



(12) **SOLICITUD de PATENTE**

- (43) Fecha de publicación: **06/09/2007**  
(22) Fecha de presentación: **29/09/2006**  
(21) Número de solicitud: **PA06011215**

- (71) Solicitante:  
**CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO  
NACIONAL  
Av. Instituto Politecnico Nacional  
2508 07360 Distrito Federal MX**
- (72) Inventor(es):  
**CARLOS CAMACHO CAMACHO  
Av. Instituto Politecnico Nacional 2508 Distrito  
Federal 07360 MX  
ANGELINA FLORES PARRAVICTOR MANUEL  
JIMENEZ PEREZ**
- (74) Representante:  
**LUIS ANTONIO CARRENO SANCHEZ.\*  
Av. Instituto Politecnico Nacional No. 2508,  
Edificio Administrativo, 1º Piso, Subdireccion de  
Vinculacion Tecnologica Distrito Federal 07360 MX**

(54) Título: **PROCEDIMIENTO DE ACETILACION CATALITICA DE AMINAS ALIFATICAS PRIMARIAS Y PIPERIDINA  
CON ACETATO DE ETILO.**

(54) Title: **PROCESS FOR THE CATALYTIC ACETYLATION OF PRIMARY ALIPHATIC AMINES AND PIPERIDINE  
WITH ETHYL ACETATE.**

(57) **Resumen**

En la presente invencion se reclama como propio el procedimiento para la acetilacion de aminas alifaticas primarias y piperidina con acetato de etilo, usando como catalizador el compuesto 1:  $\{[Me_2(CH_3COO)Sn]_2O\}_2$ , que es el distanoxano del oxido de dimetilestano(IV) y acido. El procedimiento es aplicable en la industria farmaceutica y quimica en general y tiene como ventaja, el llevarse a cabo en condiciones suaves y ausencia de acidos o bases.

(57) **Abstract**

The present invention refers to a process for the acetylation of primary aliphatic amines and piperidine with ethyl acetate using as a catalyst the following compound 1:  $\{[Me_2(CH_3COO)Sn]_2O\}_2$ , which represents the distanoxane of tin dimethyl oxide (IV) and acid. The process is applied to the pharmaceutical and chemical industry, and it is characterised in that it may be carried out in soft conditions and without acids and bases.

## PROCEDIMIENTO DE ACETILACION CATALITICA DE AMINAS ALIFÁTICAS PRIMARIAS Y PIPERIDINA CON ACETATO DE ETILO

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

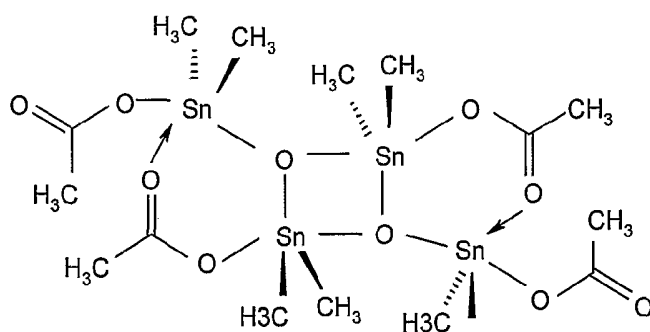
5

La acetilación de aminas tiene numerosas aplicaciones en química orgánica entre otras en la protección de aminas y precursor de diferentes grupos funcionales (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, **1999**) La acetilación de aminas es llevada a cabo principalmente a través de la  
10 reacción con anhídrido acético (A. K. Chakraborti, M. K. Nayak, L. Sharma, *J. Org. Chem.* **67** (**2002**) 1776. *ibid*, 2541. *ibid*, **64** (**1999**) 8027. *ibid*, *Tetrahedron*, **57** (**2001**) 9343). Métodos para la reacción directa de aminas con ésteres para obtener amidas son reportadas usando bases, como son: amido de sodio (E. S. Stern, *Chem Ind.* **1956**, 277; C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. McPhullamy and H. A. Troxell. *J. Am. Chem.*  
15 *Soc.*, **1955**, **77**, 469), hidruro de sodio (B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 321), *n*-butillitio (K. W. Yong, J. G. Cannon y J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1791). Sustancias básicas que no son compatible con grupos sensibles a estas bases. Otros métodos usan reactivos como son amidas de dimetilaluminio (A. Basha, M. Lipton y S. M. Weinreb *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171), organocupratos (L. Lemoucheux, T. Seitz, J.  
20 Rouden y M. C. Lasne, *Organic Letters*, **2004**, **21**, 3703)

Puesto que el uso de ácidos o bases no es adecuado cuando existen grupos funcionales sensibles, el desarrollo de nuevos procedimientos que permitan la preparación de amidas en condiciones neutras, incrementa el potencial sintético de  
25 esta reacción.

