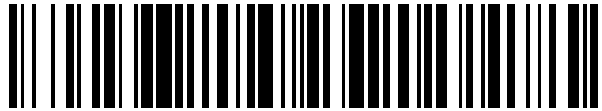


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 452**

51 Int. Cl.:

C07C 209/26 (2006.01)

C07C 211/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/EP2014/054108**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135508**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14707766 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2964607**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas**

30 Prioridad:

06.03.2013 EP 13158020

10.09.2013 EP 13183790

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.11.2018

73 Titular/es:

LANXESS DEUTSCHLAND GMBH (100.0%)

Kennedyplatz 1

50569 Köln, DE

72 Inventor/es:

PETERS, LARS;

SCHULZE TILLING, ANDREAS y

STIRNER, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 688 452 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).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = cloro (cloro-N,N-dimetilbencilamina, Cl-DMBA) mediante aminación reductora. A este respecto, el procedimiento de acuerdo con la invención tiene la ventaja de que se puede llevar a cabo en ausencia de azufre.
- 10 Se sabe que a partir de un aldehído y una amina secundaria se forma en primer lugar un semiaminal (aminación), que con escisión de agua también puede seguir reaccionando con otra molécula de la amina hasta dar el amina.
- 15 Todos los productos de reacción mencionados (semiaminal o amina) se pueden hidrogenar catalíticamente hasta dar las correspondientes aminas. Esta reducción está descrita, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo IV/1c (1980), pág. 127/128, 239/240 y 436. Tales hidrogenaciones catalíticas deben ser posibles también conservando el halógeno. Sin embargo, este resultado está limitado a la utilización de catalizadores de paladio y además se señala que se trabaja ventajosamente con catalizador desactivado y a bajas temperaturas (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo IV/1c (1980), página 240). También con uso de otros catalizadores, tales como platino o níquel Raney debe conservarse el halógeno. Las hidrogenaciones especiales indicadas en los puntos citados, sin embargo, no representan ningún examen sistemático (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo IV/1c (1980), página 436, párrafo 3) y muestran en parte rendimientos bastante moderados, tal como en el caso de la p-clorobencil-metil-cetona, que se puede convertir solo en un 10 % del rendimiento teórico en la amina correspondiente (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo IV/1c (1980), página 436, abajo). En particular en la preparación de aminas muy básicas se debe contar con productos secundarios (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo IV/1c (1980), página 240, párrafo 2).
- 20 Por el documento EP-A-0 355 351 se conoce la hidrogenación catalítica en presencia de azufre en forma de compuestos de azufre orgánicos. Sin embargo, los compuestos de azufre tienen la desventaja de que los mismos se tienen que añadir mediante dosificación de manera exacta, ya que los mismos envenenan el catalizador en caso de una dosificación errónea/sobredosificación. Además, los compuestos de azufre tienen efectos negativos sobre el producto final, en particular sobre la cloro-N,N-dimetilbencilamina, de tal manera que los mismos se tienen que separar de forma compleja.
- 30 Además se conoce por el documento WO 2009/110985 cómo preparar halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = bromo de ciano-borohidruro sódico. Sin embargo, este procedimiento tiene las desventajas de que se liberan cianuros, ya que el ciano-borohidruro sódico se tiene que emplear en un gran exceso y, debido a ello, se produce una alta carga de sal que se tiene que desechar con complejidad. Estos procedimientos no son adecuados a gran escala a causa de la elevada carga de sal y la toxicidad del ciano-borohidruro sódico. Los procedimientos alternativos, tal como se describe en el documento EP-A-0355315, prevén la adición de co-catalizadores sólidos, que tienen la desventaja de que los mismos pueden lixiviarse, con la consecuencia de que los mismos se encuentran en el producto final como productos secundarios indeseados. S. Bhattacharyya, Synthetic Communications, 30(11), 2001-2008 (2000) describe la preparación de aminas terciarias que contienen grupos N,N-dimetilo mediante aminación reductora de compuestos de carbonilo con isopropóxido de titanio (IV) y borohidruro sódico.
- 35 En los procedimientos de acuerdo con el estado de la técnica se usan catalizadores de metal noble caros, se consiguen solo escasos rendimientos, o los aditivos añadidos se tienen que separar con complejidad, lo que con frecuencia hace que estos procedimientos no sean rentables.
- 40 Por tanto, ante el trasfondo del estado de la técnica que se ha mencionado anteriormente existía el objetivo de facilitar un procedimiento particularmente económico, que permitiese la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = Cl, preferentemente orto-cloro-N,N-dimetilbencilamina (o-Cl-DMBA), con altos rendimientos y en ausencia de azufre y compuestos que contienen azufre u otros venenos de catalizador o aditivos que disminuyen la actividad del catalizador.
- 45 Sorprendentemente, se encontró que se pueden evitar las desventajas del estado de la técnica y que se pueden preparar halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = Cl con gran rendimiento y en ausencia de azufre cuando durante la aminación reductora se observa una determinada relación molar de halo-benzaldehído con halógeno = Cl hasta dar dimetilamina.
- 50 Por tanto, es objetivo de la presente invención un procedimiento para la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = Cl, preferentemente o-, m- o p-cloro-N,N-dimetilbencilamina, de forma muy particularmente preferente o-cloro-N,N-dimetilbencilamina mediante aminación reductora de halobenzaldehído con halógeno = cloro con dimetilamina en presencia de un catalizador, seleccionado del grupo paladio, platino, rutenio, níquel o cobalto o catalizadores que contienen Ni y/o que contienen Co, preferentemente un catalizador que contiene Ni y/o que contiene Co, llevándose a cabo la reacción en presencia de ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, preferentemente ácido acético, y ascendiendo la relación molar de halo-benzaldehído con halógeno = Cl
- 60
- 65

