^1 = H$, alquila C_1 - C_{20} , tais como alquila C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 -, C_6 -, C_{19} -, C_{20} -, cicloalquila C_1 - C_{20} , tais como, cicloalquila C_5 -, C_6 -, C_7 -, C_8 -, C_{19} -, C_{20} -, arila C_1 - C_{20} , tais como arila C_5 -, C_6 -, C_7 -, C_8 -, C_{19} -, C_{20} - ou alquila C_1 - C_{20} ,

R^2 = alquila C_1-C_{20} , cicloalquila C_1-C_{20} , arila C_1-C_{20} ou aralquila C_1-C_{20} e

G = -O-, -CH₂O-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈- forma um objetivo da presente invenção.

Um composto mencionado acima, em que

R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados de

R^1 = H, alquila C_1-C_{12} , cicloalquila C_1-C_{12} , arila C_1-C_{12} ou aralquila C_1-C_{12} ,

R^2 = alquila C_1-C_{12} , cicloalquila C_1-C_{12} , arila C_1-C_{12} ou aralquila C_1-C_{12} e

G = -O-, -CH₂O-, -(CH₂)₂-, -CH₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- é preferido.

Um composto mencionado acima, em que

R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados de

R^1 = H, alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_1-C_6 , arila C_1-C_8 ou aralquila C_1-C_8 ,

R^2 = alquila C_1-C_4 , alquila C_4-C_8 , cicloalquila C_1-C_6 , arila C_1-C_8 ou aralquila C_1-C_8 e

G = -CH₂- é mais preferido.

Um composto mencionado acima, em que

G é selecionado do grupo que consiste de: n-butila, n-pentila, ciclopentila, n-hexila, ciclo-hexila, n-heptila, ciclo-hexilmetila, n-octila, benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 4-etilbenzila, 4-isopropilbenzila e 4-terc-butilbenzila forma uma forma de realização particularmente preferida da presente invenção.

As porções alquila C_1-C_4 incluem, mas não são limitados a

metila, etila, iso-propila e terc-butila. Aqueles compostos em que pelo menos um de R^1 , R^2 é metila, etila, iso-propila e terc-butila são preferidos.

5 Cada R^2 preferivelmente, é independentemente selecionado de alquila C_4-C_8 , cicloalquila C_1-C_{12} , benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 4-etilbenzila, 4-iso-propilbenzila e 4-terc-butilbenzila. Porções alquila C_4-C_8 adequadas incluem, mas não são limitados a n-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila e octila. Cicloalquila C_1-C_{12} inclui ciclo-hexila, ciclo-pentila, ciclo-hexilmetila.

10 Em um aspecto da invenção G é selecionado de -O- e -CH₂-. R^1 é selecionado de H, metila, etila, iso-propila e terc-butila. Cada R^2 é independentemente selecionado de alquila C_4-C_6 , benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila e 4-metilbenzila.

15 Em um aspecto da invenção G é -CH₂-, R^1 é H e cada R^2 é independentemente selecionado de n-butila, n-pentila, n-hexila, benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila e 4-metilbenzila.

Surpreendentemente, foi observado que os compostos da presente invenção levam a desempenho alvejante de temperatura de água baixa melhor, quando usado em uma composição de limpeza.

20 Além do que o efeito inesperado de compatibilidade de enzima boa foi observado. Os requerentes observaram que a seleção planejada das porções R^1 e R^2 do catalisador orgânico da presente invenção resulta na compatibilidade de enzima melhorada. Enquanto não prende-se por teoria, os requerentes acreditam que isto ocorre devido à divisão favorável nos ambientes aquosos como um resultado da seleção de objetivo mencionada
25 acima.

Em um aspecto da invenção dos Requerentes, o catalisador orgânico tem um valor de compatibilidade e enzima de 70 ou mais ou ainda 80 ou mais. As enzimas típicas que são usadas nas composições de limpeza incluem, mas não são limitados a, hemicelulases, peroxidases, proteases,

celulases, xilanases, lipases, fosfolipases, esterases, cutinases, pectinases, mananases, pectato liases, queratinases, reductases, oxidases, fenoloxidasas, lipoxigenases, ligninases, pululanases, tanases, pentosanases, malanases, β -glucanases, arabinosidasas, hialuronidase, condroitinase, lacase e amilases ou misturas destes.

As composições de limpeza e os aditivos de composição de limpeza que compreendem os compostos descritos em detalhes acima podem ser vantajosamente utilizados, em aplicações de lavanderia, limpeza de superfície dura, aplicações de lavagem de pratos automáticas, bem como aplicações cosméticas, tais como dentaduras, dentes, cabelo e pele. Entretanto, devido às vantagens únicas tanto da eficácia aumentada em soluções de temperatura inferior quanto a compatibilidade de enzima superior, os catalisadores orgânicos da presente invenção são idealmente adequados para as aplicações de lavanderia tais como os alvejantes de tecidos através do uso de alvejantes contendo detergentes ou aditivos alvejantes de lavanderia. Além disso, os catalisadores orgânicos da presente invenção podem ser utilizados tanto nas composições granulares quanto nas líquidas.

Os catalisadores orgânicos da presente invenção também podem ser utilizados em um produto aditivo de limpeza. Enquanto o produto aditivo pode ser, em sua forma mais simples, o catalisador orgânico do Requerente, um produto aditivo de limpeza incluindo os catalisadores orgânicos da presente invenção é idealmente adequado para a inclusão em um processo de lavagem quando eficácia alvejante adicional é desejado quando eficácia alvejante adicional for desejado. Tais exemplos podem incluir, mas não são limitados a, aplicação de limpeza de solução de baixa temperatura.

As composições de limpeza e os aditivos de limpeza requerem uma quantidade cataliticamente eficaz de catalisador orgânico do requerente. O nível requerido de tal catalisador pode ser atingido pela adição de uma ou mais espécies de catalisador orgânico do requerente. Como uma matéria

prática e não por meio de limitação, as composições e os processos de limpeza neste podem ser ajustados para fornecer da ordem de pelo menos 0,001 ppm, de cerca de 0,001 ppm a cerca de 500 ppm, de cerca de 0,005 ppm a cerca de 150 ppm ou ainda de cerca de 0,05 ppm a cerca de 50 ppm de catalisador orgânico do requerente no líquido de lavagem. A fim de obter tais níveis no líquido de lavagem, as composições típicas deste podem compreender de cerca de 0,0002 % a cerca de 5 %, ou ainda de cerca de 0,001 % a cerca de 1,5 %, de catalisador orgânico, em peso das composições de limpeza.

10

Quando o catalisador orgânico do requerente é utilizado em uma forma granular, pode ser desejado que o catalisador orgânico do requerente esteja na forma de uma partícula encapsulada para a proteção do catalisador orgânico do requerente a partir da umidade e/ou outros componentes da composição granular durante o armazenamento. Além disso, a encapsulação também é um meio de controlar a disponibilidade do catalisador orgânico do requerente durante o processo de limpeza e pode intensificar o desempenho alvejante do catalisador orgânico do requerente. Neste respeito, o catalisador orgânico do requerente pode ser encapsulado com qualquer material encapsulador conhecido na técnica.

15

20

O material encapsulador, tipicamente, encapsula pelo menos parte, preferivelmente todo o catalisador orgânico do requerente. Tipicamente, o material encapsulante é solúvel em água e/ou dispersível em água. O material encapsulador pode ter uma temperatura de transição vítrea (T_g) de 0°C ou mais alta.

