



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 358**

51 Int. Cl.:
C07C 209/74 (2006.01)
C07C 211/45 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730676 .8**
96 Fecha de presentación : **28.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1508564**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

54 Título: **Método para la producción de 2-bencilanilina.**

30 Prioridad: **30.05.2002 PCT/JP02/05298**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **DAI NIPPON PRINTING Co., Ltd.**
1-1 Ichigayakaga-cho 1-chome
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8001, JP

72 Inventor/es: **Ikeda, Shin y**
Takahashi, Yasuhiro

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 367 358 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Método para la producción de 2-bencilanilina

Campo de la invención

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un nuevo método de preparación de 2-bencilanilina que es un importante compuesto intermedio para productos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

10 **[0002]** La 2-bencilanilina es un compuesto importante como material intermedio para productos farmacéuticos. Uno de los métodos conocidos de preparación de este compuesto consiste en reducir 2-aminobenzofenona con sodio metálico o hidrazina (J. Chem. Soc., 292, 1948; Chem. Ver., 96, 765, 1963). Sin embargo, la 2-aminobenzofenona de partida empleada para lo mismo es difícil de obtener y, además, el coste de la 2-aminobenzofenona es relativamente elevado. Por tanto, ha existido una demanda para el desarrollo de un método de preparación menos costoso para uso industrial.

15 **[0003]** Se conoce otro método que aplica la reacción de Friedel-Crafts a hidrocloreto de cloruro de 2-aminobencilo y benceno mediante el uso de cloruro de aluminio (Chem. Ber., 61, 2276, 1928). Otro método conocido consiste en reducir o-nitrodifenilmetano obtenido por la reacción de Friedel-Crafts empleando cloruro de 2-nitrobencilo y benceno con cloruro de aluminio (J. Am. Chem. Soc., 53, 1428, 1931). Sin embargo, el benceno es un material carcinógeno y su problema de seguridad sigue sin resolver a escala de producción industrial.

20 **[0004]** La US 5773677 proporciona un procedimiento para la hidrogenolisis de enlaces C-O y C=O en sustancias orgánicas mediante reacción con hidrógeno en presencia de un sistema catalítico que contiene al menos un metal de los Grupos VIII y/o IB sobre un soporte consistente en al menos un ácido sólido con un índice de actividad ácida de al menos 90%.

Resumen de la invención

[0005] Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método nuevo e industrialmente ventajoso para la producción de 2-bencilanilina.

25 **[0006]** Para solucionar los problemas antes mencionados, los presentes inventores han dedicado un esfuerzo grande y han encontrado un método para llevar a cabo de manera simultánea la deshalogenación y la hidrogenación de un grupo carbonilo bajo condiciones reductivas empleando un catalizador de hidrogenación e hidrógeno. El método utiliza 2-amino-5-halobenzofenona como material de partida que es menos costosa y fácilmente obtenible.

30 **[0007]** En general, en la reacción de deshalogenación por reducción catalítica, se emplean condiciones básicas para promover la reacción. En la hidrogenación de un enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, en el caso de benzofenona, la reacción es inhibida en la fase de benzhidrol bajo condiciones básicas. Deben emplearse condiciones ácidas con el fin de promover la reacción y reducir benzhidrol a metileno. Como resultado, normalmente, la deshalogenación y la hidrogenación de un enlace carbono-oxígeno debe efectuarse en dos etapas: bajo condiciones básicas y bajo condiciones ácidas.

35 **[0008]** Los presentes inventores han comprobado que la reducción catalítica a metileno por hidrogenación de un enlace carbono-oxígeno y deshalogenación procede en un momento, partiendo de 2-amino-5-halobenzofenona bajo condiciones básicas, en donde la reducción catalítica (hidrogenación) a metileno normalmente no puede esperarse, o bajo condiciones neutras (lo cual indica las condiciones sin la adición intencionada de un ácido para la hidrogenación de un enlace carbono-oxígeno). Es sorprendente que estas dos reacciones diferentes ocurran de manera simultánea bajo una condición de reducción a partir de 2-amino-5-halobenzofenona empleando un catalizador de paladio o de paladio/carbón con hidrógeno y la 2-bencilanilina se obtiene en un alto rendimiento en una reacción efectuada en un solo recipiente.

40 **[0009]** En el método de preparación de la presente invención, aunque coexisten la 2-aminobenzofenona como un producto deshalogenado, 2-amino-5-halobenzhidrol obtenido por reducción de un grupo carbonilo, 2-aminobenzhidrol obtenido en otra etapa avanzada de reducción y 2-amino-5-halobenzofenona como un compuesto intermedio de la reacción, todos estos compuestos se reducen completamente a 2-bencilanilina y está última se obtiene en un alto rendimiento.