Nosotros estamos interesados en nuevos procedimientos sintéticos para la síntesis de amidas usando como catalizadores complejos organoestánicos de estaño (IV). También nosotros estamos interesados en conocer el uso del estaño (IV) como  
30 catalizador por que varios estudios han mostrado la alta reactividad del estaño (IV) en reacciones catalíticas de acetilación de alcoholes, transesterificación, transamidación y

- polimerización. El uso de complejos organoestánicos como catalizadores permite el uso de condiciones neutras. (C. Camacho-Camacho, M. Biesemans, I. Verbruggen R. Willem; *Appl. Organometal. Chem.* **2005**, 19 343-346; G. Deshayes, K. Poelmans. I. Verbruggen, C. Camacho-Camacho, P. Deggée, V. Pinoie; J.C. Martins, M. Piotto, M. Biesemans, R. Willem, P. Dubois. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4552-4561; C. Camacho-Camacho, M. Biesemans, M. V. Poeck . , F .A. G. Mercier, R. Willem, K. Derriet-Jambert, B. Jousseaumont, T. Toupance, U. Schneider, U.Gerigk; . *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2455-2461.)
- 10 Aquí se presenta un procedimiento para la acetilación de aminas alifáticas primarias y piperidina, con acetato de etilo y el compuesto 1 (catalizador). Procedimiento que a diferencia de los antes descritos es llevado en condiciones neutras, lo cual supera el problema de usar condiciones ácidas o básicas.



15 **Compuesto 1**

20

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la fenetilamina acetilada.
- Figura 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la ciclohexilamina acetilada.
- 25 **Figura 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la bencilamina acetilada.
- Figura 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la piperidina acetilada.

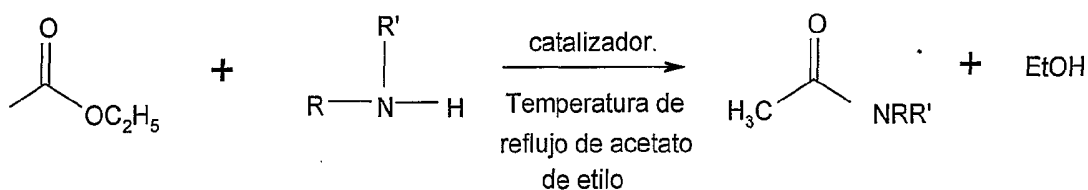
Figura 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la *n*-decilamina acetilada.

Figura 6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la 1-metil-butilamina acetilada.

## 5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los alcoholes, nucleófilos donadores de protones son capaces de reaccionar con diferentes complejos de estaño (IV). A nuestra consideración el uso de complejos de estaño (IV) como catalizador permitiría la reacción de acetilación de aminas de la misma manera que los alcoholes en las reacciones de transesterificación. Esta fue la motivación de la investigación del potencial de la síntesis de amidas por reacción de acetilación directa de aminas con acetato de etilo, en la presencia del catalizador de estaño derivado del óxido de dimetilestano (IV) y ácido acético (Compuesto 1).

15 La reacción catalítica de acetilación es mostrada en el esquema 1



R = alquilo, R' = alquilo, H

catalizador =  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$

20

### Esquema 1

El catalizador es preparado de acuerdo a la reacción mostrada en el esquema 2

25



### Esquema 2

Los resultados son mostrados en la tabla 1

**Tabla 1** Acetilación de aminas catalizada por el compuesto 1

Reacción N°	Amina	tiempo (h)	Amida (% mol) <sup>(a)</sup>	Amina (% mol) <sup>(a)</sup>
1	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	48	100	0
2	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	24	100	0
3	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -NH <sub>2</sub>	48	100	0
4	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -NH <sub>2</sub>	24	72	28
5	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	48	100	0
6	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	24	80	20
7	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>(b)</sup>	24	0	100
8	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -NH <sub>2</sub>	48	100	0
9	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -NH <sub>2</sub>	24	72	28
10	Piperidina	24	71	29
11	n-Pr-CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	48	80	20