25

O material encapsulador é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de carboidratos, gomas naturais ou sintéticas, quitina e quitosano, celulose e derivados de celulose, silicatos, fosfatos, boratos, álcool polivinílico, polietileno glicol, ceras de parafina e combinações destes. Preferivelmente, o material encapsulador é um carboidrato, tipicamente

selecionado do grupo que consiste de monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos e combinações destes. Mais preferivelmente, o material encapsulador é um amido. Os amidos preferidos são descritos no EP 0 922 499; US 4.977.252; US 5.354.559 e US 5.935.826.

5 O material encapsulador pode ser uma microesfera feita de plástico, tais como termoplásticos, acrilonitrila, metacrilonitrila, poliacrilonitrila, polimetacrilonitrila e misturas destes; as microesferas comercialmente disponíveis que podem ser usados são aqueles fornecidos por Expancel of Stockviksverken, Suécia sob a marca Expancel® e aqueles
10 fornecidos por PQ Corp. da Valley Forge, Pennsylvania USA sob as marcas PM 6545, PM 6550, PM 7220, PM 7228, Extendspheres®, Luxsil®, Q-cel® e Sphericel®.

As composições de limpeza aqui, serão preferivelmente formulados, tais que, durante o uso de operações de limpeza aquosas, a água
15 de lavagem terá um pH entre cerca de 6,5 e cerca de 11 ou ainda cerca de 7,5 e 10,5. As formulações de produto de lavagem de prato podem ter um pH entre cerca de 6,8 e cerca de 9,0. Os produtos de lavanderia tipicamente ter um pH de cerca de 9 a cerca de 11. As técnicas para controlar o pH em níveis de uso recomendável incluem o uso de tampões, álcalis, ácidos, etc. e são bem
20 conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Enquanto não essencial para os propósitos da presente invenção, a lista não limitante de adjuntos ilustrados a seguir, são adequados para o uso nas composições presentes e pode ser desejavelmente incorporado em certas formas de realização da invenção, por exemplo, para auxiliar ou
25 intensificar o desempenho de limpeza, para o tratamento do substrato a ser limpo ou modificar a estética da composição de limpeza como é o caso dos perfumes, corantes, corantes ou semelhante. A natureza precisa destes componentes adicionais e níveis de incorporação destes, dependerá da forma física da composição e da natureza da operação de limpeza para a qual será

usado. os materiais adjuntos adequados incluem, mas não são limitados a, tensoativos, formadores, agentes quelantes, agentes que inibem a transferência de corante, dispersantes, enzimas e estabilizantes de enzima, materiais catalíticos, ativador alvejantes, peróxido de hidrogênio, fontes de peróxido de hidrogênio, os perácidos pré-formados, agentes dispersantes poliméricos, agentes de remoção de mancha de argila/anti-redeposição, 5 abrillantadores, supressores de espuma, corantes, perfumes, agentes de elasticidade de estrutura, amaciantes de tecido, carregadores, hidrótropos, auxiliares de processamento, solventes e/ou corantes. Além da divulgação abaixo, os exemplos adequados de tais outros adjuntos e níveis de uso são observados na Patente U. S. N° 5.576.282, 6.306.812 B1 e 6.326.348 B1 que são incorporados por referência.

As composições de limpeza podem ser a forma adequada e preparados por qualquer processo escolhido pelo formulador, os exemplos 15 não limitantes que são descritos nos exemplos dos Requerentes e na U.S. 5.879.584; U.S. 5.691.297; U.S. 5.574.005; U.S. 5.569.645; U.S. 5.565.422; U.S. 5.516.448; U.S. 5.489.392; U.S. 5.486.303 todos os quais são incorporados neste por referência.

Teste de Compatibilidade Catalisador Orgânico/Enzima

20 O teste descrito abaixo usam ensaio de atividade de alfa amilase para medir o impacto de catalisadores orgânicos na enzima.

Equipamento. Espectrômetro de UV/Vis capaz de medir @ 415 nm, agitador magnético aquecido capaz de 40°C, seringa Luer lock de 5 ml e filtros (Acrodisc 0.45µm), medidor de pH e equilíbrio (analítico de 4 25 lugares).

Reagentes. Merck Amilase Kit (Merck Eurolab, Cat. N° 1.19718.0001); Trizma Base (Siga Cat # T-1503, ou equivalente); Cloreto de cálcio hidratado (Siga Cat # C-5080, ou equivalente); Tiosulfato de sódio pentaidratado (Siga Cat # S-6672 ou equivalente); ácido clorídrico (VWR Cat

JT9535-0, ou equivalente); solução de dureza (CTC Group, 3,00 gr/cc ou equivalente); Percarbonato de sódio; ácido peracético (Aldrich, Cat.# 26933-6 ou equivalente); Amilase enzimas: Termamila, Natalase e Duramil (Novozymes, Denmark); matriz de detergente granular contendo nenhuma
5 enzima, catalisador orgânico ou agentes alvejantes.

1.) Preparação de Solução: preparar o seguinte:

a.) Tampão de ensaio de TRIS. Preparar 1 litro de 0,1M de tampão de TRIS, 0,5 % de tiosulfato de sódio (p/v), 0,11 % de cloreto de cálcio (p/v) em pH 8,3.

10 b.) Solução de detergente em branco. Preparar um litro de óleo de 0,5 % de enzima e produto detergente granular isento de alvejante em água desionizada (p/v) que é 250 ppm de H_2O_2 (0,77 g de percarbonato) e 10 gpg de dureza (880 UI de dureza).

15 c.) Termamila, Duramil e Natalase Stock. Fazer soluções de 100 ml cada um de 0,1633 mg de Termamil ativo por ml de tampão de TRIS, uma Natalase ativa de 0,1159 mg por ml de tampão de TRIS e um 0,1596 mg de Duramil ativo por ml de tampão de TRIS.

d.) Estoques de catalisador orgânico. Formou uma solução em metanol de 500 ppm de μm .

20 e.) Estoque de ácido Peracético. Formar uma solução de ácido peracético de 3955 ppm em água desionizada.

f.) Reagente de Amilase. Seguir as instruções do conjunto Merck para a preparação de frascos (recipientes) 1 e 2 usando-se frascos 3 e subsequente mistura dos frascos 1 e 2 para a produção do reagente final usado
25 na análise da atividade de amilase.

2.) Análise da Amostra

a.) Análise da amostra com enzima apenas: Adicionar 100 ml de solução de detergente em branco a um béquer de 150 ml. Colocar o béquer em placa de agitação aquecida e colocar a temperatura a 40°C com agitação.

Adicionar Y μL de estoque de enzima ao béquer onde $Y = 612$ μL para Duramila, 306 μL para Termamila ou 918 μL para Natalase. Perfurar apenas a enzima de interesse. Agitar a amostra por 1 minuto. Iniciar o cronômetro. Em 7 minutos e 45 segundos, puxar uma amostra e filtrá-la usando-se um filtro de
 5 seringa de 0,45 μm (seringa de 5 ml). Misturar 6 μL de amostra filtrada com 250 μL de reagente de amilase em um cadinho e colocar o cadinho em um espectrômetro UV/VIS e mudança do monitor em absorvância em 415 nm. Determinar a duração do tempo (t_E) ao segundo mais próximo para obter uma leitura de absorvância de 1,0 para cada enzima. Usar cada t_E das enzimas nas
 10 Etapas 2.)b.) e 2.)c.) abaixo.

b.) A análise da amostra com enzima e ácido peracético apenas. Seguir a Etapa 2.)a.) exceto após a adição da enzima, deixar a solução agitar por 1 minuto depois adicionar 127 μL de estoque de ácido peracético e iniciar o cronômetro. Puxar a amostra em 7 minutos e 45
 15 segundos como na Etapa 2.)a.). uma vez que a amostra e o reagente são misturados, registrar a absorvância em t_E para a enzima respectiva. Designar tal absorvância A_b .

c.) Análise da amostra com enzima, ácido peracético e catalisador orgânico. Seguir a Etapa 2.)a.) exceto após a adição de enzima, deixar a solução agitar por 1 minuto, depois adicionar 127 μL de estoque de ácido peracético e 100 μL de estoque de catalisador orgânico e iniciar o
 20 cronômetro. Puxar a amostra em 7 minutos e 45 segundos como na Etapa 2.)a.). Uma vez que a amostra e o reagente são misturados, registrar a absorvância em t_E para a enzima respectiva. Designar tal absorvância A_c .