[0010] De manera más específica, el método de acuerdo con la presente invención proporciona:

(1) Un método de preparación de 2-bencilanilina, en donde se hace reaccionar 2-amino-5-halobenzofenona bajo condiciones reductivas empleando un catalizador de hidrogenación e hidrógeno.

5 (2) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (1) antes mencionado, en donde, como disolvente para la reacción, se emplea un disolvente orgánico o un disolvente orgánico que contiene agua.

(3) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (1) o (2) antes mencionados, en donde la reacción se efectúa bajo condiciones reductivas empleando un catalizador de paladio.

(4) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (3) antes mencionado, en donde se añade una base.

10 (5) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (3) antes mencionado, en donde se añade además un compuesto anfótero.

(6) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (1) antes mencionado, en donde se utiliza en la reacción un catalizador de paladio-carbón en dimetilformamida.

15 (7) El método de preparación de 2-bencilanilina descrito en el método (6) antes mencionado, en donde se añade una base.

Breve descripción de los dibujos

[0011]

La figura 1 muestra 2-amino-5-halobenzofenona (en donde X representa un átomo de halógeno); y

La figura 2 muestra 2-bencilanilina.

20 Descripción de la modalidad preferida

[0012] La reacción de la presente invención se lleva a cabo añadiendo un agente reductor después de mezclar un material de partida y un disolvente y, si se requiere, mezclando adicionalmente una base o un compuesto anfótero. Para la extracción se utiliza un disolvente orgánico, tras lo cual el extracto se lava con agua y se concentra, para obtener así 2-bencilanilina en bruto. Esta se purifica, si es necesario, por destilación bajo presión reducida (o se purifica por recristalización o por otros métodos adecuados), con lo que se obtiene así 2-bencilanilina pura.

25

[0013] Cuando se emplea un disolvente orgánico, se utiliza un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y N-metilpirrolidona, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y diglima, un disolvente de tipo alcohol tal como etanol y 2-propanol y un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y xileno. También se puede emplear una solución consistente en una mezcla de los mismos. Con preferencia se emplean dimetilformamida, N-metilpirrolidona y tetrahidrofurano debido a su excelente solubilidad para 2-amino-5-halobenzofenona. Entre tales, se emplea más preferentemente dimetilformamida. La cantidad de disolvente a utilizar es de un volumen de 1 a 50 veces, preferentemente un volumen de 2 a 10 veces, más preferentemente un volumen de 5 veces con respecto al peso de 2-amino-5-halobenzofenona. Se puede añadir agua para mejorar la solubilidad de una sal con hidrocioruro generada por la reacción. Su cantidad de uso es de un volumen de 0,1 a 20 veces, con preferencia un volumen de 0,5 a 5 veces y más preferentemente un volumen de 2 veces.

30
35

[0014] Desde el punto de vista de producción industrial, se emplea preferentemente una reacción de hidrogenación como una conducción reductiva debido a que no produce un producto residual. El catalizador usado para la reacción de hidrogenación es con preferencia un catalizador de paladio, más preferentemente un catalizador de paladio/carbón. La cantidad de catalizador a utilizar es de 0,1 a 50% en peso, con preferencia de 0,5 a 10% en peso y más preferentemente de 1 a 7,5% en peso, con respecto al peso de 2-amino-5-halobenzofenona. En el caso de que sea menor de 0,1% la reacción será demasiado lenta. Si es mayor del 10%, el coste será demasiado elevado.

40

[0015] Cuando se emplea un catalizador para hidrogenación, se prefieren condiciones de hidrógeno a presión con el fin de reducir el tiempo de reacción, aunque la reacción tendrá lugar bajo presión atmosférica. La presión de hidrógeno es de 0,1 a 15 MPa, con preferencia de 0,5 a 10 MPa y más preferentemente de 1 a 5 MPa.

45

[0016] Cuando se efectúa la reacción de hidrogenación, la 2-bencilanilina actúa como un agente neutralizante del ácido clorhídrico generado durante la reacción, por lo que la reacción de deshalogenación tendrá lugar sin añadir una base. Dado que la 2-amino-5-halobencilanilina tiende a permanecer al término de la reacción, se puede añadir una base. La base preferida incluye una base inorgánica tal como un hidróxido metálico alcalino y un carbonato metálico alcalino, y una base orgánica tal como un acetato metálico alcalino, trietilamina, N-metilmorfolina y piridina. La base más preferida incluye carbonato potásico y trietilamina. La cantidad de la base a utilizar es de 0,1 a 1,0 equivalente molar con respecto a 2-amino-5-halobenzofenona, con preferencia de 0,3 a 0,9 y más preferentemente de 0,6 a 0,8.