- 5 Cantidad de catalizador = 1 mol %, en base a la amina. Temperatura: temperatura de reflujo del acetato de etilo (72-73°C a 585 mmHg) <sup>(a)</sup>. Determinado por <sup>1</sup>H RMN; <sup>(b)</sup> sin catalizador (no hay reacción)

## DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

10

La amina es colocada en un matraz con agitación. Se agrega el acetato de etilo en relación molar que puede ir de 1/1 a 1/50 de amina/acetato de etilo. A la mezcla se

añade el catalizador 1 de fórmula:  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$ . La relación molar catalizador/amina puede ir de 0.5/100 a 10/100. La mezcla de reacción se refluye por un tiempo que puede ir de 1 a 48 horas. A una presión que puede ir de 400 mmHg a 1520 mmHg. Al final del tiempo de reacción el exceso de acetato de etilo es destilado, el residuo es percolado en gel de sílice para obtener la amida pura.

#### Ejemplos prácticos del procedimiento:

Se describen los siguientes ejemplos sin que sean limitativos, solo son una forma de llevar a cabo la invención.

#### Acetilación de fenetilamina:

2 gramos de fenetilamina se añaden en un matraz de 100 ml de fondo redondo provisto de agitación luego se adicionan 10.18 gramos de acetato de etilo y 0.1428 g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluída por 24 o 48 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la fenetilamina acetilada. Al final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el residuo es percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de disolvente que puede ser hexano/acetato de etilo 8/2. Las conversiones determinadas por RMN de  $^1\text{H}$  están dadas en la tabla 1. Espectro en figura 1.

#### Acetilación de ciclohexilamina:

2 gramos de ciclohexilamina se añaden en un matraz de 100 ml de fondo redondo provisto de agitación luego se añaden 12.42 gramos de acetato de etilo y 0.187 g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluída por 24 o 48 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la ciclohexilamina acetilada. Al final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el residuo es percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de tolueno. Las

conversiones determinadas por RMN de  $^1\text{H}$  están dados en la tabla 1. Espectro en Figura 2.

#### Acetilación de bencilamina:

5 2 gramos de bencilamina se añaden en un matraz de 100 ml de fondo redondo provisto de agitación luego se añaden 11.79 gramos de acetato de etilo y 0.16g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluida por 24 o 48 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la bencilamina acetilada. Al final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el residuo es  
10 percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de hexano/cetato de etilo 8/2. Las conversiones determinadas por RMN de  $^1\text{H}$  están dadas en la tabla 1. Espectro en figura 3.

#### Acetilación de piperidina:

15

2 gramos de piperidina se añadieron en un matraz de 100 ml de fondo Redondo provisto de agitación, luego se añaden 14.46 gramos de acetato de etilo y 0.20g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluida por 24 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la piperidina acetilada. Al  
20 final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el residuo es percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de hexano. La conversión determinada por RMN de  $^1\text{H}$  esta dada en la tabla 1. Espectro en figura 4.

#### Acetilación de *n*-decilamina

25

2 gramos de *n*-decilamina se añaden en un matraz de 100 ml de fondo Redondo provisto de agitación luego se añaden 7.83 gramos de acetato de etilo y 0.10 g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluida por 24 o 48 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la *n*-  
30 decilamina acetilada. Al final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el residuo es percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de hexano/cetato de etilo 8/2.

Las conversiones determinadas por RMN de  $^1\text{H}$  estan dadas en la tabla 1. Espectro en Figura 5

#### Acetilación de 1-metil-butilamina

- 5 2 gramos de la 1-metil-butilamina se añaden en un matraz de 100 ml de fondo Redondo provisto de agitación luego se añaden 14.13 gramos de acetato de etilo y 0.198 g, del catalizador, 1 % mol en base a la amina (compuesto 1). La mezcla de reacción es refluida por 48 horas a presión atmosférica (72-73 °C a 585 mmHg) para dar la 1-metil-butilamina acetilada. Al final de la reacción el exceso de acetato de etilo es destilado y el
- 10 residuo es percolado en gel de sílice (6 gramos) y 200 ml de hexano/cetato de etilo 8/2. La conversión determinada por RMN de  $^1\text{H}$  esta dada en la tabla 1. Espectro en Figura 6.