25 3.) Calcular o Valor de Compatibilidade de Enzima (ECV)

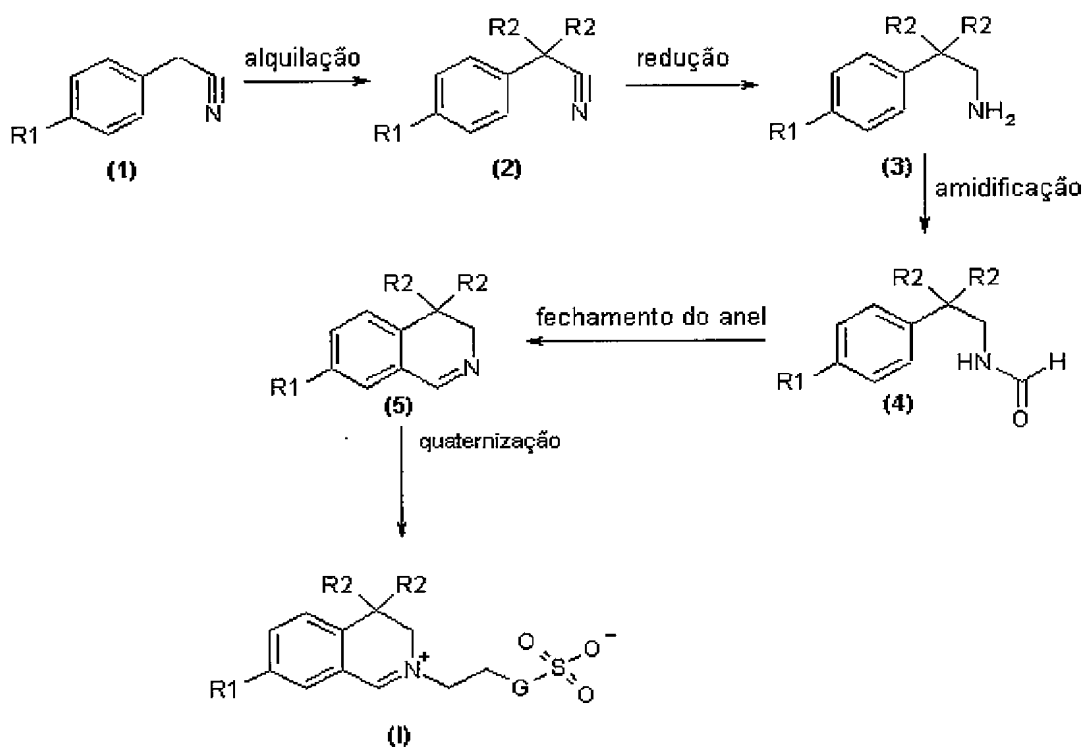
a.) Calcular o ECV para cada enzima específica: termamil (ECV_{ter}), duramil (ECV_{dur}) e natalase (ECV_{nat}). O ECV para qualquer enzima específica é $(A_c/A_b) \times 100$ onde A_b e A_c são os valores determinados nas Etapas 2.)b.) e 2.)c.), respectivamente, para aquela enzima.

b.) O ECV para um dado catalisador orgânico dado é a média dos valores ECV individuais para as três enzimas. Desta maneira, $ECV = (ECV_{ter} + ECV_{dur} + ECV_{nat})/3$.

A presente invenção não apenas junto com os compostos, mas também com os processos de produzir tais compostos. Portanto, um processo que compreende as seguintes etapas:

- a) bisalquilação de um cianeto de benzeno,
 - b) redução da nitrila obtida na etapa a) para dar uma amina,
 - c) amidificação da amina obtida na etapa b),
 - d) fechamento de anel de produto obtido na etapa c),
 - e) quaternização do produto obtido na etapa d)
- formação de um outro objetivo da presente invenção.

Todo o processo pode ser ilustrado como segue:



Com base neste processo geral existem formas de realização preferidas, um dos quais é um processo, em que, na etapa a) um cloreto, brometo, iodeto ou tosilato de alquila ou um cloreto, brometo, iodeto ou tosilato de arila é usado em uma quantidade de 2 a 4 equivalentes com base

em benzilcianeto. Um processo em que, na etapa a) um cloreto de alquila ou cloreto de benzila substituído é usado em uma quantidade de 2 a 2,5 equivalentes com base em cianeto de benzila é mais preferido.

5 Um processo como descrito acima, em que a reação da etapa a) acontece na presença de 2 a 4 equivalentes (com base em benzilcianeto) de uma base é uma outra forma de realização preferida da presente invenção, Desse modo, é preferido quando a base é KOtBu ou KOH/tBuOH e também é preferido quando o solvente, agente de alquilação e cianeto de benzila são primeiro misturados e a reação é iniciada pela adição da base. Realizando-se
10 isto, a formação de produtos secundários pode ser reduzida.

Os solventes possíveis para a reação na etapa a) são tolueno, tetraidrofurano (THF), sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetilformamida (DMF) e outros, com tolueno sendo preferido. A reação da etapa a) pode ser realizada em pressão atmosférica, bem como sob pressão positiva ou sob um
15 vácuo leve. O uso de um gás neutro é possível. A temperatura está na faixa de -40°C a 200°C , com uma faixa de 0 a 120°C sendo preferido.

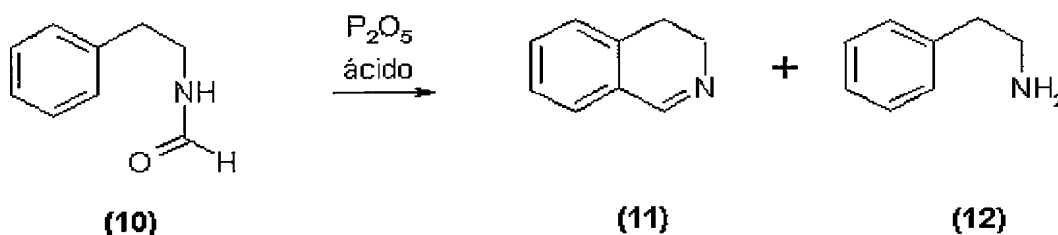
Um processo como descrito acima, em que a etapa b) é realizada usando-se hidrogênio na presença um catalisador é preferido. Quando usa-se um produtos secundários numerosos de complexo de borano-
20 THF são obtidos. Quando usa-se um catalisador, tal como níquel de Raney, o aparecimento de tais produtos secundários podem ser evitados ou pelo menos serem reduzidos e a pureza do produto é aumentada.

Os solvente possíveis para a reação na etapa b) novamente são tolueno, tetraidrofurano (THF), sulfóxido de dimetila (DMSO),
25 dimetilformamida (DMF) e outros, com tolueno sendo preferidos. A reação da etapa b) pode ser realizada em torno da pressão atmosférica bem como sob a pressão positiva, com a pressão positiva sendo preferida. A temperatura está na faixa de -40°C a 200°C , com uma faixa de 0 a 120°C sendo preferidos.