50

[0017] Cuando se emplea más de 1,0 equivalente molar, la basicidad de la solución de reacción incrementará y la reacción de deshalogenación tendrá lugar más rápidamente; sin embargo, incrementará la cantidad que permanece de 2-aminobenzhidrol. Cuando sea necesario eliminar por completo los compuestos intermedios 2-amino-5-halobenzhidrol y 2-amino-5-halobencilanilina, se utilizará 1,0 equivalente molar o más de la base. Después de asegurarse que casi no existe absorción de hidrógeno, se añade un componente ácido, tal como ácido acético, de manera que la solución de reacción sea ácida, y se continúa entonces la hidrogenación. En lugar de la base, se puede emplear un compuesto anfótero. Se prefiere el uso de un aminoácido y un ácido alquilaminosulfónico. Más preferentemente se utiliza alanina y taurina. La cantidad del compuesto anfótero a utilizar será de 1,0 a 10,0 equivalentes molares con respecto a 2-amino-5-halobenzofenona y con preferencia de 1,0 a 3,0 equivalentes molares.

[0018] En el caso de la reacción de hidrogenación, la temperatura de reacción es de 0 a 100° C, con preferencia de 10 a 90° C y más preferentemente de 20 a 60° C. El tiempo de reacción varía de acuerdo con la cantidad del disolvente, catalizador y sustancia básica, presión de hidrógeno y temperatura. Normalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 30 horas y en general de 3 a 6 horas. Por otro lado, además de la citada 2-amino-5-halobencilanilina, tienden a permanecer en la reacción de hidrogenación, bajo condiciones básicas, 2-amino-5-halobenzhidrol y 2-aminobenzhidrol. Por tanto, si se lleva a cabo una reacción de hidrogenación excesiva hasta que los mismos se reduzcan por completo, se hidrogenará el núcleo aromático, resultando ello en un descenso del rendimiento. De este modo, la reacción se termina preferentemente de manera que la cantidad que permanece de dichos compuestos 2-amino-5-halobencilanilina, 2-amino-5-halobenzhidrol o 2-amino-benzhidrol sea de 0,1 a 1,5% aproximadamente.

[0019] El progreso de la reacción se puede medir por cromatografía con alta eficiencia. Las condiciones de medición de la cromatografía líquida son como se indican a continuación:

Columna: Symmetry C18, 4,6 x 150 mm
 Eluyente: Acetonitrilo/solución acuosa de fosfato al 0,3%: 6/4
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.
 Detector: UV 254 nm
 Temperatura del baño termostático: 40° C

EJEMPLOS

[0020] La presente invención se describirá con referencia a ejemplos; sin embargo, la presente invención no queda limitada a los mismos.

EJEMPLO 1

[0021] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona y 188 ml de dimetilformamida a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 5,63 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: 55 ± 5% en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente 1 hora después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 60° C aproximadamente. Además, aproximadamente 1 hora más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 38,8 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 30,1 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 kPa y 170° C) para obtener 26,7 g de bencilanilina.

Rendimiento: 90,1%

Pureza HPLC: 98,7%

MS m/z = 183 (pico de ión molecular)

¹H-NMR (CDC13) σ 3,4-3,6 (ancho, 2H, -NH₂), 3,9 (s, 2H, -CH₂), 6,7-7,3 (m, 9H, aromáticos)

EJEMPLO 2

[0022] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 20,3 g de taurina y 188 ml de dimetilformamida a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 5,63 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: 55 ± 5% en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000

5 a 1.100 rpm. Aproximadamente dos horas después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 50° C aproximadamente. Además, aproximadamente una hora más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 38,8 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 75 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 10 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 30,7 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 27,1 g de bencilanilina.
Rendimiento: 91,2%
Pureza HPLC: 98,7%

[0023] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

15 EJEMPLO 3

[0024] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 15,8 ml de trietilamina y 188 ml de dimetilformamida a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 1,88 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: 55 ± 5% en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente tres horas después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 45° C aproximadamente. Además, aproximadamente cinco horas más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 19,4 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 29,7 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 28,0 g de bencilanilina.
Rendimiento: 94,6%
Pureza HPLC: 98,8%

[0025] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

35 EJEMPLO 4

[0026] Se añadieron 25,0 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 8,2 g de carbonato potásico, 150 ml de dimetilformamida y 50 ml de agua a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 3,75 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: 55 ± 5% en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente doce horas después, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 12 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 130 ml de tolueno y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 30 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 21,0 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 16,8 g de bencilanilina.
Rendimiento: 85,1%
Pureza HPLC: 98,4%

[0027] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5

[0028] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 12,3 g de carbonato potásico, 113 ml de dimetilformamida y 75 ml de agua a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un

termómetro, y se añadieron luego 5,63 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: $55 \pm 5\%$ en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente siete horas después, se confirmó que se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se añadieron 14 ml de ácido acético para continuar la reacción durante cinco horas. Cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 38,8 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 28,7 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 24,1 g de bencilanilina.