- Todos los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron obtenidos en espectrofotómetros:
- 15 Bruker 300 MHz, Jeol Eclipse 400 MHz. Y Jeol 270 MHz. Los desplazamientos químicos son referenciados al  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  para los ejemplos anteriormente dados se anexan a la presente.

- De lo anteriormente descrito podemos concluir, que la acetilación de las aminas alifáticas primarias y piperidina a partir del proceso de la invención es posible y refleja una ventaja
- 20 sobre los procesos de acetilación de amidas en condiciones ácidas o básicas. Los productos obtenidos mediante la invención son los mismos ya conocidos lo cual puede observarse de los espectros de resonancia magnética nuclear, y de su comparación si fuese necesario con los reportados en la literatura, como podría ser en la colección
- 25 SADLER o en ALDRICH. (Charles J. Pouchet; Jacqlyn Behnke. The Aldrich Library of  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  FT NMR Spectra. Ed. Aldrich Chemical Company Inc. 1993). Por lo tanto las amidas obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención pueden ser usadas para los mismos fines que las elaboradas por otros procedimientos reportados. Adicionalmente el procedimiento puede ser usado en procesos de síntesis, donde las
- 30 condiciones ácidas o básicas no permitan la acetilación de aminas alifáticas primarias o piperidina.



Un técnico en la materia sabrá que el proceso es viable para aminas en general y no tan solo las ilustradas ya que se puede ver que los ejemplos presentados tienen diferencias en su estructura a fin de mostrar que el procedimiento es viable de aplicar en forma general en aminas alifáticas primarias. El proceso puede ser aplicado en la industria farmacéutica y en la industria química en general.

10

15

20

25

30

## REIVINDICACIONES

Habiendo descrito el invento, se considera como una novedad el procedimiento para la acetilación catalítica de aminas alifáticas primarias y piperidina con acetato de etilo y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

1) El procedimiento para la acetilación de aminas alifáticas primarias y piperidina usando acetato de etilo y el compuesto 1:  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$  en concentraciones de catalizador desde 0.5 hasta 10% en mol con respecto a la amina. Donde dicho proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

a) La amina es colocada en un matraz provisto de agitación. Se añade el acetato de etilo en relación molar que puede ir de 1/1 a 1/50 de amina/acetato de etilo. A la mezcla se añade el catalizador 1 de fórmula:  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$ , La relación molar catalizador/amina puede ir de 0.5/100 a 10/100.

b) La mezcla de reacción se refluxe por un tiempo que puede ir de 1 a 48 horas. A una presión que puede ir de 400 mmHg a 1520 mmHg.

c) Al final del tiempo de reacción el exceso de acetato de etilo es destilado.

d) El residuo es percolado en gel de sílice para obtener la amida pura.

2) El procedimiento para la acetilación de aminas alifáticas primarias y piperidina usando el compuesto 1:  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$  de acuerdo a la reivindicación 1 donde las temperaturas se prefieren en el rango de 55°C hasta 120°C. y presiones desde 400 mmHg. y hasta 1520 mmHg.

**RESUMEN**

En la presente invención se reclama como propio el procedimiento para la acetilación de aminas alifáticas primarias y piperidina con acetato de etilo, usando como catalizador el  
5 compuesto 1:  $\{[\text{Me}_2(\text{CH}_3\text{COO})\text{Sn}]_2\text{O}\}_2$ , que es el distanoxano derivado del óxido de dimetilestano(IV) y ácido acético. El procedimiento es aplicable en la industria farmacéutica y química en general y tiene como ventaja, el llevarse a cabo en condiciones suaves y ausencia de ácidos o bases.