Um processo como descrito acima, em que a etapa c) é

realizada usando-se ácido fórmico e/ou ésteres de ácido fórmico forma uma outra forma de realização preferida da presente invenção, com o uso de éster de ácido fórmico sendo preferidos. É particularmente usar o éster metílico de ácido fórmico, visto que tem um ponto de ebulição de 34°C, que realiza a remoção de um excesso mais fácil comparado com ácido fórmico tendo um ponto de ebulição de 100°C. A reação da etapa c) pode ser vantajosamente realizada em uma temperatura em torno da temperatura ambiente. em qualquer caso, deve ser realizado abaixo da temperatura de ebulição dos componentes. Aumentando-se a pressão, que normalmente está na pressão atmosférica, também, a temperatura pode ser aumentada, que leva a uma redução do tempo necessário para a finalização da reação.

A Etapa d) pode ser realizada usando-se uma reação de Bischler-Napieralski:

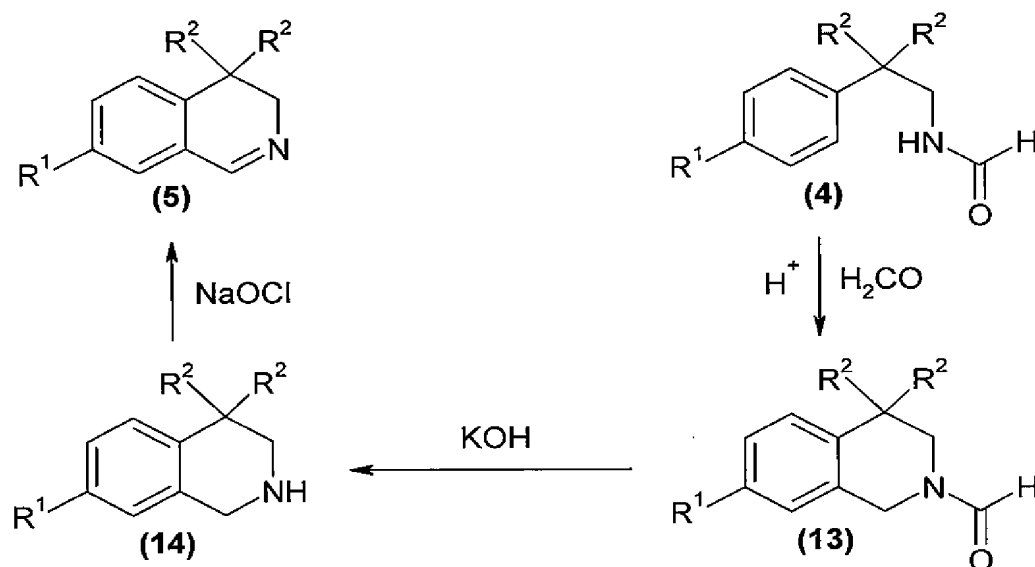


Um processo como descrito acima, em que a etapa d) é realizada usando-se pentóxido de fósforo e um ácido é um outro objeto preferido da presente invenção, desse modo, é preferido quando o ácido é selecionado do grupo que consiste de ácido poli fosforoso, trifluoro metano ácido, ácido fórmico e ácido metano sulfônico. Em comparação com as condições da reação de Bischler-Napieralski padrão a quantidade de compostos contendo fósforo, bem como o tempo de reação pode ser reduzido. Isto torna a reação menos cara e tem um efeito positivo com respeito à avaliação ambiental total do processo. No lugar do ácido poli fosforoso (PPA), ácido metano sulfônico (MSA) pode ser usado. isto não é possível quando usa-se MSA apenas. Em temperaturas de cerca de 160°C, que está acima da temperatura de decomposição de MSA, que é de cerca de 140°C,

bons resultados podem ser obtidos.

Isto ainda é preferido quando, no processo como descrito acima, a mistura de reação da etapa d) é neutralizada usando-se KOH, porque isto leva aos sais que têm uma solubilidade mais alta.

5 Uma alternativa para esta etapa é

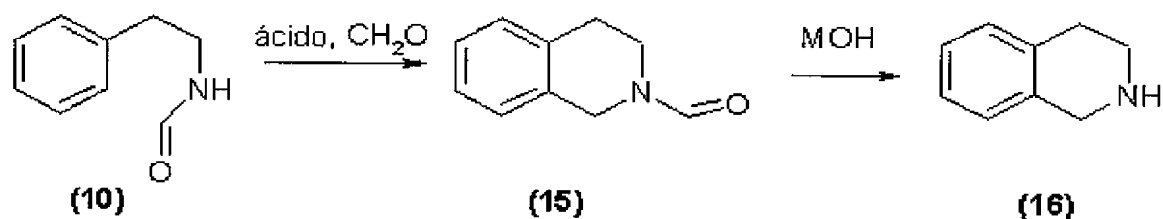


realizar uma reação de Pictet-Spengler de (4) a (13), seguidop
pela clivagem da amida para dar (14) e oxidação subsequente usando-se
hipoclorito de sódio. Uma grande vantagem desta alternativa deve ser vista no
fato de que a reação pode ser realizada como uma reação de pote. Uma
vantagem adicional é o fato que este é uma via isenta de fosfato para a
obtenção dos produtos desejados, que significa custo mais baixo para o
descarte residual e um processo ambientalmente amigável.

15 Como uma fonte de formaldeído, o trioxano é vantajoso, visto
que tem um ponto de fusão de 62°C e portanto, pode ser aplicado facilmente
como um líquido. É óbvio que um tubo de alimentação aquecido pode ser
vantajosamente usado. Como o ácido, todos os tipos de ácidos fortes, tais
como ácido trifluoro acético, ácido fórmico ou ácido metanossulfônico podem
ser usados.

Um processo como descrito acima, em que na etapa d) após a

neutralização, a amina é oxidada para dar uma imina usando-se hipoclorito e sódio é preferido e este ainda é mais preferido quando nesta etapa o agente de alquilação é usado em uma quantidade de 1 a 1,2 equivalentes com base no produto da etapa d):



5 É particularmente preferido, quando um processo quando descrito acima é realizado em que o processo em pelo menos uma das etapas de a) a e) um solvente é usado, desse modo, preferivelmente o mesmo solvente é usado em mais do que uma etapa.

10 Como o processo descrito acima, em que o solvente é tolueno é particularmente preferido e um processo m que um processo em que o solvente nas etapas a) a d) é tolueno e na etapa e) é acetona ou acetonitrila é mais preferido. A acetona tem a vantagem adicional de Ter um ponto de ebulição baixo— que facilita a remoção do solvente.

15 Os catalisadores orgânicos adequados podem ser produzidos usando-se uma variedade de recipientes de reação e processos incluindo processos de batelada, semi-batelada e contínuos.

20 O anel de oxaziridínio contendo a versão do catalisador mencionado acima pode ser produzido contatando-se versão contendo imínio do dito catalisador com um agente de transferência de oxigênio, tal como um ácido peroxicarboxílico ou um ácido peroximonossulfúrico. Tais espécies podem ser formados *in situ* e usados sem purificação.

25 Para um melhor entendimento, aa presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser entendidos como sendo limitantes do escopo da invenção, que o escopo é expressado nas reivindicações:

Exemplo 1:

a) Em frasco de quatro bocas de 2 litros, cianeto de benzila (118 g, 1,0 mol, 1,0 eq.), cloreto de 4-metil-benzila (286 g, 2,0 mol, 2,0 eq.) e tolueno (510 g) foram misturados. A 25°C, terc-butilato de potássio (288 g, 2,52 mol, 2,52 eq.) foram adicionados enquanto agita-se. Após agitar por 3,5 horas a 25°C água (550 g) foi adicionado e a mistura foi agitada por outros 10 minutos. A separação de fase e a lavagem da fase orgânica com água (200 g) deixou – após a remoção do solvente – cianeto de benzila bisalquilado (315 g, 95 % de teoria), tendo uma pureza de 98 % de acordo com a cromatografia a gás (GC).

b) Cianeto de benzila bisacilado (50 g, 0,15 mol, 1,0 eq.) foram dissolvidos em 50 g de tolueno e 10 g de níquel de Raney foram adicionados. Após a hidratação em uma autoclave por 25 horas em uma pressão de 65 bar de pressão de hidrogênio a 100°C, a reação foi completada. A retirada por filtração do níquel de Raney e a remoção do solvente produziu a amina desejada (49 g, 99 % de teoria) tendo uma pureza de 95 % de acordo com a GC.

c) A amina primária (74 g, 0,22 mol) foi tratada com éster metílico de ácido fórmico (70 g, 1,17 mol) em uma temperatura de 25°C por 10 h. Após a remoção do solvente a amida desejada foi obtida como um sólido branco (78 g, 97 % de teoria).