a dimetilamina a 1:2-5. A este respecto, el halógeno puede estar en posición o (= orto), m (= meta) o p (= para), preferentemente en posición o.

5 En el caso de los halobenzaldehídos empleados se trata de compuestos disponibles en el mercado, que están disponibles comercialmente por ejemplo con el nombre 2-clorobenzaldehído en Merck Millipore GmbH o 3-cloro- o 4-clorobenzaldehído en Alfa Aesar GmbH & Co KG.

10 En el caso de la dimetilamina empleada se trata de un compuesto disponible en el mercado, que está disponible comercialmente con el nombre dimetilamina en forma anhidra 2,8 (al 99,8 %) en GHC Gerling, Holz und Co. Handels GmbH.

15 Como catalizadores se emplean de acuerdo con la invención paladio, platino, rutenio así como níquel y/o cobalto. Se prefieren catalizadores de Ni y/o Co, generados mediante la lixiviación de aleaciones de Ni o Co, Ni o Co sobre soportes, en forma de catalizadores de esqueleto, esponja de Ni(Co) elemental, como óxido de Ni, óxido de Co, níquel Raney, cobalto Raney. Son soportes por ejemplo SiO₂, Al₂O₃, piedra pómez, carbón y otros soportes conocidos por el experto en la materia. A este respecto se prefieren en particular catalizadores, tales como catalizadores de Ni o Co, generados mediante la lixiviación de aleaciones de Ni o Co, que se emplean como componente de la aleación, entre otras, aleación de níquel, cobalto, níquel-hierro, níquel-cobalto o níquel-hierro-cobalto en forma anhidra o incluso humedecida con agua o humedecida con disolvente. Los catalizadores que contienen Ni y Co también se pueden emplear de forma conjunta.

25 En una forma de realización preferente de la invención se lleva a cabo el procedimiento en ausencia de cocatalizadores, seleccionados del grupo de los óxidos de metal u óxidos mixtos de metal, zeolitas, sales de metal o de amonio de ácidos minerales o ácidos orgánicos, intercambiadores iónicos ácidos o mezclas de los mismos.