10

15

20

25

30

Figura 1

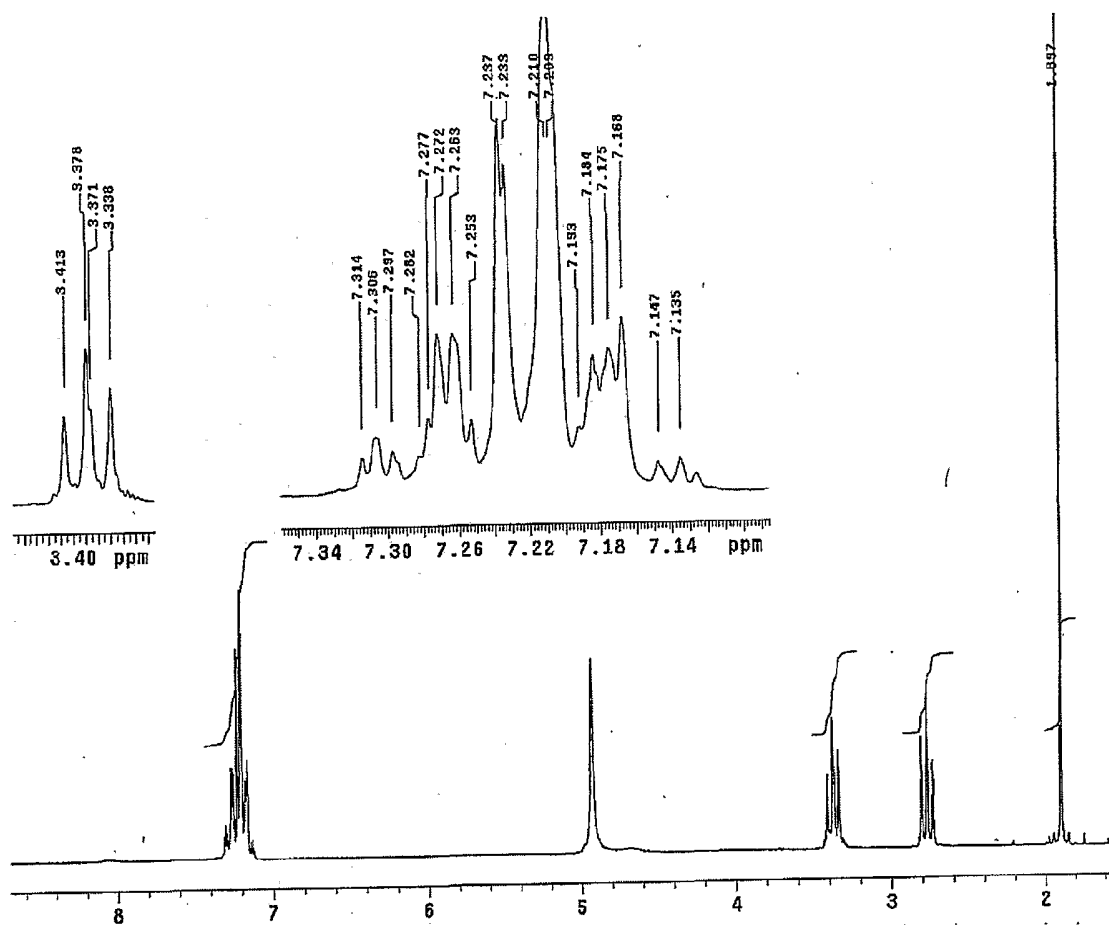