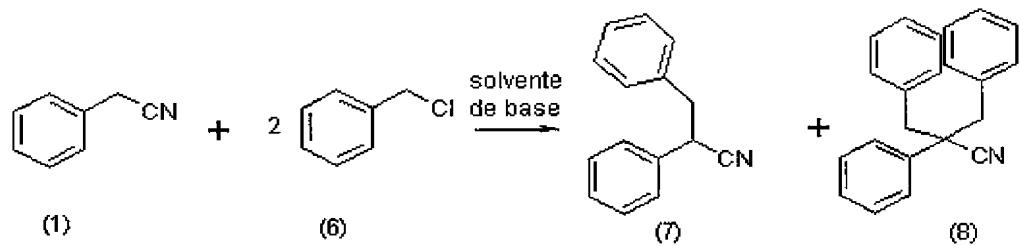
d) Pentóxido de fósforo (33 g, 0,22 mol) e ácido polifosforoso (114 g) foram agitados sob atmosfera de nitrogênio em 150°C por 1 h. a amida (78 g, 0,22 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 h a 170°C. após esfriar a água a 80°C (150 g) foi adicionado e a neutralização foi conduzida usando-se KOH (50 % em água). A adição de éter terc-butilmetílico (600 ml), a separação de fase e a secagem da fase orgânica produzida – após a remoção do solvente – a diidroisoquinolina 4,4-dissubstituído (60 g, 80 % de teoria) tendo uma pureza de 91 % de acordo

com GC.

e) A diidroisoquinolina 4,4-disubstituída da etapa d) (50 g, 91 % de pureza, 0,134 mol, 1,0 eq.) foi dissolvido em acetonitrila (280 ml) e propanossulton (18 g, 0,147 mol, 1,1 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada por 2 h em uma temperatura de 50°C. Após o esfriamento a 25°C e a adição de éter terc-butil-metílico (200 ml), o produto desejado precipitou-se. Após a secagem do sólido, o composto de objetivo foi obtido como um pó bege (47 g, 76 % de teoria).

Exemplo de 2 a 26:

A seguinte reação foi realizada usando-se várias condições:



Com as condições e os resultados sendo listados na tabela 1.

Tabela 1:

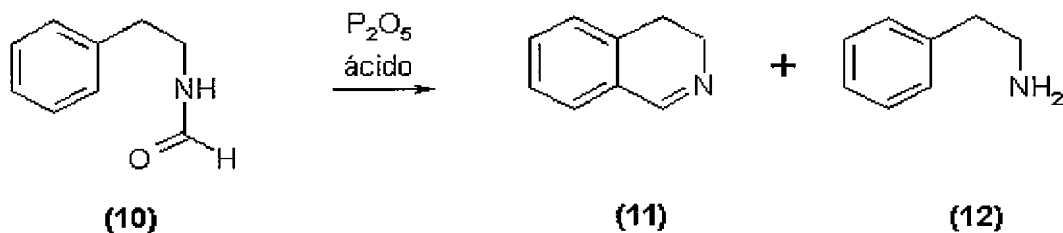
Material de partida 13 g de cianeto de benzila (1)

Exemplo	quantidade 2	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	GC [%]			
						1	6	7	8
2	4 eq.	3,26 eq de K ₂ OtBu	78 g de DMSO	RT	20h	4	20	11	61
3	4 eq.	3,26 eq de K ₂ OtBu	78 g de THF	RT	20h	15	24	2	58
4	2 eq.	3,26 eq de K ₂ OtBu	78 g de DMSO	RT	4h				87
5	2 eq.	3,26 eq de K ₂ OtBu	40 g de DMSO	RT	4h				92
6	2 eq.	3,26 eq de K ₂ OtBu	40 g de tolueno	RT	4h				>95
7	2 eq.	2 eq de K ₂ OtBu	40 g de tolueno	RT	4h		5	10	86
8	2 eq.	3,26 eq de NaOMe	40 g de tolueno	RT	20h	13	38	32	17
9	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40 g de tolueno	60°C	2h	11	31	36	22
10	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40 g de tolueno	100°C	2h	11	31	35	23
11	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40 g de tolueno	100°C	4h	17	40	29	7
12	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40g THF	RT	20h	16	43	29	10
13	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40g DMSO	RT	4h	12	33	23	32
14	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40g DMSO	100°C	4h	14	19	19	38
15	2 eq.	3,26 eq. de NaOMe	40g DMSO	100°C	7h	15	16	20	40
16	2 eq.	3,26 eq. de solução de NaOMe	nenhum	RT	20h	26	57	15	2
17	2 eq.	3,26 eq. de solução de NaOMe	nenhum	70°C	2h	16	62	16	6

18	2 eq.	3,26 eq. de solução de NaOMe	nenhum	86°C	2h	15	59	15	6
19	2 eq.	3,26 eq. de solução de NaOMe	40 g de tolueno	100°C	4h	24	76		
20	2 eq.	3,26 eq. de solução de NaOnBu	nenhum	RT	3h	20	29	16	
21	2 eq.	3,26 eq. solução de NaOnBu	nenhum	100°C	4h	12		20	4
22	2 eq.	3,26 eq. de K ₂ CO ₃	40 g de DMF	116°C	2h			48	38
23	2 eq.	3,26 eq. de K ₂ CO ₃	40 g de tolueno	116°C	2h	32	62	5	
24	2 eq.	3,26 eq. de K ₂ CO ₃	40 g de DMSO	120°C	2h	13	2	32	8
25	2 eq.	3,26 eq. de K ₂ CO ₃	40 g de DMSO	60°C	2h	20	46	28	7
26	2 eq.	3,26 eq. de K ₂ CO ₃	40 g de THF	80°C	4h	28	58	14	

Exemplos de 27 a 46:

Também, a seguinte etapa de reação foi variado:



Com as condições e os resultados sendo listados na tabela 2 abaixo:

5 Tabela 2:

Material de partida 30 g (10)

Exemplo	P ₂ O ₅	Ácido	Solvente	Temperatura	Tempo	GC [%]		
						10	11	12
27	36 g	200 g de PPA	nenhum	170°C	40 min.		99	
28	18 g	100 g de PPA	nenhum	170°C	40 min.	7	91	
29	18 g	100 g de PPA	nenhum	170°C	60 min.	4	95	
30	18 g	100 g de PPA	nenhum	170°C	60 min.	3	92	4
31	18 g	100 g de PPA	nenhum	200°C	60 min.		95	5
32	18 g	100 g de PPA	nenhum	170°C	80 min.	4	92	4
33	18 g	100 g de PPA	nenhum	170°C	120 min.	1	94	4
34	18 g	50 g de PPA, 50 g de MSA	nenhum	170°C	40 min.	31	36	1
35	9 g	50 g de PPA	nenhum	170°C	40 min.	21	30	20
36	9 g	50 g de PPA	nenhum	200°C	40 min.		76	
37	9 g	50 g de PPA	diclorobenzeno	170-180°C	40 min.	40	34	18
38	Nen	1eq. MSA	diclorobenzeno	170°C	60 min.			46
39	18 g	180 g de MSA	nenhum	130°C	3h	12	80	2
40	18 g	72 g de MSA	nenhum	130°C	3h	7	49	19
41	18 g	180 g de MSA	nenhum	115°C	24h	22	78	
42	18 g	180 g de MSA	nenhum	140°C	3h	16	69	2
43	18 g	180 g de MSA	nenhum	150-160°C	2h		91	