Por catalizador de esqueleto se entiende aquellos catalizadores que se han producido mediante la lixiviación con bases fuertes, preferentemente con solución de hidróxido sódico concentrado. La estructura porosa producida por ello se denomina también estructura de esqueleto.

30 El catalizador se emplea a este respecto preferentemente en una cantidad del 0,1-25 % en peso, preferentemente del 1,5-12,5 % en peso con respecto al sustrato que se va a hidrogenar.

35 De forma particularmente preferente se emplean catalizadores de esqueleto que contienen Ni. En el caso de los catalizadores se trata de catalizadores disponibles en el mercado, tal como se preparan por ejemplo en la empresa H. C. Starck GmbH.

A este respecto, la reacción se puede realizar en presencia o incluso en ausencia de disolventes, prefiriéndose la ausencia de disolventes.

40 Como disolventes se pueden emplear alcoholes, preferentemente metanol, etanol, isopropanol, butanol, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, preferentemente tolueno, xileno, ciclohexano, isooctano y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano o *terc*-butiléster de metilo, ésteres tales como acetato de etilo y finalmente el propio producto de reacción, siempre que sea líquido a la temperatura de reacción. Un contenido de agua (por ejemplo de hasta el 20 % en peso) no es perjudicial, en particular cuando el medio de reacción es miscible con agua.

45 La hidrogenación se lleva a cabo preferentemente a 50-150 °C y una presión de H₂ de 10-220 bares.

50 En el caso del hidrógeno empleado para la hidrogenación se trata preferentemente de hidrógeno disponible en el mercado.

55 En general se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención de tal manera que se disponen la dimetilamina y el halobenzaldehído, el ácido, dado el caso el disolvente y el catalizador en un autoclave de hidrogenación y se mezcla, después de cerrar el reactor, el aire con gas inerte, preferentemente argón y nitrógeno y, a continuación, se desplaza el gas inerte con hidrógeno. Con hidrógeno se ajusta a continuación la presión deseada. En una forma de realización preferente de la invención se sigue agitando hasta que la presión del hidrógeno suministrado posteriormente permanezca constante. Después de finalizar la reacción (absorción de hidrógeno) en primer lugar se descomprime el recipiente de reacción, preferentemente se refrigera a temperatura ambiente y se vacía; el catalizador se elimina mediante filtración y se puede volver a usar sin tratamiento.

60 El procedimiento se puede llevar a cabo de forma tanto discontinua como continua, preferentemente en un reactor de lecho fijo.

65 En una forma de realización preferente se añade, como ácido, ácido acético en la aminación reductora. A este respecto se trata de ácido acético disponible en el mercado en un intervalo de concentración del 0,1 al 10 %, que está disponible por ejemplo en la empresa Merck Millipore. En una forma de realización preferente de la invención, el contenido en ácido acético asciende preferentemente a del 0,5 - 5 % en peso, de forma particularmente preferente a

del 0,5 - 4 % en peso.

En otra forma de realización preferente de la invención se lleva a cabo el procedimiento en ausencia de azufre.

- 5 En el marco de la invención, todas las definiciones de restos, parámetros y explicaciones que se han indicado anteriormente e indicados a continuación, generales o mencionados en intervalos preferentes, se pueden combinar entre sí, es decir, también entre los respectivos intervalos e intervalos preferentes de forma discrecional.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin tener a este respecto un efecto limitante.