Figura 2

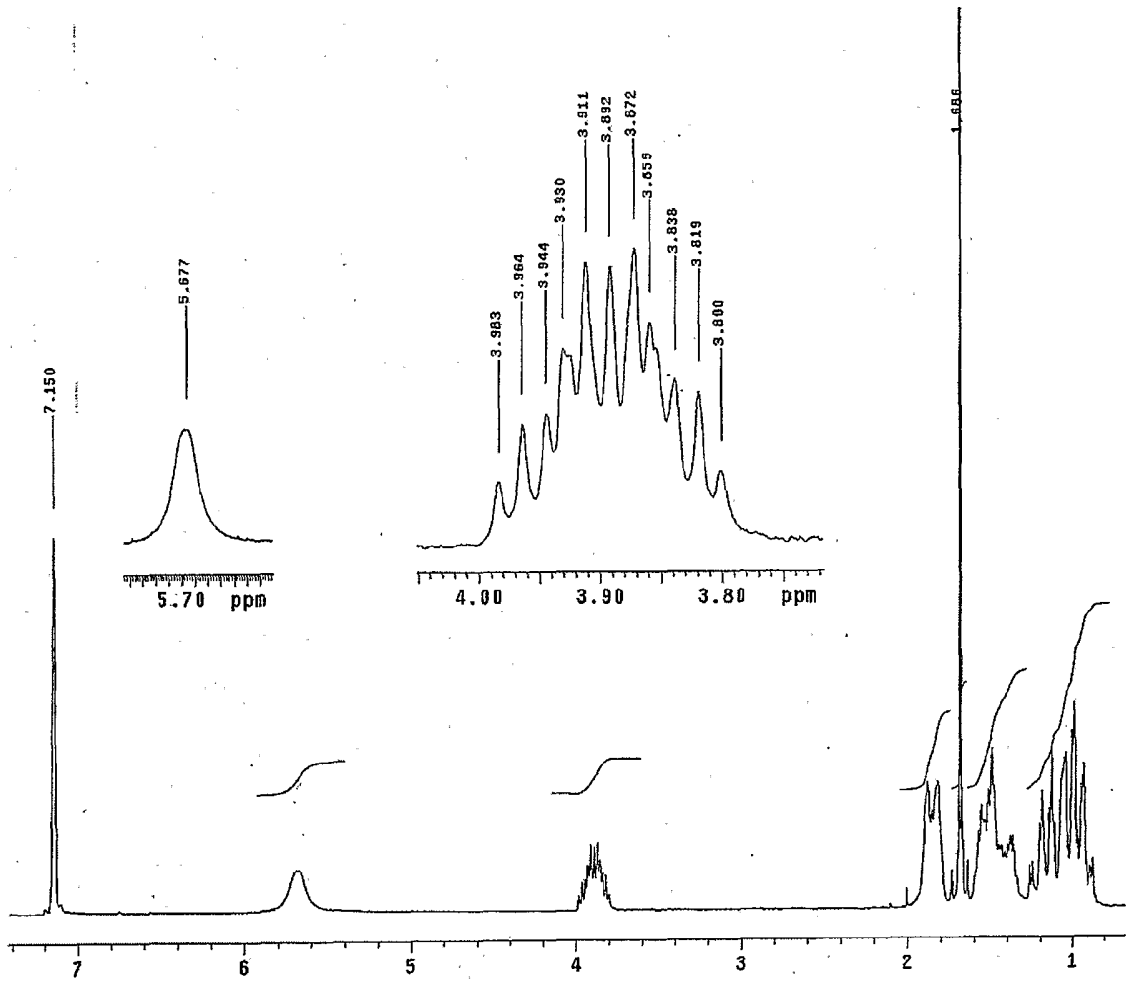


Figura 3