44	18 g	90 g de MSA	nenhum	160°C	2h		>90	
45	30 g	300 g de MSA	nenhum	130°C	4h	6	81	1
46	36 g	200 g de ácido fórmico	nenhum	Refluxo	4h	100		

Exemplos de 47 a 65:

A seguinte etapa de reação também foi objetivo de experimentos adicionais, que são resumidos na tabela 3 abaixo:

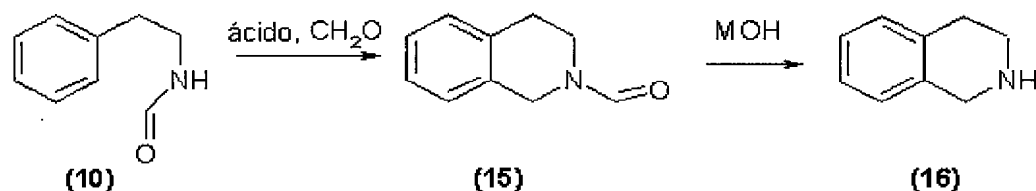


Tabela 3:

33 g de material de partida
(10)

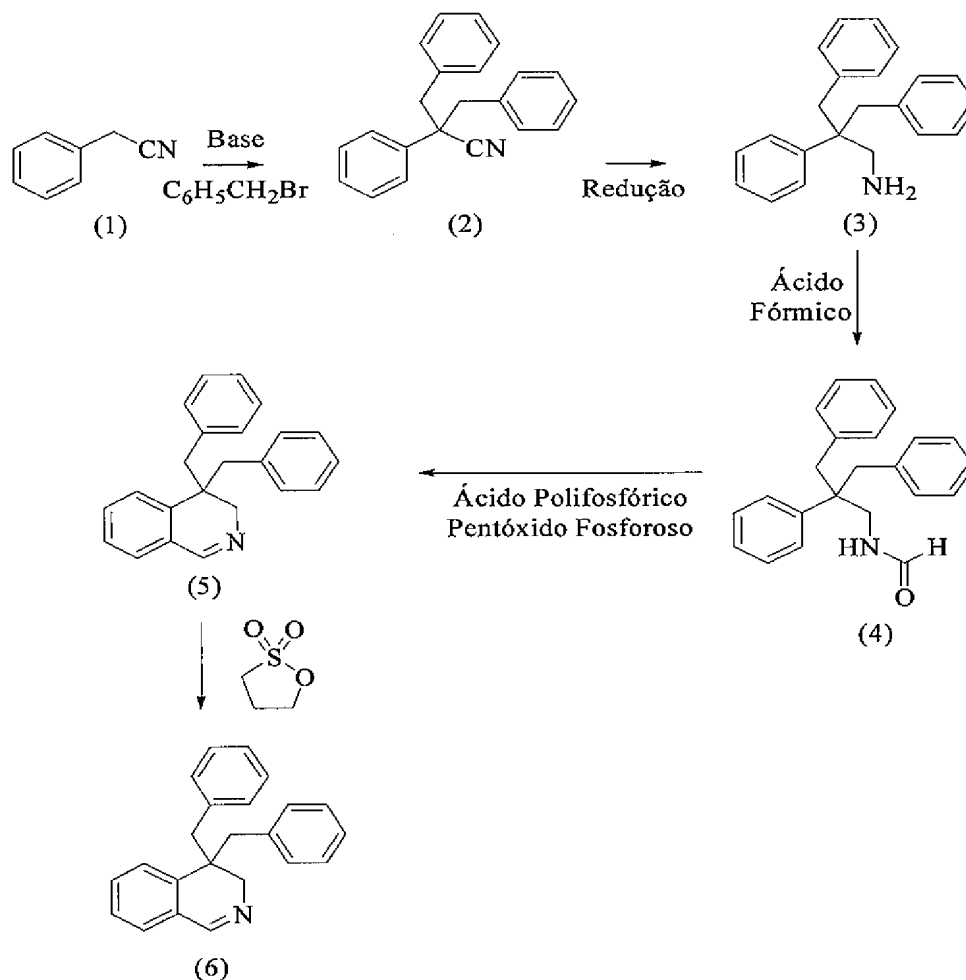
Exemplo	CH ₂ O	solvente	Ácido	temperatura	tempo	GC [%]		
						10	15	16
47	8g de paraformaldeído	nenhum	220 ml de TFA	refluxo	4,5h		97	
48	8g paraformaldeído	nenhum	100 ml de TFA	refluxo	4,5h		99	
49	8g paraformaldeído	nenhum	75 ml de TFA	refluxo	4,5h		62	32
50	8g paraformaldeído	nenhum	50 ml de TFA	refluxo	4,5h		62	35
51	8g paraformaldeído	nenhum	50 ml de TFA	refluxo	4,5h		56	30
52	8g paraformaldeído	nenhum	25 ml de TFA	refluxo	4,5h	4	32	23
53	8g paraformaldeído	nenhum	100 ml de ácido fórmico	refluxo	4,5h	9	88	2
54	8g paraformaldeído	nenhum	100 ml de ácido propiônico	refluxo	4,5h	56		
55	8g paraformaldeído	Cl(CH ₂) ₂ Cl	1 eq. de MSA	refluxo	4,5h	1	95	
56	8g paraformaldeído	Cl(CH ₂) ₂ Cl	1 eq. de MSA	refluxo	4,5h		95	
57	20g trioxano	nenhum	50 ml de TFA	refluxo	4,5h		61	25
58	20g trioxano	nenhum	50 ml de TFA	refluxo	4,5h		52	38
59	20g trioxano	nenhum	100 ml de ácido fórmico	refluxo	4,5h		85	12
60	20g trioxano	nenhum	50 ml de TFA	refluxo	4,5h		63	34
61	20g trioxano	nenhum	50ml de ácido fórmico	refluxo	5h	15	65	6
62	4 eq. de KOH	150 de ml etanol		refluxo	2,3h			99
63	4 eq. de KOH	nenhum		refluxo	3,5h		1	97
64	1,5 eq. de NaOH	nenhum		100°C	5h		71	23
65	1,5 eq. de NaOH	nenhum		100°C	13,5h		38	49

5

Além da variação dos solventes, temperaturas e outras condições de reação, também os edutos foram variados como é mostrado nos seguintes exemplos:

A não ser que indicado de outra maneira, os materiais podem ser obtidos da Aldrich, P.O. Box 2060, Milwaukee, WI 53201, USA.

Exemplo 66: Preparação de 3,4-diidro-4,4-dibenzil-2-(3-sulfopropil)isoquinolínio, Sal interno



5

Etapa 1.

Preparação de α,α' -dibutil-benzeneacetonitrila (2): A um frasco de fundo redondo de três bocas de 500 ml seco por chama, equipado com uma entrada de argônio seco, barra agitadora magnética, e termômetro, é adicionado cianeto de benzila ((1), 5,0 g.; 0,043 mol) e tetraidrofurano (100 ml). À reação, é lentamente adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo) (7,2 g, 0,1075 mol) por uma hora. uma vez que a adição está completa, a reação é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. À reação é adicionada brometo de benzila (18,4 g; 0,043 mol) e a reação é agitada em 50° C por 18

horas. A reação é evaporada até a secura, resíduo dissolvido em tolueno e lavado com 1N HCl. A fase orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrado e evaporado para produzir α,α -dibutil-benzeneacetonitrila (2), peso = 7,7 g (65 %).