10

Ejemplos

- 15 En un autoclave VA de 0,7 l se dispusieron conjuntamente 150 g (1,06 mol) de o-clorobenzaldehído, 3 g (0,05 mol) de ácido acético glacial y 6 g de catalizador de níquel (un catalizador de la empresa HC Starck GmbH). El autoclave se cerró, a temperatura ambiente se aplicaron a presión 213,6 g (4,74 mol) de dimetilamina. Con hidrógeno se ajustó a continuación una presión de 50 bares y se calentó a 100 °C. Después de alcanzar la temperatura objetivo se aumentó la presión interna con hidrógeno a 200 bares y se mantuvo la misma. En cuanto la presión del hidrógeno suministrado posteriormente fue constante, se siguió agitando durante 30 min a 100 °C. Después de finalizar la recogida de hidrógeno y enfriamiento a temperatura ambiente, se retiró la mezcla de reacción (294,5 g de producto en bruto, sin tratamiento) y se separaron las partes sólidas de catalizador y productos secundarios mediante filtración. El producto se analizó mediante cromatografía de gases y se determinó basándose en esto el rendimiento.
- 20

Ensayo	Disolvente	I/C	Parámetro	Relación molar o-Cl-benzaldehído : dimetilamina	Rendimiento de o-Cl-N,N- dimetil- bencilamina
1	sin	C	50 bares, 150 °C,	1 : 1,5	0,7
2	sin	I	50 bares, 150 °C	1 : 4,5	55,5
3	sin	C	150 bares, 150 °C	1 : 1,5	50,7
4	sin	I	150 bares, 150 °C	1 : 4,5	73,3
5	sin	C	50 bares, 90 °C	1 : 1,5	78,1
6	sin	I	50 bares, 90 °C	1 : 4,5	81,9
7	sin	C	150 bares, 90 °C	1 : 1,5	81,1
8	sin	I	150 bares, 90 °C	1 : 4,5	90,6
9	sin	I	100 bares, 120 °C	1 : 3	85,5

C = comparación, I = de acuerdo con la invención

- 25 Por los ejemplos se puede ver claramente que con una relación molar de o-clorobenzaldehído a dimetilamina de 1 : 2-5 se consiguen rendimientos claramente mejores.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de halo-N,N-dimetilbencilaminas con halógeno = cloro mediante aminación reductora de halobenzaldehído con halógeno = cloro con dimetilamina en presencia de un catalizador, seleccionado del grupo de paladio, platino, rutenio, níquel o cobalto o catalizadores que contienen Ni y/o que contienen Co, **caracterizado por que** la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos seleccionados del grupo de ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico a una presión de H₂ de 10 a 220 bares a una temperatura de 50 a 150 °C, haciéndose reaccionar el halobenzaldehído con dimetilamina en una relación molar de 1:2-5.
- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se lleva a cabo en ausencia de cocatalizadores seleccionados del grupo de los óxidos de metal o los óxidos mixtos de metal, zeolitas, sales de metal o de amonio de ácidos minerales o ácidos orgánicos, intercambiadores iónicos ácidos o mezclas de los mismos.
- 15 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** como catalizadores se usan catalizadores de Ni o de Co, generados mediante la lixiviación de Ni o aleaciones de Co, Ni o Co sobre soportes seleccionados del grupo de SiO₂, Al₂O₃, piedra pómez, carbón en forma de catalizadores de esqueleto, esponja de Ni(Co) elemental, como óxido de Ni, óxido de Co, níquel Raney, cobalto Raney.
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el catalizador se emplea en cantidades del 0,1-25 % en peso, preferentemente del 1,5-12,5 % en peso con respecto al sustrato que se va a hidrogenar.
- 25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el ácido, preferentemente ácido acético, se emplea en el intervalo del 0,1-10 % en peso, preferentemente del 0,1-5 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,5 - 4 % en peso.
- 30 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se lleva a cabo sin disolvente.
- 35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se lleva a cabo en presencia de al menos un disolvente, seleccionado del grupo de metanol, etanol, isopropanol, butanol, tolueno, xileno, ciclohexano, isooctano, tetrahidrofurano, dioxano o *terc*-butiléster de metilo o acetato de etilo.
8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** se lleva a cabo en ausencia de azufre.