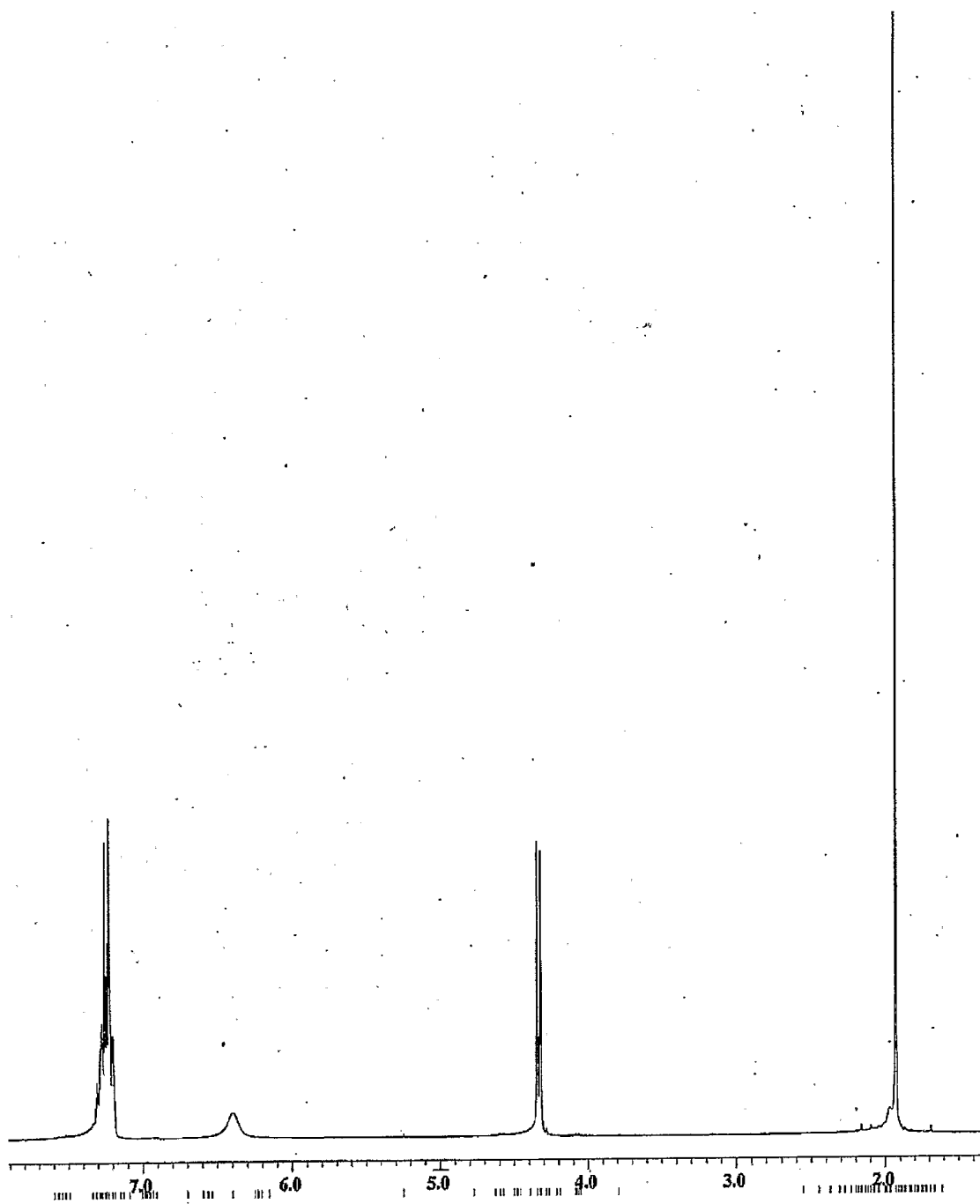


Figura 4

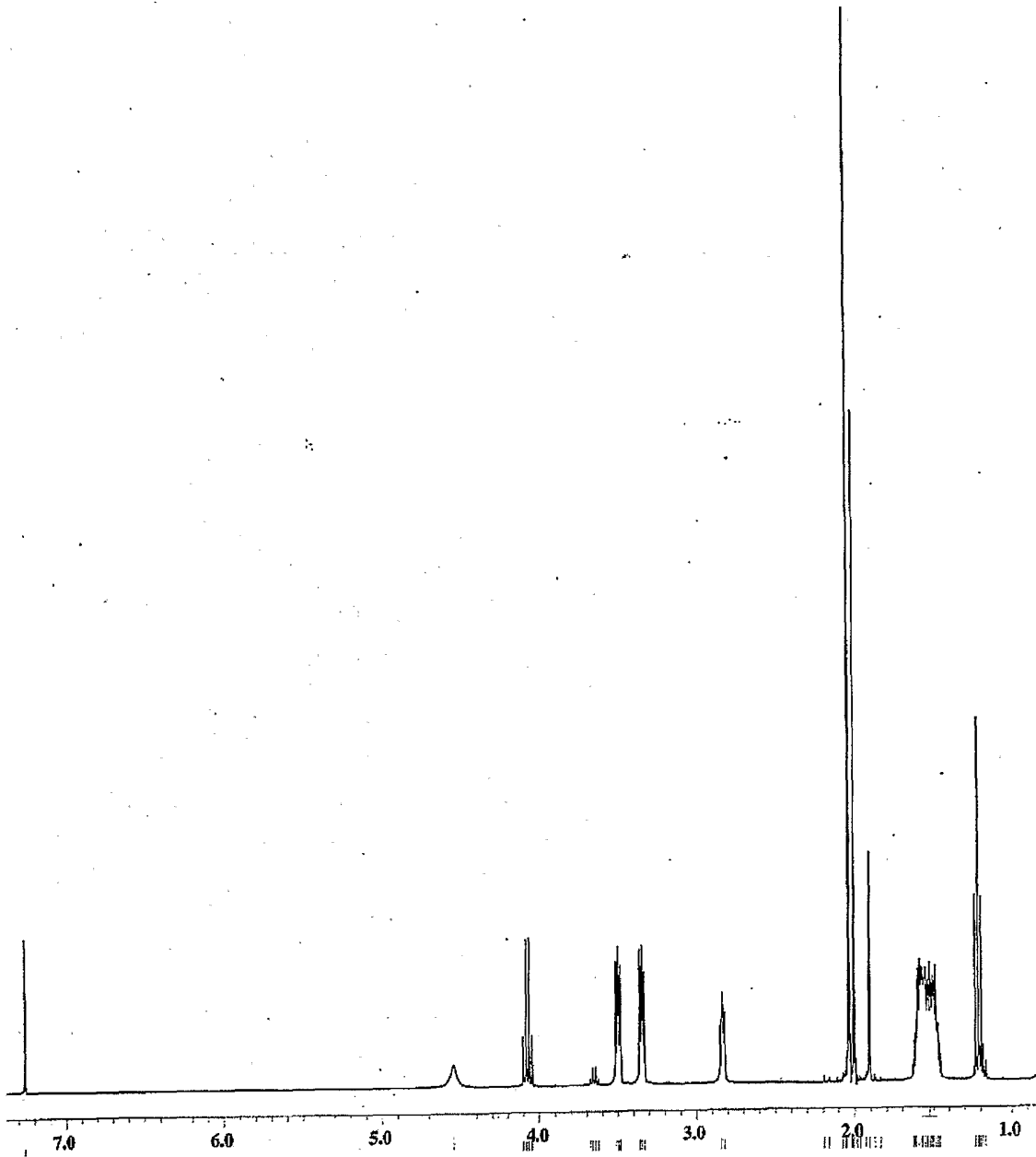