5 Etapa 2.

Preparação de 1-amino-2,2,dibutil-2-feniletano (3): α,α -Dibutil-benzenoacetonitrila ((2), 7,0 g; 0,0237 mol) é dissolvido em complexo de borano-THF (1,1 equiv.) em temperatura ambiente por 18 horas. Uma vez que a reação está completa, etanol (50 ml) é adicionado e a reação é evaporada até a secura. Uma vez seco, o resíduo é colocado em suspensão em 100 ml de 1M de HCl e a suspensão é evaporada até a secura em um evaporador rotativo. Este procedimento é repetido três vezes. Após a evaporação final, o resíduo branco é dissolvido em 1M NaOH (100 ml) e extraído com éter dietílico (2 x 150 ml). Os extratos são combinados, secados com Na₂SO₄, filtrados e evaporados até a secura para produzir 1-amino-2,2-dibutil-2-feniletano (3), peso = 6,4 g (90 %).

Etapa 3.

Preparação de 3,4-diidro-4,4-dibenzil-isoquinolina (5): A um frasco de fundo redondo de três bocas de 100 ml secado por chama, equipado com um funil de adição, entrada de argônio seco, barra agitadora magnética, termômetro, sifão de Dean Stark e banho de aquecimento é adicionado 1-amino-2,2-dibutil-2-feniletano ((3), 5,0 g., 0,0166 mol) e tolueno (25 ml). Ao funil de adição é adicionado ácido fórmico (5,0 g). O ácido fórmico é adicionado lentamente à solução de reação de agitação por 60 minutos e as formas sólidas. Uma vez que a adição está completa, a reação é levada ao refluxo e a água removida por intermédio de um sifão de Dean Stark. Uma vez que a reação está completa, o tolueno é removido para a produção de N-formil- β,β -dibutil- β -fenetil-amina (4), peso = 4,9 g (90 %). A formamida (4) é então contatada com o ácido fosfórico (30 g) / pentóxido de fósforo (6 g),

usando-se as condições Bischler/Napieralski padrão, e 170° C por 18 horas. A reação é então neutralizada com NaOH aquoso, mantendo a temperatura entre 60 a 80° C. Uma vez neutro, o produto é extraído com tolueno para a produção de 3,4-diidro-4,4-dibenzil-isoquinolina (5). O produto ainda pode ser purificado em gel de sílica.

Etapa 4.

Preparação de 3,4-diidro-4,4-dibutil-2-(3-sulfopropil) isoquinolínio, sal interno (6): A um frasco de fundo redondo de 100 ml secado por chama é adicionado 3,4-diidro-4,4-di-benzil-isoquinolina ((5) 3,0 g; 0,010 mol) e acetonitrila (25 ml). A solução é agitada em temperatura ambiente sob argônio e à solução é adicionado 1,2-oxatiolano-2,2-dióxido (1,34 g; 0,011 mol). A reação é aquecida a 50° C e agitado por 18 horas. A reação é esfriada até a temperatura ambiente e deixada repousar em temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos formados são coletados por filtração e lavados com acetonitrila esfriada, para produzir 3,4-diidro-4,4-dibenzil-2-(3-sulfopropil)isoquinolínio (6).

Exemplo 67:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-dipentil-2-(3-sulfopropil) isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto de pentila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 68:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-dihexil-2-(3-sulfopropil) isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto de hexila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 69:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-dibutil-2-(3-sulfopropil) isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto de butila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 70:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(2-metilfenilmetil)-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto e 2-metilbenzila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 71:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(3-metilfenilmetil)-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto de 3-metilbenzila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 72:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(4-metilfenilmetil)-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o cloreto de 4-metilbenzila no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 73:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(ciclo-hexilmetil)-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o clorometil ciclo-hexano (preparado a partir de ciclo-hexanometanol de acordo com Coe *et al.*, Polyhedron 1992, 11(24), pp. 3123-8) no lugar do cloreto de benzila na Etapa 1.

Exemplo 74:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(fenilmetil)-2-(3-sulfobutil)-

isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o 1,2-oxatiano-2,2-dióxido no lugar de 1,2-oxatiolano-2,2-dióxido na Etapa 4.

5 Exemplo 75:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(fenilmetil)-2-[3-(sulfoóxi)etil]-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o 1,3,2-di-oxatiolano-2,2-dióxido no lugar de 1,2-oxatiolano-2,2-dióxido na Etapa 4.

10 Exemplo 76:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(fenilmetil)-2-[3-(sulfoóxi)propil]-isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, substituindo o 1,3,2-dioxa-tiano-2,2-dióxido no lugar de 1,2-oxatiolano-2,2-dióxido na Etapa 4.

Exemplo 77:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(4-metilfenilmetil)-7-metil-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno

20 Etapa 1:

Preparação de 4-Metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzenopropanonitrila.

Parte a.

Preparação de catalisadores de sílica: Sílica (MKC-500, área de superfície específica 497 m² g⁻¹; obtido da Nikki Chemical) é atingido pelo tratamento com 6N HCl e secado em um vácuo a 120°C. uma mistura de 7,0 g de gel de sílica ativado e 80 ml de tolueno é colocado em um frasco e agitado por uma hora. Então, 25 ml de *N*-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxissilano (SH-6020; obtido da Troy Silicone) é injetado por uma seringa e a

mistura resultante submetida ao refluxo com banho de óleo por 8 horas. Após o esfriamento, o gel de sílica é filtrado e lavado com benzeno em um extrator soxhlet por 12 horas. A sílica purificada é lavada novamente três vezes com éter dietílico e deixados repousar durante a noite em ar. uma grama da sílica purificada e então colocada em suspensão de 1,5 ml de dioxano por 8 h, após o que 4,3 ml de 1,10-dibromodecano é adicionado e a mistura agitada a 80°C durante a noite em um banho de óleo. A sílica é então filtrada em um filtro de vidro e lavado com dioxano, acetona e 1 % de NH₄OH e subsequentemente lavado com acetona e éter dietílico. A sílica assim obtida é secada a 50°C sob pressão reduzida durante a noite.

Parte b.

Preparação de 4-Metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzenopropanonitrila: Um frasco contendo 1,0 g (2 mmol) de cianeto de sódio (95 %) dissolvido em 5 ml de 50 % de solução aquosa de NaOH é carregada com 0,3 g de catalisadores de sílica, seguido por cloreto de 4-metilbenzila (6,8 mmoles) e 1 ml de tolueno. O frasco é colocado em um banho de óleo e aquecido a 40°C com a agitação por 48 h, após o que 10 ml de tolueno é adicionado. A camada orgânica é filtrada e o filtrado evaporado para produzir 4-metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzenopropanonitrila.

Etapa 2.

Preparação de 4-metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzeno-propanamina:

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, Etapa 2, substituindo o 4-metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzenopropanonitrila no lugar de α,α -dibutil-benzeneacetoneitrila.

Etapa 3.

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(4-metilfenilmetil)-7-metil-isoquinolina:

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, Etapa 3, substituindo o 4-metil- α -(4-metilfenil)- α -[(4-metilfenil)metil]-benzenopropanamino no lugar de 1-amino-2,2,dibutil-2-feniletano.

Etapa 4.

5 Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(4-metilfenilmetil)-7-metil-2-(3-sulfopropil)-isoquinolínio, sal interno:

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 66, Etapa 4, substituindo o 3,4-di-hidro-4,4-di(4-metilfenilmetil)-7-metil-isoquinolina no lugar de 3,4-diidro-4,4-dibenzil-isoquinolina.