Rendimiento: 81,4%

Pureza HPLC: 98,5%

[0029] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6

[0030] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 15,8 ml de trietilamina y 188 ml de N-metilpirrolidona a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 1,88 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: $55 \pm 5\%$ en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente tres horas después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 45° C aproximadamente. Además, aproximadamente dos horas más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de N-metilpirrolidona. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 19,4 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 32,1 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 27,5 g de bencilanilina.

Rendimiento: 92,9%

Pureza HPLC: 98,5%

[0031] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 7

[0032] Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 15,8 ml de trietilamina y 188 ml de tetrahidrofurano a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 1,88 g de 10% paladio/carbón (tipo M) (tipo húmedo, agua: $55 \pm 5\%$ en peso) de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente dos horas después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 45° C aproximadamente. Además, aproximadamente una hora más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de tetrahidrofurano. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 19,4 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 29,5 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 27,8 g de bencilanilina.

Rendimiento: 93,9%

Pureza HPLC: 98,8%

[0033] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 8

5 **[0034]** Se añadieron 37,5 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 15,8 ml de trietilamina y 188 ml de dimetilformamida a un autoclave de 500 ml (de Hastelloy Inc.) equipado con un agitador y un termómetro, y se añadieron luego 0,38 g de negro de paladio de Kawaken Fine Chemical Inc. El aire del autoclave fue reemplazado por nitrógeno y luego por hidrógeno. A continuación, se llevó a cabo la reacción a una presión de hidrógeno de 3,0 MPa, una temperatura de reacción de 30 a 35° C y una velocidad de agitación de 1.000 a 1.100 rpm. Aproximadamente 1 hora después, se redujo la velocidad de absorción de hidrógeno y se aplicó calentamiento hasta alcanzarse 60° C aproximadamente. Además, aproximadamente tres horas más tarde, cuando casi no existía ya absorción de hidrógeno, se efectuó un enfriamiento para reducir la temperatura a temperatura ambiente. El contenido fue transferido entonces a un matraz de 500 ml. El catalizador se separó por filtración con un filtro a presión y el catalizador se lavó con 19 ml de dimetilformamida. Al filtrado se añadieron entonces 200 ml de tolueno, 19,4 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 25% y 50 ml de agua y se agitó. A continuación, fue transferido a un embudo de solución separado y se retiró la capa de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua. La solución extraída fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvieron 30,3 g de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se sometió a destilación bajo presión reducida (0,6 KPa y 170° C) para obtener 27,0 g de bencilanilina.

10 Rendimiento: 91,2%
15 Pureza HPLC: 98,9%

[0035] Los espectros de acuerdo con la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear fueron los mismos que los de la 2-bencilanilina obtenida en el ejemplo 1.

20 **[0036]** En los ejemplos 1 a 8, la cantidad de 2-amino-5-halobencilanilina, 2-amino-5-halobenzhidrol y 2-aminobenzhidrol en la solución de reacción al término de la reacción se determinó bajo las condiciones cromatográficas antes mencionadas. Todas esas cantidades se encuentran dentro del intervalo de 0,2 a 1,0%.

Posibilidad de aplicación industrial

25 **[0037]** El método de preparación de la presente invención permite preparar 2-bencilanilina según una reacción en un solo recipiente de reacción sin utilizar sustancias peligrosas y sin aislar los compuestos intermedios de la reacción, consiguiéndose así una reducción sustancial del coste de producción.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de 2-bencilanilina, que comprende la etapa de:
5 hacer reaccionar 2-amino-5-halobenzofenona bajo condiciones reductivas empleando un catalizador de hidrogenación e hidrógeno.
2. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 1, en donde, como disolvente para la reacción, se emplea además un disolvente orgánico o un disolvente orgánico que contiene agua.
3. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 1 o 2, en donde la reacción se efectúa bajo las condiciones reductivas empleando un catalizador de paladio.
- 10 4. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 3, en donde se añade además una base.
5. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 3, en donde se añade además un compuesto anfótero.
6. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 1, en donde en la reacción se utiliza un catalizador de paladio-carbón en dimetilformamida.
- 15 7. Método de preparación de 2-bencilanilina según la reivindicación 6, en donde se añade además una base.

FIG. 1

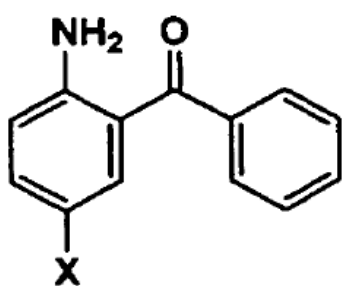


FIG. 2