Figura 5

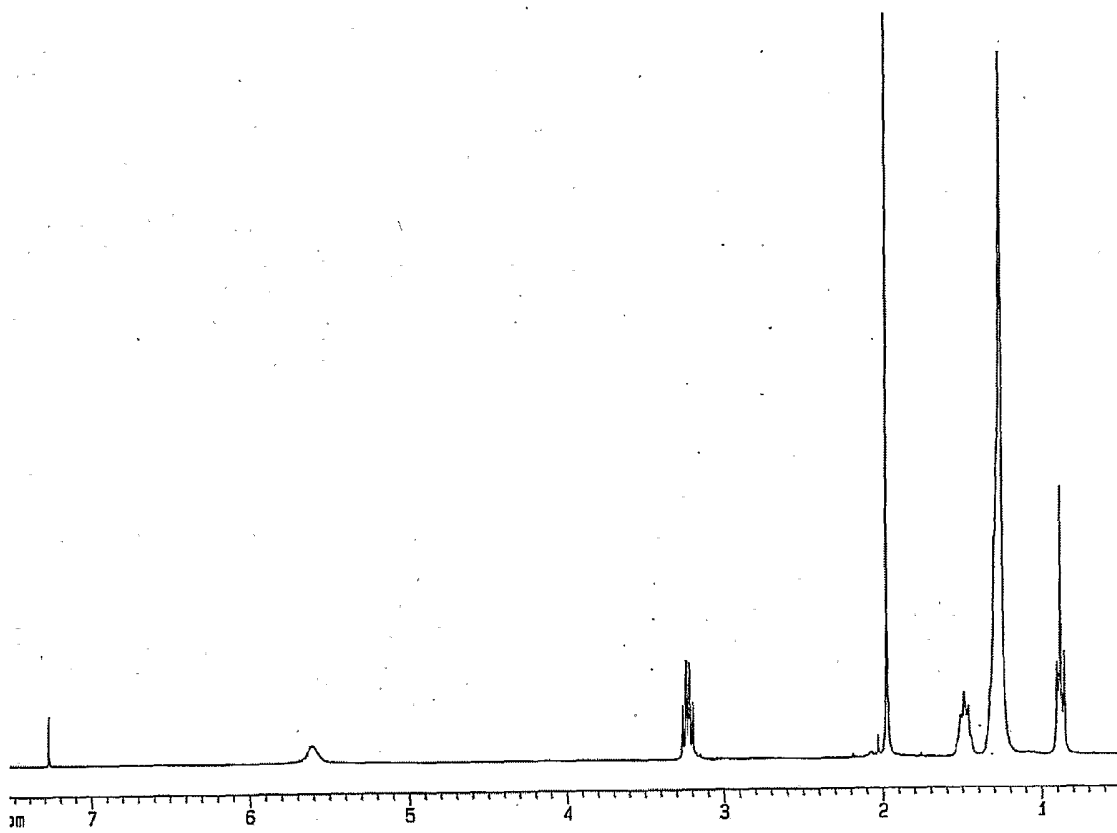




Figura 6