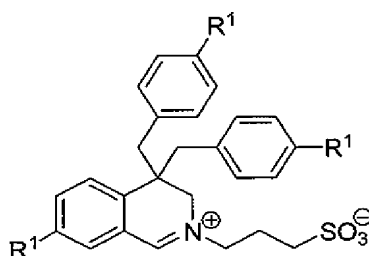
10 Exemplo 78:

Preparação de 3,4-diidro-4,4-di(4-iso-propilfenilmetil)-7-iso-propil-2-(3-sulfo-propil)isoquinolínio, sal interno

O produto desejado é preparado de acordo com o Exemplo 77, substituindo o cloreto de 4-iso-propilbenzila no lugar de cloreto de 4-
15 metilbenzila.

Exemplo 79:

Preparação Simultânea de Mistura de Catalisador Orgânico que compreende Catalisadores da Fórmula 3 Em que R^1 são Independentemente H, Metila, Etila e Misturas Destes.



20 Fórmula 3

A mistura desejada de produtos é preparada de acordo com o Exemplo 77, substituindo a mistura de cloreto de benzila (fonte para R^1 = H), cloreto de 4-metilbenzila (fonte para R^1 = metila) e cloreto de 4-etilbenzila (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC 29172, USA; fonte para R^1 =
25 etila) no lugar de cloreto de 4-metilbenzila. Isto resulta em uma mistura de 18

compostos catalisadores orgânicos distintos.

Exemplo 80

- Os catalisadores orgânicos listados abaixo são testados de acordo com o Teste de Compatibilidade de Catalisador/Enzima Orgânico usando-se [Ácido Peracético] = 5,0 ppm; [catalisador orgânico] = 0,5 ppm e os seguintes resultados são obtidos.

Entrada*	** Porções de Catalisador R ² ; G	Valores de Compatibilidade de Enzima			
		ECV _{ter}	ECV _{dur}	ECV _{nat}	ECV
1	NA	51	86	58	65
2	NA	54	90	57	67
3	Benzila; -O-	101	100	103	101
4	Benzila; -CH ₂ -	102	99	104	102
5	4-metilbenzila; -CH ₂ -	103	99	99	100

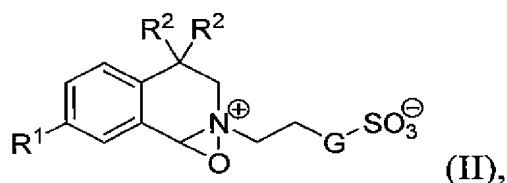
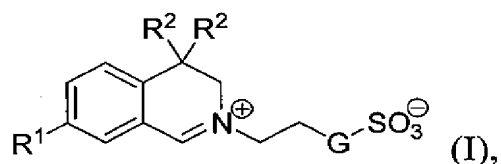
* Entrada 1 e 2 são éster mono-[2-(3,4-diidro-isoquinolin-2-il)-1-((1,1-di-metiletóxi)metil)etílico] de ácido sulfúrico, sal interno e éster de mono-[2-(3,4-diidro-isoquinolin-2-il)-1-(2-etil-hexiloximetil)-etílico] de ácido sulfúrico, sal interno, respectivamente, que não são abrangidos pelas fórmulas 1 e 2 dos Requerentes.

** R¹ é H para as entradas 3 a 5.

- Enquanto as formas de realização particulares da presente invenção foram ilustradas e descritas, deve ser óbvio para aqueles habilitados na técnica que várias outras mudanças e modificações podem ser feitas divergindo do espírito e escopo da invenção. Portanto, é pretendido abranger, nas reivindicações anexas, todas as tais mudanças e modificações que estão dentro do escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I) ou (II)



em que R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados de

R^1 = H, alquila C_1 - C_{20} , cicloalquila C_1 - C_{20} , arila C_1 - C_{20} ou aralquila C_1 - C_{20} ,

R^2 = alquila C_1 - C_{20} , cicloalquila C_1 - C_{20} , arila C_1 - C_{20} ou aralquila C_1 - C_{20} e G = -O-, - CH_2O -, - CH_2 -, -(CH_2)₂-, -(CH_2)₃-, -(CH_2)₄-, -(CH_2)₅-, -(CH_2)₆-, -(CH_2)₇-, -(CH_2)₈-.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados de

R^1 = H, alquila C_1 - C_{12} , cicloalquila C_1 - C_{12} , arila C_1 - C_{12} ou aralquila C_1 - C_{12} ,

R^2 = alquila C_1 - C_{12} , cicloalquila C_1 - C_{12} , arila C_1 - C_{12} ou aralquila C_1 - C_{12} e

G = -O-, - CH_2O -, -(CH_2)₂-, - CH_2 -, -(CH_2)₃-, -(CH_2)₄-, -(CH_2)₅-.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

R^1 , R^2 e G independentemente um do outro são selecionados

de

$R^1 = H$, alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_1-C_6 , arila C_1-C_8 ou aralquila C_1-C_8 ,

5 $R^2 =$ alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_1-C_6 , arila C_1-C_8 ou aralquila C_1-C_8 e

$G = -CH_2-$.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que

10 G é selecionado do grupo que consiste de: n-butila, n-pentila, ciclopentila, n-hexila, ciclo-hexila, n-heptila, ciclo-hexilmetila, n-octila, benzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-metilbenzila, 4-etilbenzila, 4-isopropilbenzila e 4-terc-butil-benzila.

15 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que tem um valor de compatibilidade de enzima de 70 ou maior.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que tem um valor de compatibilidade de enzima de 80 ou maior.

7. Processo, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

20 bisalquilação de um cianeto de benzeno,
redução da nitrila obtida na etapa a) para dar uma amina,
amidificação da amina obtida na etapa b),
fechamento de anel do produto obtido na etapa c),
quaternização do produto obtido na etapa d).

25 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que na etapa a) um de alquila ou um cloreto, brometo, iodeto ou tosilato de arila é usado em uma quantidade de 2 a 4 equivalentes com base em cianeto de benzila.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado

pelo fato de que na etapa a) um cloreto de alquila ou cloreto de benzila substituído é usado em quantidade de 2 a 2,5 equivalentes com base em cianeto de benzila.

5 10. Processo de acordo com a reivindicação 7 a 9, caracterizado pelo fato de que a etapa de reação a) acontece na presença de 2 a 4 equivalentes (com base em benzilcianeto) da base.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a base é KOtBu ou KOH/tBuOH.

10 12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 11, caracterizado pelo fato de que o solvente, agente de alquilação e cianeto de benzila são primeiro misturados e a reação é iniciada pela adição da base.

15 13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 12, caracterizado pelo fato de que a etapa b) é realizada usando-se hidrogênio na presença de um catalisador.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 13, caracterizado pelo fato de que a etapa c) é realizada usando-se ácido fórmico e/ou éster de ácido fórmico.

20 15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 14, caracterizado pelo fato de que a etapa d) é realizada usando-se pentóxido de fósforo e um ácido.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o ácido é selecionado do grupo que consiste de ácido poli fosforoso, trifluorometano ácido, ácido fórmico e ácido metano sulfônico.

25 17. Processo de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que a mistura de reação da etapa d) é neutralizada usando-se KOH.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 17, caracterizado pelo fato de que na etapa d) após a neutralização da

amina é oxidada para dar uma imina usando-se hipoclorito de sódio.

5 19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 18, caracterizado pelo fato de que na etapa, o agente de alquilação é usado em uma quantidade de 1 a 1,2 equivalentes com base no produto da etapa d).

20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos em uma das etapas a) a e) um solvente é usado.

10 21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o mesmo solvente é usado em mais do que uma etapa.

22. Processo de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que o solvente é tolueno.

RESUMO

“COMPOSTO, E, PROCESSO”

Esta invenção diz respeito a um processo para produzir compostos, que são úteis como intensificadores alvejantes, bem como aos
5 compostos, que são obteníveis usando-se os ditos processos e a seu uso.